

TRABAJOS ORIGINALES

FISIOPATOLOGIA Y TRATAMIENTO RACIONAL DE LA ANGINA DE PECHO *

por el doctor

W. RAAB

Se acepta generalmente que la condición básica que lleva a la sintomatología anginosa, a raíz de esfuerzos físicos, excitaciones emocionales, enfriamientos, etc., es una reducción aguda de la oxigenación miocárdica.

La mayoría de los clínicos y patólogos cree que la hipoxia miocárdica aguda no tiene otra posibilidad de aparecer sino como consecuencia de una estrechez aguda absoluta de las arterias coronarias (espasmo coronario) o de una discrepancia aguda entre el caudal coronario y un aumento transitorio del trabajo miocárdico, requiriendo un mayor suministro de oxígeno, o de la combinación de ambos mecanismos.

Hasta hace muy poco no se había prestado prácticamente atención al hecho ^{1, 2, 3} de que se pueden provocar grados elevados de hipoxia miocárdica por la acción química directa de aminas simpático-miméticas adrenalina y "simpatina", probablemente idéntica a la adrenalina, como catalizadoras-oxidantes ^{66, 67, 68} sobre el metabolismo del miocardio. Esta forma antieconómica de consumo de oxígeno, puede exceder por mucho las demandas de oxígeno para la producción de energía muscular y ocurre a pesar de la dilatación simultánea de las arterias coronarias al máximo ^{1, 3}. En otras palabras las neuro-hormonas adrenérgicas, son capaces de ejercer un efecto específico productor de hipoxia en el miocardio por sobre-estimulación química del consumo de oxígeno del miocardio sin tener en cuenta el caudal coronario. Esto ha sido probado por la inyección de adrenalina ^{1, 2} y por la estimulación eléctrica de los nervios cardíacos simpáticos ³, que se acompaña de una descarga de adrenalina-simpatina (noradrenalina) de las terminaciones nerviosas simpáticas post-ganglionares, en las células miocárdicas ⁴.

La adrenalina extraída del músculo cardíaco ^{5, 6} e inyectada a animales de experimentación, provoca cambios electrocardiográficos

* División de Medicina Experimental y Clínica Cardiovascular, Universidad de Vermont, Escuela de Medicina, Burlington, Vermont, U.S.A. Traducido por B. Moia.

(depresión de la onda T) que son esencialmente idénticos a los observados durante ataques anginosos (fig. 1). La adrenalina inyectada y la segregada, es ávidamente absorbida y transitoriamente acu-

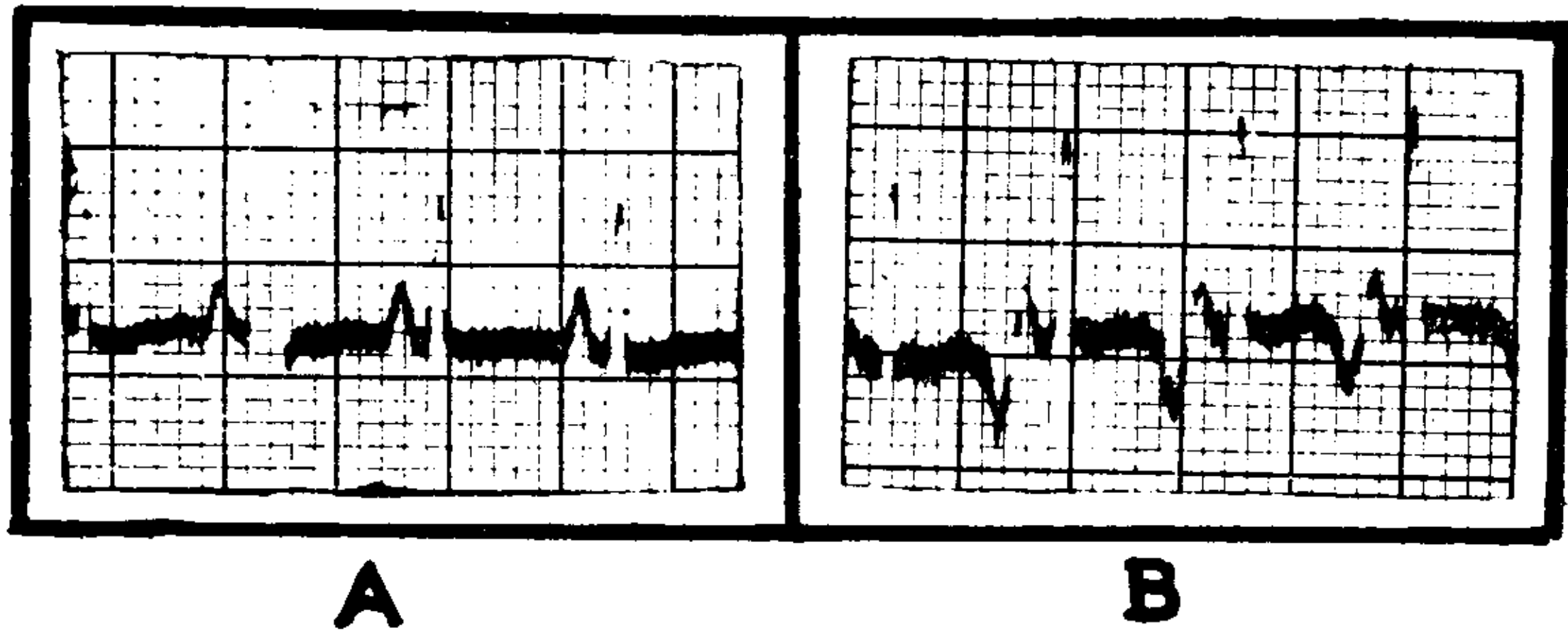


FIG. 1

Electrocardiograma de una gato atropinizado (DII): a) antes y b) 20 segundos después de la inyección endovenosa de simpatina extraída de un corazón de vaca (10 microg. equ.).

mulada por el músculo cardíaco, en cantidades mucho mayores que por cualquier otro tejido⁷ (fig. 2).

Se han observado notables aumentos de la concentración miocárdica de sustancias del tipo de la adrenalina después de esfuerzos físicos y enfriamientos (fig. 2), es decir, en condiciones semejantes

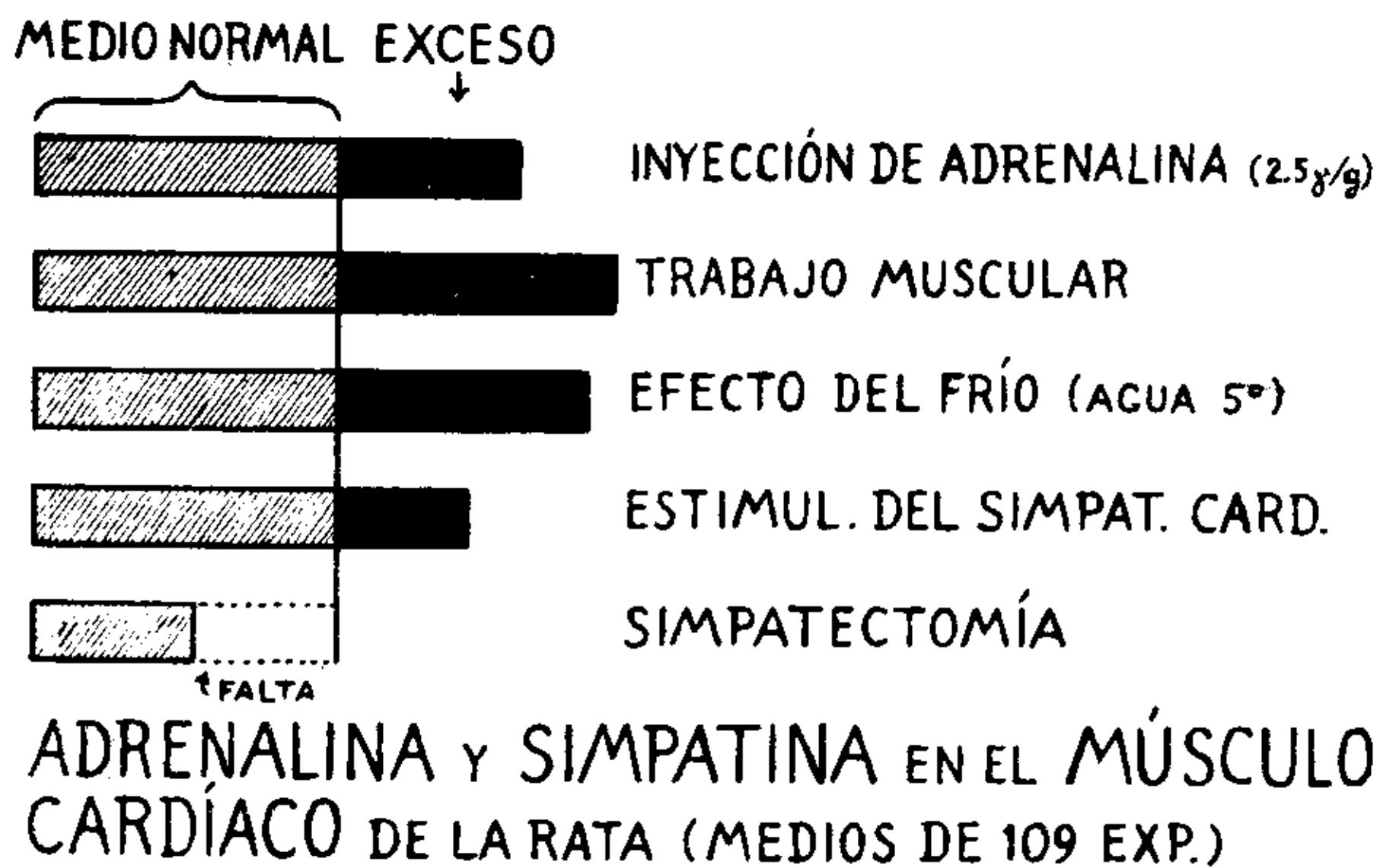


FIG. 2

a las que desencadenan ataques dolorosos en pacientes con angina de pecho.

FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO

En la sangre de los pacientes anginosos, se ha comprobado un aumento anormal de las sustancias del tipo de la adrenalina durante el ejercicio físico (fig. 3). Los ataques anginosos son comunes

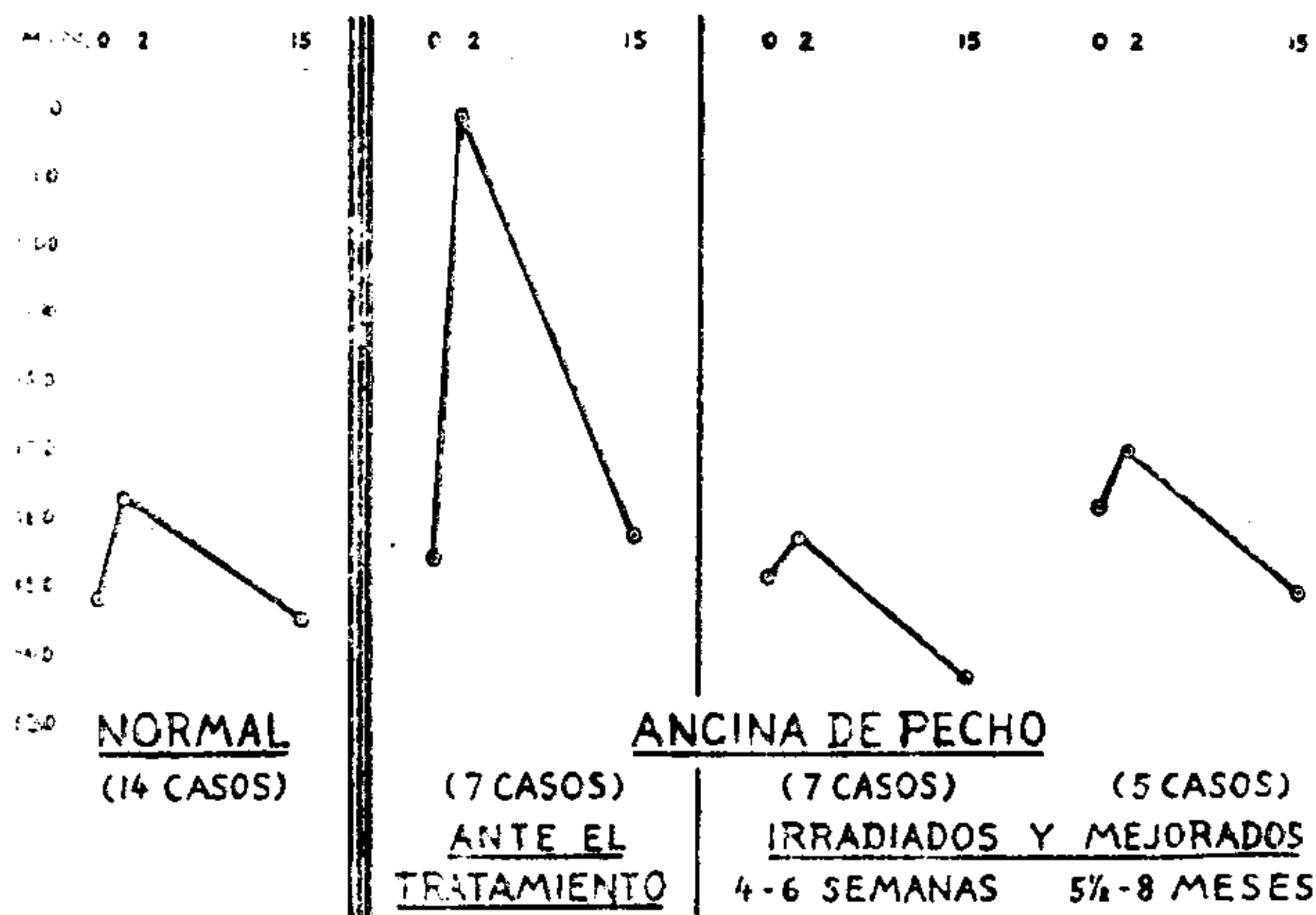


FIG. 3

Cambios medios en la concentración sanguínea de adrenalina-simpatina, 2 y 15 minutos después de un ejercicio físico (subir 42 escalones) en personas normales y en pacientes anginosos. Los aumentos anormalmente elevados, desaparecen después de la radioterapia de las glándulas suprarrenales, paralelamente con la mejoría sintomática.

en personas con feocromocitomas que descargan adrenalina y noradrenalina⁸, y desaparecen, rápidamente, después de la extirpación quirúrgica del tumor. Se han provocado, también, síntomas anginosos típicos por la inyección de adrenalina⁶⁵, aún en personas sanas²⁷.

Además, se han encontrado concentraciones anormalmente elevadas de sustancias del tipo de la adrenalina en el miocardio de algunas personas que han sufrido de síntomas anginosos^{7, 9}.

De las observaciones que venimos de enumerar, se desprende como conclusión, que el síndrome anginoso de esfuerzo, etc., no se puede explicar exclusivamente sobre la base de los conceptos patogénicos tradicionales, que sólo toman en consideración, como substratum patológico, un deficiente "sistema de cañerías interiores" en el miocardio. Ello sugiere más bien, que, en última instancia, el síndrome anginoso es causado por una hipoxia miocárdica aguda, inducida químicamente por la influencia rápida de neurohormonas que estimulan específicamente el consumo de oxígeno en el miocardio: adrenalina de la médula suprarrenal, por medio de la circula-

ción sanguínea, y simpática, (noradrenalina), directamente de las terminaciones nerviosas simpáticas cardíacas. Es obvio que la esclerosis (con estrechez) y la inhabilidad de las arterias coronarias para dilatarse, agravarán notablemente la discrepancia entre el suministro

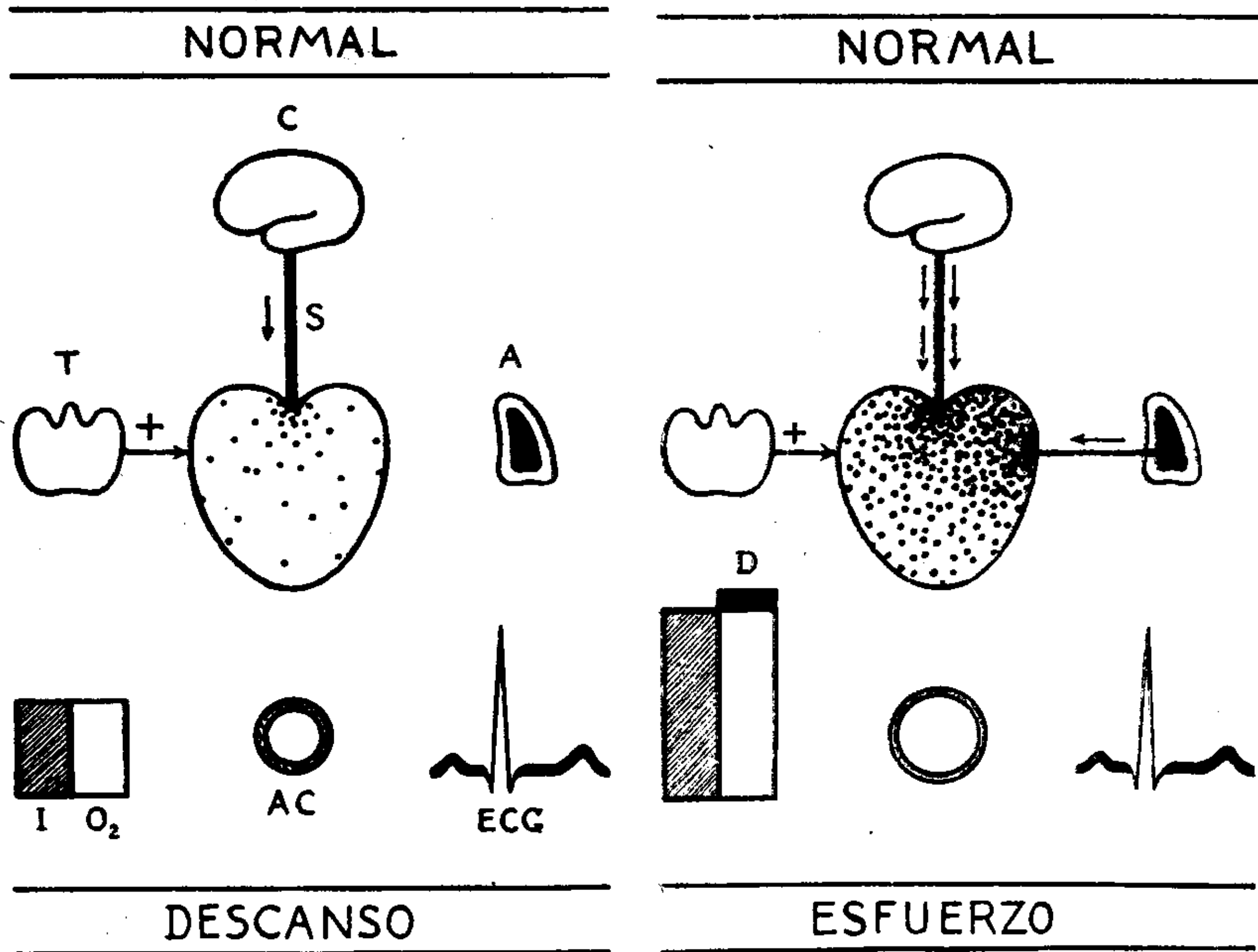


FIG. 4

FIG. 5

FIG. 4. - Corazón normal en reposo. - C, sistema nervioso central; S, fibras cardíacas simpáticas (eferentes) que liberan noradrenalina en el músculo cardíaco; T, glándula tiroides (aumenta la sensibilidad del miocardio a las aminas simpático-miméticas); A, glándula suprarrenal; AC, arteria coronaria; I, cantidad de sangre que circula por la arteria coronaria; O₂, consumo de oxígeno por el miocardio (ambos están equilibrados); ECG, electrocardiograma.

FIG. 5. - Corazón normal durante el ejercicio. - El aumento de los estímulos simpáticos lleva a un aumento de la liberación de adrenalina (consumidora de oxígeno) en el miocardio; la médula suprarrenal segrega adrenalina y noradrenalina que también alcanzan al miocardio; las arterias coronarias se dilatan; el caudal coronario aumenta concordantemente; el consumo de oxígeno del miocardio, bajo la influencia de la adrenalina o noradrenalina, puede exceder ligeramente la proporción de aumento del caudal coronario; de ello puede resultar una ligera deficiencia de oxígeno (D), que sin embargo, no es habitualmente suficiente para causar dolor o alterar el electrocardiograma.

tro y el consumo agudo y excesivo de oxígeno, y así, ambos factores, el mecánico y el químico, conducirán, en la mayoría de los casos, al

grado máximo de hipoxia miocárdica capaz de producir dolor (figura 8).

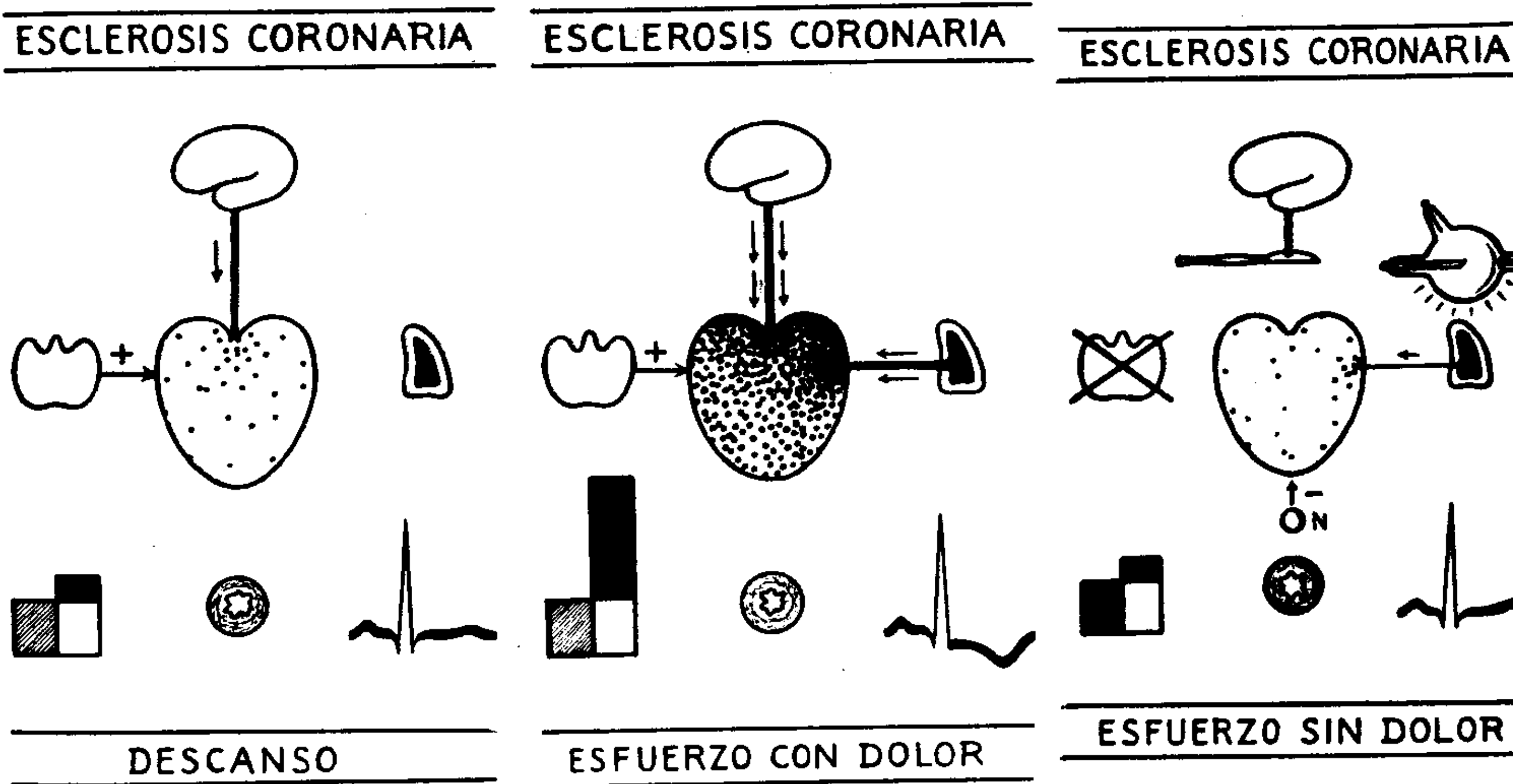


FIG. 6

FIG. 7

FIG. 8

FIG. 6. — Corazón con esclerosis coronaria en reposo. — Las arterias coronarias están estrechadas; el caudal coronario está, por lo tanto, más o menos disminuído y fuera de proporción con el consumo normal de oxígeno del miocardio. En este estado, puede no haber dolor, pero la onda T puede aparecer deprimida.

FIG. 7. — Corazón con esclerosis coronaria durante el ejercicio: dolor anginoso. — El aumento de los estímulos simpáticos lleva a un aumento de liberación de noradrenalina en el miocardio (como en la fig. 5); la médula suprarrenal libera adrenalina y noradrenalina (habitualmente en cantidades anormalmente elevadas —ver fi. 3—), que también alcanzan al miocardio; las arterias coronarias son incapaces de dilatarse (en contraste con la fig. 5); el caudal coronario no puede adaptarse al aumento de consumo de oxígeno del miocardio, que es igual o mayor que el de la fig. 5. Puede resultar, entonces, una severa deficiencia de oxígeno que causa dolor y depresión o inversión de la onda T.

FIG. 8. — Medidas terapéuticas que producen disminución del consumo de oxígeno y de la sensibilidad del miocardio durante el ejercicio. — La desnervación simpática detiene la influencia de la noradrenalina, proveniente de las fibras simpáticas eferentes, sobre el miocardio e interrumpe las fibras aferentes, conductoras del dolor; la radioterapia suprarrenal disminuye su actividad liberadora de adrenalina y noradrenalina; la tiroidectomía, compuestos de tiourea o iodo radioactivo, disminuye la sensibilidad del miocardio a las aminas simpaticomiméticas mediante la eliminación de la hormona tiroidea sensibilizadora; la nitroglicerina (N) contrarresta directamente los efectos de la adrenalina y noradrenalina sobre el miocardio y dilata, también, las arterias coronarias, siempre que ellas sean todavía capaces de dilatarse. La disminución del consumo de oxígeno miocárdico, gracias a la disminución de la influencia de las neurohormonas responsables, disminuirá la deficiencia de oxígeno, prevendrá el dolor y puede normalizar el ECG, a menos que se haya desarrollado ya una lesión miocárdica permanente.

La hormona tiroidea sirve también como factor contribuyente, ya que sensibiliza el corazón a los efectos de la adrenalina y simpatina^{10, 11, 12, 13, 14, 15}, al mismo tiempo que parece intensificar la producción intracardiaca de la última¹⁵.

En contra de esta interpretación químico-metabólica de la angina de pecho se ha esgrimido como supuesta prueba de un mecanismo coronario espástico del síndrome anginoso, el efecto de la nitroglicerina, una droga vasodilatadora coronaria, que hace desaparecer rápidamente el dolor. A esta objeción se la puede considerar carente de valor, no solo porque es difícil aceptar la contracción espástica y la dilatación por medios médicos, de vasos esclerosados, sino, sobre todo, porque existen nuevas observaciones experimentales, que indican que la nitroglicerina, no es meramente un dilatador coronario, sino que actúa directamente anulando los efectos de la adrenalina, de la noradrenalina y de la estimulación de los nervios cardíacos simpáticos sobre el metabolismo y la función miocárdica^{16, 17}.

TERAPÉUTICA. — Teniendo en cuenta el papel aparentemente fundamental de la acción química de las neuro-hormonas simpático-miméticas en el mecanismo patogénico del síndrome anginoso, se pueden esperar buenos resultados terapéuticos de procedimientos capaces de, 1) reducir la influencia de las neuro-hormonas productoras de hipoxia miocárdica, o 2) de desensibilizar el miocardio a su acción química. Las tentativas habituales de dilatar los vasos coronarios esclerosados puede ser de valor adicional en aquellos casos en los que la dilatación es todavía posible.

1) *Reducción de la secreción neuro-humoral adrenérgica.* — La disminución de la cantidad de simpatina (adrenalina), que penetra en el miocardio durante la estimulación simpática (ejercicio físico, emociones, etc.) se puede conseguir por la eliminación parcial o completa de las fuentes neurógenas de producción de esta neuro-hormona, potencialmente productora del dolor, mediante la sección de los nervios cardíacos simpáticos eferentes que eliminan simpatina, a cualquier nivel entre el sistema nervioso central y la unión neuro-miocárdica. Aparte del método del bloqueo paravertebral con alcohol^{18, 19, 20}, esto se puede conseguir exitosamente, por medio de diversas técnicas quirúrgicas, aunque sus respectivos promotores hayan tenido, fundamentalmente, la idea de la inte-

rrupción de las fibras aferentes conductoras del dolor. Tales procedimientos son los siguientes: resección de la cadena simpática cervical, excluyendo²¹ o incluyendo^{22, 23} el ganglio estrellado, resección de los tres ganglios torácicos superiores²⁰, o de los ramos pre-ganglionares²⁴ o neurectomía pericoronaria^{25a, b}. Constituye una excepción, la sección de las raíces posteriores²⁰, que interrumpe sólo las fibras aferentes, conductoras del dolor y no incluye al aparato que descarga simpática. Resultados especialmente favorables han sido relatados por Fauteaux^{25b} (neurectomía pericoronaria, más ligadura de la gran vena cardíaca, en una serie de 46 casos, con 34 mejorías 20 de los cuales han quedado totalmente libres de síntomas) y por White y Bland²⁰ (bloqueo paravertebral o gangliectomía torácica superior en una serie de 83 casos, con mejoría en el 92 %). Lindgren y Olivecrona⁶⁹ han usado, con igual éxito, la operación de J. C. White. Una desventaja de estas operaciones torácicas, es la aparición, no infrecuente, de neuralgias intercostales y síndrome de Horner²⁰.

Observaciones en ratas²⁶ y en pacientes con angina de pecho²⁷ (fig. 3) hacen probable una disminución de la actividad secretoria de la médula suprarenal durante el ejercicio físico, que se desarrollaría varias semanas después de la radioterapia de dichas glándulas. Entre 1937 y 1947 han sido sometidos a la radioterapia, bajo la supervisión del autor, 200 casos (56 con irradiación adicional de la región vertebral torácica superior y cervical). En 152 pacientes se obtuvo mejoría clínica, de grado mayor o menor, comenzando, término medio, 4 semanas después de la serie efectiva de tratamiento y durando alrededor de 31 meses; en 63 (31 %) se consiguió la desaparición completa, o casi completa, de los síntomas, por un período de 43 meses^{27, 28}. Estos resultados han sido confirmados por varios investigadores europeos y americanos^{29, 30, 31, 32, 33, 34, 35}, con un porcentaje casi análogo de mejorías. No se han observado reacciones secundarias inconvenientes significativas. Cada serie de tratamiento consiste en 6 sesiones aisladas durante 6 días consecutivos: tres aplicaciones sobre el área adrenal izquierda y tres sobre la derecha, cada una de 200 r (200 kilovolts; 20 milliamperes; 50 cm. de distancia foco-piel; filtro de 1.5 mm. Cu., más 1.0 mm. Al.; tamaño de los campos, 15 x 15 cm.). En muchos casos, una sola serie resulta insuficiente y debe repetirse una o dos veces más, a intervalos de

alrededor de dos meses. En los pacientes que no responden a tres series, hay pocas esperanzas de obtener mejores resultados con nuevas aplicaciones más extensas. Los casos de larga duración o con angina de decúbito, son los que habitualmente mejoran menos. De las estadísticas a nuestro alcance²⁸, no se puede sacar como conclusión, que esta terapéutica sea capaz de prolongar la vida.

2) *Protección del corazón contra la acción productora de dolor de las aminas simpáticomiméticas.* — Experimentos recientes^{16, 17}, han demostrado que la nitroglicerina debilita y aun anula los efectos cardioaceladores y depresores de la onda T causados por la adrenalina, noradrenalina o simpatina extraídas del miocardio y de la estimulación simpática. Parece poseer así, además de su acción vasodilatadora coronaria, la habilidad de proteger directamente al miocardio de los efectos metabólicos (productores de hipoxia) de estas aminas simpático-miméticas que inducen los síntomas anginosos.

Hay, también, otras drogas con propiedades adrenolíticas, de las cuales se pueden esperar efectos beneficiosos en la angina de pecho, pero su valor terapéutico no ha sido todavía intensivamente estudiado. Se han recogido algunas observaciones promisoras con drogas del grupo benzodioxane³⁶ y con la dihidroergotamina³⁷. Sin embargo, la administración parenteral de esta última no está desprovista de peligros³⁸.

La sensibilización del corazón a las aminas simpáticas, causada por la hormona tiroidea^{10, 11, 12, 13, 14, 40}, que contribuye, aparentemente, al desarrollo de los síntomas anginosos, se puede abolir eficientemente, sea por la tiroidectomía^{13, 39, 41, 42} o por el tiouracilo^{14, 43} que suprime la producción de hormona tiroidea.

La tiroidectomía total como procedimiento terapéutico, aunque altamente eficaz en muchos casos⁴⁴, ha sido virtualmente abandonada por la irreversibilidad de la pérdida de la glándula tiroides y los riesgos quirúrgicos concomitantes. Por otra parte, el uso del tiouracilo, introducido por el que escribe⁴⁵ y otros autores^{46, 47, 48, 49, 50}, produce resultados sintomáticos favorables, casi iguales a los de la tiroidectomía, pero tiene el peligro de la intoxicación por la droga, habiéndose, por ello, llamado la atención en su contra por DiPalma y McGovern⁵¹ y por Moia y Bronstein⁵². Entre tanto, varios investigadores^{53, 54, 55, 56, 57} han comenzado a utilizar con éxito los compuestos de mucha menor toxicidad, el

propil-tiouracilo y el metil-tiouracilo con una dosificación diaria de 100-300 mgs. y 200-500 mg., respectivamente, para ambas drogas. La mejoría clínica se desarrolla con estos medicamentos, algo más lentamente (término medio, dentro de las 6-9 semanas) que con el tiouracilo (término medio, alrededor de 4 semanas). Cifras de metabolismo basal próximas a lo normal o tan bajas como -10%, no interfieren necesariamente con la eficacia de la medicación⁵⁴. Aunque la mejoría subjetiva guarda cierta relación indirecta y más bien irregular, con el descenso del metabolismo basal, este hecho no parece ser la causa inmediata de la disminución o desaparición de los síntomas⁴⁵. Para conseguir efectos terapéuticos prolongados más allá de la interrupción de la droga, es, habitualmente necesario continuar la administración del propil o metil tiouracilo, aunque a dosis decrecientes, durante, por lo menos, un año a un año y medio^{54, 57}. Hasta el presente se tienen en observación un total de 84 casos de angina de pecho tratados con compuestos de tiourea. Se han mencionado mejorías clínicas en 64 casos (76%), de las cuales, por lo menos 21 (25%), se han descrito como "excelentes".

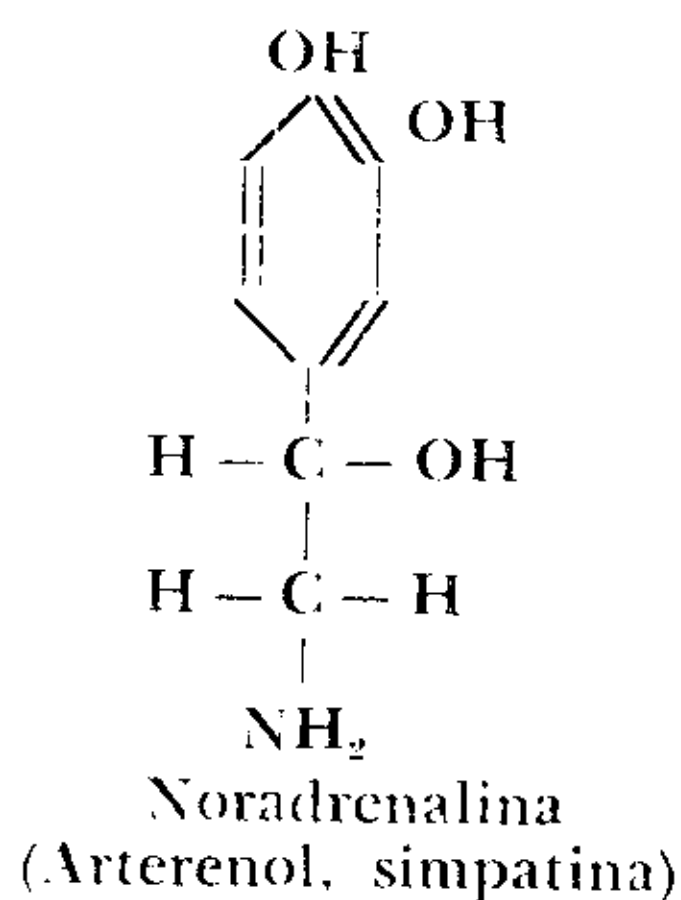
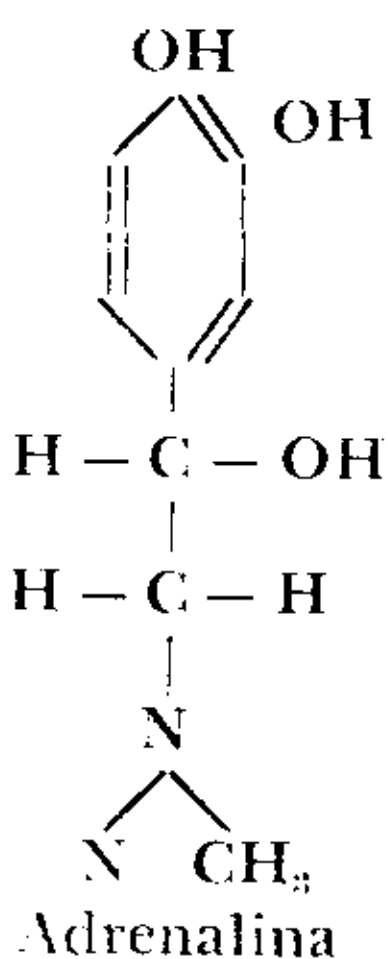
Las objeciones más serias contra esta medicación se refieren a la frecuente ocurrencia de hipercolesterolemia lo que podría constituir una amenaza en potencia, de intensificación del ateroma coronario⁵², y a la retención ocasional de agua (7 sobre 84 casos), con edema y disnea, especialmente en casos complicados con otras lesiones cardíacas^{51, 52, 53}.

El efecto del iodo radioactivo, como un procedimiento para abolir la actividad tiroidea en la angina de pecho, ha sido recientemente objeto de estudios por Blumgart y colab.⁵⁸, quienes refieren resultados satisfactorios, pero con el frecuente desarrollo de tiroiditis transitorias.

Rinzler⁵⁹ ha pasado en revista un número de otros viejos y nuevos procedimientos que han demostrado ser más o menos eficaces en el tratamiento de la angina de pecho. Son contradictorios en varios aspectos y no serán discutidos aquí, en detalle. Sólo mencionaremos que los esteroides gonadales pueden ejercer un efecto favorable sobre el metabolismo miocárdico⁶⁰. Ventajas similares se han atribuido a la vitamina E⁶¹. La papaverina actúa, aparentemente, no sólo como dilatador coronario, sino que parece también

ejercer efectos anti-adrenérgicos sobre el miocardio, comparables a los de la nitroglicerina ¹⁶.

La inhabilidad de la inhalación de oxígeno para prevenir la hipoxia miocárdica de los anginosos durante el ejercicio, como lo demostraron Moia y Batlle ⁶², está de acuerdo con el supuesto de que este fenómeno patológico, se debe a un excesivo desperdicio máximo de oxígeno intramiocárdico, más que a un simple suministro insuficiente de oxígeno a través de las arterias coronarias. Recientes experimentos de Wégria y colab. ⁶³ han revelado un notable grado de independencia del electrocardiograma con respecto a la magnitud del caudal coronario.



Opinamos que un plan terapéutico racional para los casos típicos comunes de angina de pecho sería el siguiente: a) los principios habituales de restricción de la actividad física, tranquilidad emocional, comidas pequeñas a intervalos, supresión del tabaco; b) nitroglicerina cada vez que se necesite y antes de exponerse a situaciones que se sabe son capaces de desencadenar el dolor; c) una a tres series de radioterapia sobre las áreas suprarenales (y posiblemente sobre la región vertebral torácica superior y cervical) excepto en casos de infarto de miocardio reciente o tuberculosis; d) si después de los 6 meses no hay respuesta satisfactoria, administrar propil o metiltiouracilo o iodo radioactivo, tomando las precauciones adecuadas (exámenes sanguíneos periódicos, reducción de la ingestión alimenticia de colesterol); e) si a los seis meses no hay respuesta satisfactoria hacer bloqueo paravertebral con alcohol, o, f) desnervación simpática quirúrgica del corazón. Por supuesto que este esquema se modificará, si las circunstancias individuales lo requieren.

Aunque debe recordarse siempre, que las mejorías espontáneas

y aun la desaparición de los síntomas, no son imposibles y ocurren más a menudo de lo que generalmente se cree⁶¹, no por ello debe justificarse una actitud puramente inactiva y fatalista, frente a la enfermedad. El síndrome anginoso se ha hecho accesible a recursos terapéuticos con fundamentos racionales, debido al mejor conocimiento de su mecanismo patogénico.

RESUMEN

Contra los conceptos tradicionales, exclusivamente mecánicos, del origen del síndrome anginoso, se subraya la importancia de los factores químicos, neuro-hormonales: consumo agudo antieconómico de oxígeno por el miocardio bajo la influencia de un influjo excesivo de aminas simpático-miméticas (adrenalina, noradrenalina) provenientes de las terminaciones nerviosas simpáticas y de la médula suprarrenal más allá de las posibilidades de dilatación compensante de los vasos coronarios esclerosados y de las demandas del trabajo miocárdico.

La finalidad de los procedimientos terapéuticos racionales es: a) reducción de la influencia de las aminas simpaticomiméticas productoras del dolor sobre el corazón, mediante la interrupción de las neuronas simpáticas que liberan adrenalina, o disminución de la excitabilidad secretora de la médula suprarrenal, por la radioterapia local; b) desensibilización del miocardio a la acción productora de dolor de la adrenalina y noradrenalina, mediante drogas de efecto antiadrenérgico (nitroglicerina, sustancias antiadrenérgicas) o por la eliminación de la hormona tiroidea sensibilizante (tiroidectomía, compuestos de tiourea, iodo radioactivo). Se discuten las ventajas e inconvenientes de estas medidas terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Gollwitzer-Meier, K., Kramer, K. und Krüger, E. — "Arch. f. d. ges. Physiol.", 1936, 237, 639.
2. Evans, C. L. — "J. of Physiol.", 1917, 51, 91.
3. Eckstein, R. W., Stroud, M., Dowling, C. V., Eckel, R. and Pritchard, W. H. — "Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.", 1949, 8, 38.
4. Raab, W. and Humphreys, R. J. — "Am. J. Physiol.", 1947, 148, 460.
5. von Euler, U. S. — "J. of Physiol.", 1946, 105, 38.
6. Raab, W. and Lepeschkin, E. — En preparación.
7. Raab, W. — "Exp. Med. and Surg.", 1943, 1, 188.

8. Raab, W. — "Wien. Ztschr. f. inn. Med.", en prensa.
9. Raab, W. — "Arch. Pathol.", 1944, 38, 110.
10. Steppuhn, O., Naumova, N. and Ugarova, N. — "Klinitcheskaya Meditsina" 1935, 13, 1285 (Russo).
11. Wise, B. and Hoff, H. E. — "J. Pharm. and Exp. Ther.", 1938, 64, 217.
12. Aumann, K. W. and Youmans, W. B. — "Am. J. Physiol.", 1940, 131, 394.
13. Sawyer, M. E. M. and Brown, M. G. — "Am. J. Physiol.", 1935, 110, 620.
14. Raab, W. — "J. Pharm. and Exp. Ther.", 1944, 82, 330.
15. Hoffmann, F., Hoffemann, E. J., Middleton, S and Talesnik, J. — "Am. J. Physiol.", 1945, 144, 189.
16. Raab, W. and Humphreys, R. J. — "J. Pharm. and Exp. Ther.", 1947, 80, 64.
17. Raab, W. and Lepeschkin, E. — "Am. Heart J.", en prensa.
18. Mandl, F. — "Wien. klin. Wschr.", 1925, 38, 759.
19. Swetlow, G. I. — "Am. Heart J.", 1926, 1, 393.
20. White, J. C. and Bland, E. F. — "Medicine", 1948, 27, 1.
21. Daniélopou, D. — "Brit. med. J.", 1926. Enero 30.
22. Jonnesco, T. — "Bull. Acad. Méd. Paris", 1920, 84, 93.
23. Gallavardin, L. et Froment, R. — "J. de Méd. de Lyon", 1946, Nov. 20.
24. Raney, R. B. — "J. Am. Med. Ass'n.", 1939, 113, 1619.
25. Fauteux, M. — (a) "Ann. Surg.", 1946, 124, 1042. (b) "Annual Lecture in Surgery, Roy. Coll. Phys. and Surg., Canada", 1948.
26. Raab, W. and Soule, A. B. — "Radiology", 1943, 41, 56.
27. Raab, W. and Soule, A. B. — "Am. J. Roentgenol.", 1944, 51, 364.
28. Raab, W. — "Am. J. Roentgenol.", en prensa.
29. Hadorn, W. — (a) "Arch. f. Kreislaufforschg.", 1937, 2, 70. (b) "Praxis", 1937, N^o 20, 285.
30. Schittenhelm, A. — "Strahdentherapie", 1939, 66, 373.
31. Lippross, O. — "Münch. med. Wschr.", 1940, N^o 87, 727.
32. Kienle, F. — "Praktische Elektrokardiographie", 1944, G. Thieme, Leipzig, p. 150.
33. Hutton, J. H. and Fahlstrom, S. — "Urol. and Cut. Rev.", 1947, 51, 203.
34. Scherf, D. and Boyd, L. J. — "Cardiovascular Diseases", 1947, Lippincott, Philadelphia.
35. McMillan, R. L. and Rousseau, J. P. — "N. Carolina Med. J.", 1946, 7, 559.
36. Clerc, A., Sterne, J. and Lenoir, J. — "Presse méd.", 1938, 46, 1553.
37. Kutz-Echave, R. — "Rev. Clin. Espan.", 1947, 27, 39.
38. Scherf, D. and Schlachman, M. — "Am. J. Med. Sci.", 1948, 216, 673.
39. Shermann, S. J. — "Arch. f. exp. Path. u. Pharm.", 1927, 126, 10.
40. Sadae, O. — "Japan. Med. World", 1922, 2, 157.
41. Shambaugh, P. and Cutler, E. C. — "Am. Heart J.", 1934, 10, 221.
42. Eppinger, E. C. and Levine, S. A. — "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1934/4, 31, 485.
43. Raab, W. — "J. Lab. and Clin. Med.", 1945, 30, 774.
44. Blumgart, H. L., Levine, S. A. and Berlin, D. D. — "Arch. Int. Med.", 1933, 51, 866.
45. Raab, W. — "J. Am. Med. Ass'n.", 1945, 128, 249.

FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO

46. *Ben Asher, S.* — "J. Med. Soc. New Jersey", 1945, 42, 401.
47. *Reveno, W. S.* — "Am. J. Med.", 1946, 1, 607.
48. *Fischer, R. L. and Zukerman, M.* — "J. Michigan State Med. Soc.", 1947, 46, 1059.
49. *Sanabria, A.* — "Cardiología", 1947, 11, 143.
50. *Scherf, D.* — "Rev. Argent. de Cardiol.", 1945, 12, 201.
51. *Di Palma, J. R. and McGovern, J. J.* — "Am. Heart J.", 1946, 32, 494.
52. *Moia, B. y Bronstein, J.* — "Rev. Argent. de Cardiol.", 1947, 15, 30.
53. *Hollander, G. and Mandelbaum, H.* — "Ann. Int. Med.", 1948, 28, 1150.
54. *Raab, W.* — "Acta med. scandinav.", en prensa.
55. *Martínez de la Cruz, F.* (Camagüey, Cuba), comunicación personal.
56. *Schoenewald, G.* — "Brit. med. J.", 1948, 1, 251.
57. *Frisk, A. R. and Lindgren, J.* — "Acta med. scandinav.", 1948, 132, 69.
58. *Blumgart, H. L., Freedberg, A. S. and Kurland, G.* — "Proc. New England Heart Ass'n.", 1948/9, 46.
59. *Rinzler, S.* — "Am. J. Med.", 1948, 5, 736.
60. *Schumann, H.* — "Klin. Wschr.", 1939, 18, 925.
61. *Shute, W. E., Shute, E. F. and Vogelsang, A.* — "Ann. Int. Med.", 1949, 30, 1004.
62. *Moia, B. y Battle, F. F.* — "Rev. Argent. de Cardiol.", 1948, 15, 200.
63. *Wégria, R., Segers, M., Keating, R. P. and Ward, H. P.* — "Am. Heart J.", 1949, 38, 90.
64. *White, P. D., Bland, E. F. and Miskall, E. W.* — "J. Am. Med. Ass'n.", 1943, 123, 801.
65. *Levine, S. A.* — "Arch. Int. Med.", 1930, 45, 191.
66. *Blix, G.* — "Skand. Arch. f. Physiol.", 1929, 56, 131.
67. *Roest, J.* — "Biochem. Ztschr.", 1926, 176, 17.
68. *Ahlgreen, G.* — "Skand. Arch. f. Physiol.", 1925, 47 (suppl. vol.).
69. *Lindgren, J. and Olivecrona, H.* — "J. Neurosurg.", 1947, 4, 19.

RESUME

Contre les idées traditionnelles, exclusivement mécaniques de l'origine du syndrome angineux, on souligne l'importance des facteurs chimiques, neuro-hormonaux: dépense aiguë antiéconomique d'oxygène du myocarde sous l'influence d'une sécrétion excessive d'amines sympathico-mimétiques (adrénaline, noradrénaline) qui viennent des terminations nerveuses sympathiques et de la moelle surrénale. Ces amines stimulent les demands myocardiques de l'oxygène au delà des possibilités de dilatation compensatrice des coronaires sclérosés et des demands du travail myocardique.

La finalité de la thérapeutique rationnelle est: a) réduction de l'influence de ces amines sympathico-mimétiques qui produisent la douleur cardiaque, par l'interruption des neurones sympathiques qui libèrent noradrénaline ou une diminution de la sécrétion de la moelle surrénale, par la radiothérapie locale; b) desensibilisation du myocarde à l'action productrice de la douleur de l'adrénaline et noradrénaline moyennant des drogues d'effet antiadrenérgique (trinitrine,

substances antiadrenérgiques) ou par l'élimination de l'hormone thyroïdienne sensibilisante (thyroïdectomie, composés du thiouracil, iode radioactif). On discute les avantages et inconvénients de ces mesures thérapeutiques.

SUMMARY

Against the traditional, exclusively mechanistic conceptions of the origin of the anginal syndrome, the importance of neurohormonal chemical factors is stressed: acute wasteful oxygen consumption by the myocardium under the influence of an excess influx of sympathomimetic amines (epinephrine, norepinephrine) from both the sympathetic nerve endings and the adrenal medulla. These amines stimulate myocardial oxygen consumption far beyond the compensatory possibilities of dilatation of sclerotic coronary vessels and far beyond the demands of muscular dynamic performance.

The goal of rational therapeutic measures is: a) reduction of the influx of pain-producing sympathomimetic amines into the heart through interruption of norepinephrine discharging sympathetic neurones or diminution of the secretory excitability of the adrenal medulla through local roentgen irradiation; b) desensitization of the heart to the pain-producing action of epinephrine and norepinephrine through drugs with antiadrenergic effects (nitroglycerine, adrenolytic drugs) or through elimination of the sensitizing thyroid hormone (thyroïdectomy, thiourea compounds, radioactive iodine). The merits and shortcomings of these therapeutic measures are briefly discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Gegensatz zu den traditionellen, ausschliesslich mechanistischen Auffassungen des Zustandekommens des Angina-Syndroms wird die Bedeutung neurohormonaler chemischer Faktoren hervorgehoben: Akuter unökonomischer Sauerstoffverbrauch durch das Myokard unter der Einwirkung eines exzessiven Zuflusses sympathikomimetischer Amine (Adrenalin, Noradrenalin) seitens der sympathischen Nervenendigungen und des Nebennierenmarkes. Diese Amine steigern den myokardialen Sauerstoffverbrauch weit über die kompensatorischen Möglichkeiten der Erweiterung sklerotischer Koronargefässe und über die Erfordernisse der dynamischen Herzmuskelleistung hinaus.

Das Ziel rationeller therapeutischer Massnahmen ist: (a) Verminderung des Zuflusses schmerzhervorrufender sympathikomimetischer Amine zum Herzen durch Unterbrechung der Noradrenalin entlandenden sympathischen Neurone oder durch Verminderung der sekretorischen Erregbarkeit des Nebennierenmarkes mittels lokaler Roentgenbestrahlung; (b) Herabsetzung der Empfindlichkeit des Herzens für die schmerzerzeugende Adrenalin- und Noradrenalinwirkung durch Medikamente mit antiadrenergischem Effekt (Nitroglycerin, adrenolytische Präparate) oder durch Ausschaltung des empfindlichkeitssteigernden Schilddrüsenhormones (Thyreoidektomie, Thiourea-Präparate, radioaktives Jod). Die Vor- und Nachteile dieser therapeutischen Verfahren werden kurz besprochen.