

DR. DAVID MIJANGOS LAZCANO*

DR. JUAN LEÓN RODRÍGUEZ**

INVESTIGACION CLINICA DE UN NUEVO BLOQUEADOR BETA ADRENERGICO, CARDIOSELECTIVO. PRACTOLOL

INTRODUCCIÓN

A PARTIR de la descripción de los receptores Beta adrenérgicos, se abrió para la investigación y la terapéutica médica una ruta nueva para el control o tratamiento de diversos padecimientos en cuya fisiopatología intervienen y en ocasiones juegan papel preponderante las respuestas al estímulo dado por las descargas adrenales, endógenas y exógenas en cada caso en particular.

Son diversos los fármacos que tienen acción bloqueadora de receptores Beta adrenérgicos en forma sistémica, pero, al tener éstos una diversidad de sitios sobre los cuales actúan —de hecho todo el organismo tienen receptores Beta—, pueden o no producir fenómenos colaterales indeseables, que reducen sus posibilidades terapéuticas por lo severo que suelen ser, lo que obligó al investigador a encaminar sus pasos a la obtención de bloqueadores que se pudieran catalogar de selectivos a zonas determinadas. Los efectos

secundarios de los actuales —sistémicos—, que constituían una ventaja indudable en algunos casos, no lo era en otros, por ejemplo, la disminución de la tensión arterial no es benéfica en determinados tipos de pacientes y sí deseable y útil en otros. Similar condición se puede tener en el hipertiroidismo, en que la disminución del gasto cardíaco y la tensión arterial son útiles, siendo lo primero una acción francamente desfavorable en otros padecimientos.

No es finalidad del presente informe reseñar las ventajas o desventajas de todo tipo de bloqueadores y señalaremos únicamente que en la práctica diaria hemos venido usando bloqueadores Beta sistémicos, del tipo del propranolol, que puede provocar hipotensiones (importantes en ocasiones), no deseables en el tipo de pacientes habituales de la consulta cardiológica, en particular, el coronario, y el broncoespasmo (indeseable en todos los pacientes), que limitan su empleo en la práctica diaria, obligando en casos a retirar la acción benéfica del bloqueador.

Departamento de Cardiología. Hospital de Hacienda y C. P.

El presente estudio se llevó a cabo con un bloqueador cardiosselectivo, investigación de Ayerst ICI, denominado PRACTOLOL (ICI 50, 172-ERALDIN), cuya fórmula es 4-(2-hidroxi-3 isopropilaminopropoxy) acetilfenida, cuya estructura desarrollada es la siguiente:

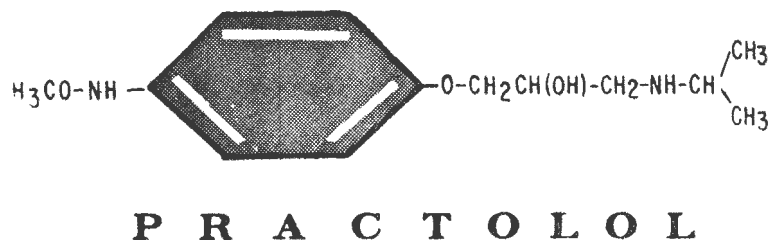


Fig. 1

el cual a dosis de bloqueo cardíaco no tiene acción broncoespástica ni tampoco hipotensora. Tiene en relación al Propranolol, vida media más prolongada, diez horas por un máximo de seis del primero, y al igual que él, marcado efecto bradicardizante y antiarrítmico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo para determinar la tolerancia al ejercicio en coronarios importantes, considerando dosis de consumo de nitritos de acción rápida y tomando como otros parámetros: importancia de angor (evaluado en relación a esfuerzo), tensión arterial, frecuencia cardíaca, electrocardiograma y presencia o aparición de insuficiencia cardíaca. No se practicaron pruebas tipo Master.

Se instituyó tratamiento en veintiséis pacientes, todos con insuficiencia coronaria clínica y electrocardiográficamente demostrada, (considerando aparición de angor al esfuerzo, consumo de nitritos de acción rápida y su reducción, clínicamente; y electrocardiográficamente trastorno de ritmo y de repolarización).

Del total de los casos, quince son pacientes con infarto del miocardio, de los cuales tres se tomaron con el proceso necrótico en evolución y los restantes con angor residual; de estos quince casos tres eran

portadores de diabetes mellitus, tres con cardiopatía hipertensiva y uno con cardiopatía pulmonar hipertensiva crónica.

Siete casos de cardiopatía esclerosa sin infarto, pero con crisis anginosas, de los cuales tres son hipertensos sistémicos y tres con diabetes mellitus.

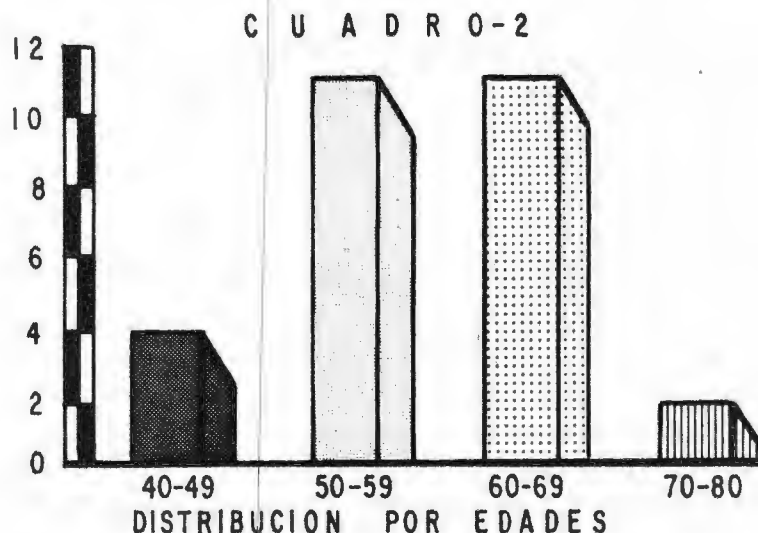
Tres pacientes con arritmias, uno con extrasístolia y eléctricamente isquemia diafragmática y angor ocasional, uno más con fibrilación auricular, diabetes mellitus, asma bronquial e hipertensión sistémica con angor ocasional, el restante fibrilación auricular sin angor.

Se incluye también un caso de valvulopatía (estenosis aórtica calcificada), con angor de esfuerzo.

A excepción de dos casos de fibrilación auricular (casos 16 y 17) los restantes son coronarios francos.

Los pacientes observados fluctuaron en edades de 40 a 79 años, siendo el menor de 44 años y el mayor, de 78, la distribución por sexos fue de dieciséis para el masculino y ocho para el femenino. (Gráficas 2 y 3).

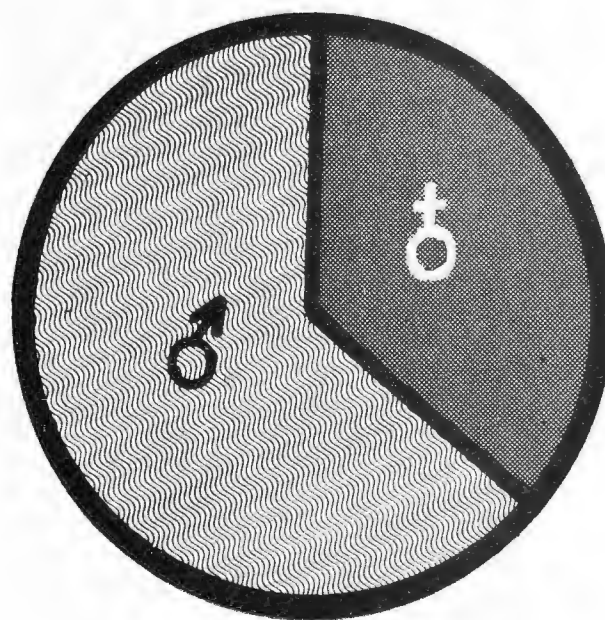
En el presente reporte se empleó la vía oral únicamente, con dosis progresivas, iniciando con 50 mgrs. (1/2 tableta) cada ocho horas para llegar a un máximo de cuatrocientos mgrs., la dosis desde luego fue adaptada a cada paciente individualmente. La observación se llevó a cabo por nueve meses, salvo en un paciente que por fallecimiento no llegó al término anotado. Paralelamente llevaban tratamiento vasodilatador (nitritos de acción prolongada) y los que lo habían requerido medidas terapéuticas para insuficiencia cardíaca, antihipertensivos, hipoglucemiantes, anticoagulantes y otras ajustadas al caso en particular.



Los diagnósticos se incluyen en la relación siguiente:

- 1.—Infarto anteroseptal y lateral e infarto diafragmático antiguos.
- 2.—Cardiopatía esclerosa e hipertensiva.
- 3.—Infarto anteroseptal y lateral alto antiguo.
- 4.—Infarto anteroseptal antiguo, diabetes mellitus.
- 5.—Infarto anteroseptal y lateral antiguo, diabetes mellitus.
- 6.—Cardiopatía esclerosa, diabetes mellitus.
- 7.—Cardiopatía esclerosa.
- 8.—Estenosis aórtica calcificada.
- 9.—Cardiopatía esclerosa e hipertensiva, diabetes mellitus.
- 10.—Infarto diafragmático antiguo, cardiopatía pulmonar hipertensiva.
- 11.—Infarto diafragmático, hipertensión arterial sistémica.
- 12.—Infarto anteroseptal amplio en evolución, cardiopatía hipertensiva.
- 13.—Infarto diafragmático en evolución, obesidad.
- 14.—Arritmia por extrasistolia ventricular, isquemia diafragmática.
- 15.—Cardiopatía hipertensiva y esclerosa, diabetes mellitus.
- 16.—Cardiopatía hipertensiva y esclerosa, fibrilación auricular, asma bronquial, insuficiencia cardíaca.
- 17.—Fibrilación auricular, no ángor.
- 18.—Infarto diafragmático antiguo.

C U A D R O - 3



26 = 100 %

MASCULINO 18 CASOS=69.3

FEMENINO 8 CASOS=30.7

CASO	ANGOR	CAMBIO T. A.	ELECTROCARDIOGRAMA	CONSUMO NITRITOS INICIAL Y POSTERIOR A TRATAMIENTO	INSUFICIENCIA CARDIACA INICIAL Y POSTERIOR
1	+++ a ++++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	6 a 1 : 83 %	SI NO
2	++	NO	NO CAMBIA FRECUENCIA NI REPOLARIZACION. (TENIA PROPRANOLOL)	3 a 1 : 63 %	NO NO
3	++++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	4 a 0 : 100 %	NO NO
4	+++ a ++++	NO	NO CAMBIA FRECUENCIA NI REPOLARIZACION. (TENIA PROPRANOLOL)	10 a 0 : 100 %	NO NO
5	++++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	8 a 0 : 100 %	SI SI
6	++++	NO	BAJA FRECUENCIA. BLOQUEO COMPLETO DE RAMA IZQUIERDA DE ATÍPICO A TÍPICO.	4 a 0 : 100 %	NO NO
7	++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION	1 a 0 : 100 %	NO NO
8	+++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	3 a 0 : 100 %	NO NO
9	+++ a ++++	NO	NO BAJA FRECUENCIA. MEJORIA FRANCA EN ZONA ISQUEMICA.	4 a 0 : 100 %	NO NO
10	+++ a ++++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	8 a 1 : 87 %	NO NO
11	+++	NO	BRADICARDIA SINUSAL 75 a 54 X ¹ NO CAMBIA REPOLARIZACION.	4 a 0 : 100 %	NO NO
12	++++	NO	BAJA FRECUENCIA. EVOLUCION ELECTRICA HABITUAL PARA INFARTO	6 a 0 : 100 %	NO NO
13	++++	NO	BAJA FRECUENCIA. EVOLUCION ELECTRICA HABITUAL PARA INFARTO.	3 a 0 : 100 %	NO NO
14	OCASIONAL	NO	NO EXTRASISTOLES VENTRICULARES DESAPARECE ISQUEMIA DIAFRAGMATICA.	NO	NO NO
15	+++ a ++++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION	6 a 0 : 100 %	NO NO
16	NO ANGOR	SI	FIBRILACION AURICULAR, FRECUENCIA ALTA NO REVIERTE A RITMO SINUSAL.	NO	SI SI
17	NO ANGOR	NO	FIBRILACION AURICULAR. NO REVIERTE A RITMO SINUSAL	NO	NO NO
18	+++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	4 a 0 : 100 %	NO NO
19	++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	3 a 0 : 100 %	NO NO
20	+++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	5 a 1 : 80 %	NO NO
21	++++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION.	4 a 1 : 75 %	NO NO
22	++ a +++	NO	BAJA FRECUENCIA. EVOLUCION ELECTRICA HABITUAL PARA INFARTO	3 a 0 : 100 %	NO NO
23	++++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION	6 a 1 : 83 %	NO NO
24	+++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION	5 a 0 : 100 %	NO NO
25	++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION	4 a 1 : 75 %	NO NO
26	++ +++	NO	BAJA FRECUENCIA. NO CAMBIA LA REPOLARIZACION	3 0 : 100 %	NO NO

- 19.—Cardiopatía esclerosa.
- 20.—Infarto anteroseptal antiguo.
- 21.—Infarto lateral antiguo en cardiopatía hipertensiva.
- 22.—Infarto diafragmático en evolución.
- 23.—Infarto anteroseptal antiguo, diabetes mellitus.
- 24.—Infarto anterior alto antiguo, obesidad.
- 25.—Infarto anteroseptal antiguo.
- 26.—Cardiopatía esclerosa, diabetes mellitus.

RESULTADOS

La síntesis de resultados se puede observar en el cuadro de concentración adjunto. A continuación se detallan por grupos separados y en los parámetros tomados.

Los dos casos de fibrilación auricular no revierten a ritmo sinusal y en uno (caso 16), se agrava insuficiencia cardíaca ya existente. Estos son casos que se pueden considerar como coronarios indirectos (dato electrocardiográfico), ya que clínicamente no relataban ángor. El caso restante de arritmia (caso 14), suspende la extrasistolia bigeminada y desaparece el ángor ocasional que presentaba, quedando sin isquemia diafragmática.

Estos tres casos representan el 11.5% del total.

Interés especial tienen los restantes casos (88.4%) en los que sí se tenía clínica y electrocardiográficamente demostrada la insuficiencia coronaria, con ángor que va de ++ a ++++ como se muestra en la columna respectiva, al igual que el consumo promedio diario de nitritos de acción rápida, que al analizarla da disminución del 63 al 100% como mínimo y máximo respectivamente, siendo en 16 casos del 100% lo que representa el 69.5% de 23 casos, en éstos se puede calificar de excelente la respuesta: respuesta porcentual de 80 a 89 en cuatro casos que en este grupo son el 17.3% y que catalogamos de muy buenos; respuesta entre 70 y 79% se obtuvo en dos casos, que significan un 8.6% que calificamos como bueno. Un caso más (4.3%) tuvo mejoría de 63%, respuesta regular pero que se logra en una paciente que recibía Propranolol en cantidad de sesenta mgrs. diarios, misma que no era posible subir por presentar broncoespasmo, esto quizá debería hacer subir el porcentaje apreciado (caso 2). Lo anterior se observa en la gráfica siguiente.

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE CONSUMO DE NITRITOS (23 CASOS)

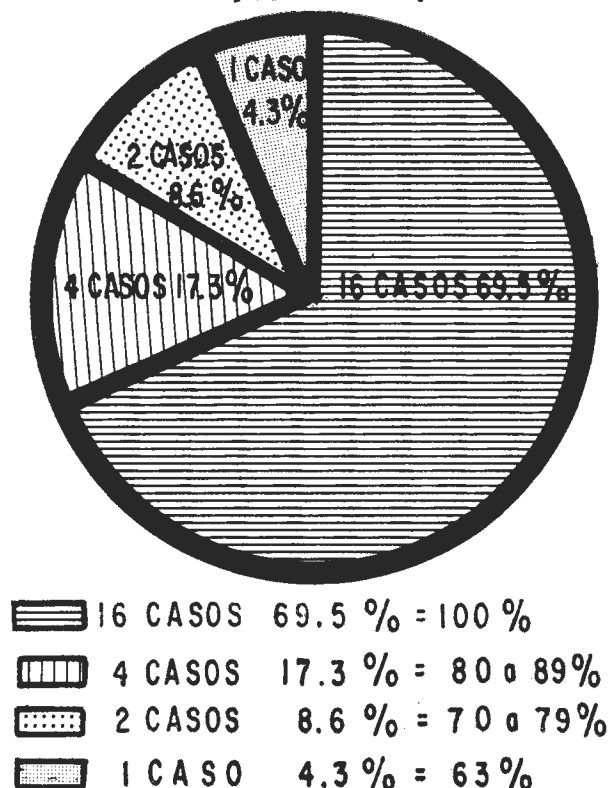


Fig. 6

Comentario especial requiere el que corresponde al caso 15, paciente con cardiopatía mixta esclerosa e hipertensiva diabética, con antecedente de asma bronquial no activa desde su juventud (edad actual: 71 años) inicia el bloqueador por ángor +++ a ++++ y al cuarto día de tomarlo se interna, por presentar por la noche cuadro disnéico con frecuencia cardíaca de 144 por minuto, estertores alveolares y silbantes en tórax, se trata en la guardia nocturna con digitálicos, meperidina, furosemid y aminofilina, controlándose, recibe de nuevo posteriormente el bloqueador llevando la evolución estupenda que se muestra en la gráfica.

En la gran mayoría los pacientes que estaban limitados en actividad física por la aparición de crisis anginosas, volvieron a vida normal o muy cercana a lo normal; a este respecto cabe destacar el caso 1, paciente de 60 años con infarto anteroseptal con extensión a cara lateral en 1964 y nuevo infarto ahora

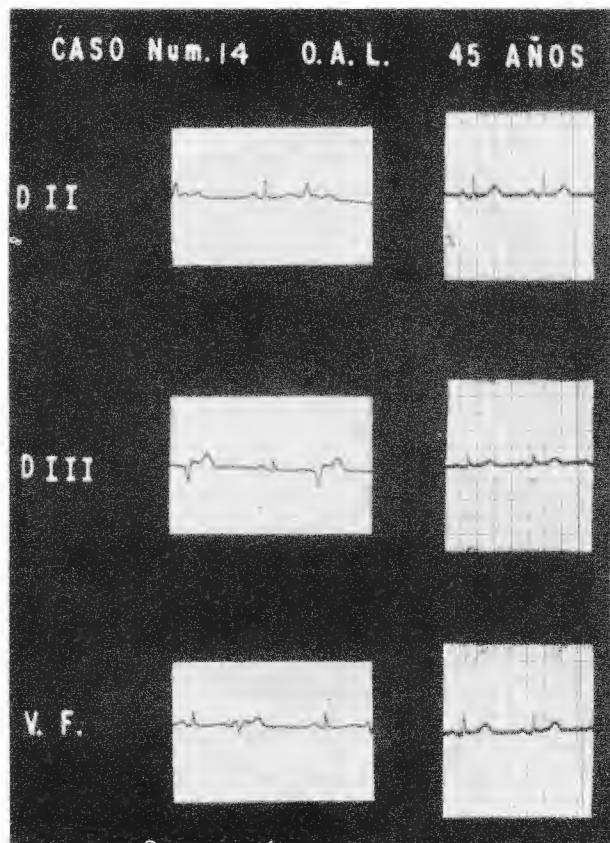


Fig. 7

diafragmático en 1970, con ángor residual +++ a ++++ que mejora al propranolol pero que aún llevaba consumo alto de nitritos de acción rápida, remite el ángor con Eraldin en forma total y fallece a los siete meses de tratamiento en su domicilio sin dato previo de dolor precordial.

La reducción de nitritos se muestra en la gráfica siguiente. (Ver pág. 8).

Ningún paciente modificó la tensión arterial máxima o mínima anterior a la administración del bloqueador.

En el electrocardiograma no encontramos cambios en la conducta aurículo ventricular o intraventricular.

Los controles electrocardiográficos demuestran para el primer grupo (arrítmicos), no influencia sobre el disturbio auricular de la fibrilación y en el restante con bigeminismo e isquemia diafragmática, se corrigen ambas anomalías.

Del segundo grupo con 23 casos, se encuentra

baja en la frecuencia cardíaca, que en un caso llega a bradicardia sinusal, que remite al ajustar dosis. La repolarización de estos casos no tuvo cambios apreciables, salvo el caso 9 que mejora eléctricamente en un plazo de siete días y mantiene el patrón de mejoría posteriormente. Los casos de infarto en evolución siguieron el patrón normal de secuencia electrocardiográfica.

En nuestra casuística se presentó un caso de broncoespasmo que coincidió con pandemia gripal, no puede ser imputado a la influencia del bloqueador.

CONCLUSIÓN

En nuestra casuística al sumar el porcentaje de solamente los resultados calificados de excelentes y muy buenos (86.8%) en pacientes coronarios importantes, con disminución muy notable de ángor y re-

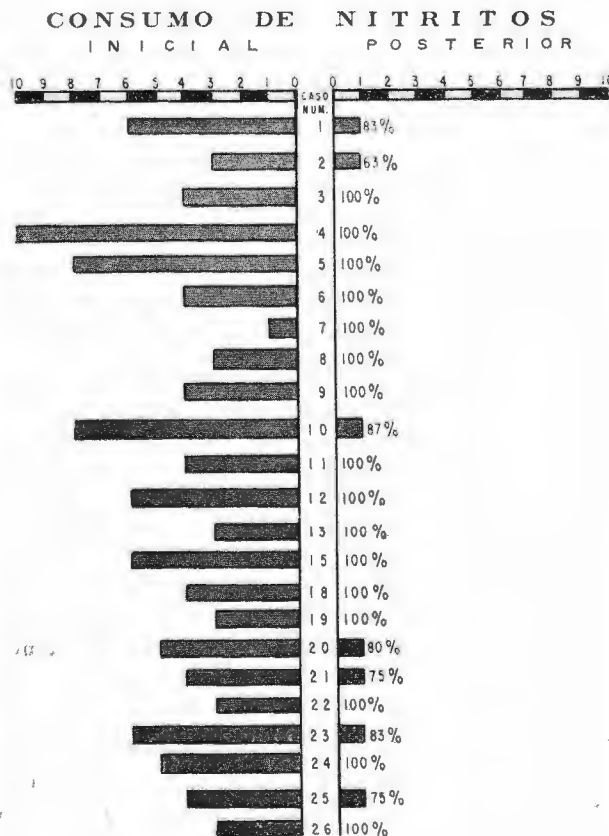


Fig. 8

ducción importante de consumo de nitritos de acción rápida, nos permite afirmar la innegable utilidad del bloqueador Beta en estudio; la supresión de la molestia dolorosa en un porcentaje tan elevado sin que corresponda siempre paralelamente a mejora electrocardiográfica, pero sin aparición de nuevo daño coronario eléctricamente demostrable, hablan de la bondad del producto.

Lo anterior aunado a una ausencia total de fenómenos colaterales indeseables del tipo de la hipotensión o broncoespasmo y a la excelente tolerancia del producto, la hacen una droga de gran utilidad en el arsenal terapéutico cardiológico actual. Los autores agradecemos a los Laboratorios Ayerst-ICI el haber proporcionado el material Proctolol (Eraldin) motivo de esta investigación.

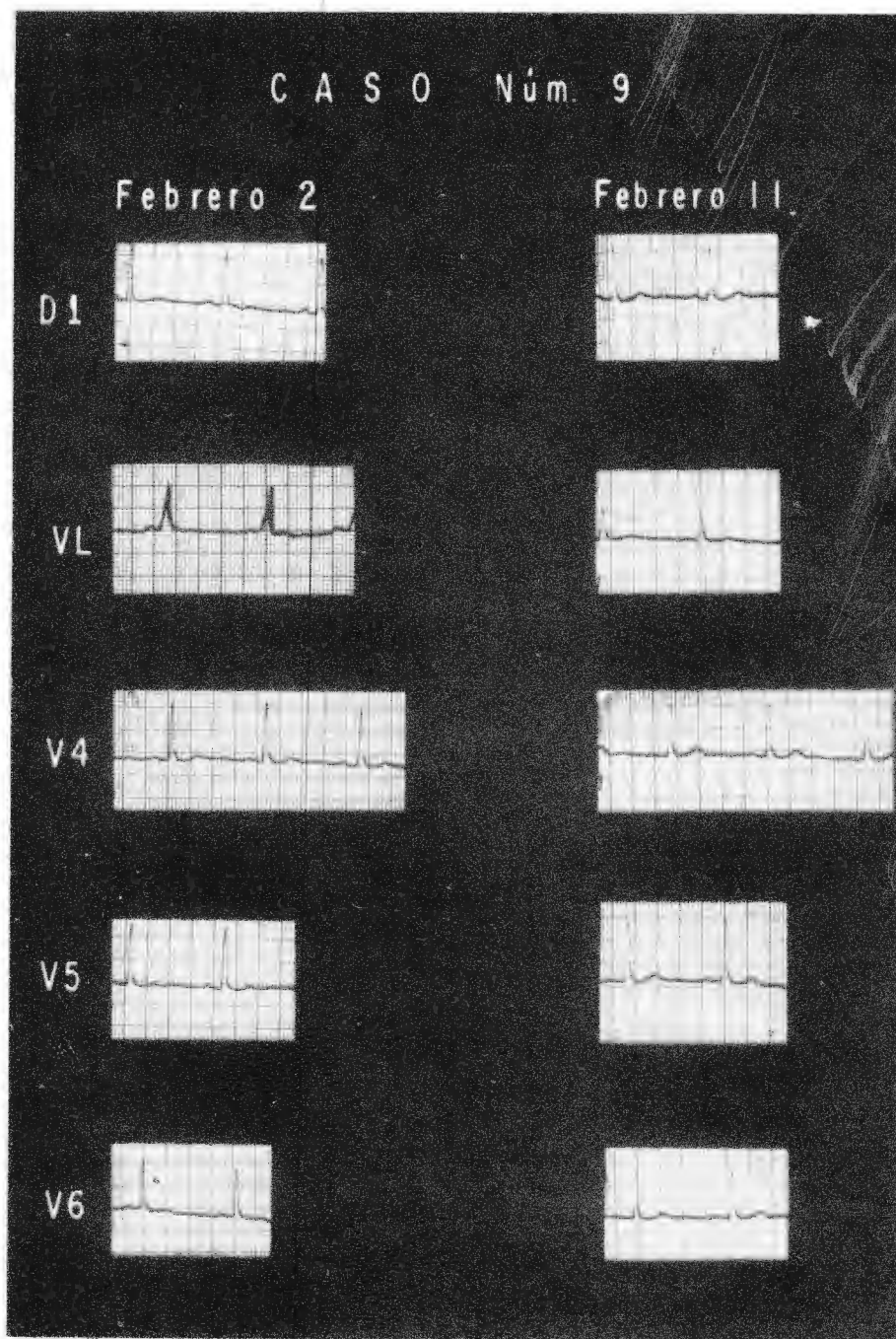


Fig. 9