

Efecto de las dosis crecientes de nifedipina en el manejo de la angina de pecho estable

HECTOR J. BIDOGGIA(*),
NORBERTO O. CAPALAZZA,
RUBEN A. STORINO,
PASCUAL A. SANFILIPPO,
DANIEL PEDREIRA,
DANIEL FERNANDEZ BERGER,
GUILLERMO CASELLA(**)

(*) Director.

(**) Médicos de la Carrera para Médicos Especialistas en Cardioangiología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador.

En un grupo de 20 pacientes coronarios con angor estable se ensayó la acción de la nifedipina a dosis crecientes de 30, 40, 60 y 80 mg diarios durante períodos bisemanales sucesivos, sobre el número de crisis anginosas y el consumo de nitroglicerina. El estudio demostró una relación directa, estadísticamente significativa, entre la dosis de la droga y su efecto, tanto en la reducción de las C.A. como en el consumo de N.T.G. Las presiones sistólica y el Índice Tensión/Tiempo, si bien mostraron una gradual reducción en relación con la elevación de la dosis de la droga, sus variaciones sólo fueron significativas para la presión sistólica cuando se comparó el período con placebo contra el de máxima dosis de N.F. La frecuencia cardíaca no mostró una tendencia definida en los distintos períodos del estudio.

La nifedipina forma parte de los compuestos que actúan interfiriendo la acción activadora de los iones libres de Ca sobre la ATPasa, enzima necesaria para desdoblar la ATP y transformar la energía de enlace del fosfato en trabajo mecánico.

En un estudio doble ciego en períodos repetidos con 40 mg de nifedipina sobre 28 anginosos que sumaron 1.484 días/paciente, se observó un resultado altamente satisfactorio en el 50 % (1). Considerando la posibilidad de que en el resto de los pacientes la falla en la respuesta adecuada se debiese a dosis insuficientes, se decidió ensayar la droga en dosis progresivamente crecientes.

MATERIAL Y METODO

Para este estudio se seleccionaron, de entre los pacientes que ya asistían a un determinado consultorio, aquellos con angor estable que, sin tratamiento específico, presentasen por lo menos 7 crisis anginosas (C.A.) por semana.

Durante todo el estudio los pacientes realizaban su actividad física habitual y aquellos que recibían digitálicos y diuréticos mantenían la medicación.

Al comenzar cada período el paciente recibía las cápsulas con placebo o con 10 mg de N.F. y una ficha en la que diariamente consignaba el número de crisis anginosas padecidas y de comprimidos de nitroglicerina (N.T.G.) consumidos.

Al finalizar las dos semanas se les efectuaba un examen clínico

Este trabajo fue realizado en el Hospital Francés, en el Instituto Hernaldo Pombo de Rodríguez y en la Sociedad Española de Socorros Mutuos.

Dirección postal:
Servicio de Cardiología,
Hospital Francés,
La Rioja 951,
(1221) Buenos Aires,
Argentina.

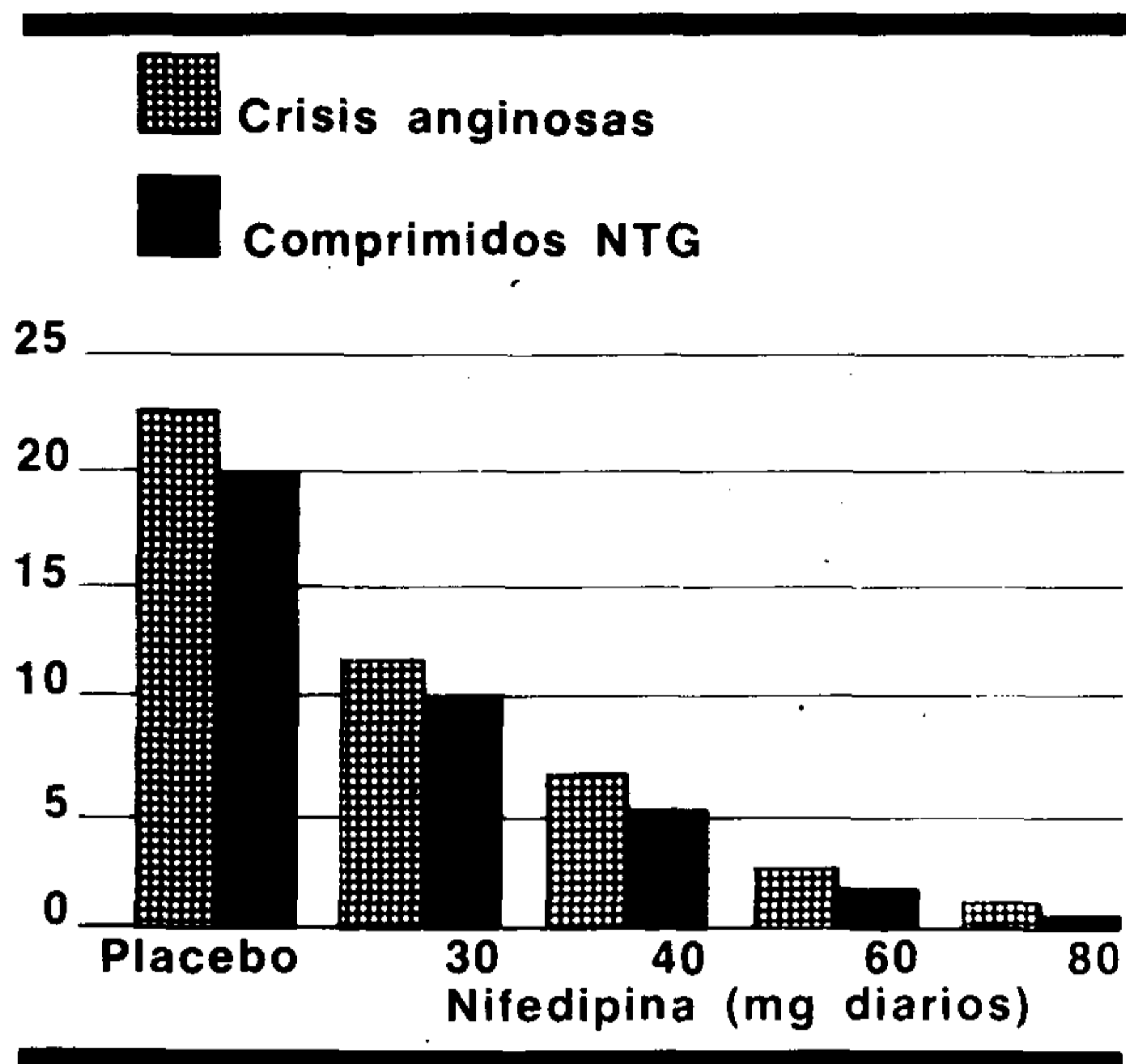


Fig. 1. Valores promedio de las crisis anginosas y consumo de comprimidos de nitroglicerina semanales con dosis crecientes de nifedipina.

y se les entregaban las cápsulas y la ficha correspondientes para el siguiente período.

De los 28 pacientes que iniciaron el estudio, 4 abandonaron por intolerancia a la droga y 3 en los primeros períodos del programa, por considerar que los resultados no eran satisfactorios. Otro paciente falleció durante la tercera semana de tratamiento con N.F.

De los 20 pacientes que constituyen el material de este trabajo 12 eran varones y 8 mujeres con una edad promedio de $58,8 \pm 9,09$ años (rango 46 a 83).

El tiempo promedio desde la iniciación de su sintomatología anginosa hasta la realización del estudio fue de $36,2 \pm 33,4$ meses (rango 8 a 108) (Tabla 1).

Siete pacientes referían episodios previos de infarto y siete signos de insuficiencia ventricular izquierda que requerían digitálicos y/o diuréticos. Tres pacientes comenzaron con presión diastólica de 100 y otro de 105 mm de Hg.

Después de completar el esquema de un período con placebo y cuatro con dosis progresivas de N.F., siete pacientes continuaron recibiendo la droga durante un lapso adicional de ocho semanas, y a otros diez se les suspendió

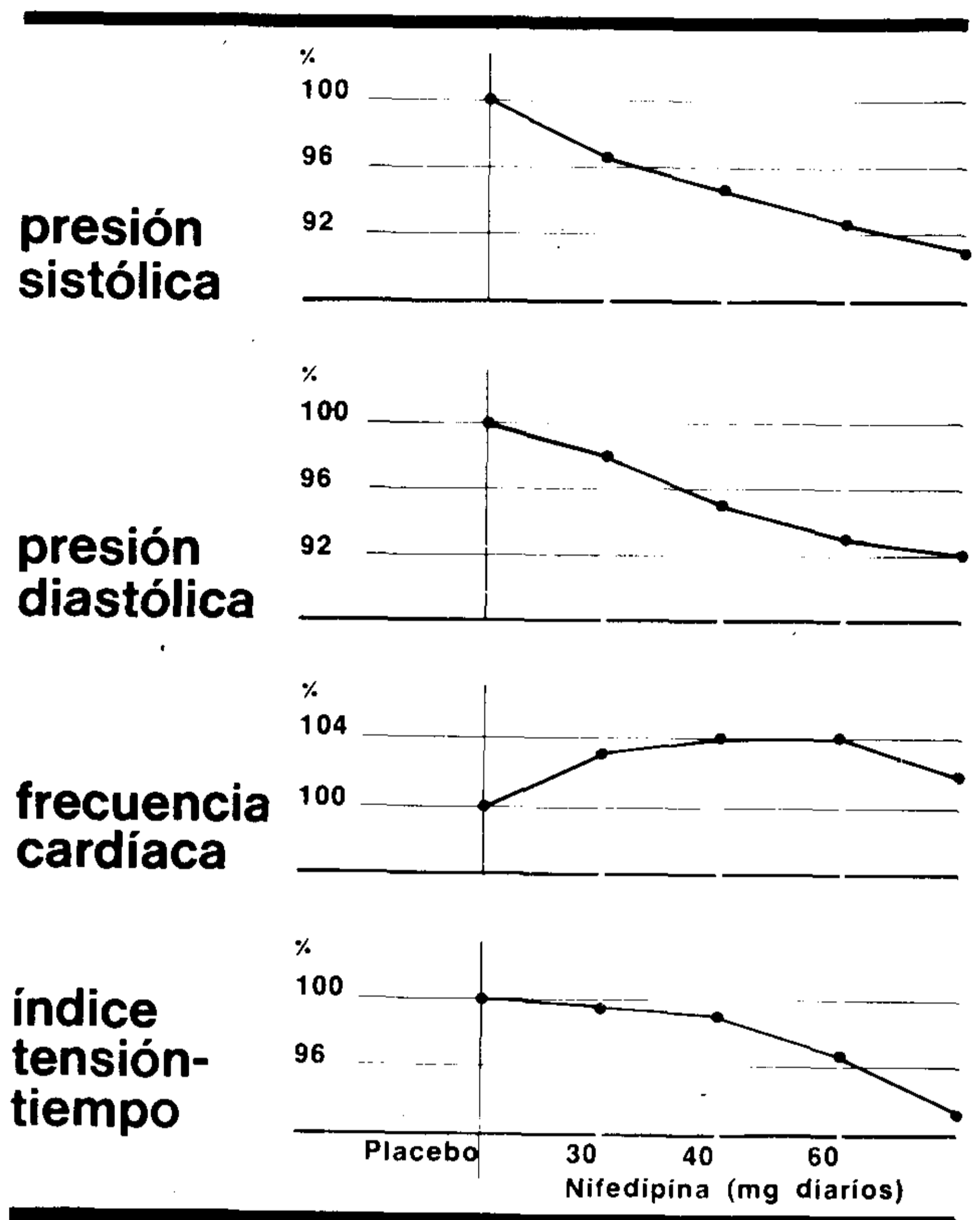


Fig. 2. Variaciones porcentuales de distintos parámetros respecto del valor placebo al finalizar cada período con dosis crecientes de nifedipina.

la N.F. bruscamente.

Para el tratamiento estadístico de las C.A. y el consumo de N.T.G., se consideró el valor promedio durante una semana. Cuando por distintas razones el paciente no concurría en la fecha exacta, el promedio semanal se obtuvo considerando todos los días de ese período.

Para la comparación estadística de las C.A. y consumo de N.T.G. se aplicó el método de diferencias apareadas (test de Student) por presentarse diferencias significativas entre las varianzas de los períodos comparados. Como este inconveniente no se presentó en los restantes parámetros: frecuencia cardíaca, presiones sistólica y diastólica, y el índice tensión/tiempo (I.T.T.), se aplicó para su tratamiento estadístico el análisis de la varianza (ANVA).

Tabla 2
Valores promedio ± 1 D.S. de crisis anginosas y consumo de comprimidos de nitroglicerina semanales en los dos períodos sucesivos con dosis crecientes de nifedipina

Dosis diarias	Crisis anginosas	Consumo NTG
Placebo	21.9 \pm 16.3 p < .001	20.0 \pm 11.0 p < .001
30 mg	11.2 \pm 8.8 p < .01	10.6 \pm 8.5 p < .005
40 mg	6.7 \pm 5.6 p < .001	5.4 \pm 3.5 p < .001
60 mg	2.7 \pm 2.8 p < .001	2.1 \pm 2.3 p < .005
80 mg	1.1 \pm 1.4	0.5 \pm 0.8

RESULTADOS

Episodios anginosos

Para el grupo de 20 pacientes, considerados en este estudio, el promedio semanal de C.A. durante la administración de placebo fue de 21,9 \pm 16,3 con un valor mínimo de 7 crisis en dos pacientes y máximo de 79 en uno.

Con cada una de las dosis diarias de N.F., los promedios semanales, desviaciones estándar y valores extremos fueron:

30 mg	11,2 \pm 8,8 (39 - 1)
40 mg	6,7 \pm 5,6 (20,5 - 0)
60 mg	2,7 \pm 2,8 (8 - 0)
80 mg	1,1 \pm 1,4 (4,5 - 0)

Cuando se compararon entre sí dos períodos sucesivos, los valores promedios de las C.A. semanales mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2 y Fig. 1).

Consumo de nitroglicerina

La misma relación que con las C.A. se observó entre las dosis diarias de N.F. y el consumo semanal de comprimidos de N.T.G.

Durante el uso de placebo el promedio, desviación estándar y valores extremos fueron 20,0 \pm 11,0 (52 - 6). Con las dosis sucesivas de N.F. se obtuvieron los siguientes valores:

30 mg	10,6 \pm 8,5 (1 - 10)
40 mg	5,4 \pm 3,5 (12,1 - 1)
60 mg	2,1 \pm 2,3 (9 - 0)
80 mg	0,5 \pm 0,8 (2,5 - 0)

También para el consumo semanal de comprimidos de N.T.G. las diferencias entre dos períodos sucesivos fueron estadísticamente significativas (Tabla 2 y Fig. 1).

Presión arterial

Los valores promedios de las presiones sistólica y diastólica mostraron una constante disminución al final de cada uno de los sucesivos períodos. No obstante, el estudio estadístico revela que estas diferencias entre dos períodos sucesivos no son significativas. Para la presión sistólica esta diferencia es significativa ($p < 0,05$) solamente cuando, mediante el test de Student, se compararon el primero y el último períodos (Placebo contra 80 mg de N.F.), significación que no se alcanza para la presión diastólica (Tabla 3 y Fig. 2).

Frecuencia cardíaca

Este parámetro no mostró una tendencia definida durante los distintos períodos de observación (Tabla 3 y Fig. 2).

Indice Tensión/Tiempo

Con tendencia a disminuir en los sucesivos períodos. Sus diferencias no son significativas (Tabla 3 y Fig. 2).

COMENTARIOS

Los resultados de este estudio muestran una significativa relación entre las dosis diarias de N.F. y la reducción tanto de las C.A. como del consumo de N.T.G. Por las características de los pacientes seleccionados es improbable que estos resultados se deban a una evolución natural del padecimiento coronario.

Dado el esquema de trabajo, no se puede descartar una eventual influencia de la continuidad del tratamiento durante varias semanas sobre la evolución de los accesos anginosos en estos pacientes con angor estable. Sin embargo, no hemos observado disminución en el

número de crisis, al comparar la primera y segunda semanas del período con la misma dosis. Además, esta relación entre dosis y resultados en pacientes anginosos también se ha observado en experiencias agudas con esta droga (2) y en tratamientos prolongados con propanol (3) y con isosorbide (4).

Es interesante comentar que, si bien con dosis de 30 y 40 mg diarios de N.F. la reducción de las C.A. y consumo de N.T.G. disminuyeron significativamente, sólo un paciente se liberó de los episodios, aumentando a siete (35%) y llegando a once (55%) los pacientes libres de accesos anginosos cuando la dosis alcanzó a 60 y 80 mg diarios respectivamente.

Como consignamos, cuatro de los veintiocho pacientes que comenzaron el tratamiento (14%) lo abandonaron por intolerancia con las primeras dosis, dos por trastornos gastrointestinales, uno por cefaleas y otro por sensación de decaimiento. Entre los que completaron el estudio, uno (caso 18) debió agregar analgésicos a las tomas de N.F. para controlar las cefaleas al llegar a los 60 mg diarios. Por el contrario, otros tres pacientes (casos 4, 7 y 14) acusaron al comienzo cefaleas tolerables que luego desaparecieron, acostumbramiento a la droga que, como vemos, no se extendió a su acción antianginosa, divergencia ya observada con el uso prolongado de dosis altas de isosorbide por vía bucal (4).

Un paciente (caso 1) presentó edemas en miembros inferiores al llegar a los 80 mg, que respondieron sólo parcialmente a los diuréticos, y otro (caso 2), empeoramiento de su sintomatología hemorroidal. En ambos, dos semanas después de terminado el lapso de este trabajo, se debió reducir las dosis a 40 mg diarios. Estas manifestaciones de la N.F. las atribuimos al aumento de la distensión venosa, situación que hemos observado esporádicamente en pacientes tratados con esta droga.

La acción antianginosa de la N.F. se mantuvo sin variantes en siete pacientes (casos 1, 2, 12, 13, 14, 15 y 18) que, en las mismas condiciones del estudio, prolongaron la observación durante ocho semanas.

Por el contrario, en otros diez pacientes (ca-

sos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 20), a los que se les suspendió la droga bruscamente, los accesos anginosos reaparecieron ya en la primera semana en número elevado y con características similares a las previas al estudio, descartando una acción residual de la N.F.

El mecanismo de acción de la N.F. en el control de las crisis anginosas no está aclarado. Su acción inotrópica negativa sobre el músculo papilar aislado (5,6), que podría actuar reduciendo el consumo de O_2 , no se revela en estudios hemodinámicos durante el reposo, después de 20 mg de N.F. sublingual (7).

La disminución de la postcarga ha sido invocada como uno de los factores favorecedores de la acción de la N.F. (8). Si bien se observó una gradual reducción de las presiones sistólica y diastólica y del índice tensión/tiempo en relación con la dosis de droga, la diferencia sólo fue significativa para la presión sistólica cuando comparamos los valores con placebo y con la dosis máxima de 80 mg diarios de N.F. En un trabajo anterior, entre 28 anginosos estables a los que se administró dosis única de 40 mg diarios de N.F. (1), hubo un grupo con excelente respuesta y otro sin mayores beneficios, no habiendo hallado entre ambos diferencias en la reducción de las presiones sistólica ni diastólica.

En los 10 pacientes de este estudio a los que se suspendió bruscamente la droga, se halló también una franca discrepancia entre la reaparición de las crisis anginosas y las modificaciones tensionales. Así, una semana después, los accesos anginosos habían aumentado de un promedio semanal de $1,2 \pm 1,9$, mientras tomaban 80 mg diarios de N.F., a $10,3 \pm 5,9$ ($p < 0,0001$), cuando la suspendieron, sin que prácticamente se hubiesen modificado las cifras tensionales; presión sistólica de $139 \pm 17,1$ a $141 \pm 16,2$ ($p < 0,2$) y presión diastólica de $80,5 \pm 15,8$ a $82,5 \pm 15,8$ ($p < 0,3$), respectivamente.

Reconociendo las ventajas de la reducción de la postcarga para el trabajo del miocardio, más aún cuando sus reservas están disminuidas, es probable que la acción de la N.F. se deba en gran parte a sus efectos dilatadores sobre los vasos periféricos de capacitancia (9) y sobre las arterias coronarias, aumentando la circulación

Tabla 3
Valores promedio \pm D.S. de la presión sistólica, presión diastólica, frecuencia cardíaca e índice tensión-tiempo al finalizar cada período con dosis crecientes de nifedipina

Dosis diarias	Presión sistólica	Presión diastólica	Frecuencia cardíaca	Ind. Tensión/tiempo
placebo	143.7 \pm 15.9	84.0 \pm 11.5	73.8 \pm 9.9	10597 \pm 1604
30 mg	139.8 \pm 15.6 NS	82.3 \pm 12.3 NS	76.2 \pm 8.9 NS	10590 \pm 1084 NS
40 mg	136.3 \pm 16.7 NS	79.7 \pm 12.5 NS	76.8 \pm 8.9 NS	10425 \pm 1379 NS
60 mg	133.1 \pm 16.7 NS	78.6 \pm 11.3 NS	76.8 \pm 9.9 NS	10263 \pm 1654 NS
80 mg	131.3 \pm 17.3 p.<0.5	77.3 \pm 12.4 NS	75.5 \pm 8.9 NS	9939 \pm 1531 NS

colateral en las zonas isquémicas del miocardio (10).

Además, la acción antiespasmódica de la N.F. en casos de angina de Prinzmetal asociada o no a lesiones ateromatosas de los vasos coronarios ha sido bien establecida clínicamente por la drástica disminución de los accesos, con total desaparición de los mismos en un elevado porcentaje de pacientes (11), resultados confirmados posteriormente por Muller (120) y Goldberger (13).

Recientemente, Thérout y col. (14) demuestran que la N.F. a dosis de 80 mg diarios protege al paciente con angina de Prinzmetal de la acción vasoconstrictora de la ergonovina endovenosa, documentando así esta acción terapéutica de la N.F.

EFFECT OF INCREASING DOSES OF NIFEDIPINE ON STABLE PECTORIS MANAGEMENT

20 patients suffering stable angina pectoris completed the treatment with nifedipine (N.F.) in successive every two weeks increasing doses of 30, 40, 60 and 80 mg per day.

The study shows a significant correlation between increasing doses of N.F. and reduction of anginal attacks as well as consumption of

nitroglycerin capsules.

The systolic pressure, the diastolic pressure and the Tension/Time product although they show a gradual reduction related to the increasing doses of N.F., the differences were not significant.

Only the systolic pressure shows a statistically significant difference when the placebo versus 80 mg of daily N.F. periods were compared.

Not a clear relation was neither found when the heart rate was related to the N.F. daily dose.

NOTA

La Tabla 1, donde figuran para cada paciente: a) edad; b) sexo; c) meses desde el comienzo de las crisis anginosas; e) consumo de nitroglicerina; f) frecuencia cardíaca; g) Índice Tensión Tiempo y h) presión arterial, con placebo y con las distintas dosis de nifedipina, puede ser solicitada a: Dr. Héctor J. Bidoggia, Hospital Francés, La Rioja 951, Capital Federal.

BIBLIOGRAFIA

1. Bidoggia H, Machado R: Acción antianginosa de la nifedipina en un estudio doble ciego en períodos repetidos. Actas III Simp Internac sobre el Adalat, p 235. Río de Janeiro, 1975. Redactores: Jatene A, Lichtlen P. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford.
2. Stein G: La eficacia antianginal de distintas dosis de Adalat en pacientes con angina pectoris en un estudio de doble anonimato. Actas III Simposio Internac sobre el Adalat, p 242. Río de Janeiro, 1975. Redactores: Jatene A, Lichtlen P. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford.
3. Prichard BNC, Gillam PMS: Assesment of propranolol in angina pectoris. Clinical dose response curve and effect on

- electrocardiogramat rest and on exercise. *British Heart J* 33: 473, 1971.
4. Danahy DT, Aronow WS: Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation* 56: 205, 1977.
 5. Fleckenstein A, Tritthart H, Doering HJ, Byon KY: Ein hochaktiver Ca antagonistischer Inhibitor der elektro-mechanischen Koppelungs Prozesse im Warmblueter Myokard. *Arzneimittel Forsch* 22: 22, 1972.
 6. Gruen G, Fleckenstein A: Die elektro-mechanische Entkoppelung der glaten Gefaessmuskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydrodropyridin-3,5-dicarbonsaeure-dimethylester (BAY a 1040, Nifedipine). *Arzneimittel Forsch* 22: 334, 1972.
 7. Kaltenbach M, Becker HJ, Kober G, Loos A: Veränderungen der Haemodynamik des linken Herzens unter der Wirkung von Nifedipine (BAY a 1040) im Vergleich mit Nitroglycerin. *Arzneimittel Forsch* 22: 362, 1972.
 8. Tamagusuku H, Tuny B, Cravchinsky M, Posse RA: Evaluación de la acción del nifedipine mediante técnicas no invasivas. XVI Congr de la Cardiolog Argent, Buenos Aires, 30 oct-3 nov 1977.
 9. White SW, Porges WL, Mc Ritchie: Coronary Hemodynamic Effects of Nifedipine (BAY a 1040) and Glyceryl Trinitrate in Unanesthetized Dogs. *Exp Pharmacol Physiol* 1: 77, 1974.
 10. Henry PD, Schuchlerb R, Borda LJ, Roberts R, Williamson JR, Sobel BE: Effects of Nifedipine on Myocardial Perfusion and Ischemic Injury in Dogs. *Circ Res* 43: 372, 1978.
 11. Endo M, Kanda I, Hosoda S, Hayashi H, Hirosawa K, Konno S: Prinzmetal's variant form of angina pectoris. Reevaluation of mechanisms. *Circulation* 52: 33, 1978.
 12. Muller JE, Gunther SJ: Nifedipine therapy for Prinzmetal angina. *Circulation* 57: 137, 1978.
 13. Goldberg S, Reichel N, Muller J, Gunther S, Kastor JA: Nifedipine: a useful new agent for the therapy of variant angina. *Circulation* 58 (suppl II): 11-101, 1978.
 14. Théroux P, Waters DD, Affaki GS, Crittin J, Bonan R, Mizgala HF: Provocative Testing with Ergonovine to Evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. *Circulation* 60: 504, 1979.