

Investigación clínica con Lidoflazina (R 7904) en el tratamiento del angor, estudio abierto y doble-ciego

Presentado en el V Congreso Sudamericano y I Congreso Paraguayo de Cardiología - Setiembre 1971

Dres. R. A. SCHENA, R. H. FRIAS, H. MINIGOZI y R. VEDOYA

RESUMEN

Se administró R 7904 a 40 pacientes anginosos seleccionados, con el siguiente método:

- a) una primera etapa abierta durante 6 meses
- b) segunda etapa a doble-ciego de la misma duración, salvo agravación del cuadro clínico.

La dosificación varió entre 180 a 240 mgs. distribuidos en 3 tomas orales diarias. Cinco pacientes fueron descontinuados por falta de colaboración, los 35 restantes terminaron la primera etapa, 24 pacientes fueron incluidos y terminaron la segunda etapa.

Resultados de la primera etapa: Desde el punto de vista subjetivo el promedio semanal de accesos que antes del tratamiento fue de 11.4 disminuyó a 1.7 a los 6 meses y la capacidad funcional de 345 m se incrementó a 1620 m. Estadísticamente $P < 0,001$. Objetivamente en 15 pacientes a los que se pudo efectuar test de esfuerzo se logró negativizar el mismo en 7, mejorar su respuesta en 4 y no se obtuvo mejoría en 4.

Resultados de la segunda etapa: De los 24 pacientes que terminaron el doble-ciego, nuestro equipo logró detectar la droga utilizada en 18. Un caso recayó su síndrome anginoso tomando droga y 5 casos no agravaron su cuadro clínico a pesar de tomar placebo. Estadísticamente la posibilidad según la teoría Binomial 1/12 recaídas con Lidoflazina y 7/12 recaídas con placebo dan una chance de $P = 0.014$ y la significancia de 18 predicciones correctas contra 6 errores es $P = 0.011$.

A pesar del desarrollo de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad coronaria (1, 2, 3) hasta la fecha el tratamiento médico predomina con holgura en la terapéutica del paciente con síndrome anginoso.

Las drogas más comúnmente utilizadas (4) pueden dividirse en:

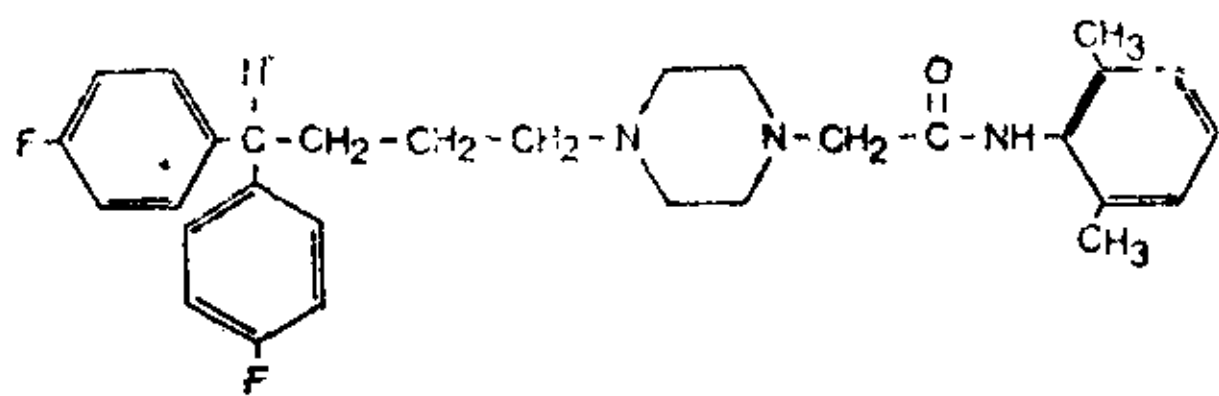
- a) Nitritos de acción rápida o prolongada.
- b) Beta bloqueadores adrenérgicos.
- c) Drogas de acción metabólica.

Este último grupo tiene como ventajas: mínimas contraindicaciones, acción sostenida, efectividad oral y escasos efectos colaterales. Sus principales propiedades farmacológicas (5) son: vasodilatación coronaria sin alteraciones sobre la tensión arterial, volumen minuto y/o frecuencia cardíaca; acción metabólica, fundamentalmente aumento de la glucólisis anaerobia y potenciación del efecto dilatador de la adenosina liberada por el músculo isquémico (6, 7); desarrollo de circulación colateral coronaria (8) y moderada acción antiarrítmica (9).

En esta comunicación presentamos nuestra experiencia con una droga original de acción metabólica, nombre genérico Lidoflazina (10), siglas de experimentación R 7904, polvo blanco amarillento, prácticamente insoluble en agua, muy poco soluble en soluciones diluidas de ácidos orgánicos e inorgánicos, muy

soluble en cloroformo y ácido acético glacial.

FORMULA



4-4,4-bis (p-fluorofenil)butil -1-piperazina-acetato-2'-6'xilidida

Experimentalmente en el perro con isquemia provocada demostró: una acción vasodilatadora coronaria específica y prolongada (11) con aumento significativo del cociente coronario (12), explicándose esto por una disminución de la resistencia coronaria; con el tratamiento prolongado hubo un franco aumento en el desarrollo de la circulación colateral coronaria (13). Los resultados promisorios obtenidos en diversas experiencias clínicas preliminares, han sido corroborados últimamente por la computación de gran número de pacientes estudiados con idéntico protocolo en diversos países (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

MATERIAL Y METODOS

A) Selección: En esta investigación fueron incluidos pacientes con antecedentes indudables de angina de pecho, documentados por una historia clínica típica y ECG de reposo o post-esfuerzo con características isquémicas. Las pruebas de esfuerzo se efectuaron cuando no había contraindicación, por medio de una bicicleta ergométrica, tratándose de llegar al 85 % de la frecuencia máxima de la Tabla de Robinson. El angor tenía que ser estable, con un promedio semanal mínimo de 7 accesos dolorosos y con una antigüedad de comienzo mayor de un año.

En 7 pacientes se pudo completar su estudio por medio de la cinecoronariografía selectiva.

Se excluyeron enfermos emocionalmente inestables, con hipertensión lábil, infarto de miocardio reciente (menos de un año), y con cuadros clínicos que pudieran influir sobre la angina: anemia, hiper o hipotiroidismo, afecciones valvulares, hipertensión arterial incontrolable, pericarditis, etc. También fue motivo de

exclusión que el paciente tomase drogas tales como digital o quinidina y mujeres en edad premenopáusicas.

B) Programa: Luego de un período de selección durante el cual los pacientes sólo tomaron trinitroglicerina para calmar los accesos, se tabuló el angor y se valoró la capacidad funcional así como se completó el estudio por medio de exámenes de laboratorio, radiológico, etc.; se realizó una primera etapa de ensayo abierto durante seis meses y después, en los pacientes que habían mejorado evidentemente su cuadro clínico y electrocardiográfico al término de estas 24 semanas de tratamiento, se realizó una segunda etapa de estudio doble-ciego, con la misma duración.

Los sobres con los códigos de identificación de droga, durante el estudio doble-ciego, sólo fueron abiertos al finalizar el mismo o cuando hubo presunción de recaída del síndrome anginoso.

Los pacientes fueron controlados semanalmente durante el primer mes de tratamiento y luego cada cuatro semanas.

Los parámetros empleados para medir el efecto de la droga fueron, desde el punto de vista subjetivo, el número de accesos anginosos y la capacidad funcional a marcha normal, y desde el punto de vista objetivo las variaciones del ECG de reposo y post-esfuerzo.

C) Dosificación: Cada comprimido contiene 60 mg de Lidoflazine; en el estudio abierto la dosis de ataque fue de 180 a 240 mg por día, administrada en un comprimido, tres o cuatro veces por día. En un solo caso se debió aumentar la dosificación a 360 mg por día. En el estudio doble-ciego se continuó con la dosis adoptada por el paciente durante la etapa abierta.

RESULTADOS

I. Etapa abierta. La droga fue administrada a 40 pacientes, 39 hombres y una mujer, pero 5 de ellos fueron excluidos por falta de colaboración, por lo que cumplieron esta etapa 35 pacientes, con una edad promedio de 57 años.

Antes del tratamiento, el promedio general semanal de accesos anginosos fue de 11 y el promedio general de capacidad funcional 345 m a marcha normal. Respecto al ECG de reposo, 6 presentaron ECG normal, 20 curvas de is-

1) Se acorta el tiempo de Stypven. 2) Aumenta la concentración de fibrinógeno y disminuye la actividad fibrinolítica espontánea, quizás por un incremento de los inhibidores, como lo demuestra el test de resistencia a la urokinasa. 3) Disminuye el número de plaquetas, aumenta su adhesividad y se hace más fácil su agregación; en experimentos prolongados disminuye su vida media en circulación, lo que ha sido demostrado por medio de isótopos. 4) Aparecen en el tromboelastograma alteraciones sugestivas de hipercoagulabilidad. 5) Coágulos formados a partir de sangre extraída durante el período lipémico son resistentes a la lisis por estreptokinasa en un sistema de perfusión artificial.

Consideraré brevemente los mecanismos que se han propuesto para explicar el efecto de las hiperlipoproteinemias sobre la coagulación de la sangre.

Debo decir en primer lugar que muchos hechos, como el efecto de las lipo-

proteínas beta sobre el sistema fibrinolítico no tienen hasta ahora una explicación clara. Se sabe que la inyección de pequeñas cantidades de fosfolípidos como fosfatidil-serina y fosfatidil-etanolamina no causan ningún efecto sobre el mecanismo de la coagulación. Pero la administración de solamente dos microgramos de estos compuestos es suficiente para potenciar dramáticamente el efecto producido por la inyección de factor X activado, que ocupa un lugar fundamental en la generación del activador de la protrombina, tanto en el sistema extrínseco como en el intrínseco. El factor X activado es muy importante porque su concentración limita el ritmo o velocidad de esta reacción, mientras que el factor V y el calcio están siempre presentes en cantidades más que suficientes.

La inyección de dos microgramos de fosfatidil-serina o de fosfatidil-etanolamina son suficientes para disminuir diez veces la cantidad de factor X activado



Gador

Laboratorios Dr. Gador y Cía. S.A.C.I. Maipú 939, piso 1º, Buenos Aires

Administración y Propaganda T.F. 32-6333-6334-6335

necesario para producir una trombosis masiva, y para prolongar veinte veces la duración del estado hipercoagulable. Esta observación puede estar relacionada con anomalías observadas en las lipoproteínas de pacientes con aterosclerosis coronaria y en sujetos que han sido tratados con estrógenos sintéticos. Se ha postulado que en estos pacientes existe una lipoproteína anormal capaz de liberar lisolecitina con facilidad, la que actuaría sobre las plaquetas, sensibilizándola a la agregación inducida por ADP. Durante la segunda fase de la agregación plaquetaria, se produce la liberación de un complejo lipoproteico rico en fosfatidil-etanolamina, que actuaría de la manera descrita más arriba, además de participar en la activación del factor VIII o globulina antihemofílica.

Se sabe desde hace años que la inyección de sales sódicas de ácidos grasos es capaz de producir trombosis masivas. Pero estas sales son en realidad jabones, y con excepción de circunstancias muy especiales, como la embolia grasa y quizás la pancreatitis, no existen en el organismo jabones libres.

Los ácidos grasos no esterificados (AGNE) circulan en condiciones normales unidos a la albúmina y a otras proteínas. Solamente cuando la relación molar de la concentración de ácidos grasos libres a la de la albúmina excede un factor de siete, existe la posibilidad de que aparezca ácidos grasos libres no unidos a las proteínas. Con una concentración de albúmina de 3,5 g/100 ml, tal cosa ocurriría con

una concentración de AGNE de 3.500 mEq/l, es decir 5 veces lo normal. Estas concentraciones han sido obtenidas en el conejo por medio de la inyección de ACTH, con aparición de trombosis intravascular, aumento de la adhesividad plaquetaria y disminución de ciertos factores como V y VIII que son utilizados durante la coagulación de la sangre.

Con respecto a la influencia de las grandes hipertriglicidemias sobre la coagulación, se han propuesto dos mecanismos: en primer lugar las plaquetas podrían adherirse a las macromoléculas ricas en triglicéridos aumentando su sensibilidad a los agentes que producen agregación. Se ha demostrado además que la cantidad de triglicéridos contenida en coágulos formados a partir de sangre lipémica, es proporcional a su concentración en el plasma. Por medio del microscopio electrónico se ha podido demostrar que durante la coagulación, las moléculas de lipoproteínas forman una capa sobre las del polímero de fibrina, lo que quizás explique su resistencia a las enzimas líticas.

La trama que el veneno de un reptil comenzó a tejer en torno a las hiperlipoproteinemias como factor predisponente a las trombosis se está cerrando cada vez más. Es posible que pronto se pueda demostrar que las hiperlipoproteinemias son no solamente aerogénicas sino también trombogénicas, y que constituyen por lo tanto una de las mayores amenazas que se ciernen sobre la salud del hombre occidental.

quemia (13 puras y 7 acompañando a secuela de infarto), 5 secuela de infarto de miocardio, lo que con los 7 mencionados anteriormente da una incidencia de 12 infartos (34 % del total del grupo), 2 mostraron alteraciones inespecíficas de la onda T, uno hipertrofia de ventrículo izquierdo y uno bloqueo completo de rama izquierda. En 19 pacientes se efectuó prueba de esfuerzo y en 15 de ellos fue positiva (criterio desnivel del segmento ST de 1 mm en las derivaciones standards y 1,5 en las precordiales y/o inversión o reversión de la onda T).

a) **Resultados subjetivos:** Se tuvieron en cuenta la variación del número de accesos anginosos y de la capacidad funcional. Empleamos el siguiente criterio para tipificar las respuestas:

- (MB) Muy buena = mejoría mayor del 90 %
- (B) Buena = mejoría mayor del 50 %
- (R) Regular = mejoría menor del 50 %
- (N) Nula = sin mejoría

Nº de accesos anginosos (36 casos)

MB	21 casos = 60 %
B	9 casos = 25 %
R	2 casos = 6 %
N	3 casos = 9 %

El promedio general semanal de accesos anginosos, que antes del tratamien-

to era de 11, disminuyó a 4 en la cuarta semana, a 3 en la octava y doceava, a 2 en la decimosexta y vigésima y a 1 en la vigesimocuarta (gráfico 1).

Capacidad funcional (34 casos)

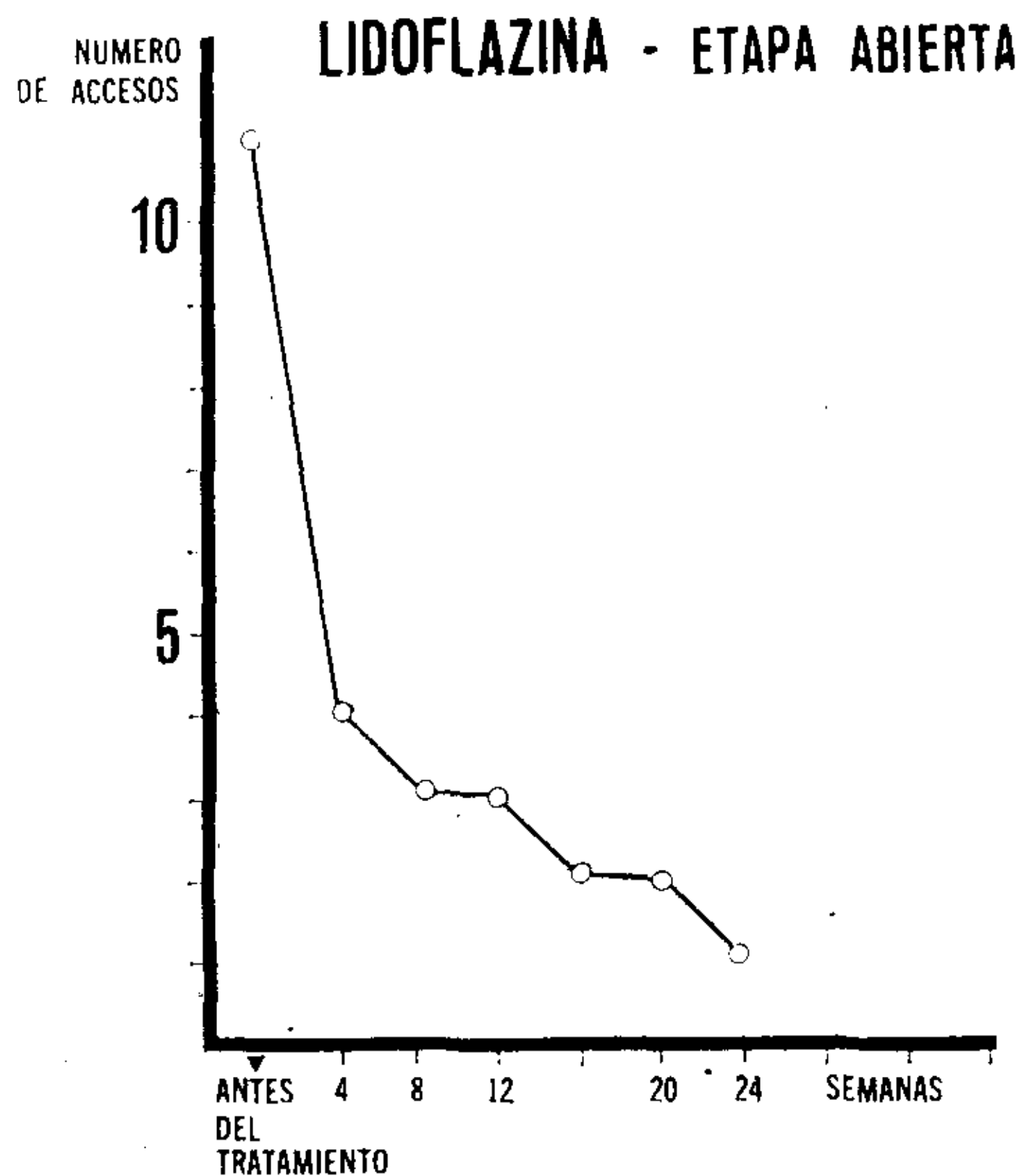
MB	22 casos = 64 %
B	6 casos = 18 %
R	3 casos = 9 %
N	3 casos = 9 %

El promedio general de capacidad funcional que antes del tratamiento fue de 345 m a marcha normal, se incrementó en la cuarta semana a 708 m, en la octava a 1.000 m; en la duodécima 1.178 m, en la decimosexta a 1.248 m, en la vigésima a 1.421 m y en la vigesimocuarta a 1.620 m (gráfico 2).

b) **Resultados objetivos.** Se comprobaron por medio de las modificaciones de las curvas isquémicas del ECG de reposo y del ECG post-esfuerzo.

Modificaciones del ECG de reposo:

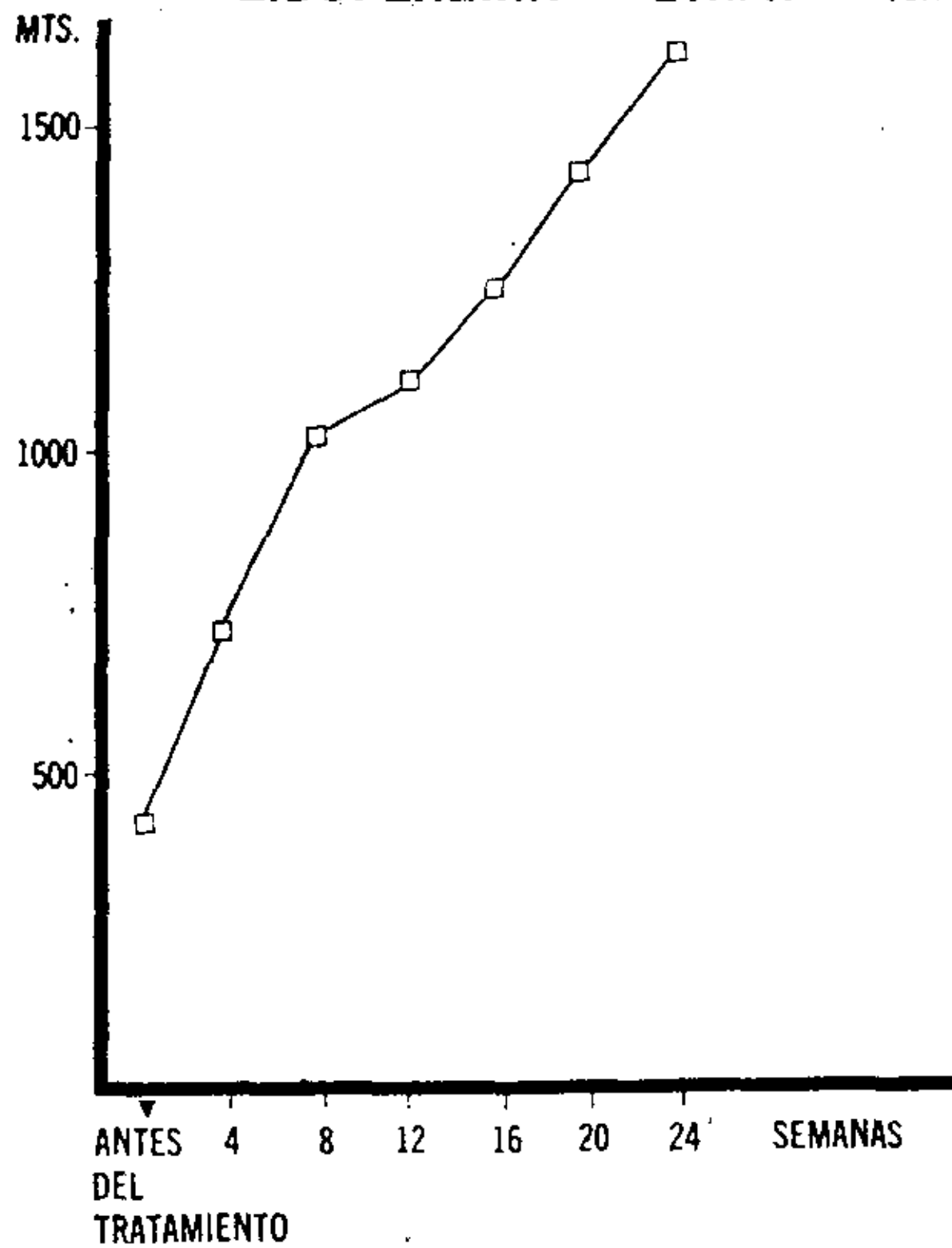
Antes del tratamiento, 6 pacientes tenían ECG normal, 20 curvas de isquemia (13 puras y 7 acompañando a una secuela de infarto), otros 5 tenían secuela de infarto de miocardio, 2 alteraciones inespecíficas de la onda T, uno hipertrofia ventricular izquierda y uno bloqueo completo de rama izquierda.



ACCESOS ANGINOSOS
PROMEDIO GENERAL SEMANAL EN 35 PACIENTES

GRAFICO 1

LIDOFLAZINA - ETAPA ABIERTA



CAPACIDAD FUNCIONAL

PROMEDIO GENERAL SEMANAL EN 35 PACIENTES

GRAFICO II

Luego de los 6 meses de tratamiento observamos lo siguiente:

En los 13 pacientes con curva isquémica pura, dos permanecieron sin cambio (casos 1 y 2), dos normalizaron el ECG totalmente (casos 4 y 15) y en los nueve restantes el ECG mejoró (casos 3, 7, 8, 10, 16, 22, 28, 30 y 34) (Fig. A).

En los siete pacientes con curva isquémica más secuela de infarto, uno normalizó el ECG (caso 26) y los seis restantes la mejoraron (casos 6, 9, 14, 19, 27 y 29).

En 3 casos con extrasistolia ventricular, dos disminuyeron su frecuencia y uno no los presentó más.

Modificaciones en la prueba de esfuerzo

En 19 pacientes se efectuó prueba de esfuerzo con técnica submáxima (85 % de la frecuencia máxima de la tabla de Robinson). En 15 el resultado fue considerado positivo, al finalizar el estudio abierto la prueba era negativa en 7, había mejorado en 4 y no se modificó en 4.

II. Etapa doble-ciego

24 pacientes efectuaron la segunda etapa con la técnica de doble-ciego, doce tomaron Lidoflazina y doce placebo; nuestro equipo predijo correctamente la droga utilizada por el paciente en 18 de ellos, un caso padeció recaída de su angor tomando lidoflazina y 5 no agravaron su cuadro a pesar de la administración del placebo (Fig. B).

a) Pacientes que tomaron Lidoflazina

En los 12 pacientes que tomaron Lidoflazina se observó lo siguiente: el caso

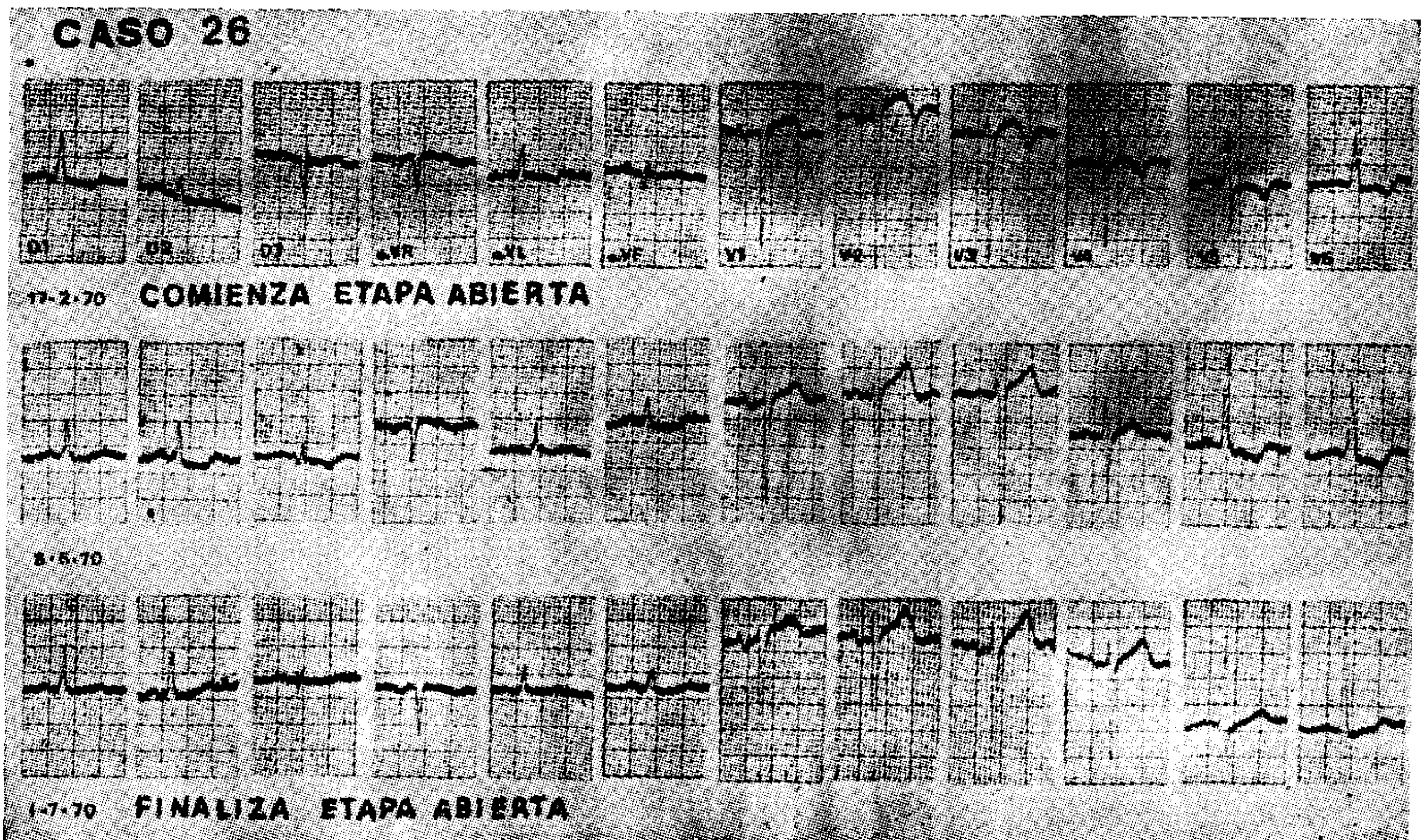


Figura A

ETAPA ABIERTA	ETAPA A DOBLE-CIEGO						
N° de RESULTADOS SATISFACTORIOS	PACIENTES QUE INGRESARON	PACIENTES QUE FINALIZARON	LIDOFLAZINA	PLACEBO	PREDICCIONES CORRECTAS DE MEDICACION	PREDICCIONES INCORRECTAS	
						SIN RECAIDA CON PLACEBO	RECAIDA CON LIDOFLAZINA
30/35	24	24	12	12	18	5	1

Figura B

3 agravó su cuadro clínico e inclusive su ECG de reposo y este caso fue el que nos llevó al error de predicción; el resto siguió con la mejoría observada en la etapa abierta y tanto el ECG de reposo como el post-esfuerzo no sufrieron modificaciones, por lo que en estos 11 pacientes se predijo el uso de droga activa (tabla I).

b) **Pacientes que tomaron placebo**

En los 12 pacientes que tomaron placebo se predijo la droga utilizada en 7,

por recaída del síndrome anginoso en 6 (casos 4, 5, 13, 14 y 20) y a pesar de que el cuadro clínico no se había deteriorado la agravación significativa del ECG post-esfuerzo en el restante (caso 17) también hizo sospechar el uso de placebo.

En los 5 casos de error predictivo tanto el cuadro clínico, como el ECG de reposo o post-esfuerzo no se modificó respecto a lo observado en la etapa abierta (tabla II).

ETAPA A DOBLE-CIEGO PACIENTES QUE TOMARON LIDOFLAZINA

CASO	PROMEDIO SEMANAL ACCESOS ANGINOSOS ETAPAS			CAPACIDAD FUNCIONAL ETAPAS			PRUEBA DE ESFUERZO ETAPAS		
	ANTES DEL TRATAMIENTO	ABIERTA	DOBLE CIEGO	ANTES DEL TRATAMIENTO	ABIERTA	DOBLE CIEGO	ANTES DEL TRATAMIENTO	ABIERTA	DOBLE CIEGO
1	40	5	5	100	3000	3000			
2	7	2	0	2000	2000	3000	+	+	+
3	10	2	8	200	3000	700	+	+	+
6	28	0	0	200	3000	3000	+	-	-
10	10	1	0	400	700	600			
11	15	1	1	250	500	500			
12	14	0	0	250	300	300	+	±	±
15	10	1	0	1000	1000	1000	-	-	-
16	7	1	0	3000	3000	3000	+	-	-
18	8	2	3	100	1500	1500	-	-	-
19	8	1	0	100	3000	3000	+	-	-
23	7	0	0	200	3000	3000	-	-	-
PROMEDIOS	14	1.3	1.4	642	2167	1884	6+ 3-	2+ 1± 6-	2+ 1± 6-

TABLA I

ETAPA A DOBLE-CIEGO PACIENTES QUE TOMARON PLACEBO

CASO	PROMEDIO SEMANAL ACCESOS ANGINOSOS ETAPAS			CAPACIDAD FUNCIONAL ETAPAS			PRUEBA DE ESFUERZO ETAPAS		
	NUMERO	ANTES DEL TRATAMIENTO	ABIERTA	DOBLE CIEGO	ANTES DEL TRATAMIENTO	ABIERTA	DOBLE CIEGO	ANTES DEL TRATAMIENTO	ABIERTA
4	7	4	2	150	3000	3000	+	-	-
5	26	0	0	200	3000	3000	-	-	-
7	21	0	20	200	3000	200			
8	7	1	6	100	1500	100	+	+	+
9	7	0	4	200	1500	200	+	-	+
13	7	0	0	250	1200	3000	+	-	-
14	7	0	0	300	3000	3000			
17	7	0	0	100	3000	3000	+	+	+
20	7	1	0	500	1000	1200			
21	8	0	5	200	3000	3000	+	±	+
22	8	1	3	100	700	700	+	±	+
24	7	0	10	500	1700	1000	±	-	-
PROMEDIOS	13	0.6	4	235	2135	1783	7+ 1± 1-	2+ 2± 5-	5+ 4-

TABLA II

DISCUSION

Al encabezar nuestra comunicación hemos recalcado los progresos del tratamiento quirúrgico en la insuficiencia coronaria, pero es justo reconocer que los pacientes pasibles de ser sometidos a uno o varios puentes venosos aortocoronarios, constituyen el menor porcentaje. Y nos referimos especialmente al puente venoso como técnica quirúrgica de elección, pues el implante de mamaria según nuestra opinión merece muchos reparos; creemos, como otros autores (25), que es un método antifisiológico (produce una herida en el miocardio, seguida de hematoma y debe esperarse 4 a 6 meses como mínimo para el desarrollo de circulación colateral, cuando ésta se produce).

Por otra parte creemos que el enfermo ideal para ser sometido a un puente venoso, es en nuestro medio aproxima-

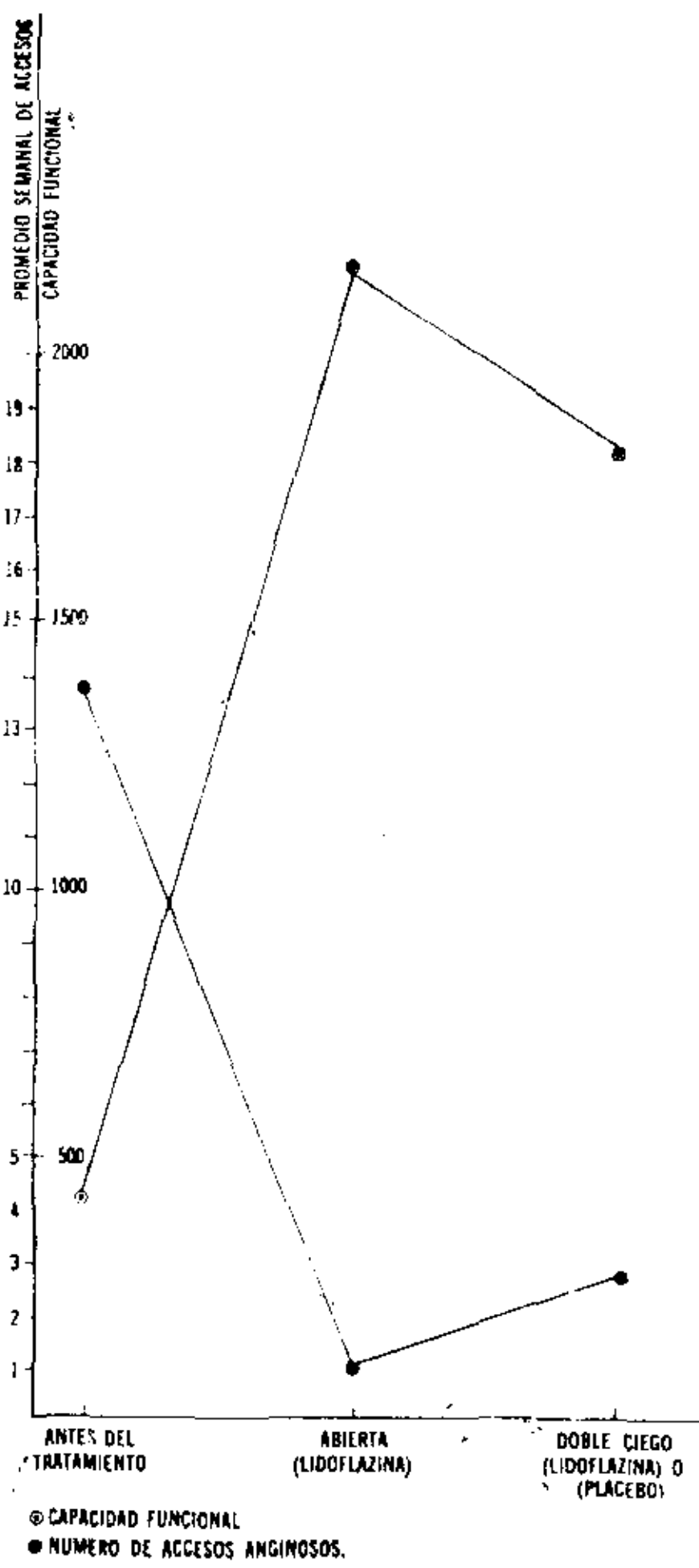
damente el 10 al 20 % de los pacientes a quienes se efectuó cinecoronariografía y en la actualidad sólo un 25 % de la población de anginosos vistos en centros dedicados al estudio de coronariopatías hacen dicho método diagnóstico.

Como se evidencia hay un gran porcentaje de enfermos, dejando a quienes se supone que la cirugía solucionará su problema en forma adecuada, a los que se debe tratar por otros métodos y éste no es más que el tan "denigrado" tratamiento clínico.

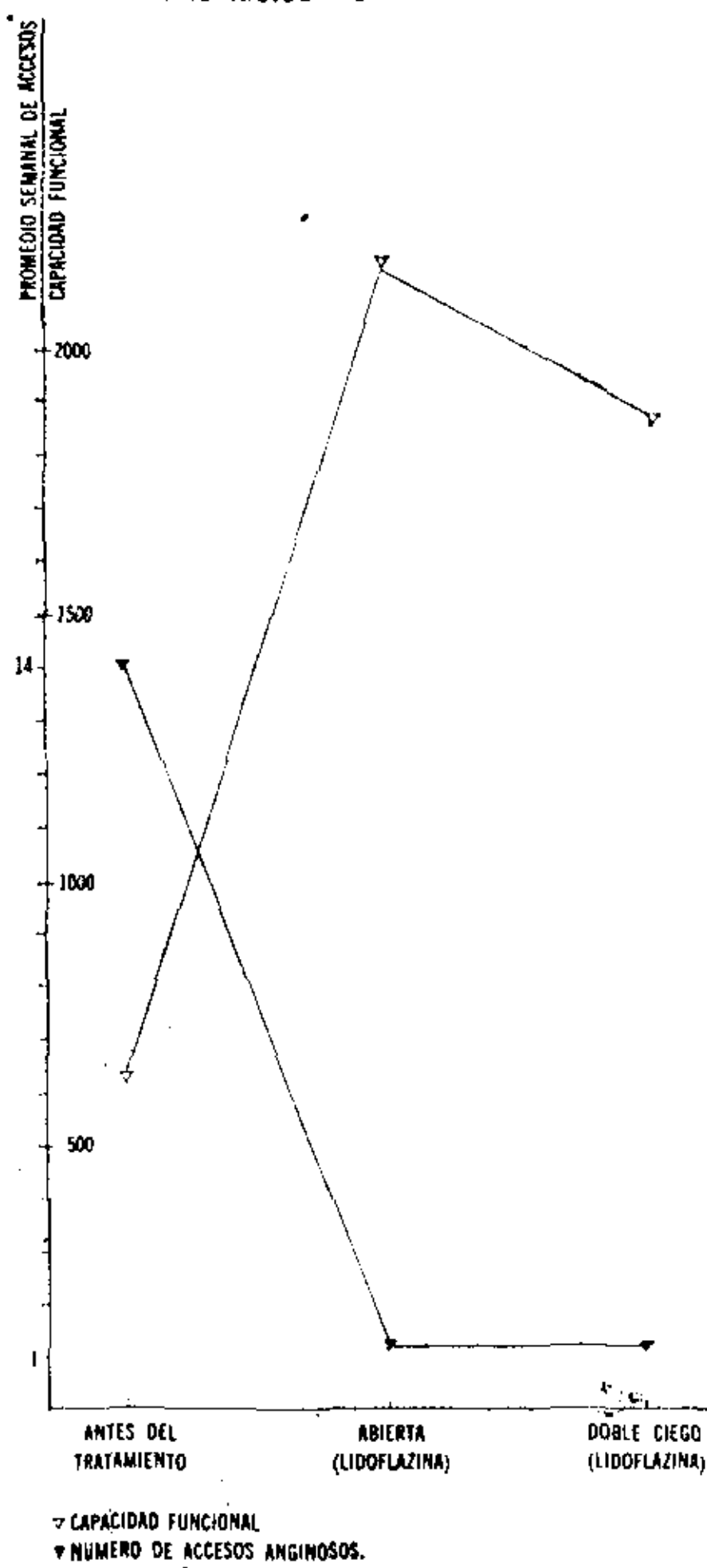
En nuestra Sección Coronariopatías de la División Cardiología del Hospital Rawson de Buenos Aires, el esquema terapéutico empleado (26) es:

- a) Angor estable Drogas metabólicas
- b) Angor evolutivo Betabloqueadores
(cuando no existen causas de contraindicación)
- c) Pacientes pasibles de tratamiento quirúrgico.

24 PACIENTES - PROMEDIOS GENERALES



12 PACIENTES TRATADOS CON DROGA
PROMEDIOS GENERALES



12 PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO
PROMEDIOS GENERALES

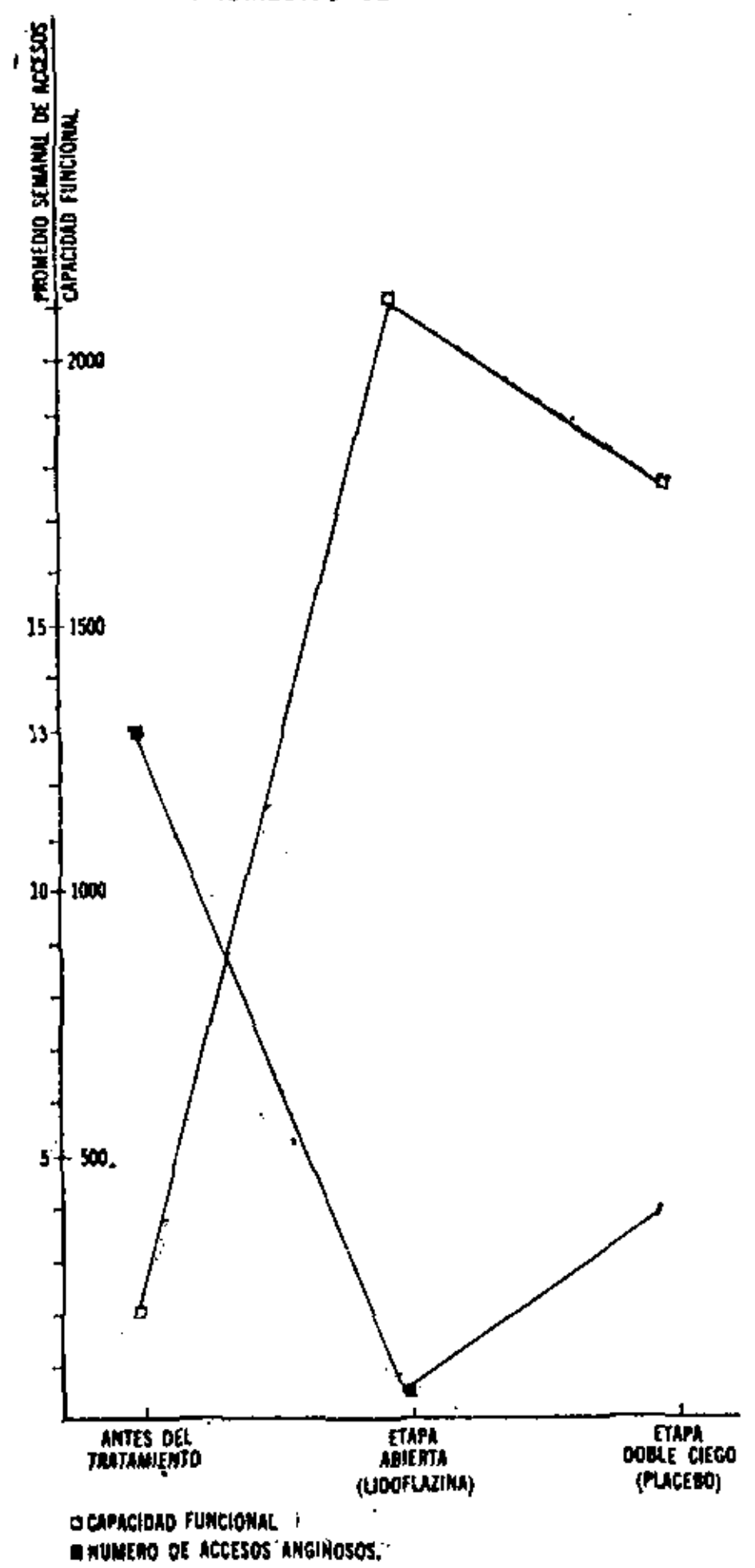


GRAFICO III

Ultimamente hemos agregado el Ejercicio programado y nuestros primeros resultados observados en 20 pacientes anginosos refractarios a cualquier tratamiento fueron presentados en la Sociedad Argentina de Cardiología en 1971 (27).

Es bien sabido que el uso de los betabloqueadores tiene diversas limitaciones, en nuestra experiencia un 15-20 % de los pacientes diagnosticados en nuestra Sección pueden ser medicados con ellos. También hemos visto que cuando la droga es administrada en un paciente ideal, los resultados son espectaculares (28, 29), la mejoría es inmediata tanto en los accesos anginosos como en la capacidad funcional. Algunos autores asocian los betabloqueadores con DNI con muy buenos resultados (30, 31).

Por todas estas deducciones se desprende que la mayoría de los pacientes que concurren a un centro especializado deben ser manejados con otro tratamiento. Las drogas vasodilatadoras han sido criticadas casi desde su aparición, y estudios con todo rigor científico demostraron que estas observaciones tenían el debido fundamento; "el vasodilatador

ideal no existe" (32) y creemos que el agente terapéutico debe apuntar hacia otros mecanismos de acción.

La aparición de drogas con efecto metabólico, llamadas así por su acción sobre la adenosina y la glucólisis anaerobia fundamentalmente, abrió un nuevo campo de experimentación en el afán de lograr agentes terapéuticos más adecuados. Esto trajo aparejado un mejor conocimiento de la ultraestructura y bioquímica de la fibra miocárdica.

Al mismo tiempo en los animales de experimentación se observó un aumento pronunciado en el desarrollo de la circulación colateral coronaria, por lo que este hallazgo se estudió más intensamente; en la actualidad nos atrevemos a manifestar que este desarrollo de circulación colateral es una de las principales ventajas sino la mayor, de las drogas de acción metabólica.

Refiriéndonos específicamente a la Lidoflazina, los trabajos experimentales de Schaper (33) en diversos animales, son lo suficientemente exhaustivos en la demostración de la acción favorecedora de esta droga en el desarrollo de circulación colateral. Además de hacer una

puesta al día sobre todo lo referente a circulación coronaria, entre otras cosas este autor observó que el efecto vasodilatador descrito en el perro luego de la administración oral de R 7904 no se verifica en el cerdo, en este animal a semejanza del hombre la circulación colateral se desarrolla fundamentalmente en la zona subendocárdica e intramural; "y puesto que en el perro se produce vasodilatación y no en el cerdo, como así probablemente tampoco en el humano (Rudolf, comunicación personal) el efecto acelerador de esta circulación colateral, por lo menos en estas especies no está en relación con la vasodilatación".

Piessens y De Geest manifestaron que su efecto antianginoso se podría explicar por la potenciación producida por la droga, en la hiperemia post-hipóxica.

Como se comprenderá los estudios cinecoronariográficos en el humano, realizados antes y después de un tratamiento prolongado con estas drogas para poder verificar estas hipótesis no se pueden efectuar por razones obvias. Pero sin ser lo ideal, la respuesta efectiva en la disminución del número de accesos anginosos y el aumento de la capacidad funcional en la mayoría de los pacientes tratados durante varios meses, la objetividad que nos brindan los tests de esfuerzo con ergometría y la rigurosidad del estudio clínico a doble-ciego, palián en parte esta falta de demostración anatómica.

Pasando a discutir los resultados de nuestro estudio, ya hemos reseñado anteriormente cómo de un promedio general de 11 ataques anginosos semanales disminuyeron a 1 y de una capacidad funcional general de 345 m se aumentó a 1.620 m al finalizar la etapa abierta; el porcentaje de buenas respuestas en nuestros 35 pacientes fue de 85 y 82 % respectivamente. En estos 30 pacientes con buena respuesta, 15 no padecían de angor al finalizar el estudio abierto y en 11 de ellos la capacidad funcional superaba los 1.000 m, con un promedio de 2.031 m, cuando antes del tratamiento éste era de 314 m.

Al controlar nuestros pacientes en las primeras 4 semanas el número de accesos era menor del 50 % y la capacidad funcional mayor del 50 % en relación con los promedios previos al tratamiento, lo que está indicando una ac-

ción bien manifiesta y precoz de la droga.

El análisis estadístico de la tabulación de los accesos anginosos y la capacidad funcional dio alto índice de significación $P < 0.001$.

La evolución del electrocardiograma merece un párrafo, pues hemos encontrado variaciones de curvas isquémicas ya sean puras o asociadas a secuela de infarto de miocardio. Estas alteraciones eran crónicas por lo que su modificación no pudo imputarse a evolución natural.

En estos 20 pacientes con curva isquémica, el electrocardiograma se normalizó en 3, mejoró en 15 y no se modificó en 2. Estamos estudiando específicamente las alteraciones de la morfología del STT y duración del intervalo QT en relación con la dosis empleada, el tiempo de tratamiento y respuesta al mismo, para verificar si lo relatado por Batluoni se observa en nuestra casuística.

El test de esfuerzo ergométrico con técnica submáxima se negativizó en el 50 % de los casos. Ultimamente hemos asociado la administración de Lidoflazina a pacientes que están haciendo ejercicio programado y esta combinación incrementa significativamente y con mayor rapidez la capacidad de esfuerzo.

Antes de comenzar la segunda etapa con la técnica del doble-ciego, luego de los 6 meses de tratamiento con droga, presumíamos que el efecto placebo no sería muy demostrativo, pensando en la implicancia del favorecimiento de la circulación colateral coronaria producida por la droga.

Los hechos dieron en parte razón a tales hipótesis; viendo los valores promedios del número de accesos y de la capacidad funcional de los 24 pacientes que fueron incluidos en el estudio en relación con los hallados al término del mismo, tanto en los 12 pacientes que tomaron placebo o drogas éstos fueron muy similares respecto a la capacidad funcional y sólo hubo una diferencia con cierta significación en el aumento de ataques anginosos en los pacientes que tomaron placebo (gráfico III).

Además en los 12 pacientes que tomaron placebo nuestro equipo incurrió en 5 errores de predicción, pues en ellos la mejoría lograda al término de la etapa abierta no se modificó, a pesar del

largo tiempo de suspensión de droga activa.

También erramos en la predicción en un paciente que tomaba Lidoflazina al agravarse tanto su cuadro clínico como electrocardiográfico; el estudio cinecoronariográfico del mismo mostraba múltiples obstrucciones importantes en las tres ramas principales coronarias con abundante circulación colateral, este paciente siguió tomando Lidoflazina y luego mejoró todos los parámetros agravados, por lo que creemos que se trató de una recaída de su síndrome anginoso en relación con la evolución natural de su enfermedad coronaria.

Estadísticamente la probabilidad según la teoría binomial de 1/12 recaídas con Lidoflazina y 7/12 recaídas con placebo, tal como ocurrieron en el estudio da una chance de $P = 0.014$; similarmente la significancia de 18 predicciones correctas contra 6 errores de predicción es $P = 0.011$.

En la actualidad se está efectuando con idéntico protocolo un estudio multicéntrico en diversos países y podemos decir que los resultados obtenidos son altamente significativos. Hasta la fecha hay 145 pacientes estudiados con la misma técnica de doble-ciego, de los cuales finalizaron 140. Tomaron Lidoflazina 66 y placebo 74. Se efectuaron 125 predicciones correctas, 13 pacientes no recayeron con placebo y 2 recayeron con Lidoflazina.

Los altos porcentajes de beneficio obtenidos por nuestros pacientes desde el punto de vista subjetivo y objetivo, con un apreciable índice de rehabilitación, llegando a desarrollar actividad tanto social como laboral normal, nos hicieron elucubrar el porqué de estos resultados. Actualmente creemos que la administración de Lidoflazina produce en el paciente anginoso:

- 1) Mejoría por aumento de la circulación colateral coronaria y mejoría del metabolismo celular.
- 2) Disminución del stress emocional por la variación favorable del cuadro clínico.
- 3) Este incremento de la capacidad funcional obtenida por la acción de la droga, permite paulatinamente una mayor actividad física del paciente complementando los efectos anteriores.

Por último hacemos hincapié en la falta de efectos indeseables importantes durante el tratamiento, hemos observado cefaleas en el caso 5, diarrea en el caso 17 y anorexia en el caso 7, estas molestias fueron pasajeras y mejoraron al suspender temporariamente la droga.

SUMMARY

Following a selection, 40 anginal patients received R 7904 in this sequence:

- a) first an open stage of 6 months*
- b) next a double-blind stage of the same duration, unless the patients condition deteriorated.*

Dosage ranged from 180 to 240 mg., divided in 3 oral daily administrations. Five patients were excluded for lack of cooperation; the remaining 35 completed the first stage, and 24 patients were included in the second stage, all of them having completed it.

Results of the first stage: on a subjective standpoint, the weekly average of anginal attacks decreased from a pre-treatment average of 11.4 to 1.7 after 6 months, while the walking distance increased from 345 to 1620 meters ($p < 0.001$).

Exercise tests, that had been performed before the trial in 15 patients became negative in 7 cases, improved in 4 and did not change in 4.

Results of the second stage: the investigators predicted the medication in 18 out of 24 patients that completed the double-blind phase. One patient relapsed while receiving active drug and the clinical condition did not deteriorate in 5 patients taking placebo.

The probability of 1:12 relapses with lidoflazine and 7:12 relapses with placebo is statistically significant ($p: 0.014$, binomial theory), and 18 correct predictions against 6 wrong ones is also significant ($p = 0.011$).

BIBLIOGRAFIA

1. Surgical treatment for coronary artery disease. Chairman: Charles P. Bayley. Coronary Heart Disease: Russek, H. I., Zohman, B. L. 437-485 (1971).
2. Favalaro, R. G.: Surgical Treatment of Coronary Arteriosclerosis by the Saphenous Vein Graft Technique. Critical Analysis. American Journal of Cardiology, 28: 493-495 (1971).
3. Selzer, A.; Kerth, W. J.: Surgical treatment of coronary artery disease: too fast, too soon? American Journal of Cardiology. 28: 490-492 (1971).
4. Donat, K.: Terapéutica diferencial del síndrome isquémico cardíaco. Medizinische Klinik, 97: 19-32 (1969).

5. Lidoflazina (biblia). Enero, 1968: III. Pharmacology; III. B. General. Janssen Pharmaceutica, Research Laboratia, Beerse, Bélgica.
6. Afonso, S.; O'Brien, G. S. and Crumpton, C. W.: Enhancement of coronary vasodilating action of ATP and adenosine by lidoflazine. *Circ. Res.*, 22, 43 (1968).
7. Afonso, S.; O'Brien, G. S. and Crumpton, C. W.: Mechanism of enhancement of adenosine-induced coronary vasodilatation by lidoflazine and dipyridamole. *J. Lab. Clin. Med.* 74, 844 (1969).
8. The influence of lidoflazine on the development of the coronary collateral circulation in dogs. Janssen Pharmaceutica, Research Laboratoria, Beerse, Belgium, internal report (January, 1969).
9. Carmeliet, E. and Xhonneux R.: Influence of lidoflazine on cardiac transmembrane potentials and experimental arrhythmias. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 268, 210 (1971).
10. Lidoflazine (biblia). Enero. 1968: I. Chemistry. Janssen Pharmaceutica. Research Laboratoria, Beerse, Belgium.
11. Schaper, W. K. A., Xhonneux, R., Jageneau, A. H. M. and Janssen, P. A. J.: The cardiovascular pharmacology of lidoflazine a long acting coronary vasodilatador. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 152, 265 (1966).
12. Jageneau, A. and Schaper, W.: The effectiveness of lidoflazine and other coronary vasodilators after oral administration in the trained non-anaesthetized dog. *Arzneimittel-Forsch*, 17, 582 (1967).
13. Schaper, W. K. A.: The collateral circulation in the canine coronary system. Thesis. Louvain, 1967.
14. Batlouni, M.; Betoiami, V. and Duprat, R.: Lidoflazine na angina do peito.: I. Ensaio duplamente cego. *Arquiv. Brazil. Cardiol.*, 21, 321 (1968).
15. Vastesaegeer, M. and Blok, P.: Etude clinique en double-blind d'un nouveau medicament antiangineux: la Lidoflazine (R 7904). *Ars. Medici.*, 25, n. 12, 1970.
16. De Mey, P., Dernier, J., Block, P. and Paesmans, M.: Etude clinique de la lidoflazine. *Brux. Med.*, 50, 639 (1970).
17. Schwalb, H.: Klinische elektrokardiographische und ergometrische Untersuchungen über die Wirksamkeit von lidoflazin bei angina pectoris. *Arzneim. Forsch.*, 21 N° 4 (1971).
18. Batlouni, M., Schwartz, H. J., Duprat, R., Betoiami, V. and Feher, J.: Lidoflazine na angina do peito: II. Correlacao clinico-electrocardiografica in preparation, 1971.
19. Bosmans, P., Vercruyssen, J., Clerckx, A., Verselder, R., Van Hoorickx, G., Brugmans, J. and Schuermans, V.: Clinical experiences with lidoflazine. *Acta Cardiologica*, 25, 429 (1970).
20. De Geest, H., Piessens, J.: Long-term evaluation of lidoflazine in angina pectoris based on exercise tolerance. (in preparation).
21. Keulen, U. W. B. M.: Safety evaluation of lidoflazine. Clinical Progress Report, January 1971.
22. Brugmans, J.: International evaluation of lidoflazine according to a standard protocol. Unpublished report given on the Symposium on Lidoflazine, Beerse, May 1970.
23. Denie, J., Piessens, J., De Geest, H., Vandervoort, R. and Verhaeghe, L.: Long-term follow-up study of patients with coronary artery disease treated with lidoflazine. A multicentric study. Unpublished third interim report, 2nd. semester 1970.
24. Batlouni, M.: Long-term follow-up study of the efficacy of lidoflazine against angina pectoris. Unpublished Report given on the Symposium on Lidoflazine, Beerse, May 1970.
25. Cossio, P.: Relato del IX° Congreso Argentino de Cardiología. Bs. As. Nov. 1971.
26. Schena, R. A.: Tratamiento de la angina de pecho. *El Día Médico*. XLI. 32. 943. 1969.
27. Marpegan, E. H., Frías, R., Rodríguez Ferrari, C., Otero y Garzón C., Schena, R. A. y Vedoya, R.: Plan de Ejercicios programados en enfermos coronarios. *Comunicación en la Soc. Arg. de Cardiología*. 24-6-71.
27. Schena, R. A., Vedoya, R. y Frías, R.: Tratamiento del angor con Propranolol. IV° Congreso Sudamericano de Cardiología, 1969.
29. Frías, R., Schena, R. A. y Vedoya, R.: Tratamiento del angor con CIBA 39089 (Trasicor). IV° Congreso Sudamericano de Cardiología.
30. Russek, H. I.: Propranolol and Isosorbide dinitrate synergism in angina pectoris *AM. T. Cardiol.* 21: 44, 1968.
31. Russek, H. I.: New Dimension en Angina Pectoris Therapy: Propranolol - Nitrate synergism. *Coronary Heart Disease*. J. B. Lippincott Co. Philadelphia 1971. pág. 291.
32. Di Palma, J.: Farmacología de los vasodilatadores coronarios. *La cardiopatía Coronaria 7 Symp.* Hahneman ed.: Cientific. Medic. Barcelona 1967 pág. 387.
33. Schaper, W.: The collateral circulation of the heart. *A North-Holland Frontiers Series*. Vol. N° 1 D. A. K. Black. Manchester, 1971.