

EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA PECTORIS DE LA ESTENOSIS E INSUFICIENCIA AORTICAS MEDIANTE EL TIOURACIL *

por el doctor
DAVID SCHERF

Una de las formas más penosas de angina pectoris es la que ocurre en pacientes con insuficiencia aórtica y estenosis aórtica. A menudo estos ataques aparecen en los períodos más tempranos de la lesión valvular, a veces cuando el paciente apenas si está enterado de que su corazón se halla enfermo. Puede ocurrir en niños y adolescentes.

Los pacientes están por lo general libres de síntomas durante el día. De noche son despertados por un dolor anginoso intensísimo, que puede durar horas y que sólo es aliviado temporariamente por la nitroglicerina. En estos casos el dolor es precedido por elevación de la presión arterial ^{3, 7, 8, 11}, y parecen ser desencadenados si la presión alcanza un cierto nivel. La presión sistólica puede elevarse más de 100 mm. Hg., y la diastólica más de 30 mm. Hg. Los ataques vienen y van sin ninguna razón aparente y a veces desaparecen por meses o años sin ningún cambio visible en el estado del paciente.

Los ataques fueron denominados crisis hipertensivas por Pal, por cuanto ellos ocurren bruscamente y la hipertensión precede al dolor. Ataques similares pueden ser observados en aortitis sin insuficiencia de las válvulas aórticas y en la esclerosis coronaria. La mayor parte de los ataques que aparecen en los pacientes en reposo (angina de decúbito) pertenecen a este mismo grupo, es decir, angina pectoris asociada con crisis hipertensivas.

Los ataques son similares en muchos aspectos a los observados en casos de feocromocitomas, los tumores benignos de la médula suprarrenal. En series de casos con insuficiencia aórtica y crisis hipertensivas, se hizo una cuidadosa investigación necroscópica de tumores o hiperplasia del tejido cromafine, con resultado negativo. La etiología de estos ataques es desconocida. Es evidente que debe ocurrir una acentuada vasoconstricción periférica para que se produzca tan

* Del Departamento de Medicina del New York Medical College. Colaboración directa. Traducción efectuada por el Dr. Ignacio Maldonado-Allende.

pronunciada elevación de las presiones sistólica y diastólica. Los ataques han sido atribuidos a conmociones vasomotoras en el sistema esplácnico — 3. Es seguro que las arterias coronarias participan en el vasoespasmo general, como lo comprueban las pronunciadas modificaciones electrocardiográficas que se observan durante el ataque, si bien la autopsia subsiguiente revela arterias coronarias normales ¹¹.

El tratamiento de estos ataques ha sido decepcionante. Enfermos con lesiones de las válvulas aórticas, que padecen ataques atormentadores los cuales les impiden dormir, han recibido numerosos recursos terapéuticos sin obtener mayor resultado. Es interesante destacar que Pal, en su clásico libro sobre crisis hipertensivas, recomendó el tiocianato de sodio, pero que la droga fué raramente empleada con esta finalidad. La experiencia personal en dos casos me demostró que este tratamiento es de utilidad, pero si se consideran los peligros que su administración puede significar, su empleo no es de aconsejarse. Uno de nuestros pacientes desarrolló un grave eritema cutáneo, no obstante la rigurosa verificación de la concentración del tiocianato de sodio.

El acetato sódico de teofilina, si es inyectado por vía endovenosa durante el día, en cantidad de 6 a 10 cc. de la solución al 5 por ciento, puede prevenir la aparición de ataques durante la noche siguiente. La administración de supositorios de aminofilina tiene menos efecto benéfico, y si se administra por vía oral su acción es prácticamente nula en estos ataques. La administración continua de inyecciones intravenosas choca, naturalmente, con dificultades.

El tratamiento quirúrgico también ha sido recomendado. Esto se explica desde que los pacientes que sufren este tipo de dolor anginoso están dispuestos a someterse a cualquier procedimiento que prometa algún alivio. Muchos de nuestros pacientes han rogado ser operados.

Experimentalmente se ha demostrado que una brusca elevación de la presión sanguínea conduce a un estrechamiento de las arterias coronarias por un reflejo que transcurre por el seno carotídeo ¹³. En dos casos de insuficiencia aórtica con pronunciadas crisis hipertensivas y dolor anginoso, se practicó la desnervación quirúrgica bilateral del seno carotídeo, pero sin ningún efecto sobre los ataques ¹².

La tiroidectomía total también ha sido aconsejada para ciertos casos de insuficiencia cardíaca congestiva y angina de pecho. El estudio de los relatos sobre esta operación revela que en muchos casos existía angina de decúbito y que el dolor desapareció inmediatamente

después de la operación. Aparentemente, los ataques eran debidos al mecanismo previamente discutido. Si bien la operación tiene su valor, ha sido abandonada en la actualidad, particularmente por los riesgos que la misma engendra.

Recientemente ha sido demostrado que el tiouracil, al producir una "tiroidectomía no cruenta", trajo marcada mejoría en 7 de 10 casos de angina de esfuerzo¹⁰. Cuatro de los diez pacientes quedaron libres de síntomas durante el período de tratamiento. Esta mejoría, que se acompañó de desaparición de las modificaciones electrocardiográficas en algunos de los casos, no ocurrió si en vez del tiouracil se le administraba cualquier otra substancia bajo forma de tabletas de idéntica apariencia.

Hemos ensayado el tratamiento con tiouracil en tres casos de insuficiencia o estenosis aórtica, de origen reumático con crisis hipertensivas. El número de observaciones es reducido, pero tales casos no son frecuentes y la respuesta de todos los pacientes fué tan uniforme que consideramos justificada la publicación de nuestra experiencia.

OBSERVACIONES

CASO 1. — F. A. Mujer de cuarenta y dos años, que padeció fiebre reumática cuando tenía seis años de edad. Desde esa época el corazón fué encontrado anormal en repetidos exámenes, si bien la enferma no acusaba síntomas.

Hace cuatro años apareció disnea de esfuerzo y nocturna. Ocho meses antes de ser vista por primera vez, la disnea había mejorado bajo administración de digital, pero aparecieron ataques de dolor retroesternal, irradiados a la parte posterior del cuello. El dolor era preferentemente nocturno y despertaba a la paciente. A veces duraba sólo pocos minutos, pero ocasionalmente se prolongó durante horas. La nitroglicerina sólo trajo alivio temporario, llegando a necesitar ingerir hasta quince tabletas en 24 horas. El dolor era muy severo y aunque la paciente era muy inteligente, hablaba de su estado con gran aprehensión. La intensidad y duración de los ataques aumentó gradualmente, y recientemente apareció también

Caso experimental. — En el curso de experimentos destinados a obtener infartos de miocardio por ligadura coronaria, tuvimos oportunidad de observar dolor de esfuerzo.

El examen reveló la existencia de un "cor bovinum" con muy pronunciada dilatación del ventrículo izquierdo. Los hallazgos auscultatorios revelaron una típica estenosis e insuficiencia aórtica. El "pulsus tardus" indicó predominancia de la estenosis. La presión sanguínea era de 180/100. El hígado estaba moderadamente agrandado y había ligero edema maleolar. La frecuencia cardíaca era de 96 por minuto. El electrocardiograma mostró un típico bloqueo de rama de la variedad común. La paciente fué tratada con 0.2 gramos diarios de digital y

recibió 2 c.c. de salirgán por semana. Las manifestaciones de insuficiencia cardíaca desaparecieron con este tratamiento, pero los ataques dolorosos continuaron con igual frecuencia e intensidad no obstante la administración de papaverina y teobromina. Durante los ataques la presión sanguínea se elevó a 230/120 y la frecuencia del pulso alcanzó a 120. En los intervalos entre los ataques de angina la presión sanguínea caía a 160/100.

No había signos evidentes de hipertiroidismo, pero el metabolismo basal era de + 72 %, hallazgo que es común en lesiones aórticas avanzadas. La leucocitosis era de 14.700.

Se decidió administrarle tiouracil. Diariamente se le dieron cuatro tabletas de 0.1 grs. Ocho días después de instituido este tratamiento, la paciente durmió toda la noche sin experimentar dolor. Después de doce días de tratamiento con tiouracil, la enferma no requirió más la nitroglicerina. Por primera vez en muchos meses pudo caminar sin sentir molestias. Esta mejoría continuó mientras se seguía el tratamiento, el cual fué administrado durante 24 días. Al final del mismo, el metabolismo basal era de + 68 % y la leucocitosis de 11.700. Cuando la administración de tiouracil fué interrumpida, reapareció un ligero dolor anginoso a los nueve días. Cuatro veces diarias se le administró tabletas simulando ser de tiouracil. El dolor empezó a hacerse más intenso y más frecuente; a las tres semanas los ataques nocturnos de dolor anginoso tenían igual severidad que antes de la administración de tiouracil. Las tabletas del falso tiouracil fueron reemplazadas entonces por las verdaderas, en dosis iguales a la primera vez. Diez días después vino la mejoría persistiendo esta vez hasta dos semanas más tarde de terminada la segunda serie del tratamiento, la cual duró 21 días. El dolor desapareció completamente y la paciente se sintió nuevamente bien.

Poco después, sin embargo, los signos de insuficiencia cardíaca congestiva empezaron a dominar el cuadro clínico. Aparecieron grandes edemas y trasudados en ambas cavidades pleurales, mientras se hacía audible el ritmo de galope. A pesar de la terapéutica con digital y diuréticos mercuriales, empeoraron las condiciones de la paciente, sucumbiendo cuatro meses después de la segunda serie del tratamiento.

CASO 2. — V. M. Este individuo de 21 años tuvo fiebre reumática a los cuatro años de edad. En la infancia se le diagnosticó insuficiencia aórtica. Padece ataques repetidos de fiebre reumática, el último de ellos dos años antes de ser examinado por primera vez.

Durante seis años sufrió de dolor retroesternal. El malestar duró al principio sólo unos pocos minutos, pero por dos años aproximadamente el dolor se hizo más prolongado, durando hasta cuatro horas y haciéndose presente casi todas las noches. La nitroglicerina lo aliviaba por unos pocos minutos. No había disnea y el paciente nunca estuvo descompensado.

El examen reveló un marcado agrandamiento cardíaco con enorme ventrículo izquierdo. El pulso era de la variedad en "ariete" y se auscultaba en la parte inferior del borde izquierdo del esternón un soplo diastólico con fuerte soplo sistólico en foco aórtico. La presión sanguínea fué de 180/40 mm. Hg. La frecuencia cardíaca era de 126. El electrocardiograma mostró un bloqueo de rama tipo común. No había signos de descompensación.

El médico de la familia había tratado al paciente durante algún tiempo con inyecciones intravenosas de 10 c.c. de solución al 5 por ciento de acetato sódico de teofilina, las cuales trajeron alivio sólo durante el período del tratamiento.

A este paciente se le administraron diariamente cuatro tabletas de 0.10 grs. de tiouracil. Al séptimo día del tratamiento el paciente declaró sentirse bastante aliviado. Durmió seis horas sin ser interrumpido por el dolor, lo cual no le ocurría desde hacía dos años. Aún si el dolor lo despertaba podía conciliar nuevamente el sueño tomando una tableta de nitroglicerina, y no se vió obligado, como antes le ocurriera, a quedarse sentado durante horas tomando tableta tras otra de nitroglicerina. Al décimo día del tratamiento con tiouracil, el dolor anginoso desapareció del todo.

No había signos evidentes de congestión. El paciente fué observado durante un ataque de angina de decúbito, notándose que durante el ataque la presión sanguínea se elevó transitoriamente a 215/55 mm. Hg.

El metabolismo basal, antes del tratamiento con tiouracil fué de + 77.5 %, y al final del tratamiento descendió a + 68 %. El tratamiento se continuó durante tres semanas. Había 11.500 glóbulos blancos al iniciarlo y 12.000 cuando se le interrumpió. En ningún momento hubo manifestaciones de hipertiroidismo.

Tres semanas después de terminado el tratamiento, el dolor anginoso reapareció. Pocas semanas más tarde el paciente moría repentinamente durante un ataque.

CASO 3. — B. G. Este hombre de 40 años dió una historia de enfermedad valvular encontrada cuando tenía 5 años de edad. No había antecedentes de fiebre reumática, como tampoco de ninguna otra enfermedad. A la edad de quince años, le apareció un dolor anginoso nocturno el cual se hizo particularmente severo durante los dos últimos años. Antes que estuviera bajo observación, la nitroglicerina lo aliviaba siempre por unos pocos minutos, pero durante la noche se veía obligado a tomar hasta cuarenta tabletas. El dolor era también desencadenado por el esfuerzo y la excitación, pero los ataques así desencadenados eran mucho más moderados que los que lo despertaban durante la noche.

El examen físico reveló un marcado agrandamiento del ventrículo izquierdo con configuración aórtica. Había un fuerte soplo auscultable durante la sístole y diástole sobre la aorta y en parte inferior del margen esternal izquierdo. La presión sanguínea era de 220/50 mm. Hg. No se encontraron signos de descompensación como tampoco pudo descubrirse hipertiroidismo. El electrocardiograma demostró ensanchamiento y manchas de los complejos QRS, con ondas T invertidas en todas las derivaciones. El tratamiento por vía oral con papaverina y aminofilina no hizo ningún efecto.

El paciente tomó cuatro tabletas de 0.10 grs. de tiouracil, diariamente durante tres semanas. La mejoría empezó después de quince días. Al final del tratamiento, el efecto fué descrito por el paciente como milagroso. El dolor nocturno prácticamente había desaparecido y sólo se quejaba ocasionalmente de ligera opresión retroesternal. El sueño era ininterrumpido. El paciente suspendió la ingestión de nitroglicerina, ya que el dolor, que también era desencadenado por el esfuerzo, había desaparecido. La presión sanguínea descendió a 200/50 y la

frecuencia cardíaca a 116. El paciente tomó nuevamente tiouracil durante tres semanas y el tratamiento fué, una vez más, exitoso y satisfactorio. El dolor desapareció después de doce días quedando ausente durante un mes más o menos después de haber sido interrumpido el tratamiento. Este paciente también sucumbió seis meses después que fuera visto por última vez.

DISCUSIÓN

Los tres casos arriba descriptos tienen muchos hechos en común. Todos conciernen a lesiones valvulares aórticas de origen reumático. Todos acusaban severo dolor anginoso en reposo, acompañado de hipertensión arterial, como pudo comprobarse en los dos casos que fueron observados durante un ataque. La nitroglicerina sólo traía un alivio temporario y era necesario tomar muchas tabletas por la noche. En dos de los casos también estaba presente la angina de esfuerzo. Todos los pacientes tenían taquicardia y marcada hiper-motilidad cardíaca. También existía hipertensión en los intervalos de la crisis dolorosa. El corazón estaba muy agrandado y en todos los casos había perturbaciones de la conducción intraventricular. El metabolismo basal estaba notoriamente elevado sin que hubiera signos de hipertiroidismo. Es sabido que el metabolismo basal se eleva en casos de lesiones aórticas o hipertensión sin insuficiencia cardíaca ^{4, 6}. La glándula tiroides no participa en el mecanismo de esta modificación metabólica.

En todos los pacientes el tratamiento habitual con papaverina, teobromina y teofilina no dieron resultado o tan sólo una mejoría ligera y transitoria. En los tres casos, la administración de tiouracil fué seguida en pocos días de una mejoría muy pronunciada. Los ataques desaparecieron en forma precóz y marcada y los tres pacientes pudieron suspender la ingestión de nitroglicerina. La interrupción del tiouracil llevó a la reaparición del dolor anginoso en los tres casos. La administración de tabletas que simularan ser tiouracil por su forma y por su gusto fueron administradas a uno de los pacientes, sin que surtieran ningún efecto en su estado, mientras que la readministración de tiouracil trajo la misma pronta respuesta que con las primeras series del tratamiento.

Todos los pacientes sucumbieron por su lesión cardíaca dentro de un corto período de tiempo. No pudo descubrirse conexión alguna entre la terminación fatal y la administración del tiouracil. Todos los pacientes presentaron un marcado agrandamiento car-

díaco y severos ataques nocturnos de dolor anginoso. Es sabido que la muerte súbita ocurre a menudo en esta clase de enfermos.

También desapareció después de la administración del tiouracil el angor de esfuerzo que existía en los dos casos. Lo mismo puede decirse en lo que respecta a la taquicardia e hipermotilidad del corazón. La presión sanguínea descendió.

Hay diferencias marcadas entre los casos descritos en este artículo y aquellos referidos por Raab. La mejoría en los casos descritos por Raab apareció por lo general mucho más tardíamente que en nuestros casos, aunque en uno de ellos la mejoría fué alcanzada en diez días. En nuestros casos, por otra parte, la mejoría fué notada después de 7, 8 y 15 días respectivamente. Este efecto benéfico precoz se concibe desde que el tiouracil determina una caída el metabolismo basal en pocos días¹, habiendo sido observadas mejorías clínicas definidas en casos de hipertiroidismo en el lapso de una semana¹⁴. Además, la mejoría en nuestros casos concernió al principio sólo a los ataques de crisis hipertensivas, mientras que la angina de esfuerzo existía en los casos descritos por Raab. En el primer grupo pueden haber influido en la mejoría más precoz^{2, 5, 9} la disminución de la secreción de la hormona tiroidea y la menor sensibilidad de los vasos sanguíneos a la adrenalina, como consecuencia del tratamiento con tiouracil.

Los sufrimientos reaparecieron en nuestros casos un corto tiempo después de ser interrumpida la administración de tiouracil, mientras que en aquellos referidos por Raab la mejoría duró mucho más tiempo. Esto es probablemente debido a la relativamente corta duración de cada período de tratamiento en nuestros casos, lo cual no llegó a la inhibición completa de la función tiroidea.

En las observaciones de Raab, la mejoría clínica coincidió bastante estrechamente con la caída del metabolismo basal y el grado de esta mejoría fué más o menos paralelo a dicha caída. En nuestras observaciones, el metabolismo basal descendió sólo ligeramente y la mejoría fué independiente de esta depresión. Ya hemos destacado anteriormente que el aumento del metabolismo basal en estos casos no es debido a anormalidad en la función tiroidea, y nuestras experiencias aportan nuevas pruebas en favor de este criterio.

El pequeño número de nuestras observaciones no permite ir más allá en las conclusiones. Si el efecto benéfico de este tratamiento en casos de crisis hipertensivas con dolor anginoso se confirmara,

un recurso terapéutico relativamente simple será aprovechable para un grupo de pacientes cuyas condiciones son muy lastimosas y para quienes no se consigue resultados satisfactorios con otros tratamientos. La administración de tiouracil no es peligrosa si se controla el número de glóbulos blancos cada día de por medio, a fin de descubrir oportunamente el eventual desarrollo de una agranulocitosis.

SUMARIO

A tres pacientes con lesiones reumáticas de las válvulas aórticas y severos ataques nocturnos de dolor anginoso les ha sido administrado tiouracil. Los ataques desaparecieron en todos los casos pocos días después de instituido el tratamiento y quedaron ausentes por un corto tiempo después que la droga fué interrumpida.

BIBLIOGRAFIA

1. Astwood, E. B. — "J. A. M. A.", 1943, 122, 78.
2. König, W. — "Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.", 1928, 134, 36.
3. Lewis, T. — "Heart", 1931, 15, 305.
4. Liljestrand, G. and Stenström, N. — "Acta med. Scandinav.", 1925, 63, 142.
5. Mac Kay Sawyer, M. E. and Brown, M. G. — "Am. J. Physiol.", 1934-5, 110, 620.
6. Mountain, G. E., Allen, L. V. and Haines, S. F. — "Am. Heart J.", 1943, 26, 528.
7. Pal, J. — Gefässkrisen, Leipzig, D. Hierzel, 1905.
8. Pal, J. — "Wien. Arch. f. inn. Med.", 1923, 6, 153.
9. Raab, W. — "J. Lab. & Clin. Med.", 1945, 30, 774.
10. Raab, W. — "J. A. M. A.", 1945, 128, 249.
11. Scherf, D. — "Ergebn. d. ges Med.", 1935, 20, 237.
12. Scherf, D. — "Wien. Klin. Wchnschr.", 1937, 50, 874.
13. Stella, G. — "J. Physiol.", 1931, 73, 45.
14. Williams, R. H. and Clute, H. M. — "J. A. M. A.", 1945, 128, 65.

RESUMÉ

On administra du thiouracil à trois malades avec lésions rhumatismales des valves aortiques souffrant des sérieuses crises nocturnes d'angine de poitrine, lesquelles disparurent peu de jours après l'application du traitement. Elles apparurent de nouveau quelques jours après l'interruption de la drogue.

SUMMARY

Thiouracil was administered to three patients with rheumatic lesions of the aortic valves and severe nocturnal attacks of anginal pain. The attacks disappeared in all cases within a few days after institution of the treatment, and remained absent for a short time after the drug was discontinued.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 3 Pat. mit rheumatischen Läsionen der Aortenklappen und schwerwiegenden nächtlichen anginösen Anfällen wurde Thiouracil verabreicht. Die Anfälle verschwanden in allen Fällen wenige Tage nach dem Beginn dieser Behandlung und blieben für eine kurze Zeit aus, nachdem die Droge suspendiert wurde.

