

Modificaciones del tono vasomotor en la angina de pecho crónica estable inducidas por la terapéutica. Un estudio clínico ergométrico

S. E. MAS*, R. D. LA GRECA, H. MIRABELLI, C. PASSINATO, G. SENI, E. FERREIROS

Servicio de Cardiología, Hospital B. Churruca, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 10/85. Aceptado: 12/85

Dirección para separatas: Uspallata 3400, (1437) Buenos Aires, Argentina

De un universo constituido por 29 pacientes anginosos estables grados 1 y 2, todos con pruebas ergométricas graduadas positivas por angor y $ST >$ de 2 mm, se seleccionaron dos grupos de acuerdo a si el doble producto para lograr un ST de 1 mm (DPST1) se modificaba más de un 18% al administrar bloqueantes cálcicos. Ambos grupos quedaron constituidos por 10 pacientes: el Grupo A con DPST1 variable (tono vasomotor presente) y el Grupo B, con DPST1 fijo (tono vasomotor ausente). A todos los pacientes se les administró durante 15 días verapamil (VP) 360 mg en tres tomas, interrumpidos por una etapa placebo de la misma duración, al final de la cual se administró propranolol (PR) 240 mg en tres tomas diarias durante el mismo lapso. A todos se les efectuó un interrogatorio dirigido a fin de detectar umbral variable clínico en la APCE, y sólo en el Grupo B se detectaron pacientes con interrogatorio negativo (30%). Clínicamente ambos grupos se comportaron de manera diferente: en el Grupo A el verapamil fue mucho más eficaz que el propranolol: 6 pacientes en grado 2 pasaron a ser asintomáticos, 2 pacientes en grado 2 pasaron a grado 1, 2 pacientes en grado 1 quedaron asintomáticos. En cambio, con propranolol, 5 pacientes en grado 2 quedaron igual, 2 pacientes en grado 2 pasaron a grado 1, 1 paciente en grado 2 quedó asintomático, 1 paciente en grado 1 quedó asintomático, y un paciente en grado 1 no modificó su clase funcional. La eficacia de ambas drogas en el Grupo B fue similar. Con VP: 4 pacientes en grado 2 quedaron asintomáticos, 2 pacientes en grado 2 pasaron a grado 1, 1 paciente en grado 2 quedó igual, y 3 pacientes en grado 1 quedaron asintomáticos. Con PE: 4 pacientes en grado 2 quedaron asintomáticos, 1 paciente en grado 2 pasó a grado 1, 2 pacientes en grado 2 quedaron igual, y 3 pacientes en grado

1 quedaron asintomáticos. El comportamiento ergométrico también fue diferente en ambos grupos: en el Grupo A el DPST1 con VP se elevó de 20.113 a 30.719 ($p < 0,001$), y en el Grupo B no tuvo variantes, de 20.718 a 10.520 (el propranolol disminuyó esta variante en ambos grupos). En los pacientes con tono vasomotor presente el propranolol no aumentó la tolerancia al ejercicio en forma significativa (645 a 735 kgm; p : NS); en cambio, en el Grupo B aumentó la tolerancia a la carga en forma significativa (615 a 765 kgm; $p < 0,003$). El VP mejora el infradesnivel del segmento ST a máxima carga en ambos grupos, pero netamente más en el Grupo A. Conclusión: en los pacientes con tono vasomotor presente, el PR es ineficaz clínica y ergométricamente, siendo superado netamente por el calcioantagonista. En el Grupo B el resultado terapéutico es similar con ambas drogas.

Trabajos anteriores demostraron la existencia de un tono vasomotor variable en el territorio coronario implicado en la determinación del umbral de isquemia en pacientes anginosos crónicos con lesiones coronarias fijas.^{1,2}

En un estudio previo logramos diferenciar clínica y ergométricamente dos grupos de pacientes anginosos crónicos: uno con tono vasomotor presente, sobre lesiones coronarias orgánicas, que incluía el 50% de la población estudiada, y otro que parecía tener sólo lesión coronaria fija.³

Es conocido que el propranolol, por su efecto bloqueante de los receptores adrenérgicos beta, produce una liberación del tono alfa, cuyo resultado es una vasoconstricción en el territorio coronario. Esto se expresa ergométricamente por una disminución del doble producto en el cual comien-

zan los signos y síntomas de isquemia.^{4,5}

Nuestro objetivo en este trabajo fue comparar la respuesta al tratamiento con propranolol de los dos grupos descriptos en nuestro trabajo anterior, con la hipótesis de que la presencia o no de tono vasomotor modificaría el resultado terapéutico.

MATERIAL Y METODO

De un universo constituido por 20 pacientes ambulatorios varones, con un promedio de edad de 60,4 años (rango de 71 a 44), todos tenían diagnóstico primario de angina de pecho grados 1 y 2, y

una prueba ergométrica positiva por angor +++/4 a infradesnivel del segmento ST = de 2 mm medido a 0,08 segundos del punto J.

Fueron divididos, por su respuesta ergométrica al tratamiento con un bloqueante cálcico, verapamil, en dos grupos: los que elevaban más de un 18% el doble producto para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm (DPST1 o umbral de isquemia ergométrico), al que llamamos Grupo A o con tono vasomotor presente (Tabla 2) y otro grupo que no modificaba esta variable con tratamiento anticálcico, al que denominamos Grupo B (Tabla 1) o con tono vasomotor ausente.

Tabla 1
Grupo B (tono vasomotor ausente)

Caso No	Edad (años)	Peso (kg)	DP1A	DP1B	DP1C	DPA	DPB	DPC	STA	STB	STC	KG1A	KG1B	KG1C	Síntomas
1	63	75	17.160	16.120	17.000	23.700	24.840	20.900	3,00	2,00	2,50	150	450	450	G2/G2/G0
2	64	83	17.600	14.280	13.500	20.000	18.750	14.000	2,00	2,00	2,00	300	600	450	G1/G0/G0
3	68	90	27.600	25.200	14.450	37.500	25.200	14.300	2,00	0,00	1,00	900	1.050	900	G2/G0/G0
4	64	72	22.500	19.900	14.227	23.200	22.800	11.900	3,00	2,00	2,00	450	600	450	G2/G0/G0
5	60	75	25.300	24.000	19.000	32.400	24.000	20.000	2,00	0,00	1,00	750	750	750	G2/G0/G0
6	60	75	15.675	17.850	16.150	22.800	29.400	18.900	2,00	1,00	2,50	150	450	300	G2/G0/G1
7	63	101	24.000	26.600	21.800	27.600	26.600	21.800	2,00	0,00	1,00	600	750	900	G1/G0/G0
8	70	82	16.850	18.000	14.800	18.750	21.600	18.000	2,50	1,00	1,50	300	300	300	G2/G1/G2
9	58	95	15.000	16.250	12.000	19.600	21.750	18.000	2,00	1,00	1,50	600	1.050	750	G1/G0/G0
10	54	82	25.500	27.000	14.850	28.900	27.000	14.850	2,00	0,00	3,00	600	750	600	G2/G1/G2

Abreviaturas: DP1A: Doble producto para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm con placebo. DP1B: Doble producto para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm con verapamil. DP1C: Doble producto para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm con propranolol. DPA: Doble producto a máxima carga con placebo. DPB: Doble producto a máxima carga con verapamil. DPC: Doble producto a máxima carga con propranolol. STA: Infradesnivel del segmento ST a máxima carga con placebo. STB: Infradesnivel del segmento ST a máxima carga con verapamil. STC: Infradesnivel del segmento ST a máxima carga con propranolol. KG1A: Carga necesaria para alcanzar un infradesnivel del segmento ST de 1 mm expresada en kilogrametros con placebo. KG1B: Carga necesaria para alcanzar un infradesnivel del segmento ST de 1 mm expresada en kilogrametros con verapamil. KG1C: Carga necesaria para alcanzar un infradesnivel del segmento ST de 1 mm expresada en kilogrametros con propranolol. Síntomas: Expresa la capacidad funcional en grados para placebo, verapamil, propranolol, en ese orden (G0 = asintomático).

Tabla 2
Grupo A (tono vasomotor presente)

Caso No	Edad (años)	Peso (kg)	DP1A	DP1B	DP1C	DPA	DPB	DPC	STA	STB	STC	KG1A	KG1B	KG1C	Síntomas
1	45	85	24.800	30.450	22.000	32.000	30.400	22.000	3,00	1,00	0,00	300	600	900	G1/G0/G0
2	44	75	24.000	28.400	21.080	32.000	28.400	24.000	2,00	0,00	2,00	450	1.050	600	G2/G0/G1
3	52	72	18.000	36.450	15.000	26.600	38.400	25.000	2,50	1,00	1,50	600	900	900	G2/G0/G2
4	70	85	21.250	33.800	11.700	30.400	33.800	21.000	3,50	1,00	2,00	450	900	300	G2/G0/G1
5	60	82	20.900	30.000	17.480	31.800	35.100	19.600	2,00	0,00	1,00	450	450	450	G2/G2/G0
6	46	70	18.200	36.480	15.000	26.600	38.400	25.200	2,50	1,00	1,50	600	900	900	G2/G0/G2
7	70	80	19.950	26.260	19.550	24.000	26.220	16.200	2,00	0,00	0,00	300	600	300	G2/G1/G2
8	71	75	17.280	26.040	14.227	33.000	26.400	11.900	3,00	0,01	1,00	450	750	750	G2/G0/G0
9	68	84	19.950	26.220	19.550	24.000	26.220	16.200	2,00	0,00	0,00	300	600	300	G2/G2/G2
10	58	75	16.800	33.000	15.300	22.500	33.000	17.000	2,00	0,00	1,00	450	750	450	G1/G0/G1

Abreviaturas: iguales que en la Tabla 1.

Criterios de exclusión

- Bradicardia sinusal menor de 55 lpm.
- Valvulopatías.
- Insuficiencia cardíaca sintomática.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg.
- Síndrome de WPW y bloqueos de rama.

Plan de estudio

Antes de ser evaluados ergométricamente, a los pacientes se les realizó un cuidadoso estudio clínico a los fines de establecer las características de su angina de pecho.⁶

Durante un período de 20 días, de preadmisión y lavado, se retiró toda medicación administrada previamente y se valoró clínicamente a los pacientes. Posteriormente se efectuó una prueba ergométrica de confirmación diagnóstica y admisión al protocolo.

A partir de este momento se comenzó con la administración de 360 mg de verapamil en tres tomas diarias, durante 15 días, por el método de simple ciego. Pasado ese lapso, se efectuó una prueba ergométrica evaluativa.

Luego comenzó la etapa placebo, de igual duración, al final de la cual se realizó otra prueba ergométrica graduada evaluativa.

Administramos posteriormente durante el mismo lapso, con el método simple ciego, 240 mg de propranolol en tres tomas, efectuándose una nueva prueba evaluativa al final de esta etapa.

La prueba con placebo se tomó como base de comparación de datos para valorar el comportamiento ergométrico de ambos grupos.

Las pruebas ergométricas graduadas, tanto diagnósticas como evaluativas, fueron realizadas según la sistemática publicada por el Comité de Ergometría de la Sociedad Argentina de Cardiología.⁷

Se controló la presión arterial previa al ejercicio, y se efectuaron trazados electrocardiográficos en tres derivaciones: EV5, D2 modificada y ortogonal Z.

Estos mismos controles se repitieron al final de cada etapa sin carga, y cada minuto en las etapas de esfuerzo, siguiendo un protocolo escaleriforme con pausas.

El punto final de la prueba fue el angor +++/4, el infradesnivel del segmento ST de 4 mm, o el agotamiento muscular.

Se prestó especial consideración a los controles tomados durante la aparición del infradesnivel del segmento ST de 1 mm, pues esta modificación electrocardiográfica es tomada comúnmente como el umbral de isquemia ergométrico.⁸

Ambos grupos fueron sometidos separadamente

a estudios estadísticos, y se comparó el efecto de las dos drogas, sobre las siguientes variables:

1. Resultados clínicos.
2. Doble producto para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm.
3. Carga para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm.
4. Presión arterial y frecuencia cardíaca.
5. Infradesnivel del segmento ST a la máxima carga.
6. Carga máxima expresada en kilogrametros.
7. Capacidad de ejercicio medida en Mets.
8. Tiempo de recuperación del ST.
9. Comportamiento paradójico de la presión arterial.
10. Interrogatorio dirigido con el fin de detectar un umbral variable en la angina de pecho estable.

Trabajo estadístico

Se utilizó una microcomputadora T1 99/4R para ordenamiento y análisis estadístico de datos.

En la diferenciación de poblaciones se empleó el test de Student con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

1. Comportamiento clínico

En el Grupo A, constituido por 10 pacientes, había 2 con capacidad funcional grado 1 (G1) y 8 con capacidad funcional grado 2 (G2). Al ser tratados con verapamil, los 2 pacientes en G1 quedaron asintomáticos; de los 8 pacientes en G2, 6 quedaron asintomáticos y 2 pasaron a G1.

Como puede apreciarse, 8 pacientes quedaron asintomáticos y los 2 restantes cambiaron de clase funcional.

El propranolol, en este mismo grupo, fue mucho menos eficaz: de los 2 pacientes en G1, 1 quedó asintomático y el otro no cambió de clase funcional; de los 8 pacientes en G2, 5 no cambiaron de clase funcional, 2 pasaron a G1 y uno quedó asintomático.

Los otros 10 pacientes que constituían el Grupo B tenían capacidad funcional G1 (3 pacientes) y G2 (7 pacientes).

El verapamil produjo los siguientes resultados: los 3 pacientes en G1 quedaron asintomáticos; de los 7 pacientes en G2, 4 quedaron asintomáticos, 2 pasaron a G1 y uno permaneció igual.

El propranolol dejó asintomáticos a los 3 pacientes en G1, de los 7 en G2 4 quedaron asintomáticos, uno pasó a G1 y dos no cambiaron de clase funcional.

En el Grupo B el verapamil cambió la clase fun-

cional de 9 pacientes y el propranolol en 8 de ellos.

El resultado terapéutico fue diferente en ambos grupos: en el Grupo A el propranolol no cambió la clase funcional en 6 pacientes sobre 10; en cambio, el verapamil mejoró a todos los pacientes. En el Grupo B ambas drogas mostraron idéntica eficacia clínica.

El propranolol es claramente inefectivo en los pacientes que presentan doble producto variable para obtener un infradesnivel del ST de 1 mm en ergometrías con y sin bloqueante cálcico (Grupo A) (Fig. 1).

2. Comportamiento del doble producto

El doble producto, inicial, para obtener un infradesnivel de 1 mm, y final, comparado en ambos grupos, es similar en su respuesta al placebo y al propranolol.

Sólo la respuesta al verapamil diferencia a los grupos en forma significativa: al comparar el doble producto para obtener un infradesnivel de 1 mm, observamos que es de 20.520 en el Grupo B, y de 30.710 en el Grupo A, con una $p < 0,001$ (Fig. 2).

El doble producto final con verapamil también

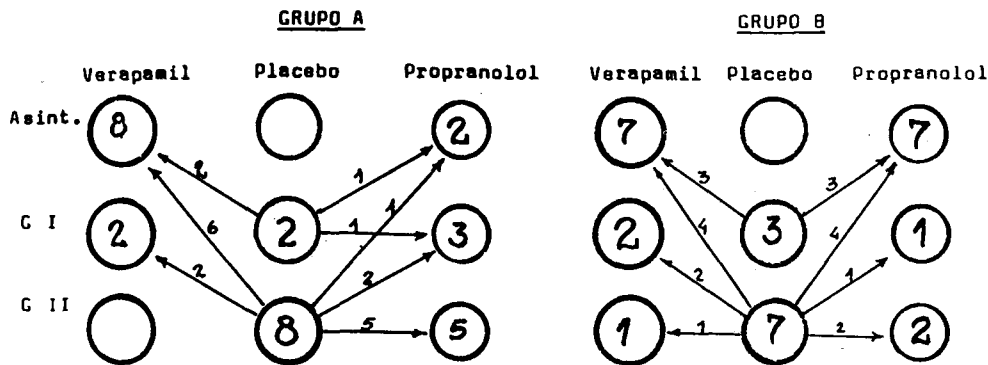


Fig. 1. Comportamiento clínico.

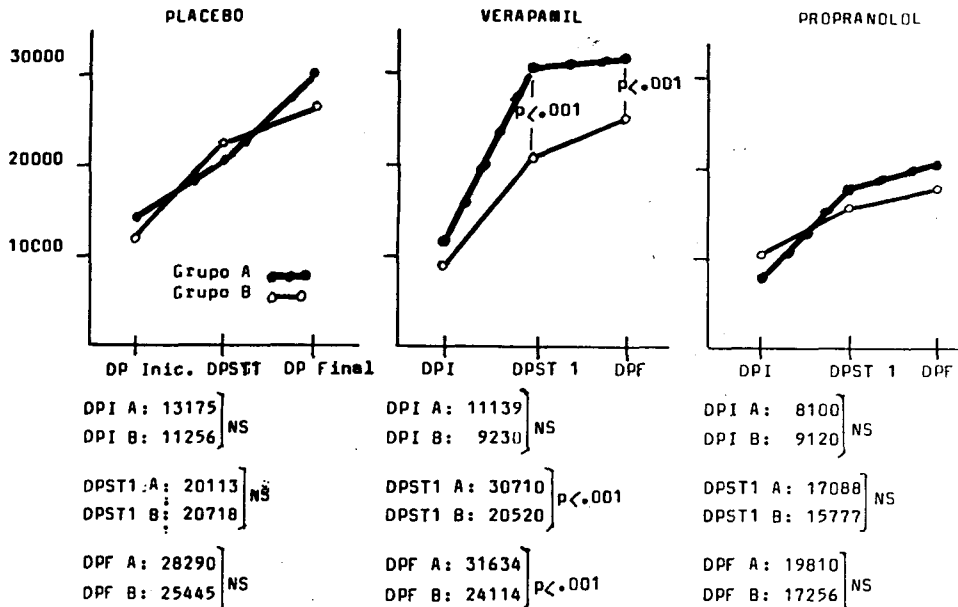


Fig. 2. Modificaciones del doble producto.

es significativamente diferente en ambos grupos (24.114 en el Grupo B y 31.634 en el Grupo A; $p < 0,001$).

Modificaciones del doble producto en cada grupo

Grupo A: en este grupo el verapamil aumentó el doble producto para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm, en forma significativa, de 20.113 a 30.710 ($p < 0,001$).

En cambio el propranolol disminuyó esta variable, también significativamente, de 20.113 a 17.088 ($p < 0,005$).

Grupo B: en este grupo el verapamil no modificó el doble producto para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm (DPST1), de 20.718 a 20.520, mientras que el propranolol lo disminuyó significativamente, de 20.718 a 15.777 ($p < 0,007$; Fig. 3).

En ambos grupos el propranolol disminuyó el umbral de isquemia ergométrico (DPST1) en forma significativa, lo que sugiere una disminución del flujo coronario.

El calcioantagonista aumenta el umbral ergométrico de isquemia (DPST1) sólo en determinados pacientes, que nosotros reunimos en el Grupo A, en el cual sugerimos que existe un tono vasomotor susceptible de ser abolido por el calcioantagonista.

En cambio en el resto de los pacientes, el 50%, el verapamil no cambia el umbral de isquemia ergométrico; a éstos los agrupamos en el denomi-

nado Grupo B, y postulamos que no existe en ellos tono vasomotor susceptible de ser resuelto.

3. Modificaciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca

Ninguna de las dos drogas produjo modificaciones de la presión arterial en el Grupo A; en cambio, en el Grupo B el verapamil produjo un significativo efecto hipotensor sistólico y diastólico en reposo (155/95 a 130/76 con una $p < 0,05$ para la presión arterial sistólica y $p < 0,01$ para la diastólica). En este grupo el propranolol no modificó las cifras tensionales.

El propranolol disminuyó la frecuencia cardíaca en forma significativa en reposo (de 85 a 60 lpm en el Grupo A; de 84 a 60 lpm en el Grupo B) y en ejercicio (de 143 a 113 lpm en el Grupo A; de 138 a 102 en el Grupo B, en todos los casos con una $p < 0,01$).

Por el contrario, el verapamil mostró un efecto bradicardizante en reposo, sin afectar la frecuencia cardíaca en ejercicio, en el Grupo B (de 84 a 71 lpm; $p < 0,01$), y no tuvo acción sobre la frecuencia cardíaca en reposo y en ejercicio en el Grupo A.

En consecuencia el propranolol disminuyó significativamente el doble producto inicial (de 13.175 a 8.100 en el Grupo A; de 11.256 a 9.120 en el Grupo B) y final (de 28.290 a 19.810 en el Grupo A; de 25.445 a 17.265 en el Grupo B), en

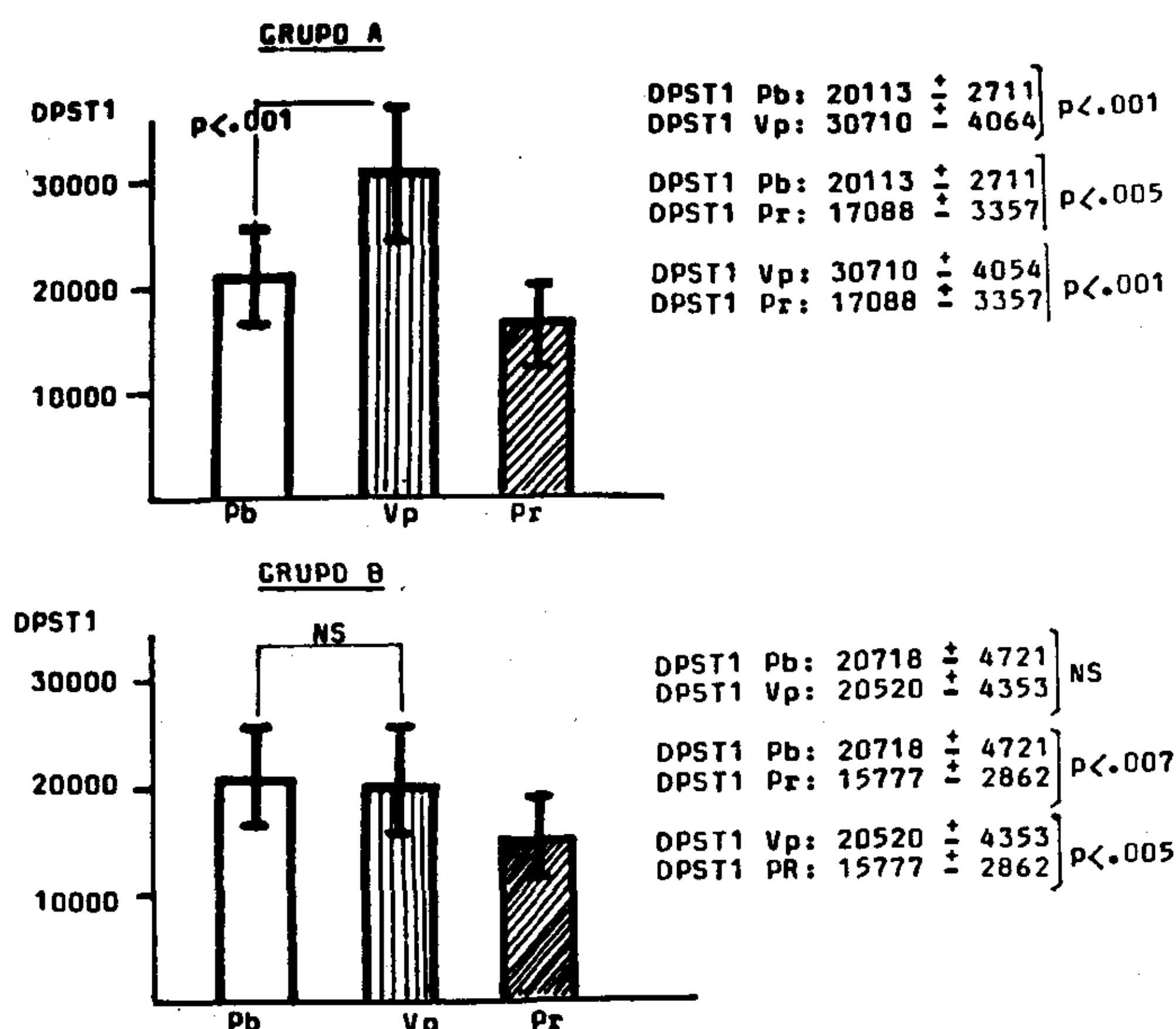


Fig. 3. Doble producto para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm.

ambos grupos. El mismo efecto se observa cuando se comparan cargas iguales, tomando como carga de comparación la carga final de la prueba de menor rendimiento (de 28.026 a 17.590 en el Grupo A; de 24.119 a 15.532 en el Grupo B; $p < 0,001$).

El verapamil disminuyó el doble producto inicial (de 11.256 a 9.230 con una $p < 0,05$), y a cargas iguales (de 24.197 a 19.762 con una $p < 0,006$) sólo en el Grupo B, no afectó estos parámetros en forma significativa en el Grupo A y no modificó el doble producto final en ninguno de los dos grupos (Fig. 4).

4. Modificaciones en la carga expresada en kilográmetros para obtener un infradesnivel del segmento ST de 1 mm

El verapamil aumenta la carga para obtener un infradesnivel del ST de 1 mm en ambos grupos significativamente. En el Grupo A el aumento fue de 435 a 750 kgm y en el B de 480 a 675 kgm ($p < 0,002$ en los dos casos).

El propranolol no aumentó la carga para llegar al umbral de isquemia ergométrico (DPST1) en el Grupo A (de 435 a 585 kgm; p : NS), pero sí lo hizo en el Grupo B (de 480 a 585 kgm; $p < 0,02$).

Es de notar el diferente comportamiento del propranolol en el Grupo A, con tono vasomotor presente, en el cual no mejora la carga necesaria para alcanzar el umbral de isquemia, con su efecto en el Grupo B, con tono vasomotor ausente, en el cual sí mejora este parámetro (Fig. 5).

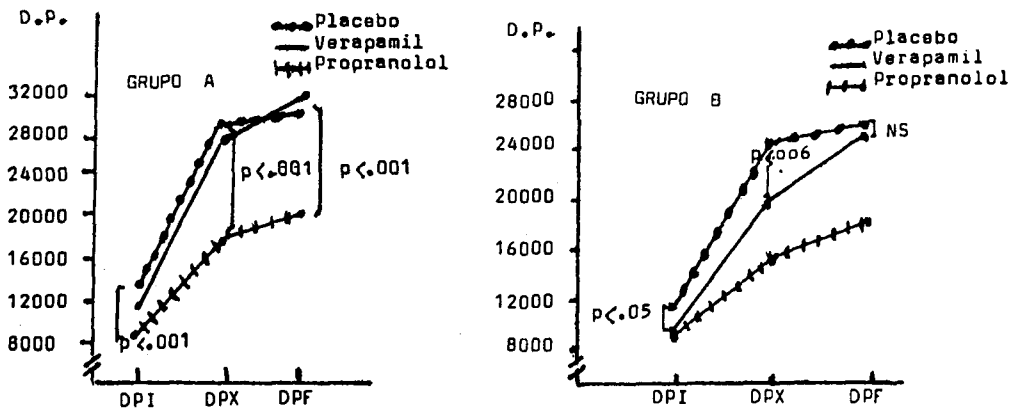


Fig. 4. Doble producto a cargas iguales.

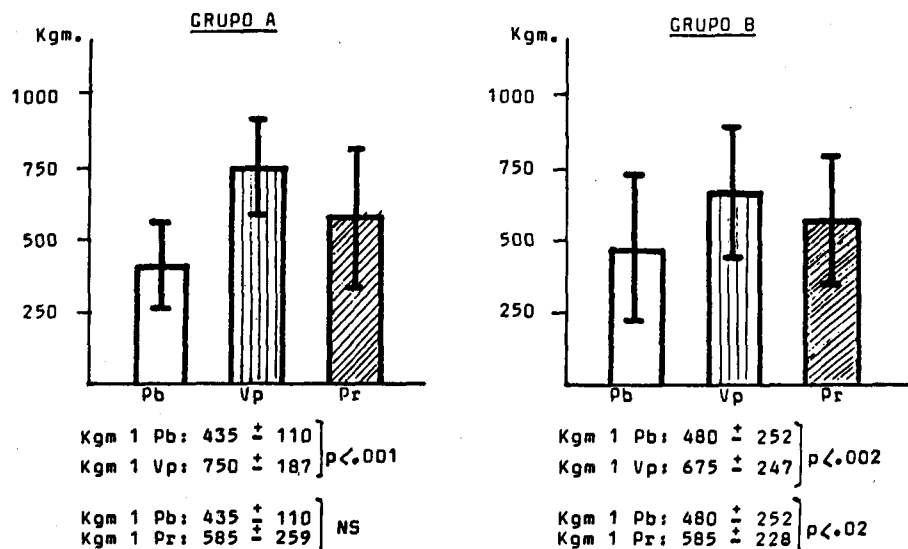


Fig. 5. Carga en kilográmetros para alcanzar un infradesnivel del segmento ST de 1 mm.

5. Comportamiento del infradesnivel del segmento ST a máxima carga

El verapamil disminuyó significativamente el infradesnivel del segmento ST a máxima carga en ambos grupos (de 2,45 a 0,4 mm en el Grupo A; de 2,25 a 0,9 mm en el Grupo B, con una $p < 0,001$ en ambos casos), pero esta disminución fue netamente mayor en el Grupo A (2,05 mm en el Grupo A y 1,35 mm en el Grupo B, con una $p < 0,002$).

En cambio, el propranolol sólo disminuyó significativamente este signo electrocardiográfico de isquemia en el Grupo A (de 2,45 a 1,03 mm, con una $p < 0,04$) (Fig. 6).

6. Carga máxima y capacidad de ejercicio

En el Grupo A el verapamil aumentó la carga máxima alcanzada de 645 a 795 kgm, con una $p < 0,001$). En este grupo el propranolol no pro-

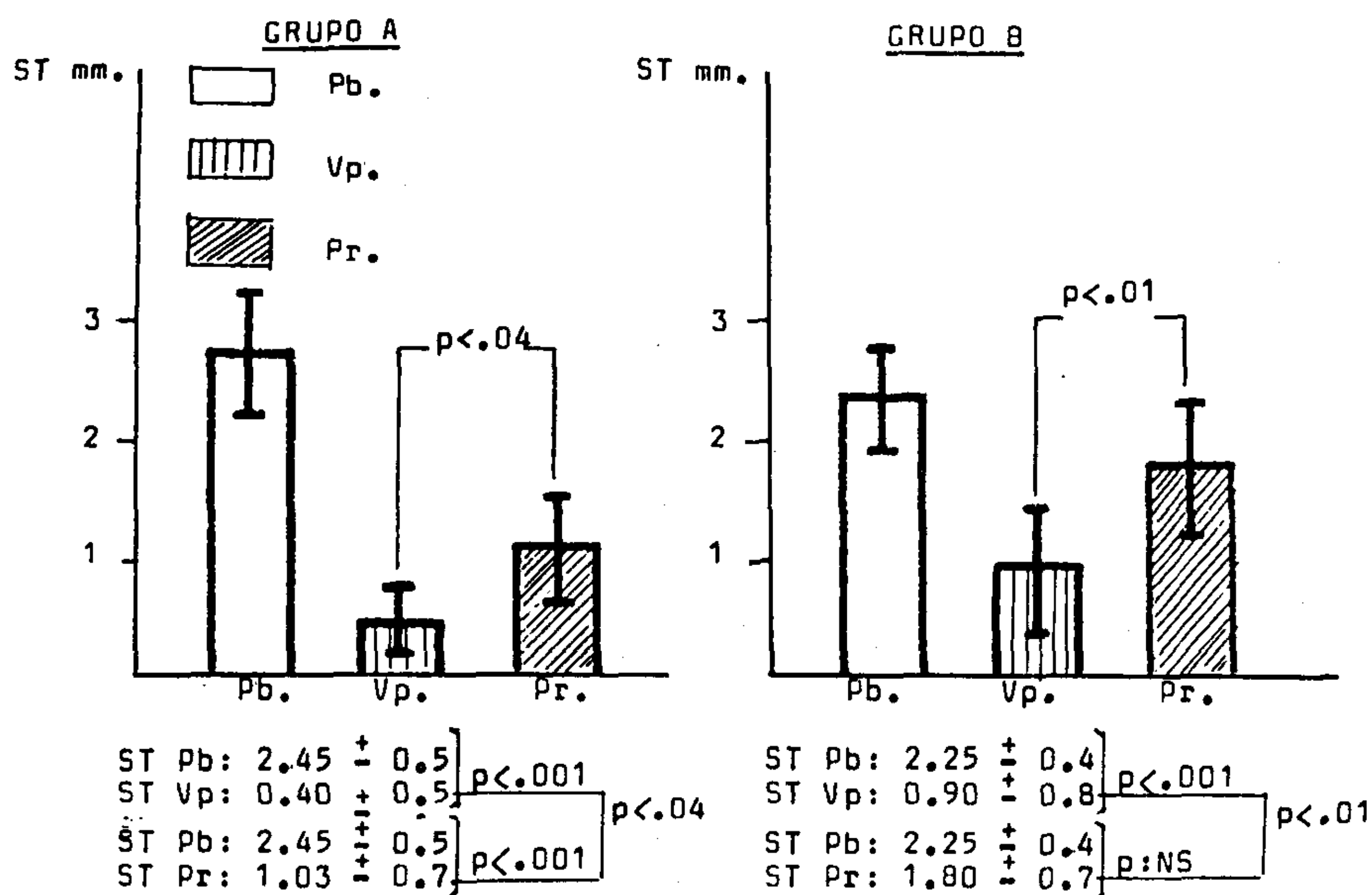


Fig. 6. Infradesnivel del segmento ST a máxima carga.

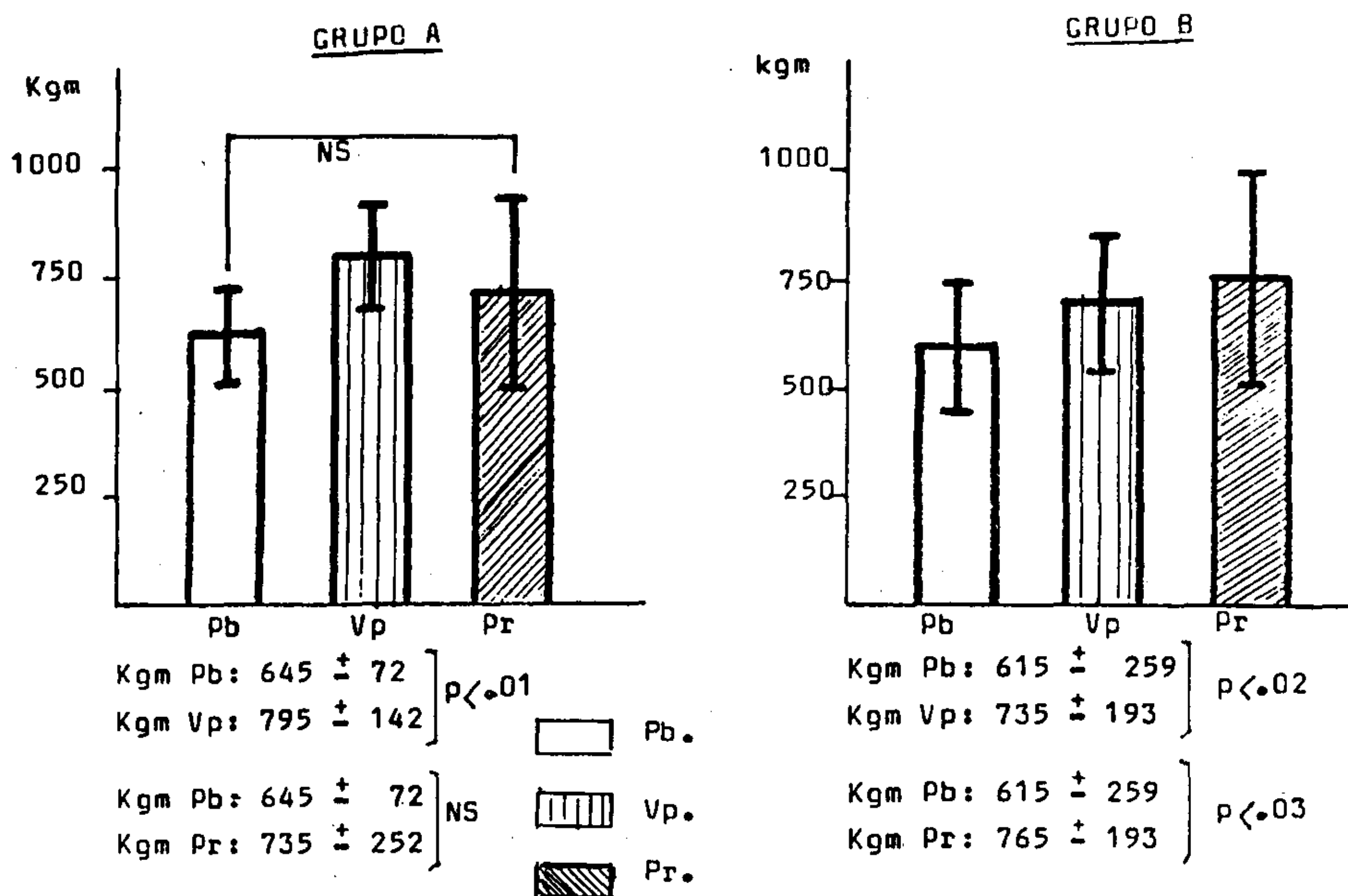


Fig. 7. Carga máxima alcanzada.

dujo cambios significativos en la carga máxima.

En el Grupo B ambas drogas aumentaron la carga máxima, el verapamil de 615 a 735 kgm y el propranolol de 615 a 765 kgm, ambos con una $p < 0,03$ (Fig. 7).

La capacidad de ejercicio expresada en Mets tuvo igual comportamiento. En el Grupo A el verapamil la llevó de 5,8 a 6,9 Mets, con una $p < 0,01$, mientras que el propranolol no la modificó significativamente.

En el Grupo B ambas drogas aumentaron la capacidad de ejercicio, el verapamil de 5,2 a 6 Mets y el propranolol de 5,2 a 6,3 Mets, ambos con una $p < 0,003$.

Es de notar que la ineficacia clínica del propranolol en el Grupo A queda confirmada con los datos ergométricos.

7. Tiempo de recuperación del infradesnivel del segmento ST

En el Grupo A ambas drogas disminuyeron el tiempo de recuperación del segmento ST, el verapamil de 2,9 a 1,1 min y el propranolol de 2,9 a 1,7 min, ambos con una $p < 0,001$.

En el Grupo B sólo el verapamil disminuyó el tiempo de recuperación del segmento ST de 3,2 a 1,2 min, con una $p < 0,01$. El propranolol no modificó el tiempo de recuperación del ST en este grupo.

Es interesante hacer notar que el propranolol no actuó en el Grupo B sobre dos importantes indicadores de isquemia: el infradesnivel máximo del segmento ST y su tiempo de recuperación.

8. Comportamiento paradójal de la presión arterial (CPTA)

En el Grupo A el verapamil eliminó el CPTA en el único paciente que lo presentó en la prueba placebo. El propranolol produjo CPTA en 3 de los 10 pacientes que componían este grupo.

En el Grupo B no hubo CPTA en la prueba con placebo; el verapamil no indujo este comportamiento en ningún paciente; el propranolol produjo CPTA en 2 de ellos.

9. Interrogatorio dirigido

Se efectuó un interrogatorio dirigido en todos los pacientes estudiados a fin de detectar umbral variable clínico en la angina de pecho estable (Tabla 3).

La respuesta afirmativa a tres de las cinco preguntas del cuestionario se utilizó para ubicar a los pacientes dentro del grupo de "umbral variable clínico positivo".

Todos los pacientes del Grupo A tenían interro-

Tabla 3
Interrogatorio dirigido

1. ¿Se detecta en el paciente el fenómeno "angina" de primer esfuerzo, con mejoría posterior del paciente durante el resto del día?	Sí	No
2. ¿Hay variaciones de la capacidad funcional semanales o mensuales evidentes en este paciente?	Sí	No
3. ¿Se detectan episodios de angor de reposo sin causa desencadenante objetivable?	Sí	No
4. ¿Se detectan episodios de angor con causas desencadenantes diferentes al esfuerzo?	Sí	No
5. ¿Hay en este paciente cambios en la capacidad funcional durante el mismo día? Si existe causa, especifique cuál.	Sí	No

gatorio positivo para umbral variable clínico. Es en este grupo donde las drogas calcioantagonistas estarían especialmente indicadas en vista de los resultados clínicos y ergométricos que demostraron su neta superioridad con respecto al propranolol.⁹

En el Grupo B, el 70% de los pacientes también presentaban interrogatorio positivo para umbral variable clínico. Es posible sin embargo que el mecanismo implicado en la variación de la capacidad funcional en estos casos dependa del aumento en el requerimiento de oxígeno miocárdico, para actividades físicas similares (por aumento de la presión arterial o la frecuencia cardíaca), más que de la disminución en el aporte de oxígeno. Esta idea se basa en el hecho de que este grupo presenta un umbral de isquemia ergométrico fijo con tratamiento calcioantagonista.

Los únicos 3 pacientes (el 30%) con interrogatorio negativo para umbral variable clínico pertenecían al Grupo B.

El bloqueante beta en el Grupo B, sin tener en cuenta los resultados del interrogatorio dirigido, tuvo una eficacia clínica y ergométrica similar a la del calcioantagonista.

Es posible que en algunos pacientes seleccionados de este grupo, aquellos con interrogatorio dirigido positivo, la terapéutica betabloqueante sea netamente superior, pero esta afirmación no puede probarse estadísticamente por el pequeño número de pacientes de la muestra.¹⁰

CONCLUSIONES

La presencia de doble producto variable para obtener un infradesnivel del ST de 1 mm con verapamil es un factor que no sólo asegura una mejor respuesta terapéutica al bloqueante cálcico sino que

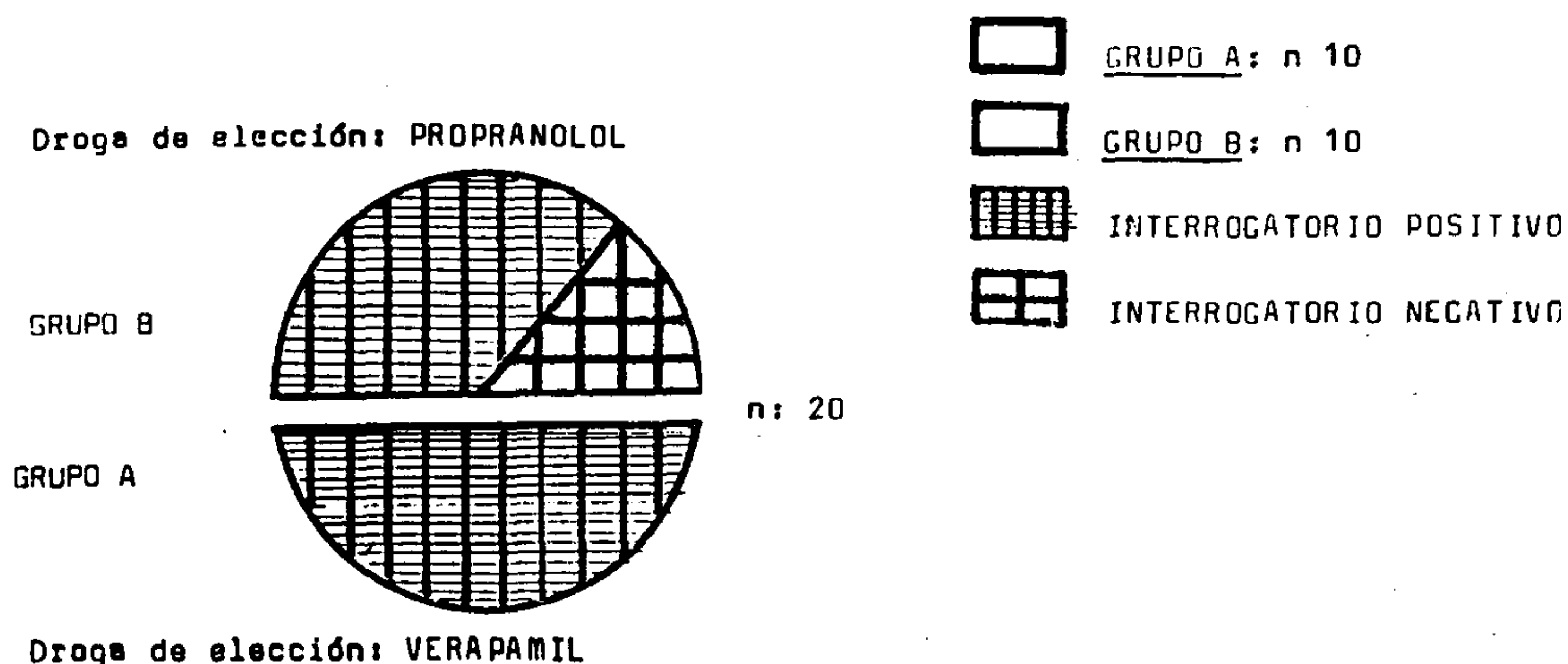


Fig. 8. Conclusiones.

también predice una pobre respuesta terapéutica al betabloqueo con propranolol (Grupo A).^{11, 12}

En este grupo existe un tono vasomotor que puede ser resuelto por el calcioantagonista y también aumentado por el propranolol. En el caso de esta última droga, este efecto anula el ahorro de oxígeno producido por la bradicardia y el resultado terapéutico es limitado.

El verapamil resultó netamente superior en este grupo con respecto al propranolol (todos los pacientes mejoraron su clase funcional con el calcioantagonista).

La capacidad de resolver los síntomas y modificar las variables ergométricas del propranolol en este grupo, que corresponde al 50% de los pacientes anginosos estables, es muy pobre (6 de 10 pacientes no cambiaron de clase funcional).

En directa relación con los resultados clínicos, en el Grupo A el propranolol no modificó la carga máxima alcanzada con respecto al placebo.

En el Grupo B, o de doble producto fijo para alcanzar un infradesnivel del segmento ST de 1 mm, los resultados clínicos fueron similares para ambas drogas. Con verapamil un paciente no cambió de clase funcional y con propranolol dos pacientes quedaron igual.

Los resultados ergométricos concuerdan con la clínica, pues ambas drogas aumentaron la máxima carga alcanzada.¹³

En este grupo el propranolol se mostró ineficaz para mejorar dos parámetros indicadores de isquemia, el infradesnivel del segmento ST y el tiempo de recuperación del mismo.

El verapamil eliminó un comportamiento anómalo de la presión arterial (el único en los dos grupos) y no indujo nunca este comportamiento; el propranolol lo produjo en 4 pacientes que no lo presentaban con placebo.

El verapamil sólo mostró un efecto bradicardizante e hipotensor en el Grupo B, el propranolol lo produjo en ambos grupos.

Por lo tanto concluimos que la presencia de tono vasomotor detectada por el doble producto variable para obtener un infradesnivel del ST de 1 mm con tratamiento anticálcico, modifica la respuesta terapéutica al tratamiento con propranolol y que, por ser muy pobre, no es aconsejable^{14, 15} (Fig. 8).

SUMMARY

From a group of 20 patients with stable angina grade 1 (G1) and grade 2 (G2), all them with positive graduated exercise testing, angor and ST 2 mm, two subgroups were formed, according to the double-product necessary to obtain a 1 mm ST depression (DPST1), on administrating Ca-blockers, changed or not changed more than 18%. Both subgroups remained with 10 patients each and were: Group A, variable DPST1 (increased vasomotor tone), and Group B, fixed DPST1 (absent vasomotor tone). The 20 patients were treated for 15 days with verapamil (VP) 360 mg/day, in 3 times; which was followed by a placebo stage of 15 days also. Afterwards, 15 days of propranolol (PR) treatment at a dosis of 240 mg/day, in three times was administered. They all had to answer a directed questionnaire with the object of detecting a variable threshold in the CSAP and just the 30% of patients subgroup B had a complete negative questionnaire. The behaviour of both groups A and B was clinically different: for A, VP was more efficient: 6 patients G2 went to G0; 2 patients G2 to G1; 2 patients G1 to G0; with PR: 5 patients G2 stayed in G2; 2 patients G2 went to G1; 1 patient G2 to G0; 1 patient G1 to 9; and 1 patient G 1 stayed G1. Both PR and VP showed to be similarly efficient

for B; VP: 4 patients G2 to G0; 2 patients G2 to G1; 1 patient G2 stayed G2; 3 patients G1 to G0. PR: 4 patients G2 to G0; 1 patient G2 to G1; 2 patients G2 stayed G2; 3 patients G1 to G0. We could also find differences in the ergometric results of both subgroups: A, with VP: the DPST1 increased from 20.113 to 30.710 ($p < 0,001$) and there were no differences in B (from 20.718 to 20.520). With PR: this variable decreased in both A and B. In patients with present vasomotor tone, PR did not increase significantly the tolerance to exercise (645 kgm to 735 kgm, p : NS), instead, this increased significantly in Group B: 615 kgm to 765 kgm, $p < 0,003$. The maximum charge ST is improved by VP in both subgroups though this improvement is distinctly superior for Group A. Conclusion: PR is clinically and ergometrically not efficient in present vasomotor-tone patients, and is greatly superated by Ca-antagonists. The efficacy in those patients with absent vasomotor-tone is similar.

BIBLIOGRAFIA

1. Yasue H, Omote S et al: Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: effects of various drugs. *Am J Cardiol* 43: 647, 1974.
2. Maseri A, L'Abbate SA: Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet* 1: 713, 1977.
3. Mas SE, La Greca RD et al: Investigación del tono vasomotor en la angina de pecho crónica estable. *Rev Arg de Card* (en prensa).
4. Areskog N, Dolfsson L: Effects of cardioselective beta-adrenergic blocker at exercise in angina pectoris. *Br Med J* 2: 601, 1969.
5. Gould KL, Lipscomb K et al: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Amer J Cardiol* 33: 87, 1974.
6. Battle, Bertolassi: *Cardiopatía Isquémica*, Cap 19, p 513. Ed Intern Arg, 1980.
7. Normatización para realizar una prueba ergométrica graduada. Comité de Ergometría de la SAC, 1981.
8. Turri D, Neme R et al: Evaluación clínica controlada de las drogas antianginosas. Premio Comité de Ergometría (1983).
9. Maseri A, Severi S: "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Card* 42: 1019, 1978.
10. Robertson D, Robertson RM: Variant angina pectoris: investigation of indexes of sympathetic nervous system function. *Am J Cardiol* 43: 1080, 1979.
11. Yasue Hirofumi: Pathophysiology and treatment of coronary arterial spasm. *Chest* 78 (Suppl), July 1980.
12. Yasue H, Touyama M et al: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation* 50: 534, 1974.
13. Frishman W, Sonnenblick E: Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris. *Circulation* 65 (Suppl 1), 1982.
14. Ricci D, Orlick A et al: Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 43: 1073, 1979.
15. Prinzmetal M, Kennamer R: Angina pectoris a variant form of angina pectoris. *Am J Med* 27: 357, 1959.