

TRATAMIENTO DEL ANGOR PECTORIS Y DE LA CLAUDICACION INTERMITENTE CON EL CLORHIDRATO DE TRIMETOXI 2-3-4 BENCIL PIPERACINA *

Por los doctores

J. A. BERRETA; A. J. LÖFFLER;
A. KARABETIAN; J. ZUNDER;
S. SALITA y J. LOPEZ CEBALLOS

La frecuencia de las arteriopatías obstructivas es cada vez mayor, tanto en valores relativos como absolutos. La complejidad creciente de la vida actual es un importante factor en su multiplicación.

La mortalidad y morbilidad crecientes de estas afecciones han creado un acuciante problema médicosocial. En los Estados Unidos, por ej., el 25 % de las muertes se debe a coronariopatías¹.

Distintos procedimientos médicos y quirúrgicos han intentado actuar sobre sus posibles causas y consecuencias. Es obvio que la solución del problema está en la prevención o eliminación de la obstrucción arterial; mientras no se llegue a este deside-

ratum, toda terapéutica que facilite un reajuste funcional aceptable es un buen sucedáneo. Por este camino se han utilizado distintos fármacos de discutida eficacia.

Resulta difícil la evaluación de un medicamento en el tratamiento de la angina de pecho. En un trabajo anterior, al considerar la acción antianginosa de los inhibidores de la monoaminooxidasa, dijimos: "debemos tener en cuenta el efecto placebo, producto de la estructura psíquica del enfermo anginoso; y también la evolución natural de la enfermedad coronaria que puede presentar remisiones espontáneas" y agregamos: "El efecto placebo consiste en que la administración de una simple sustancia inactiva produce una mejoría subjetiva; se han obtenido con placebos mejorías en un 30 % de los pacientes anginosos"².

Es casi axiomático afirmar que cualquier sustancia mejora a un coronario, aunque no por largo tiempo.

* Policlínico Prof. G. Aráoz Alfaro (Lanús). Servicio de Cardiología. Jefe Prof. Dr. Julio A. Berreta.

La trimetoxibencilpiperacina es el Vastarel Servier, distribuido por Spedrog.

Agradecemos a Laboratorios Spedrog el suministro de la medicación utilizada.

Cole encontró una clara mejoría en el 50 % de los anginosos durante los tres primeros meses de observación, con o sin medicamentos o placebos³.

Por tales motivos tres condiciones fueron exigidas para la realización de este trabajo: 1) aplicación del método del doble ciego, 2) período de observación suficientemente prolongado, y 3) evaluación subjetiva y en todo lo posible también objetiva.

Este trabajo se basa en las observaciones realizadas en pacientes con angina de pecho o claudicación intermitente de los miembros inferiores durante su tratamiento con un nuevo producto sintético, el diclorhidrato de trimetoxi 2-3-4 bencil piperacina.

MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados 42 pacientes divididos en dos lotes. El 1º, 24 pacientes afectados de angina de pecho; y el 2º de 8 pacientes con claudicación intermitente de miembros inferiores. Los 34 enfermos del 1er. lote padecían de angina de pecho de larga data; 21 pertenecían al sexo masculino y 13 al sexo femenino; sus edades oscilaban entre los 41 y 72 años, 5 padecían solamente de angina de pecho, 21 tenían como enfermedad asociada hipertensión arterial; otras afecciones asociadas, aunque mucho menos frecuentes, fueron: insuficiencia cardíaca, secuela de infarto de miocardio, diabetes e hipotiroidismo. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos, el grupo 1 incluía a enfermos con grados variados de angina de esfuerzo y el grupo 2 a pacientes con angor de esfuerzo y de decúbito.

El estudio de cada paciente se inició con un período previo, de 15 días de duración, durante el cual se suspendió toda la anterior medicación antianginosa, siguiéndose con hipotensores, diuréticos, tónicos cardíacos, antidiabéticos o triiodotironina, según los casos, y el régimen higiénico-dietético. Completado ese lapso se realizó la evaluación previa. Luego los pacientes fueron observados clínicamente cada 15 días y en 20 de ellos

cada 30 días se practicaron además, electrocardiograma, balistocardiograma y dosificaciones de colesterol.

Un facultativo distinto de los que realizaban las observaciones distribuía entre los enfermos los comprimidos correspondientes.

Todos recibieron el placebo durante 1 mes, sin solución de continuidad, y en etapas distintas del período de estudio, que se prolongó entre 4 y 7 meses; en el resto del tiempo se les dio el derivado piperacínico.

El tratamiento fue iniciado con 4 comprimidos diarios distribuidos en 4 tomas, 20 minutos antes de cada comida, prosiguiéndose luego con 3 a 6 comprimidos diarios, de acuerdo con la evolución.

Se estudiaron, además, 8 pacientes con claudicación intermitente de los miembros inferiores, todos del sexo masculino, cuyas edades oscilaban entre los 44 y 72 años. Todos padecían de arteriosclerosis obliterante sin patología asociada.

Los lineamientos generales del estudio se encuadraron dentro de los ya mencionados para los anginosos.

La evaluación previa consistió en el examen clínico, oscilometría y prueba de la fluoresceína con habones de histamina; esta última no se efectuó en 2 pacientes por ausencia del pulso femoral. Se siguió luego con control clínico cada 15 días y prueba de la fluoresceína y oscilometría al finalizar el tiempo de observación.

En todos los casos se usaron entre 3 y 6 comprimidos diarios; en 5 se utilizó además, la vía intramuscular y/o intraarterial: una ampolla diaria por vía intramuscular, y 1, 2 ó 3 ampollas por vía intraarterial dos veces por semana.

El tiempo de observación osciló entre 3 ½ y 7 meses.

RESULTADOS

No hubo manifestaciones de intolerancia.

A) **En la angina de pecho.** Se realizó una evaluación subjetiva y objetiva.

CUADRO 1

TRATAMIENTO DEL ANGOR CON LA TRIMETOXI - BENCIL - PIPERACINA
EVALUACION CLINICA

CASO	E	S	ANTES					DURANTE							
			P.A.	A.E.	M.E.	A.D.	T	P.A.	A.E.	M.E.	A.D.	T	Dur.	Res.	
1	T.M.	46	M	190/110	4 x m.	600	NO	3 x m	190/110	1 x m.	NO	NO	NO	7 m.	B.
2	C.R.	54	M	N	2 x d	400	NO	1 x d	NO	1 x d	1000	NO	3 x S	7 m.	B.
3	J.D.	55	M	N	1 x d	400	2 x S	1 x d	NO	2 x S	1000	NO	2 x S	6½ m.	B.
4	L.M.	59	M	160/100	3 x S	500	NO	3 x S	150/95	3 x m	NO	NO	3 x m	6½ m.	B.
5	E.B.	55	M	170/90	4 x d	200	2 x m	4 x d	170/90	1 x d	600	NO	1 x d	6½ m.	B.
6	J.P.	54	M	180/110	3 x d	50	1 x S	3 x d	170/110	2 x d	100m	1 x S	2 x d	6 m.	R.
7	P.M.	52	F	150/80	3 x d	800	NO	2 x d	140/80	NO	NO	NO	NO	6 m.	M.B.
8	C.U.	53	F	160/100	5 x d	100	3 x S	NO	150/95	3 x S	400	1 x S	NO	5½ m.	B.
9	F.C.	57	M	160/90	8 x d	100	2 x m	8	160/90	4 x d	200	NO	4 x d	5½ m.	B.
10	M.C.	45	M	N	3 x d	100	2 x S	3 x d	NO	1 x d	200	NO	1 x d	5 m.	B.
11	A.F.	55	F	190/100	2 x d	400	NO	1 x d	190/95	2 x d	400	NO	1 x d	5 m.	M
12	M.P.	49	F	160/95	1 x d	100	NO	1 x d	150/95	3 x S	200	NO	3 x S	5 m.	B
13	B.B.	73	M	N	2 x d	200	NO	2 x d	NO	1 x m	1000	NO	1 x m	5 m.	B.
14	A.M.	70	M	N	5 x d	100	1 x d	5 x d	NO	4 x d	100	NO	4 x d	5 m.	R.
15	A.F.	50	M	N	4 x d	50	NO	4 x d	NO	2 x d	100	NO	2 x d	5 m.	B.
16	J.P.	41	M	N	2 x d	300	NO	2 x d	NO	1 x d	600	NO	1 x d	5 m.	B.
17	E.C.	58	M	190/110	2 x S	1000	2 x m	2 x S	155/95	NO	NO	NO	NO	5 m.	M.B.
18	A.K.	58	F	200/110	1 x S	500	NO	3 x m	170/100	NO	NO	NO	NO	4½ m.	M.B.
19	A.P.	59	F	140/80	3 x m	500	1	2 m.	150/90	NO	NO	NO	NO	4½ m.	M.B.
20	M.A.	63	F	210/105	3 x d	75	1 x S	3 x d	160/100	2 x S	400	NO	2 x S	4½ m.	B.
21	O.D.	47	F	180/90	3 x d	200	2 x S	3 x d	170/90	NO	NO	NO	NO	4½ m.	M.B.
22	J.B.	72	F	190/110	3 x d	100	NO	3 x d	190/100	5 x S	150	NO	5 x S	4½ m.	R.
23	M.U.	46	M	N	6 x d	100	NO	5 x d	NO	1 x d	600	NO	1 x d	4½ m.	B.
24	M.D.	54	F	190/110	6 x d	100	NO	6 x d	190/100	3 x d	200	NO	3 x d	4½ m.	B.
25	C.M.	54	M	N	1 x d	300	NO	1 x d	NO	NO	NO	NO	NO	4½ m.	M.B.
26	F.M.	69	F	170/95	3 x m	600	1 x m	3 x m	150/90	1 x m	NO	NO	NO	4 m.	B.
27	C.R.	54	F	N	2 x d	100	NO	2 x d	NO	2 x d	100	NO	2 x d	4 m.	M.
28	J.O.	60	M	140/100	2 x S	600	NO	2 x m	160/100	2 x S	600	NO	2 x m	4½ m.	M.
29	R.M.	50	M	140/90	2 x m	NO	NO	2 x m	140/90	NO	NO	NO	NO	4½ m.	M.B.
30	R.H.	63	M	N	3 x d	100	NO	NO	NO	1 x S	500	NO	NO	4 m.	B.
31	R.C.	48	F	N	5 x d	50	2 x d	6 x d	NO	2 x S	100	2 x m	2 x S	4 m.	B.
32	A.B.	60	M	200/110	3 x d	300	1 x d	3 x d	190/105	2 x d	300	NO	2 x d	4 m.	R.
33	N.K.	64	M	N	3 x d	300	NO	3 x d	NO	3 x S	NO	NO	3 x S	4 m.	B.
34	V.M.	50	M	190/115	3 x S	300	1 x S	3 x S	A los 3½ m. muerte por infarto de miocardio						M.

REFERENCIAS: M.E.: Magnitud del esfuerzo, en metros A.E.: Angor de esfuerzo A.D.: Angor de decúbito
T: Trinitrina P.A.: Presión arterial Res.: Resultados Dur.: Duración M.B.: Muy Bueno B: Bueno R.: Regular

CUADRO 2**TRATAMIENTO DEL ANGOR CON LA TRIMETOXI-BENCIL-PIPERACINA
EVALUACION POR EL E.C.G. Y B.C.G.**

CASO		E.C.G.		B.C.G.		COLESTEROL		DUR.	R.	R.C.
		A	D	A	D	A	D			
1	T.M.	P	P	3	3	273	250	7 m.		B.
7	P.M.	P	P	4	3	230	216	6 m.		M.B.
8	C.U.	P	P	3	2	273	280	5½ m.	+ B	B.
10	M.C.	P	N	3	3	245	284	5 m.	+ E	B.
12	M.P.	P	P+	4	2	320	280	5 m.	+E+B	B.
15	A.F.	P	P	4	4	365	320	5 m.		M.
17	E.C.	N	N	4	3	255	208	5 m.	+ B	M.B.
18	A.K.	P	P+	3	3	235	230	4½ m.	+ E	M.B.
19	A.P.	N	N	4	3	316	272	4½ m.	+ B	M.B.
20	M.A.	P	P	4	4	400	420	4½ m.		B.
21	O.D.	N	N	4	3	280	265	4½ m.	+ B	M.B.
22	J.B.	P	P	4	4	420	320	4½ m.		R.
26	F.M.	N	N	3	2	276	245	4 m.	+ B	B.
27	C.R.	P	P	4	4	265	271	4 m.		M.
28	J.O.	P	P	4	4	260	280	4 m.		M.
29	R.M.	P	P	4	3	305	340	4 m.	+B	M.B.
30	R.H.	P	P	3	3	288	280	4 m.		B.
31	R.C.	P	P	3	3	260	235	4 m.		B.
32	A.B.	P	P	3	3	240	170	4 m.		R.
33	N.K.	P	P	3	3	300	302	4 m.		B.

REFERENCIAS: A: Antes D: Durante DUR.: Duración

R.: Resultados R.C.: Resultados clínicos P.: Patológico

N: Normal P+: Patológico mejorado

1) **Evaluación subjetiva.** Se hizo considerando: a) la frecuencia de la angina de esfuerzo; b) la magnitud del esfuerzo realizado; c) la frecuencia de la angina de decúbito y d) la cantidad de trinitrina utilizada.

Los resultados obtenidos se consideraron: a) **muy buenos**, si el paciente no aquejaba molestias con un standard de vida razonable; b) **buenos**, si el beneficio era de un 50 % o más; c) **regulares**, si la mejoría era de un

tercio o menor y d) **malos**, si la mejoría era nula. (Cuadro 1).

Como se ve en el cuadro 3, los resultados fueron: muy buenos en 7 casos (20 %); buenos en 19 casos (56 %); regulares en 4 casos (12 %), y malos en 4 casos (12 %). Hubo, pues, 26 casos (76 %) con evolución satisfactoria y 8 con resultados pobres o nulos.

2) **Evaluación objetiva.** Fue obtenida a través de los registros elec-

CUADRO 3

TRATAMIENTO DEL ANGOR CON LA TRIMETOXI-BENCIL-PIPERACINA

RESULTADOS DE LA EVALUACION CLINICA

(34 PACIENTES)

	M.B.	B.	R.	M.	TOTAL
GRUPO 1	4	11	1	3	19 (56%)
GRUPO 2	3	8	3	1	15 (44%)
TOTAL	7 (20%)	19 (56%)	4 (12%)	4 (12%)	34

76%

24%

GRUPO 1: ANGOR DE ESFUERZO

GRUPO 2: ANGOR DE ESFUERZO Y DECUBITO

RESULTADOS

DE LA EVALUACION POR E.C.G. Y B.C.G.

(20 PACIENTES)

	E	B	E + B	TOTAL
MEJORADOS	3 (15%)	7 (35%)	1 (5%)	9 (45%)

MEJORADOS CLINICAMENTE 15 (75%)

REFERENCIAS: E.: Electrocardiograma B.: Balistocardiograma

trocardiográficos y balistocardiográficos. Valoramos las controversias que crea el uso del balistocardiograma y consideramos a éste como un dato complementario. Para su valoración hemos utilizado la clasificación en grados de Brown y colaboradores. (Cuadro 2).

Sobre 20 pacientes, hubo mejoría en 3 electrocardiogramas (15 %) y en 7 balistocardiogramas (35 %); en 1 paciente se registraron beneficios en el electrocardiograma y balistocardiograma (5 %). En total resultaron beneficiados 9 pacientes (45 %).

La evaluación clínica en estos 20 pacientes arrojó resultados muy buenos o buenos en 15 (75 %). (Cuadro 3).

Durante el período de utilización del placebo los resultados fueron los siguientes: muy buenos en 1 caso (3 %), buenos en 11 casos, regulares en 11 casos y malos en 11 casos (alrededor de un 32 %). No hubo mejoría electrocardiográfica y sólo en

un caso mejoró el balistocardiograma.

Como puede verse en el cuadro 1 las cifras tensionales tendieron a descender en la mayoría de los hipertensos, en algunos casos, como el 18 y el 20, llamativamente.

B) En la claudicación intermitente. También se realizó una evaluación subjetiva y objetiva.

1) Evaluación subjetiva. Se hizo considerando la magnitud del esfuerzo realizado (en metros) para provocar el dolor.

Los resultados fueron: buenos en 5 casos (62,5 %), regulares en 2 casos (25 %) y malos en 1 caso (12,5 %). (Cuadro 4).

2) Evaluación objetiva. Además del examen clínico se utilizaron el índice oscilométrico y la prueba de la fluoresceína con habones de histamina, estudiándose con esta última la propagación, difusión e intensidad de la fluorescencia.

En ningún caso se observaron modificaciones. Debemos señalar, sin

CUADRO 4

TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACION INTERMITENTE CON LA T. B. P.

CASO	E	TRAT.	ANTES										DURANTE		DUR.			
			PALPACION				OSCILOMETRIA			FLUORESCENCIA			M.E.	M.E.		PALPACION OSCILOMETRIA FLUORESCENCIA		
			FEM.	POPLIT.	PED.	T.P.		½ I.M.	½ S.P.	½ I.P.	PROP.	DIF.	INT.					
1	J.C.	61	ORAL I. M.	0	0	0	0	D	¼	0	0	NO			100	200	SIN CAMBIOS	7 m.
								I	1½	1	1							
2	J.M.	71	ORAL I. M.	D +	0	0	0	D	1½	¼	0	5" 8" 15" 20"	B	B	200	700		4½ m.
				I +	0	0	0	I	1½	¼	0							
3	F.R.	72	ORAL	D +	0	0	0	D	¼	0	0	6" 9" 16" 20"	R	M	200	450		3½ m.
				I +	0	0	0	I	¼	0	0							
4	J.A.	57	ORAL I. M.	D +	+	+	+	D	2	2	1	NO			100	350		6 m.
				I 0	0	0	0	I	1	0	0							
5	J.N.	44	ORAL I. A.	D +	0	0	0	D	2	¼	0	2" 0 0 0	M	R	100	100		5 m.
				I +	+	0	+	I	3	3	2							
6	C.B.	57	ORAL I. M.	D +	0	0	0	D	1	0	0	10" 12" 15" 25"	R	R	200	300		6 m.
				I +	0	0	0	I	1	0	0							
7	A.P.	67	ORAL I. A.	D +	0	0	0	D	4	½	0	5" 8" 14" 20"	R	R	50	100		4 m.
				I +	+	+	+	I	3	2	1							
8	J.B.	60	ORAL	D +	0	0	0	D	½	0	0	5" 10" 15" 20"	M	R	150	350		5 m.
				I +	0	0	0	I	½	¼	0							

REFERENCIAS: E: Edad TRAT.: Tratamiento M.E.: Magnitud del esfuerzo DUR.: Duración
I.M.: Intramuscular I.A.: Intraarteria D: Derecho I: Izquierdo

embargo, que en 2 casos en los que la fluoresceína fue precedida por la inyección intraarterial del medicamento se obtuvo un aumento de la difusión de la sustancia fluorescente.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

La T.B.P. se ha mostrado efectiva sobre las manifestaciones subjetivas de la angina de pecho en un elevado porcentaje de casos (76 %). También ha sido eficaz, aunque en proporción algo menor, sobre el dolor de la claudicación intermitente de los miembros inferiores (62,5 %). Resultados parecidos fueron obtenidos por distintos autores nacionales y extranjeros ^{4, 5, 6, 7 y 8}.

Resultan sugestivas las modificaciones favorables del E.C.G. en 3 pacientes (15 %); porcentaje que se eleva a cerca del 20 % si se descartan los pacientes con E.C.G. previo normal. Un resultado semejante fue obtenido en nuestro medio por Salgado y de Soldati ⁴.

Asimismo, resultan interesantes los resultados obtenidos mediante la inyección intraarterial de T.B.P. sobre la difusión de la fluoresceína.

La experimentación en animales ⁹, ha permitido comprobar fehacientemente un aumento del flujo coronario, del débito femoral y cerebral y una disminución del débito mesentérico. De esta redistribución sanguínea resulta un menor retorno venoso, una disminución del volumen sistólico y volumen minuto y, como consecuencia, un menor trabajo cardíaco.

La presión arterial se mantiene o desciende ligeramente y la frecuencia cardíaca no se modifica. La eficiencia coronaria resulta, así, mejorada, a través de las modificaciones de ambos factores de la ecuación:

$$\text{eficiencia coronaria} = \frac{\text{flujo coronario}}{\text{trabajo cardíaco}}$$

En el hombre con arteriosclerosis coronaria las posibilidades de aumento del flujo coronario, si bien no se encuentran anuladas, se hallan disminuidas ¹⁰. No tenemos conocimiento de que se haya estudiado el flujo y

el trabajo cardíaco en pacientes anginosos tratados con esta droga.

Schärer y colaboradores, en un interesante trabajo de valoración clínica y rheográfica, recalcan "la evidente acción vasodilatadora en el territorio vascular de los miembros, tanto en enfermos orgánicos como funcionales" ⁶.

Las modificaciones observadas en la mayoría de nuestros enfermos hipertensos durante la medicación con T.B.P. parecieron ser más bien producto de los reajustes en la medicación hipotensora, aunque no puede descartarse un cierto efecto hipotensor.

En resumen podemos concluir diciendo:

1) Que la T.B.P. es una medicación útil en el tratamiento de la angina de pecho.

2) Que, aunque el número de pacientes fue reducido, también resultó efectiva en el tratamiento de la claudicación intermitente de los miembros inferiores. A este respecto se continuará el estudio, particularmente por vía parenteral.

3) Que es un medicamento con excelente tolerancia.

BIBLIOGRAFIA

1. Vineberg, A.: Progresos en las enfermedades cardiovasculares. Director Ch. K. Friedberg. Ed. Científico Médica, 1964, 3: 431.
2. Berreta, J. A.; Löffler, A. J. y Salita, S.: Sem. Méd., 1963, 122: 803.
3. Cole, S. L.: Diseases of the Chest, 1958, 34: 330.
4. López Salgado, A. y De Soldati, L.: Prensa Méd. Arg., 1964, 50: 1470.
5. Galante, G.; Malamud, B.; Goldman, A.; Parula, L. y Arena, L.: Rev. Arg. de Cardiología, 1964, 31: 117.
6. Scharer, R. F.; Guardo, A. H.; Rispoli, M.; Rozlosnik, J. A. y Corrado, G.: Prensa Universit., 1964, 3: 1404.
7. Kartun, P.: Orientación Méd., 1963, 12: 266.
8. Bernard, J. G. y Duriez, J.: Medicina Panamericana. Suplemento Terapéutico, 1963, N° 9: 2.
9. Mascherpa, P.: Controle pharmacologique et toxicologique du produit pharmaceutique Vastarel. Université de Pavie. Institut Pharmacologie Therapie Experimentale. Directeur: Prof. P. Mascherpa.
10. Blumgart, H. L. and Zoll, P. M.: Circulation, 1960, 22: 301.