

## Uso del clorhidrato de papaverina en la angina primaria (angina vasoespástica). Informe preliminar

Dr. Rigoberto Cabrera, Dr. Raimundo López-Rodríguez, Dr. Jorge López-Rodríguez, Dr. Jorge Piñón

*Cabrera, J. R. y otros: Uso del clorhidrato de papaverina en la angina primaria (angina vasoespástica). informe preliminar.*

Se estudia la utilidad del clorhidrato de papaverina en enfermos con angina primada para el control de dicho estado. Se Indica que este fármaco, de reconocida actividad antiespasmódica coronaria, produjo en 25 pacientes ausencia de crisis anginosas en el 76% de los casos, mientras que en ese mismo grupo de estudio la efectividad de la prenilamina fue del 28% ( $p < 0,01$ ) durante el mismo período de seguimiento. Se sugiere continuar estudios de este tipo con la finalidad de revitalizar la papaverina.

### INTRODUCCION

Es un hecho cada vez más aceptado que el espasmo coronario es un fenómeno fisiopatológico causal en el origen de la angina espontánea o primaria y que se sobreañade al cuadro clínico de muchos casos de angina por esfuerzos.<sup>1,3</sup>

Actualmente, los anticálcicos constituyen las drogas de elección para el tratamiento de este trastorno,<sup>4,5</sup> pero nosotros quisimos hacer un ensayo clínico con el uso de clorhidrato de papaverina, medicamento de reconocida actividad antiespasmódica.<sup>6-8</sup>

Resulta interesante señalar que a la papaverina se le reconoce desde hace tiempo como una droga capaz de aliviar el espasmo coronario<sup>6,9</sup> aun cuando este mecanismo fisiopatológico no era aceptado como causa de angina.<sup>10,11</sup>

---

1 Especialista de  
2 Especialista de  
3 Especialista de  
Especialista del  
I Grado en Medicina Interna.  
Grado en Cardiología.  
I Grado en Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología de Pinar del Río.

## MATERIAL Y METODO

Para clasificar las anginas clínicamente, sobre una base fisiopatológica lo más veraz posible, fuimos utilizado como modelo de trabajo la propuesta de *Masseri*<sup>12</sup> porque nos ha resultado muy útil en la práctica, para el seguimiento del enfermo ambulatorio.

Esta clasificación divide las anginas en 3 grupos:

1. Angina primaria: es aquella que ocurre espontáneamente sin relación con el esfuerzo.
2. Angina secundaria: es la angina por esfuerzo típica.
3. Angina mixta: es cuando existen ambos componentes en variable proporción.

A partir de los estudios realizados por coronariografía y pruebas de ergonovina, se ha demostrado que el hecho fisiopatológico básico en el primer grupo es el espasmo coronario, muchas veces sin lesión discernible de la arteria o con muy poca lesión arteriosclerótica.

En el segundo tipo, lo básico es la presencia de placas de ateroma al nivel de las arterias sin que se demuestre espasmo.

En el tercer tipo coexisten ambos fenómenos, y es significativo que el espasmo tiende a ocurrir en la zona donde existe la placa de ateroma.

Para este estudio utilizamos los primeros 25 enfermos de nuestra consulta externa que tenían el cuadro clínico típico de la angina primaria, y algunos casos de angina mixta.

La muestra se escogió al azar y los enfermos fueron divididos en 2 grupos, el grupo A, con 13 enfermos y el grupo B, con 12. Los pacientes que se iban admitiendo para el estudio se incorporaban de forma alterna a cada grupo, pero con la característica de que a los que pertenecían de inicio en el grupo A, se les comenzaba el tratamiento con clorhidrato de papaverina, 100 mg 4 veces al día<sup>6</sup> durante 30 días, mientras que a los del grupo B le iniciamos tratamiento con prenilamina, 15 mg 4 veces al día durante 30 días.

Terminada esta fase se hizo una inversión de la terapéutica, de modo que los del grupo A recibieron prenilamina y los del grupo B papaverina durante 30 días a iguales dosis que las ya señaladas.

Durante todo ese tiempo, el enfermo anotó por indicación nuestra, el número de crisis anginosas que había presentado, lo cual utilizó para evaluar la respuesta al tratamiento.

También teníamos referencia del número de crisis que había presentado el enfermo en los últimos 30 días previos a su primera consulta.

Tuvimos oportunidad de probar en 3 casos la respuesta al corinfar (nifedipina), medicamento de reconocida actividad en la angina primaria, lo cual presentó un aporte

a la significación que podía tener la respuesta a la papaverina.

Los datos fueron procesados estadísticamente y los presentamos como resultados.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se refleja la distribución por grupos de edades. Las edades extremas fueron 48 y 72 años, con una media de 62 años. Solamente 7 (29 %) eran mujeres y 18 (72 %) hombres.

El análisis por separado de la respuesta en los 2 grupos de estudio se muestra en las tablas 2 y 3 respectivamente.

Durante el tiempo de ensayo con papaverina (tabla 2), en el grupo A hubo 9 casos (69,2 %) con ausencia de crisis, 2 casos (15,4 %) con disminución del número de crisis y 2 (15,4 %) en que persistieron. En el grupo B hubo 10 casos (83,33 %) con ausencia de crisis y 1 caso (8,33 %) en que las crisis disminuyeron y otro caso en que persistieron.

**Tabla 1.** *Distribución por grupos de edades*

| Grupos de edades | No. de casos | %          |
|------------------|--------------|------------|
| 40 a 50 años     | 2            | 8          |
| 51 a 60 años     | 11           | 44         |
| 61 a 70 años     | 9            | 36         |
| Más de 70 años   | 3            | 12         |
| <b>Total</b>     | <b>25</b>    | <b>100</b> |

**Tabla 2.** *Tiempo de ensayo con papaverina*

|                            | Grupo A |      | Grupo B |       |
|----------------------------|---------|------|---------|-------|
|                            | No.     | %    | No.     | %     |
| Ausencia de crisis         | 9       | 69,2 | 10      | 83,33 |
| Disminución de las crisis  | 2       | 15,4 | 1       | 8,33  |
| Persistencia de las crisis | 2       | 15,4 | 1       | 8,33  |

**Tabla 3.** *Tiempo de ensayo con prenilamina*

|                            | Grupo A |       | Grupo B |      |
|----------------------------|---------|-------|---------|------|
|                            | No.     | %     | No.     | %    |
| Ausencia de crisis         | 5       | 38,47 | 2       | 16,6 |
| Disminución de las crisis  | —       | —     | 3       | 25   |
| Persistencia de las crisis | 8       | 61,53 | 7       | 58,3 |

Durante el tiempo de ensayo con prenilamina (tabla 3) en el grupo A, hubo ausencia de crisis en 5 casos (38,47 %) y 8(61,53 %) en que persistieron. No hubo casos en que disminuyeran las crisis.

En el grupo B, hubo ausencia de crisis en 2 enfermos (16,6 %), en 3 (25 %) disminuyeron y en 7 (58,3 %) persistieron.

En total (tabla 4), durante el tiempo de ensayo con papaverina, hubo ausencia de crisis en 19 casos (76 %), disminución en 3 (12 %) y persistieron en 3 (12 %) ( $p < 0,01$ ), mientras que durante el tiempo de ensayo con prenilamina hubo ausencia de crisis en 7 (28 %), disminución en 3 (12 %) y persistieron en 15 (60 %).

Tabla 4. Resultados del tiempo total de ensayo

|                            | Papaverina |    | Prenilamina |    |
|----------------------------|------------|----|-------------|----|
|                            | No         | %  | No.         | %  |
| Ausencia de crisis         | 19         | 76 | 7           | 28 |
| Disminución de las crisis  | 3          | 12 | 3           | 12 |
| Persistencia de las crisis | 3          | 12 | 15          | 60 |

Hubo 3 enfermos que por diversas razones comenzaron a utilizar posteriormente nifedipina. Los mismos habían sido sintomáticos bajo el tratamiento con prenilamina y asintomáticos con papaverina.

#### DISCUSION

Dado lo pequeña de la muestra que hemos expuesto, se evidencia que no se pueden sacar conclusiones absolutas. Sin embargo, aun con las limitaciones que ello nos ofrece, pueden comentarse algunos hechos.

En primer lugar, es evidente que existe diferencia entre la respuesta durante el tiempo de ensayo con la prenilamina y la papaverina, a pesar de que en la práctica clínica diaria hemos obtenido buenas respuestas con el uso de la prenilamina, pero con dosis 4 veces más altas que las empleadas en este estudio. Así pues, es factible la diferencia por efecto más específico de la papaverina en estos casos estudiados.

En segundo lugar, debe mencionarse que el efecto placebo no es fácil de excluir en ningún ensayo clínico de este tipo, pero creemos que en nuestro estudio, la metodología empleada daba iguales posibilidades a ambos medicamentos.

Otro hecho a destacar es que aunque la variabilidad espontánea del trastorno pudo influir en los resultados, las posibilidades teóricas también eran iguales en ambos grupos.

Pudiera oponerse que el grupo de estudio escogido no es homogéneo en cuanto al diagnóstico de angina primaria, puesto que no tenemos la documentación por

coronariografía o prueba de ergonovina del espasmo coronario.

Antes señalábamos que se acepta que la angina espontánea tiene una alta correlación con el espasmo coronario, pero además hay que agregar que tenemos ya una experiencia no desdeñable con el uso de papaverina en la angina secundaria (angina por esfuerzo), pura, típica, donde los resultados no han sido satisfactorios en general. Existen antecedentes de este tipo de respuesta.

Ello indica, en cierto modo, que los casos seleccionados según esta metodología tienen una alta probabilidad de padecer el trastorno subyacente que ella propone y le proporciona un aval, aunque muy modesto, a la misma.

Queremos puntualizar que aun en los casos en los cuales la papaverina falló, no se puede excluir la posibilidad de espasmo coronario, pues hasta con la nifedipina hay casos comprobados que son resistentes al tratamiento.<sup>13</sup> Además, no se excluye que con dosis superiores pudieran haberse controlado algunos de ellos.

Por último, queremos señalar que quizás los resultados equívocos que ofreció el uso de la papaverina en otros tiempos<sup>14</sup> en el tratamiento de la angina de pecho, pudo deberse a la inevitable mezcla de casos con espasmo y sin él, lo cual indudablemente contribuyó a que perdiera contabilidad.

## SUMMARY

Cabrera, J. R. et al. *Use of papaverine hydrochloride in primary angina (vasospastic angina). Preiminary report.*

Usefulness of papaverine hydrochloride In patients with primary angina, for the control of such entity, is studied. In a group of 25 patients, this drug, known by its coronary antispasmodic activity, produced absence of anginous crisis in 76% of the cases, while In the same study group, prenilamine effectiveness was 28% ( $p < 0,01$ ) during the same follow-up period. To carry on this type of studies in order to revitalize the papaverine is suggested.

## RÉSUMÉ

Cabrera, J. R. et al.: *Emploi du chlorhydrate de papavérine dans l'angine primaire (angine angiospastique). fiapport préliminaire.*

Les auteurs étudient l'utilité du chlorhydrate de papavérine chez des malades atteints d'angine primaire pour le contrôle de cet état. Ce médicament, dont l'activité antispasmodique coronarienne est bien connue, a produit sur 25 malades l'absence de crises angineuses dans 76% des cas, alors que dans ce même groupe l'efficacité de la prénylamine a été de 28% ( $p < 0,01$ ) pendant la même période d'observation. Les auteurs suggèrent de continuer les études de ce type afin de mettre en valeur la papavérine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chavine, ff. A. et al.: The incidence and clinical implications of coronary artery spasm. *Circulation* 52: 972, 1975.
3. Mas serl, A. et al.: Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet* 1: 713, 1977.

4. *Cown, L. H.*: **Terapéutica 1982. Sección 3. Ciudad de La Habana, Ed. Científico-Técnica 1983. P. 199.**
5. **Nuevos aspectos en el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión. Symposium Mediterráneo. Rev Esp Cardiol 35 (5): 11, 1982.**
6. *Martin IV. E. y otros*: **Farmacía Práctica de Remington. Vol I. Cap. 49. Ciudad de La Habana, Edición Revolucionaria. 1972. Pp. 850-851.**
7. *Goodinam; Gilman's*: **The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. Section VI New York. 1980. P. 830.**
8. *Bowman et al.*: **Textbook of Pharmacology. 7th ed. Part II, Cap. 3. London, Ed Black- wele, 1975. Pp. 827-828.**
9. *Kuschlnsky, G. Y.; H. Lullmann*: **Manual de Farmacología. Ciudad de La Habana, Edición Revolucionaria, 1967. P. 40.**
10. *Friedberg, K. Ch.*: **Enfermedades del corazón. Parte IV. Ciudad de La Habana, Ed. Organismos, 1972. P. 659.**
11. *Hurst, W. J.; B. R. Logue*: **El corazón, arterias y venas. T. I. Cap. 50. Barcelona Ed Toray SA, 1973. Pp 1135-1136.**
12. *Maserl, A.*: **Primary and Secondary Angina Pectoris. New York, Ed. Gwne and Stretton 1978. Pp. 13-14.**
13. *Domínguez, D. J. L.; A. M. Jiménez*: **Diagnóstico y tratamiento de la angina vasoespástica. Rev Clin Esp Suppl II, 35(5): 43-51, 1982.**
14. *Gray, IV.*: **N Engl J Med 232: 389, 1945. Citado por: Martindale. The Extra-pharmacopoeia. 27th ed. London, Ed. Pharmaceutical Press, 1977. Pp. 1042-1043.**

**Recibido: 13 de diciembre de 1984 Aprobado: 8 de enero de 1985**

**Dr. Rigoberto Cabrera  
Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico  
de Pinar del Río  
Cuba**