

Tratamiento de la angina de pecho con un Bloqueador Adrenérgico Beta

por los DRES. BERNARDO MALAMUD, JOSE GROIS, DAVID WERRIN,
JOSE M. CAPELLANO, LIBORIO ARENA y ENRIQUE FISMAN

Dale aplica al sistema nervioso simpático¹ la teoría de los receptores celulares de Ehrlich y sostiene que la placa mio-neural puede ser considerada el punto de acción de la adrenalina. Numerosas funciones están reguladas por el sistema nervioso adrenérgico, el cual obra por intermedio de la adrenalina y la nor-adrenalina a nivel de ciertas terminaciones sensibles que han recibido el nombre de receptores adrenérgicos, cuya ubicación y constitución son aún imprecisas. Se sabe que las catecolaminas y las drogas de acción simpáticas son capaces de estimular farmacológicamente estas terminaciones, y también que existen sustancias que poseen la propiedad de impedir la acción de aquellas otras.

Antes de Dale, en 1905, Langley sugirió la existencia de células efectoras, provistas de sustancias receptoras, a las que la adrenalina² estimularía o deprimiría, según el tipo de receptor (estimulante o inhibidor) predominante en cada órgano.

En base a estos conceptos, y especialmente a sus propios trabajos experimentales, Ahlquist deslinda en 1948 dos tipos de receptores adrenérgicos, según la respuesta de los mismos a las aminas simpaticomiméticas:³

a) al primer tipo, que denominó alfa, pertenecen receptores que, en términos

generales, responden activamente provocando vasoconstricción arterial y arteriolar, contracción de la musculatura lisa del útero, uréter y del iris (dilatación pupilar) y contracción del bazo; sin embargo, la estimulación de estos receptores se traduce a nivel del intestino por relajación de su musculatura;

b) los receptores del segundo tipo, llamados beta, están asociados a funciones casi siempre inhibitorias: vasodilatación, relajación de la musculatura lisa uterina y bronquial, pero —y esto es muy importante— son estimuladores miocárdicos. El isoproterenol reproduce farmacológicamente la acción de las catecolaminas sobre los receptores beta: al estimularlos aumentan la frecuencia y gasto cardíacos, la fuerza de contracción del miocardio, el consumo de oxígeno en reposo y durante y después del esfuerzo,⁴ así como también el flujo coronario mediante la dilatación de estos vasos.

Los receptores adrenérgicos son, en suma, estructuras específicas de las células efectoras a nivel de las cuales actúan los agonistas adrenérgicos.⁵ Los órganos que carecen de ellos son incapaces de responder a las sustancias adrenérgicas, v.g. el músculo ciliar del ojo. Esto vale tanto para el caso en que el agonista sea suministrado por una terminación nerviosa o por la médula adrenal, como cuando lo es por el experimentador.

El corazón y el árbol tráqueobron-

Trabajo realizado en el Servicio de Cardiología del Hospital Durand. Jefe: Dr. Bernardo Malamud.

quial carecen aparentemente de receptores alfa y sólo poseen receptores beta; por el contrario, la cápsula esplénica, los músculos pilomotores y las glándulas sudoríparas no disponen sino de receptores alfa. La noradrenalina es el mediador o transmisor neurohumoral del sistema nervioso adrenérgico a nivel del corazón, liberada en ese lugar por las terminaciones nerviosas simpáticas; sus acciones sobre el automatismo y la excitabilidad del miocardio, el período refractario, la velocidad de conducción del estímulo, etc., se ejercen exclusivamente a través de los receptores beta.

La estimulación farmacológica de los receptores alfa se logra con la metoxamina y la de los beta con el isoproterenol, que reproducen a nivel de los distintos órganos las acciones propias de cada uno de estos dos grupos.

El interés por bloquear los estímulos nerviosos adrenérgicos o los efectos de las sustancias simpáticas inyectadas se inició con sir Henry Dale en 1906,¹ cuando describió que el efecto presor de la adrenalina se invierte si el animal recibe previamente un derivado del ergot.

En la actualidad se dispone de drogas capaces de interferir los efectos del sistema nervioso adrenérgico en niveles anatómicos diferentes,⁶ v.g. la síntesis o liberación de la acetilcolina en los ganglios simpáticos paravertebrales puede ser neutralizada bloqueando la transmisión neural a través de los ganglios, o impedirse la síntesis, captación y liberación de los neurotransmisores en las neuronas posganglionares; por último, se conocen agentes farmacológicos que interfieren con la última etapa de la complicada cadena en que termina el fenómeno adrenérgico mediante el bloqueo ejercido a nivel de la célula efectora de la acción del neurotransmisor o de la amina simpaticomimética inyectada. A estos últimos agentes se los denomina bloqueadores de los receptores adrenérgicos. Y puesto que existen receptores adrenérgicos alfa y beta, el bloqueo específico de los mismos sólo es posible —como ya se ha logrado— actuando aisladamente sobre unos u otros. Bloquean los receptores alfa los alcaloides del ergot, la fenoxibenzamina y otras drogas. Bloquean los receptores beta el dicloroisoproterenol, debido a Powell y Slater 1958,⁷ que tiene el inconveniente

de poseer además acción estimuladora adrenérgica; el pronetalol, el propranolol y otras drogas.

El pronetalol⁸ y el propranolol⁹ fueron descubiertos por Black y colaboradores luego de haberse sintetizado por otros investigadores drogas menos específicas.¹⁰ El primero resultó cancerígeno para el timo de la rata, por lo que fue sustituido por el propranolol, 10 veces más potente y no cancerígeno, inclusive a dosis elevadas,¹¹ con la ventaja de que la DL 50 es mucho menor.¹²

El hecho de que los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta disminuyen la frecuencia cardíaca, la fuerza contráctil del corazón y, en consecuencia, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno,^{13, 14} sugirió la posibilidad de su aplicación en el tratamiento de la angina de pecho.^{15, 16, 17, 18} En base a ello decidimos emplear el propranolol en un lote de pacientes con insuficiencia coronaria crónica.*

MATERIAL Y METODO

Nuestro material consistió en un grupo de 32 pacientes —17 hombres y 15 mujeres— con edades comprendidas entre los 44 y los 74 años (promedio 59,3). En todos ellos había angina de pecho de esfuerzo, y en 4 también de decúbito. La antigüedad del angor oscilaba entre 3 meses y 12 años. Aparte su cardiopatía coronaria, 8 enfermos eran hipertensos con tensiones sistólicas que oscilaban entre 180 y 210 y diastólicas entre 100 y 120 mm; 2 pacientes eran diabéticos, 2 tenían insuficiencia cardíaca compensada, uno síndrome de Leriche y, por último, 6 habían padecido uno o más infartos de miocardio. La frecuencia cardíaca inicial oscilaba entre 60 y 106 por minuto, con un promedio de 78; la tensión arterial promedio previa a la administración de la droga era de 155/91 (fig. 1).

Todos los pacientes habían sido sometidos sin éxito a distintos tratamientos, entre los que podemos mencionar el reposo, las drogas antihipertensivas, los anticoagulantes crónicamente administrados, los inhibidores de la monoamino-

* El propranolol ("Inderal") utilizado en este trabajo fue suministrado por Ayerst Laboratories Inc.

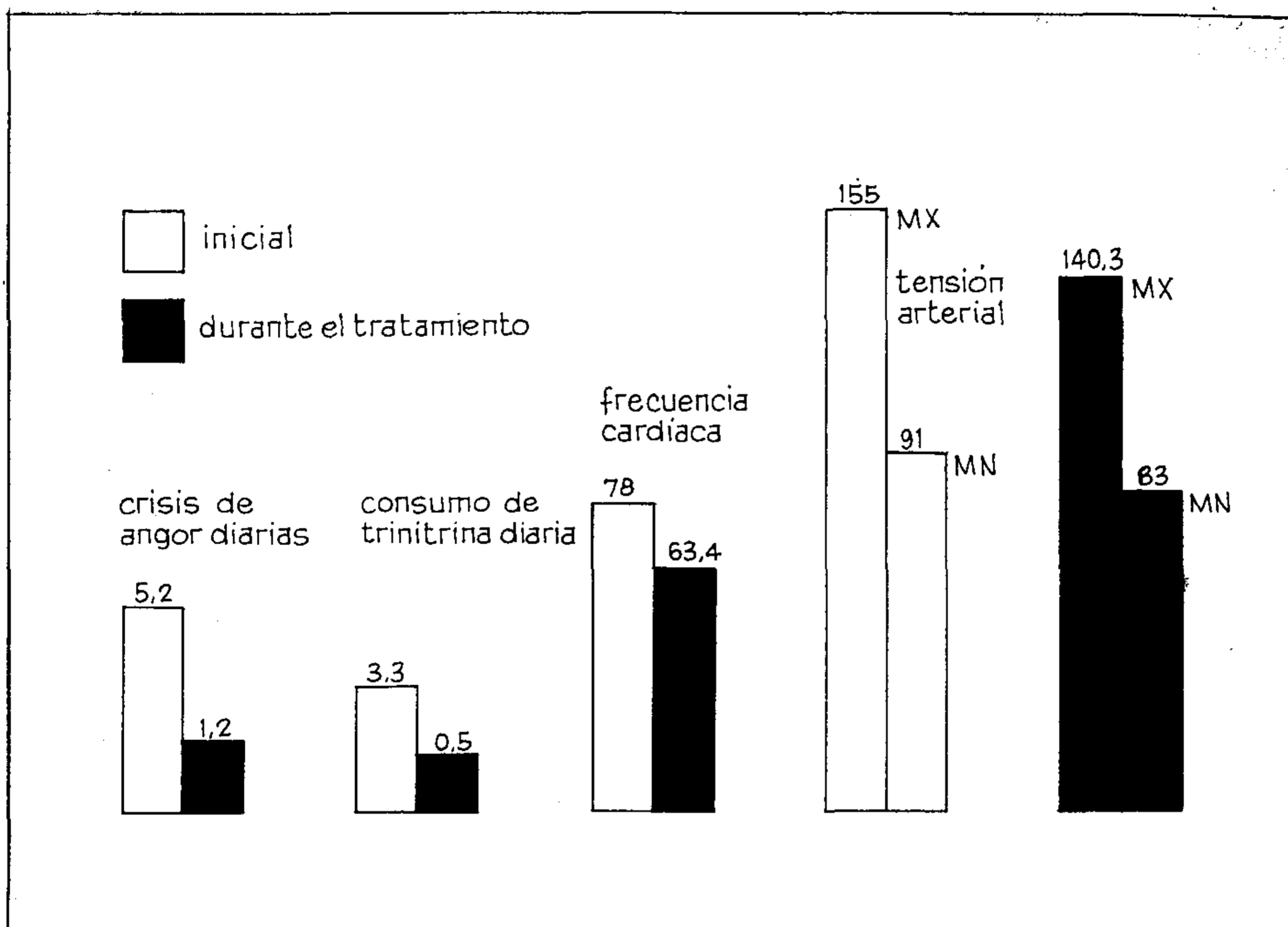


Fig. 1

oxidasa, diversas drogas de pretendida acción vasodilatadora coronaria, dietas de adelgazamiento en los obesos, etc.

El consumo de trinitrina previo al tratamiento con propranolol variaba en este lote de 3 comprimidos semanales a 10 diarios. Fuera de ésta, no se administró a los pacientes ninguna otra medicación durante la prueba, salvo los tratamientos pertinentes en los pacientes diabéticos e insuficientes cardíacos.

Inicialmente, a una mitad de los enfermos se les suministró placebo y a la otra mitad propranolol por vía oral a razón de 40 mg por día, dosis baja que tuvo por objeto tantear la tolerancia a la droga. A los pacientes de este segundo grupo se les administró el propranolol en dosis diariamente progresivas y en algún momento del tratamiento se intercalaba placebo una semana cada dos.

Las dosis que hemos empleado habitualmente llegaron a los 200 mg diarios (las tabletas de propranolol que utilizamos contienen 40 mg), pero así como algunos anginosos mejoraban sensiblemente con 120 mg otros requerían 280 ó 320 por día. Empleamos como dosis de mantenimiento la más baja que permitió al paciente desempeñarse en las mejores condiciones.

El control de los enfermos se realizó

cada 7 días, anotándose los siguientes datos: 1º) número de crisis de angor diarios y/o semanales; 2º) consumo de trinitrina diario y/o semanal; 3º) frecuencia cardíaca; 4º) tensión arterial de pie y acostado; 5º) estudio electrocardiográfico. Cada mes se obtuvo una telerradiografía frontal de tórax, y periódicamente se solicitó al laboratorio hemogramas, exámenes completos de orina y determinaciones en sangre de glucosa, urea y lípidos.

El tratamiento fue ambulatorio, y en ningún caso se limitó la actividad habitual. Aunque se pretendió emplear el método del doble ciego, en la práctica ello no fue factible porque el médico advertía invariablemente la disminución de la frecuencia cardíaca, y el paciente por su parte —como se verá al hablar de los resultados— experimentaba casi siempre notable mejoría en su estado y en capacidad física. En nuestro grupo el tratamiento con propranolol lleva ya 2 meses para el más reciente y 8 meses para el más antiguo de los enfermos.

RESULTADOS

Los resultados se clasificaron en nulos, cuando la situación no se modificó; regulares, cuando había una reducción de

menos del 40% del número de crisis y del consumo de trinitrina; buenos, cuando estos valores eran mayores del 40%, y muy buenos cuando el paciente quedaba prácticamente libre de crisis, no consumía trinitrina y había aumentado en forma extraordinaria su capacidad de realizar esfuerzos.

Sobre esta base convencional, cabe consignar que el efecto fue nulo en 4 enfermos (12,5%), regular en 5 (15,6 por ciento), bueno en 7 (21,9%) y muy bueno en 16 (50%), es decir que la droga fue realmente efectiva (sumando los resultados buenos y muy buenos) en el 71,9% de los casos (fig. 2).

También es de destacar la reducción de la tensión arterial —en particular de la sistólica— que se verificó en la mayoría de los enfermos. Las cifras tensionales, que, como se dijo, eran de 155/91 como promedio al comenzar el tratamiento, descendieron a 140,3/83 durante la tercera semana del mismo (fig. 1).

Creemos ilustrativo describir la evolución de algunos casos.

Caso N° 4: Enferma de 70 años, antigua hipertensa (cifras habituales 190/120), con hipertrofia ventricular izquier-

da, bloqueo completo de la rama derecha e isquemia de cara anterolateral, 60 latidos por minuto y crisis anginosas al caminar 30 metros. A los 15 días de iniciado el tratamiento, camina sin inconvenientes más de 400 metros; el consumo de trinitrina, de un promedio de 5 por día, se reduce a cero; la tensión arterial descende a 145/80 y la frecuencia cardíaca a 40. El electrocardiograma no se modifica (fig. 3).

Caso N° 19: Se trata de un paciente que había padecido 3 infartos de miocardio en el lapso de los últimos 3 años, quedando con síndrome anginoso después del primer infarto. Respondió al propranolol en forma excelente; pero cuando la droga fue reemplazada por el placebo, el enfermo empeoró ostensiblemente de su ángor y aparecieron numerosas extrasístoles ventriculares. Pocos días después de reiniciar el tratamiento con propranolol no volvió a presentar extrasístoles y la angina de pecho había sido prácticamente dominada.

Caso N° 27: Este es probablemente el más espectacular. Se trata de una mujer de 71 años que sufría crisis anginosas progresivas en intensidad y frecuencia

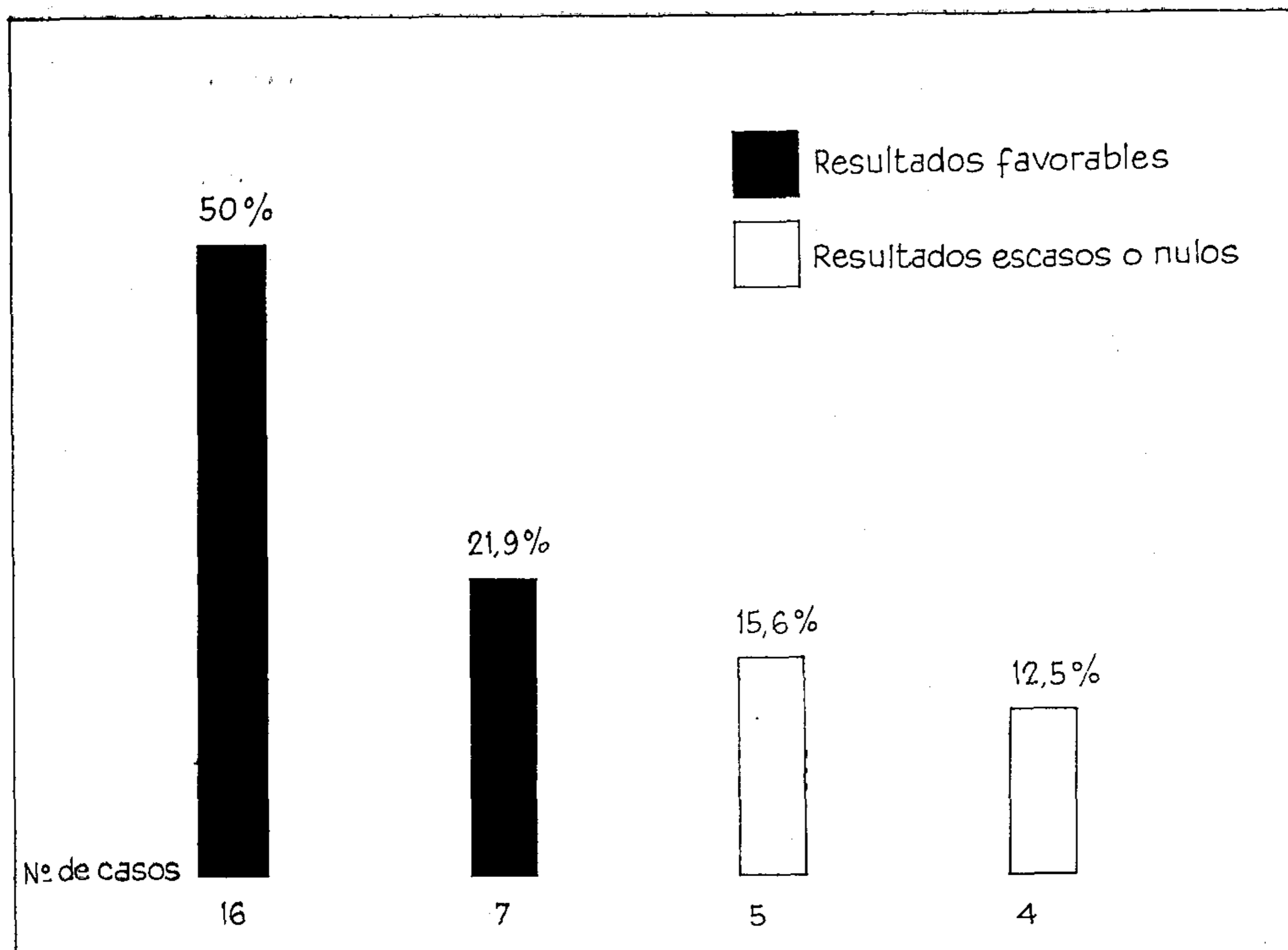
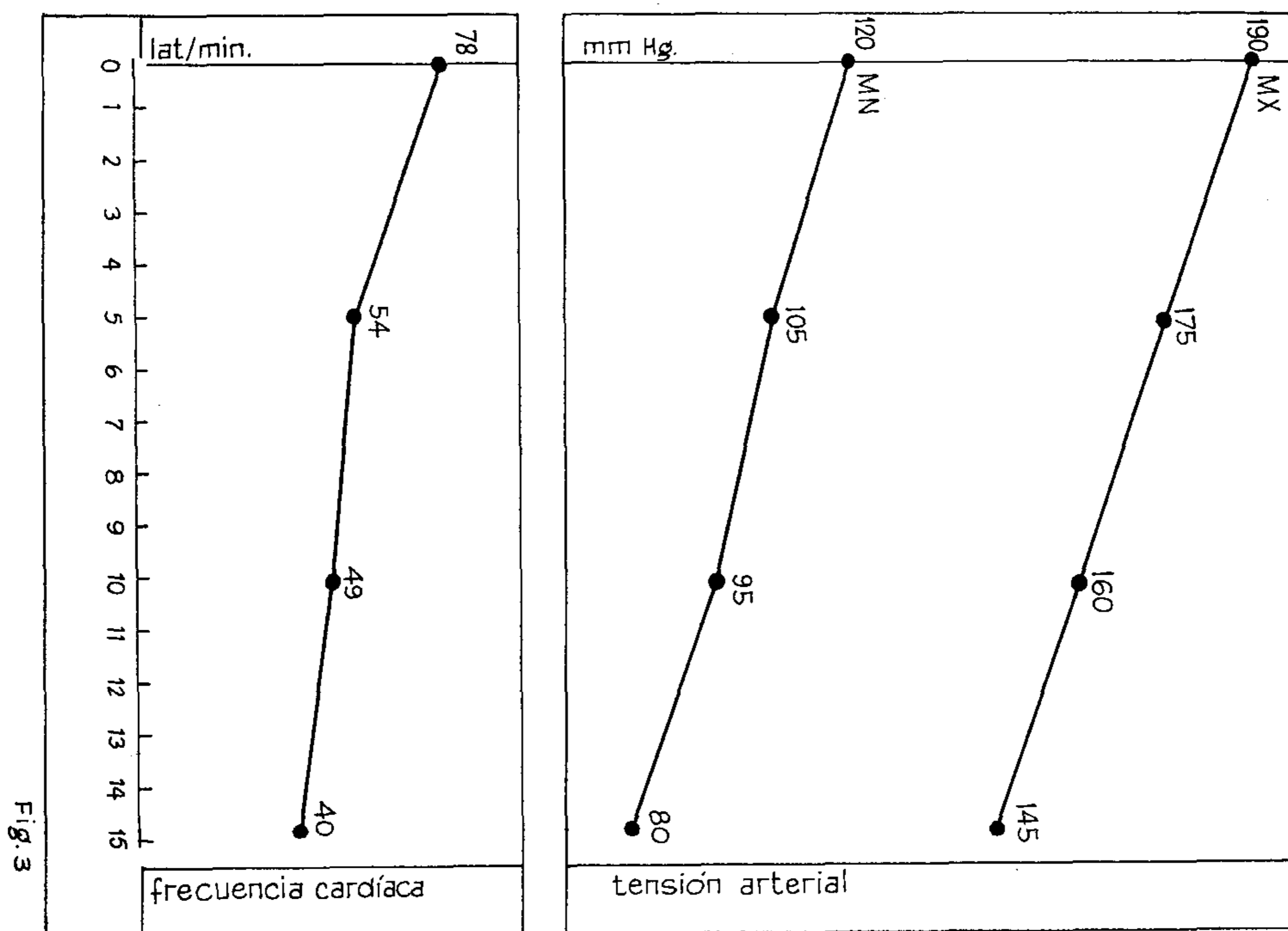


Fig. 2



desde hacía 5 años, y en quien habían fracasado todos los tratamientos. En el momento de iniciar la terapéutica, el ángor sobrevénia al caminar 10 metros o después de cualquier comida, por frugal que fuere. Consumía 10 comprimidos diarios de trinitrina y se hallaba confinada al reposo casi absoluto. A los 8 días de iniciar el tratamiento era ya capaz de alimentarse normalmente y a las 2 semanas caminaba sin dificultad distancias superiores a los 200 metros, siendo después su única limitación el temor a la reaparición de las crisis. La trinitrina fue abandonada por completo.

DISCUSION

Los resultados que acaban de describirse, más los obtenidos en otros 20 enfermos que iniciaron tratamiento hace un mes, permiten afirmar que los antagonistas de los receptores adrenérgicos beta constituyen un recurso terapéutico notable, no sólo porque enfocan desde un ángulo completamente novedoso y racional el tratamiento de la angina de pecho, sino también por manifestar efectividad muy elevada. La acción del propranolol se ejerce principalmente mediante la reducción de la frecuencia car-

díaca y la fuerza de contracción del miocardio, de lo que resulta una disminución de los requerimientos de oxígeno por parte de corazones en que el aporte del mismo está disminuído. Por otra parte, se logra una mejor utilización del oxígeno, consecutiva y paralelamente al menor gasto cardíaco en el reposo y durante y después del esfuerzo que resulta del empleo del propranolol. Finalmente, esta droga neutraliza la hiperactividad cardíaca que sigue a la estimulación simpática derivada del esfuerzo o la emoción, a la que el miocardio isquémico es particularmente sensible. Del conjunto de estos hechos se ha llegado a sugerir que la administración crónica de los bloqueadores adrenérgicos beta no debería restringirse exclusivamente a los casos de angina de pecho, sino que podría hacerse extensiva a todas las miocardiopatías isquémicas, aunque no se acompañen de síndrome anginoso.

El mecanismo de acción del propranolol no tiene, pues, relación alguna con otros recursos terapéuticos en boga, particularmente aquellos que propenden a la dilatación de las arterias coronarias o de sus colaterales, aunque se ha demostrado que potencializa el efecto de la trinitrina;¹⁰ es posible que actúe en

forma más compleja que la que se ha descrito, y al respecto no debe omitirse la comprobación de su acción anestésica local²⁰ y sedante²¹ en el animal de laboratorio, lo que permitiría insinuar la posibilidad de un bloqueo del estímulo doloroso o de una elevación del umbral central del dolor. También se ha pretendido que está dotado de propiedades antitiroideas,²² aunque en la clínica esto no se ha demostrado todavía fehacientemente. Sin embargo, cualquiera que fuese la forma de actuar de los bloqueadores adrenérgicos beta, tiene de común con la terapéutica antitiroidea que ambos reducen las demandas de oxígeno y las colocan a nivel del aporte disminuído, con lo que se procura restablecer el equilibrio entre aportes y demandas. Este nuevo enfoque de la terapia antiangi-nosa tiene sobre la medicación antitiroidea la doble ventaja de su alta especificidad y de no interferir, aparentemente, con las funciones del sistema glandular endocrino.

CONTRAINDICACIONES: Es necesario destacar que los bloqueadores beta deben utilizarse con cautela en presencia de insuficiencia cardíaca, que puede agravarse o desencadenarse por el empleo de la droga; también debe obrarse con prudencia en los asmáticos,²³ a causa de la acción broncoconstrictora del medicamento. Sin embargo, no se trata de contraindicaciones absolutas, y en presencia o ante el temor de una insuficiencia cardíaca o de un broncospasmo deberá procederse con suma medida, utilizando al comienzo dosis muy bajas, que se aumentarán progresiva y paulatinamente, sin descuidar el tratamiento simultáneo de la insuficiencia cardíaca o del asma bronquial.

EFFECTOS COLATERALES: Se han descrito diversos efectos colaterales, por lo general vinculados con el tracto digestivo: ligera diarrea, náuseas, vómitos aislados.¹⁷ También se ha observado somnolencia, perturbaciones visuales, erupciones, aumento de peso, llamaradas, palpitaciones, que en nuestros casos aparecieron muy pocas veces y nunca obligaron a interrumpir el tratamiento.

RESUMEN

Se estudia la acción de un bloqueador adrenérgico beta, el propranolol, en 32 anginosos de uno y otro sexo y de 44 a 74 años de edad.

Las dosis suministradas fueron por lo general de 120 a 200 mg diarios (casi siempre 160), por vía oral. La observación se prolongó entre 2 y 8 meses y los resultados, apreciables ya a los pocos días, fueron muy buenos en 16 casos, buenos en 7 (71,9 % de éxitos) y regulares o nulos en 9 (28,1 % de fracasos).

Los bloqueadores adrenérgicos beta constituyen un recurso terapéutico que enfoca desde un nuevo punto de vista y con alta eficacia el tratamiento de la angina de pecho, principalmente a causa de la reducción del consumo de oxígeno derivada de la disminución del trabajo cardíaco.

SUMMARY

The activity of a beta-adrenergic blocking agent, propranolol, is studied in 32 patients of either sex with angina pectoris, whose ages ranged from 44 to 74 years. They were treated in periods of 2 to 8 months, receiving generally 120 to 200 mg (usual dose: 160 mg) per day of propranolol by mouth. The results, which became evident even in the initial days of the treatment, were considered as very satisfactory in 16 cases and satisfactory in 7. This allows to state that the trial was successful in 71,9 % of the cases, against 28,1 % failures.

Beta adrenergic blocking agents reveal as a therapeutic compound which faces from a new point of view and with singular efficiency the treatment of angina pectoris, mainly for its lowering myocardial oxygen requirement, accomplished through reduction in mechanical effort.

BIBLIOGRAFIA

1. Dale, H. H.: On some physiological actions of ergot. *J. Physiol.* 34:163, 1906.
2. Langley, J. N.: On the reaction of cells and nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscles to nicotine and to curare. *J. Physiol.* 33:374, 1905.
3. Ahlquist, R. P.: A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 154:586, 1948.
4. Robinson, B. F., Kahler, R. L. et al.: Effects of beta-adrenergic blockade in man on the hemodynamic response to maximal exercise. *Fed. Proc.* 24:590, 1965.
5. Krebs, H.: Discussion on definition of receptors. "Enzymes and drug action". Mongar and Co., eds. Boston, 1962, pp. 435-443.
6. Belleau, B.: Relationships between agonist, antagonists and receptor sites. "Adrenergic mechanisms", Vane and Co., eds, Boston, 1960, pp. 223-245.
7. Powell, C. E. and Slater, I. H.: Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analogue of isoproterenol. *J. Pharmacol & Exptl. Therap.* 124:223, 1958.
8. Black, J. W. and Stevenson, J. S.: Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound. *Lancet* 2:311, 1962.
9. Black, J. W., Crowther et al.: A new beta-receptor antagonist. *Lancet* 1:1080, 1964.
10. Ahlquist, R. P.: The adrenergic receptor. *J. Pharmaceut. Sciences* 55:359, 1966.

11. Tucker, M. J., Alcock, S. J. and Baker, S. B.: Absence of carcinogenic properties of propranolol on mice. *Brit. Med. J.* 2:363, 1965.
12. Shanks, R. G.: The pharmacology of beta-sympathetic blockade. *Am. J. Cardiol.* 18:314, 1966.
13. McDonald, H., Sapru, R. P. et al.: Intravenous propranolol on the systemic circulatory response to sustained handgrip. *Am. J. Cardiol.* 18:333, 1966.
14. Dornhorst, A. C. and Robinson, B. F.: Clinical Pharmacology of a beta-adrenergic blocking agent. *Lancet* 2:314, 1962.
15. Keelan, P.: Double blind trial of propranolol in angina pectoris. *Brit. M. J.* 1:897, 1965.
16. Sodi Pallares, D. y Bisteni, A.: Uso del propranolol en la insuficiencia coronaria. *Arch. Inst. Card. Mex.* 36:667, 1966.
17. Wolfson, S., Heine, R. et al.: Propranolol and angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 18:345, 1966.
18. Prichard, B. N. C.: Symposium de la Escuela de Cardiología de Barcelona, mayo 20 de 1967.
19. Gillam, P. M. S. and Prichard, B. N. C.: Propranolol in the therapy of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 18:366, 1966.
20. Morales Aguilera, A. and Vaughan, Williams, E. M.: Effects on cardiac muscle of receptor antagonists in relation to their activity as local anesthetics. *Brit. J. Pharmacol.* 24:332, 1965.
21. Leszkowsky, G. and Tardos, L.: Some effects of propranolol on the central nervous system. *J. Pharm. & Pharmacol.* 17:518, 1965.
22. Howitt, G. and Rowlands, D.: Propranolol in hyperthyroidism. *Lancet* 1:628, 1966.
23. McNeill, R. S.: Effects of beta adrenergic blocking agent propranolol, on asthmatics. *Lancet* 2:1101, 1964.

NOTICIAS

USCAS (UNION DE SOCIEDADES DE CARDIOLOGIA DE AMERICA DEL SUD)

En el curso del III Congreso Sudamericano de Cardiología, celebrado en San Pablo entre el 16 y el 22 de julio de 1967, se convino en apoyar las mociones para que el IX Congreso Interamericano de Cardiología y el VII Mundial de Cardiología se efectúen respectivamente en Caracas en 1972 y en Buenos Aires en 1974.

El próximo Congreso de USCAS (IV Congreso Sudamericano) tendrá lugar en Uruguay, en fecha y ciudad que oportunamente se darán a conocer.

Los representantes de la Sociedad Argentina de Cardiología ante USCAS que actuarán hasta el próximo Congreso son los siguientes: Delegado, Dr. Fortunato Etala; Consejeros, Dres. René Buzzi y Rodolfo Schäerer; Suplentes, Dres. Bernardo Malamud, Víctor Lissarrague y Teófilo Parnés Ressa.

VIII CONGRESO INTERAMERICANO DE CARDIOLOGIA

Se desarrollará en la ciudad de Lima (Perú) desde el 21 hasta el 27 de abril de 1968 bajo la presidencia del Dr. Augusto Mispireta D. y la secretaría general del Dr. Dante Peñaloza en los salones de la Feria Internacional del Pacífico. Las solicitudes de comunicaciones individuales y los resúmenes deben ser presentados antes del 21 de diciembre de 1967; la inscripción de Miembros Titulares y asociados con

cuotas mínimas, hasta el 1º de enero de 1968; las reservas de hotel hasta el 21 de febrero, y la inscripción de miembros asistentes hasta el 20 de abril.

Cuotas de inscripción: Miembros Titulares, 60 dólares antes del 1º de enero ó 70 dólares después de esa fecha; Miembros Asociados (no médicos), 40 ó 50 dólares, respectivamente.

Los temas seleccionados son los siguientes:

1. Reemplazos valvulares: resultados obtenidos a largo plazo.
2. Experiencias logradas en las unidades de cuidado coronario intensivo.
3. Estado actual de la auscultación y la fonocardiografía.
4. Nuevos avances en el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía coronaria.
5. Progresos experimentales y clínicos en el desarrollo del corazón artificial.
6. Arritmias cardíacas.
7. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas.
8. Bases metabólicas de la terapéutica cardiovascular.
9. Clínica y farmacología de los bloqueadores beta-adrenérgicos.
10. Fiebre reumática.
11. Miocardiopatías.
12. Corazón y circulación en las grandes alturas.

La correspondencia deberá dirigirse a la Secretaría General del VIII Congreso Interamericano de Cardiología, Pablo Bermúdez 274, Ofc. 705-706, Lima, PERU.