

21 11205
201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION
NACIONAL
P E M E X**

**RESPUESTA TERAPEUTICA DE LOS ANTAGONISTAS
DE LA SEROTONINA (KETANSERINA) EN LA
ENFERMEDAD CORONARIA DE PEQUEÑOS VASOS**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO EN LA
ESPECIALIDAD DE**

C A R D I O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. ROGELIO MONDRAGON GALICIA

MEXICO, D. F. FEBRERO 1990

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

A. INTRODUCCION.....	1-20
B. OBJETIVOS.....	21
C. HIPOTESIS.....	21
D. CLASIFICACION DEL ESTUDIO.....	21
E. MATERIAL Y METODOS.....	21-24
F. RESULTADOS.....	25-33
G. DISCUSION.....	34-37
H. CONCLUSIONES.....	37
I. BIBLIOGRAFIA.....	38-43

INTRODUCCION:

Se entiende a la cardiopatía isquémica desde el punto de vista fisiopatológico, como un desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno por el músculo cardíaco.

Las dos expresiones clínicas más frecuentes de la cardiopatía isquémica son: el angor pectoris y el infarto del miocardio. La etiología de la cardiopatía isquémica, puede ser por disminución en la disponibilidad de oxígeno y nutrientes o incremento en el consumo de los mismos.

La causa más frecuente por disminución del aporte de oxígeno, es la aterosclerosis coronaria, que ocupa hasta el 90% de todas las causas, aunque también existen alteraciones vasomotoras, espasmos coronarios, bandas musculares y otras alteraciones estructurales de las arterias coronarias no ateroscleróticas.

Por otra parte, entre las causas que incrementan el consumo de oxígeno, se encuentran aquellas que producen aumento de la masa miocárdica como son: las cardiomiopatías, sobre todo las variedades hipertróficas, la estenosis valvular aórtica y la cardiopatía hipertensiva.

Desde los trabajos clásicos de Blumgart y cols., de correlación clínico-patológica, se estableció que la aterosclerosis coronaria era la condición patológica subyacente en los pacientes con angor pectoris, pero que en un pequeño porcentaje ésta no existía ni había evidencia de otra enfermedad valvular o del músculo cardíaco.

Existen algunos pacientes con cuadro clínico de angor pectoris, en quienes la cinecoronariografía muestra ausencia de aterosclerosis.

Desde que Sir Williams Osler en 1910 describió un caso de dolor anginoso con coronarias normales en la necropsia, se

han publicado varias series de pacientes con este síndrome. (1)

Estos pacientes fueron denominados inicialmente como grupo X por Arbogast y Bourassa en 1973, porque tenían duda de que la causa del angor pectoris fuera una genuina isquemia miocárdica. (2)

Fue Kemp, (3) quien en una editorial de la misma revista comentó el trabajo publicado por Arbogast y Bourassa y empleó por primera vez el término de "Síndrome X", para referirse a esos pacientes. Basado en sus experiencias previas, (4) escribe convencido de que la isquemia miocárdica es la causa del síndrome anginoso en estos pacientes.

Las interpretaciones fisiopatológicas han sido múltiples: el espasmo coronario, las anomalías en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, los puentes miocárdicos, la afectación de los pequeños vasos, la inexactitud en la interpretación de las coronariografías, etc. han sido relacionadas con este síndrome. (5) En los últimos años se han descrito anomalías de la respuesta miocárdica al "pacing" ("síndrome X"), del consumo de lactato y de la reserva vasodilatadora del lecho coronario en estos casos.

Algunos investigadores han observado que puede ocurrir producción de lactato miocárdico durante el esfuerzo en muchos de estos pacientes con dolor anginoso y arterias coronarias normales, lo que sugiere que la isquemia miocárdica puede ser inducida a pesar de que la circulación coronaria epicárdica sea anatómicamente normal. (6)(7)(8)(9)

Recientemente se ha documentado en forma inequívoca que la isquemia miocárdica y la angina pueden ocurrir en pacientes con arterias coronarias epicárdicas normales como resultado de una reserva vasodilatadora inadecuada o de constricción verdadera de las pequeñas arterias coronarias intramurales.

El sitio preciso de esta resistencia anormalmente elevada se ha inferido en las arteriolas coronarias, desempeñando su papel de autoregulación, al estrecharse o dilatarse activamente.

Aunque la resistencia anormal al flujo esta presente en pacientes con angina y arterias coronarias epicardicas normales y puede residir en las arteriolas, otros estudios han concentrado su atención en la posibilidad de que el impedimento al flujo puede estar localizado en los vasos prearteriolas intramurales pequeños. (10)

Los defectos en la disociación de la oxihemoglobina producen una liberación inadecuada de oxígeno, lo que ha sido sugerido como causante de este síndrome. Sin embargo, tal vez un defecto podría ser esperado para causar un flujo sanguíneo coronario en reposo alto, una extracción de oxígeno baja y un contenido de oxígeno venoso coronario alto.

Algunos estudios han probado la evidencia histológica de enfermedad arterial de pequeños vasos en pacientes con angina pectoria y arterias coronarias epicardicas normales. Las arterias coronarias entre 0.1 y 1.0 mm de diámetro estan dentro de cuatro grupos: ventriculares, atriales, ramos especiales y anastomosis. Las ramas ventriculares son numerosas, asi que probablemente requieran de una enfermedad extensa para originar sintomas clínicos. Tal compromiso patológico ha sido reportado en pacientes con diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión arterial, amiloidosis, enfermedades autoinmunes y cardiomiopatias.

Los hallazgos histológicos han consistido en hipertrofia de miofibras e hiperplasia fibromuscular de arterias pequeñas. La microscopía electrónica ha mostrado que la mayoría de las miofibrillas tienen focos degenerativos y depósitos de lipofusina. Los hallazgos más constantes son tumefacción y degeneración de las células endoteliales y estrechamiento de los lumenas.

Estas anomalías, aunque inespecíficas, pueden no obstante indicar lesión isquémica de las células endoteliales causadas por el engrosamiento y estrechamiento de arterias pequeñas musculares y arteriolas.

El endotelio capilar es sensible a la hipoxia y su daño puede ser directamente responsable de la enfermedad miocárdica y de sus manifestaciones clínicas. (11)

Estos hallazgos histológicos difieren de los encontrados en otros estudios como el de Opherk y cols., quien no observó anomalías en la biopsia de pacientes con angor pectoris y angiogramas coronarios normales. El hallazgo encontrado en las biopsias por este investigador fué la presencia de mitocondrias "hinchadas" combinadas con depositos de figuras de mielina pequeñas. Estas alteraciones mitocondriales pueden ser interpretadas como signos de hipoxia.

Teóricamente, la enfermedad coronaria de pequeños vasos puede causar arritmias, angina, necrosis miocárdica focal, hipertrofia compensadora, y algunas veces insuficiencia cardíaca.

Los pacientes con enfermedad coronaria de pequeños vasos, demostrada por autopsia, generalmente mostró algunos o todos estos síntomas clínicos durante su vida.

La angiografía coronaria no permite visualizar los vasos de menos de 0.5 mm de diámetro y es de poco valor en el diagnóstico de enfermedad localizada en ellos. (12)

No obstante, la velocidad lenta del flujo del medio de contraste durante la angiografía coronaria ha sido sugerida como indicador del deterioro del flujo coronario. Esta alteración fué descrita en 1972 por Tambe y cols., quienes describieron un retraso en la velocidad de progresión del medio de contraste en las coronariografías, sobre todo en la coronaria derecha y en aquella época a ninguno se le efectuó una prueba de esfuerzo con talio como evidencia objetiva de isquemia miocárdica. (13)

Algunos de los pacientes con enfermedad coronaria de pequeños vasos muestran supradesnivel del ST durante las crisis de dolor o respuesta positiva al test de provocación con ergo novina y se considera al espasmo coronario como responsable de la clínica de estos pacientes. En otros casos, un estudio cuidadoso revela otras patologías que se consideran posibles causantes del dolor anginoso como miocardiopatías incipientes y prolapso mitral, etc. (14)(15)

En los pacientes restantes no se encuentra etiología que justifique sus síntomas, constituyendo estos casos una fuente de problemas diagnósticos, terapéuticos y de manejo clínico - en general. (16)

Clinicamente estos pacientes son indistinguibles de los que presentan lesiones obstructivas coronarias. Generalmente el dolor se presenta con el esfuerzo y responden rápidamente a la nitroglicerina sublingual. (17)

El electrocardiograma basal es poco sensible y específico para detectar los pacientes con coronariopatía obstructiva

El electrocardiograma de esfuerzo es relativamente poco sensible para la detección de cardiopatía isquémica con lesiones angiográficas en pacientes con dolor atípico (52.8% con los criterios de positividad usados) por lo que un test negativo tiene poco valor. Aunque su especificidad es mayor sigue habiendo falsos positivos. (18)

Más precisas son la escintigrafía con talio y la ventriculografía con radionúclidos durante el esfuerzo, si bien la especificidad de estas técnicas es probablemente menor de lo que se pensó en un principio. Además, algunos pacientes no son capaces de realizar un esfuerzo suficiente para obtener resultados significativos. (19)

La coronariografía se hace, por tanto, imprescindible - en todos los casos para descartar la obstrucción coronaria,

lo que conlleva importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Se cree aconsejable practicar un test de provocación de espasmo coronario con ergonovina en todos los casos, tras — comprobar la normalidad del árbol coronario. Sin embargo, el resultado suele ser negativo cuando la clínica no sugiere — ángor espástico. Otros estudios más complejos, como la medición del consumo de lactato miocárdico o del flujo coronario quizá se deban practicar en estos pacientes en un intento de aclarar la génesis de sus molestias torácicas, pero la repercusión en el manejo terapéutico del enfermo es, hoy por hoy escasa. (20)

Varias series han señalado que el pronóstico en cuanto a infartos posteriormente y mortalidad en estos pacientes es bueno. (21) Sin embargo, en cuanto a calidad de vida es bastante peor, en contra de lo que se podría pensar, tomando en consideración la ausencia de lesiones obstructivas en vasos epicárdicos. (22)

En el 99.5% de los pacientes el dolor torácico persiste durante largo tiempo, provocando en el 77.3% una limitación importante de la actividad física y laboral, en algunos casos casi absoluta.

Ningún tratamiento farmacológico o psicoterápico ha demostrado su efectividad en estos pacientes, a pesar de que — aproximadamente la mitad de ellos consumen fármacos antianginosos y un tanto por ciento similar ingiere analgésicos y antispasmodicos, con resultados bastante pobres.

En general, el paciente no recibe una justificación convincente de los síntomas y el médico se ve obligado a utilizar terapéuticas empíricas, que generalmente se muestran ineficaces.

De los diversos fármacos antianginosos existentes en la

actualidad ninguno ha demostrado utilidad alguna en la enfermedad coronaria de pequeños vasos.

Existen estudios in vitro e in vivo en animales de experimentación de un fármaco antagonista de la serotonina que ha demostrado efectividad terapéutica en la enfermedad coronaria de vasos epicárdicos, sin embargo no existen hasta el momento estudios en los enfermos con afección de la microcirculación coronaria.

Este fármaco es la ketanserina con efecto antagonista de la serotonina. La serotonina tiene múltiples acciones en el sistema cardiovascular. En la vasculatura causa constricción o dilatación. Los efectos constrictores son debidos principalmente a una acción directa de la monoamina en las células del músculo liso vascular o por amplificación de los efectos de otros vasoconstrictores endógenos. Ellos son mediados principalmente por receptores serotoninicos S_2 -($5HT_2$), los cuales también median la agregación plaquetaria inducida por la monoamina. El componente vasodilatador de la acción de la serotonina puede ser atribuido principalmente a la liberación de una sustancia vasodilatadora del endotelio por inhibición de la neurotransmisión adrenérgica; estos efectos son mediados por receptores serotoninicos, los cuales comparten características farmacológicas con los sitios de unión S_1 -($5HT_1$) en el cerebro.

La serotonina provoca contracción de las preparaciones vasculares más aisladas. Sin embargo, existen diferencias importantes en la sensibilidad a la serotonina entre los diversos vasos sanguíneos. En el nivel microcirculatorio, el efecto constrictor directo de la monoamina predomina en las vénulas. (23) La contracción de las células del músculo liso vascular en presencia de la serotonina puede deberse a: (a) la activación directa de los receptores serotoninérgicos sobre la membrana celular de las células del músculo liso vascular.

La evidencia disponible sugiere que los receptores involucrados pertenecen al subtipo 5-HT₂ serotoninérgico, y que su activación impulsa un proceso contráctil principalmente aumentando la entrada de Ca²⁺ extracelular en las células del músculo liso vascular; (b) la amplificación de la respuesta a otros antagonistas vasoconstrictores. La evidencia disponible sugiere que este efecto también está mediado por los receptores 5-HT₂; (c) la activación de alfa-adrenorreceptores en las células del músculo liso vascular. Este efecto es particularmente obvio en los vasos cutáneos y es probable que comprenda principalmente el subtipo alfa₁ de la población de alfa-adrenorreceptores, (24)(25) y (d) el desplazamiento de la norepinefrina endógena desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas y la consecuente activación de alfa-adrenorreceptores sobre las células del músculo liso vascular.

Se ha observado el efecto vasodilatador de la serotonina principalmente en el organismo intacto, en particular en el nivel de las pequeñas arterias, aunque en determinadas preparaciones vasculares aisladas, los tejidos pueden relajarse cuando se exponen a la serotonina. (26) La dilatación provocada por la serotonina puede deberse a: (a) la inhibición de la liberación de la norepinefrina, a través de la activación de los receptores presinápticos para la serotonina, los que no son bloqueados por los antagonistas serotoninérgicos disponibles (27); (b) la activación de los nervios inhibidores no colinérgicos, no adrenérgicos presente en determinados vasos sanguíneos; (c) la activación de los receptores beta-adrenérgicos; y (d) la activación de los receptores inhibidores, con características farmacológicas aún desconocidas, sobre las células del músculo liso vascular. Es probable que en determinados lechos vasculares, los efectos inhibidores de la monoamina son superados por la potente vasoconstricción que provoca:

de esta manera, los antagonistas serotoninérgicos $5HT_2$, que inhiben la vasoconstricción, pueden demostrar las propiedades vasodilatadoras de la 5-hidroxitriptamina o serotonina.

La ketanserina, 3-(2-(4-(β -fluorobenzoil)piperidino)etil)-2,4(1H,3H)-quinazolinédiona, es el primer agente bloqueador serotoninérgico S_2 específico desprovisto de propiedades agonistas parciales. La ketanserina baja la presión sanguínea en pacientes hipertensos. Su mecanismo de acción como un agente hipertensivo es complejo.

Mediante diversos estudios se han detectado diferentes tipos de receptores serotoninérgicos. Una clasificación distingue sitios $5HT_1$ (S_1 -serotoninérgico) y $5HT_2$ (S_2 -serotoninérgico).

La 5-hidroxitriptamina o serotonina ejerce efectos cronotrópicos positivos y efectos inotrópicos positivos, directamente a través de una liberación de noradrenalina.

Se han postulado 2 tipos o clases de receptores $5HT$ (1) - en el cerebro: $5-HT_1$ receptor que exhibe una alta afinidad nanomolar, mientras que los receptores $5-HT_2$ muestran baja afinidad micromolar. Se ha demostrado que la ketanserina tiene alta afinidad por los receptores de las arterias coronarias mayores, los cuales causan contracciones $5-HT$ inducidas. (28)

Los efectos periféricos de la serotonina mediados por receptores S_2 -serotoninérgicos son vaso y broncoconstricción y agregación plaquetaria..

La ketanserina tiene una afinidad de unión para los sitios S_2 -serotoninérgicos en el rango nanomolar, es selectiva porque distingue entre los sitios de unión S_2 y S_1 serotoninérgicos, en contraste, los derivados de la ergotamina diferencian pobremente los diferentes sitios de unión serotoninérgicos.

Evidencias indirectas sugieren que en condiciones patológicas la serotonina puede localmente incrementar la viscosidad sanguínea, disminuye la deformabilidad de las células rojas e

incrementa la adhesividad de los globulos blancos. De esta forma De Cree y cols., demostraron que la ketanserina mejora la filtrabilidad de la sangre siguiendo al infarto miocárdico.

Algunos estudios han mostrado una mejoría significativa de los parametros hemorreológicos después de la administración endovenosa u oral de ketanserina. (29)

La serotonina interactua con las plaquetas sanguineas para producir activación de las mismas induciendo cambios de forma, agregación y posiblemente la liberación de productos celulares. Estos efectos son inhibidos por la ketanserina a una dosis dependiente. La agregación de plaquetas causa la liberación de serotonina y la sintesis de prostanoïdes como el tromboxano A2.

Durante el proceso de agregación inducido por diversos agonistas, las plaquetas liberan un número de mediadores incluyendo la serotonina. Los efectos de activación y amplificación de la acción plaquetaria inducida por la serotonina liberada endogenamente puede estimular las reacciones de liberación y contribuir al restablecimiento plaquetario secundario para formar una agregación irreversible. Estos efectos secundarios de liberación de serotonina son prevenidos por la ketanserina. A través de tales mecanismos, la ketanserina puede reducir la reacción de liberación plaquetaria in vivo, evidenciados por la reducción de los niveles plásmaticos de B-tromboglobulina en pacientes con enfermedad cardiovascular tratados con esta droga.

En condiciones particulares la serotonina puede comportarse como un potente agonista plaquetario amplificando el efecto de otros agonistas, contribuyendo a la propagación de una agregación irreversible in vitro. Por tal mecanismo puede contribuir a la obstrucción mecánica de un vaso sanguíneo por un trombo plaquetario. (30)

Esta conclusión se estableció por la observación de la reducción experimental del trombo por la ketanserina. Esta droga también previene la formación del trombo en las arterias coronarias (perros) dañadas por estimulación eléctrica o por una constricción mecánica.

Las plaquetas pueden absorber serotonina y almacenarla en granulos intracelulares.

En la mayoría de las grandes arterias y venas, la serotonina causa contracción por activación de los receptores serotoninérgicos en las células del músculo liso vascular; estas contracciones vasculares son inhibidas por la ketanserina (dosis-dependiente). Este antagonismo es de tipo competitivo en otros vasos sanguíneos. Sin embargo, el antagonismo es de tipo no competitivo o de tipo dual (competitivo y no competitivo) en un número relativamente pequeño de otros vasos sanguíneos.

La ketanserina es un antagonista de la serotonina al bloquear los receptores S_2 serotoninérgicos. No tiene actividad agonista.

Aunque las concentraciones plasmáticas de serotonina libre son bajas, ellas aumentan enormemente durante la agregación plaquetaria. La monoamina puede ser absorbida por los nervios adrenérgicos en la pared de los vasos sanguíneos y liberadas a concentraciones altas para causar contracción.

Esta respuesta vasoconstrictora puede ser invertida por la ketanserina.

Entre las condiciones agudas que aumentan la respuesta vasoconstrictora a la serotonina están, el frío local de los vasos cutáneos y la hipoxia en arterias cerebrales y coronarias.

La isquemia local y la hipoxia inicialmente causan vasodilatación, pero puede ser seguida de vasoconstricción, lo que agrava las condiciones isquémicas. En arterias cerebrales y coronarias la hipoxia potencia la contracción inducida por la serotonina.

El incremento hipoxico de la respuesta a la serotonina es inhibido por la ketanserina, lo que sugiere que un receptor S_2 -serotoninérgico esta implicado. (31)

La edad puede ser un factor predisponente que permite el incremento de la respuesta vasoconstrictora a la serotonina. Algunas enfermedades de los vasos sanguíneos son más sensibles a las acciones vasoconstrictoras de la serotonina.

En resumen la ketanserina antagoniza la vasoconstricción, broncoconstricción y agregación plaquetaria, serotonina inducida. También antagoniza la amplificación de los efectos serotoninicos de vasoconstricción y agregación plaquetaria de otros agentes tales como catecolaminas y angiotensina II.

Hay también receptores S_2 -serotoninérgicos en las arterias coronarias. La serotonina amplifica el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas. La serotonina es un potente vasoconstrictor de las arterias coronarias epicardicas (conductancia), pero no produce reducción significativa de la resistencia de las arterias coronarias.

El daño endotelial de la pared vascular coronaria predispone a la agregación plaquetaria, liberandose serotonina y tromboxano A_2 . La ketanserina puede invertir: (a) la vasoconstricción arterial coronaria serotonina inducida; (b) agregación plaquetaria y (c) las contracciones ergonovina-inducidas de arterias coronarias aisladas de perros. (32)

Otros efectos farmacológicos de la ketanserina, radican en el músculo liso no vascular. A bajas concentraciones la ketanserina inhibe las contracciones del musculo liso ae reo aislado y la broncoconstricción in vivo inducida por la serotonina. Similarmente, las contracciones serotonina-inducidas de preparaciones de utero aislado son inhibidas por ketanserina. Los efectos contractiles de tejidos gastrointestinales en respuesta a la serotonina no son mediados por

receptores S_2 -serotoninérgicos y quizá no son inhibidos por la ketanserina.

La ketanserina esta desprovista de actividad analgésica, narcótica, anti-inflamatoria, anticonvulsivante, inductora o inhibidora enzimática microsomal, bloqueante alfa-2 adrenérgica, bloqueante dopaminérgico central y periférico o depresor clásico y no clásico.

El tratamiento agudo y crónico de humanos con ketanserina inhibe la agregación plaquetaria serotoninérgica inducida, pero no afecta la acción agregatoria directa de otros agentes.

Aunque la serotonina por si misma es un activador relativamente débil de las plaquetas humanas normales, las plaquetas de pacientes con enfermedades cardiovasculares pueden ser hiperreactivas a la serotonina y responder a la amina con liberación y agregación irreversible. Este efecto puede ser mediado por receptores S_2 -serotoninérgicos y puede ser bloqueado por la ketanserina.

Niveles plasmáticos incrementados de B-tromboglobulina (una proteína liberada de plaquetas activadas) están asociados con enfermedades cardiovasculares tales como claudicación intermitente e hipertensión. En pacientes tratados agudamente o en forma crónica con ketanserina, los niveles circulantes de B-tromboglobulina están reducidos significativamente, indicando que las plaquetas son menos activas.

La ketanserina puede inhibir la respuesta vasomotora de la serotonina en humanos. El tiempo de sangrado puede incrementarse ligeramente durante el tratamiento con ketanserina, pero esta dentro de límites normales.

En voluntarios normotensos, la ketanserina inhibe aguda y crónicamente las respuestas presoras a los agonistas alfa-adrenérgicos, indicando débil bloqueo alfa-1 adrenérgico.

En sujetos hipertensos, la administración aguda de ketanserina no afecta la respuesta presora a los agonistas alfa-1 adrenérgicos; el tratamiento crónico con la droga en tales pacientes deprime las respuestas a altas concentraciones del agonista alfa-1 metoxamina. En sujetos normotensos e hipertensos tratados crónicamente, los efectos inhibitorios de la ketanserina en las respuestas alfa-1 adrenérgicas son modestas comparados con lo de la prazosina.

Las anomalías hemorreológicas han sido descritas en una variedad de enfermedades cardiovasculares (particularmente enfermedades isquémicas) y pueden ser indicadoras de un pronóstico pobre. (33)

En la microcirculación los glóbulos rojos se deforman mientras se abren paso a través de los capilares. Sin embargo en enfermedades tales como hipertensión, claudicación intermitente e infarto miocárdico agudo, los glóbulos rojos pierden esta habilidad y son rígidos. En tales pacientes, la deformabilidad de los glóbulos rojos mejora en un 10-25% con la ketanserina pero no con placebo. (34) También la viscosidad de la sangre mejora con la ketanserina. La ketanserina puede contrarrestar un incremento en el calcio intracelular serotonin-inducido en los eritrocitos, así como en las plaquetas.

El tratamiento intravenoso con ketanserina causa estimulación transitoria en la liberación de catecolaminas, actividad de la renina plasmática y producción de angiotensina II.

No hay estimulación concomitante en la producción de aldosterona. No hay evidencia que la ketanserina influya en el sistema simpático o en el renina-angiotensina-aldosterona durante el tratamiento crónico oral. No tiene efecto en la liberación de hormonas de la pituitaria (prolactina, hormona del crecimiento, luteinizante, adrenocorticotrófica y antidiurética), en la función tiroidea o en los niveles de cortisol plas-

mático. (35)

La ketanserina baja la presión sanguínea por disminución de las resistencias vasculares sistémica, pulmonar y renal, lo cual resulta en una reducción de la pre y post-carga del corazón. No tiene efectos adversos en la circulación periférica, a pesar de reducir la presión sanguínea. En enfermedades vasculares periféricas (enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), mejora el flujo sanguíneo muscular y de la piel sin causar efecto de robo. Mejora el flujo sanguíneo colateral en enfermos con claudicación intermitente. Mejora el flujo sanguíneo capilar en la piel y en el pulmón en pacientes con pre-gangrena e insuficiencia respiratoria aguda, respectivamente. Limita la elevación de la presión sanguínea durante el ejercicio dinámico e isométrico, atenúa la elevación de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio isométrico pero no durante el dinámico. No mejora la capacidad de ejercicio. (36)(37)

La prolongación ligera del intervalo QT_c , atribuido por algunos autores a un efecto antiaritmico tipo III, es demasiado débil para ser de significancia clínica. (38)(39)

El tratamiento agudo y crónico de la hipertensión esencial con ketanserina disminuye la resistencia vascular renal, mientras se mantiene el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, independientemente del influjo de sodio. La depuración de creatinina y el uroanálisis son incambiables. En hipertensos con participación renal, la proteinuria disminuye significativamente. Actúa en la reabsorción proximal de sodio, estimulando la producción de aclaramiento de agua libre. No daña la función renal a pesar de reducir la resistencia vascular renal. (40)

La ketanserina está desprovista de efectos adversos en la formación de sangre y en los eritrocitos, en la función renal y hepática, balance electrolítico. Sin embargo algunos cambios

pequeños pero significativos son observados como disminución de la hemoglobina, hematocrito y globulos blancos, este patrón puede indicar hemodilación moderada. La creatinina serica se eleva ligeramente sin una elevación concomitante en la urea y en el ácido úrico, esta elevación puede indicar actividad muscular incrementada. El colesterol serico disminuye ligeramente. Se observa una disminución pequeña pero significativa de la concentración de calcio sérico. No afecta adversamente el metabolismo de carbohidratos.

La ketanserina ha sido estudiada desde 1979, y ha sido explorada en un gran número de condiciones patológicas.

En situaciones de resistencia vascular alta y gasto cardiaco bajo (insuficiencia cardiaca congestiva o choque de bajo gasto), la ketanserina disminuye las resistencias vasculares sistemicas y pulmonares y restablece la función cardiaca deprimida por un incremento en el indice cardiaco o en el volumen latido como indicadores. Reduce el consumo de oxígeno cardiaco. (41)

La ketanserina disminuye la presión y las resistencias pulmonares elevadas y mejora el shunt fisiológico (indicador de restablecimiento capilar) en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (embolismo pulmonar) al ser administrado inmediatamente después del evento. (42)(43)

La ketanserina no deteriora la función pulmonar evaluada objetivamente en enfermos con obstrucción crónica de la via aerea (EPOC, asma).

En la enfermedad de Raynaud, el tratamiento crónico con ketanserina oral causa mejoría subjetiva en el 60% de los pacientes. La frecuencia, duración e intensidad de los ataques de Raynaud disminuyen significativamente con ketanserina. La cicatrización de las úlceras isquémicas digitales en el 80% de los enfermos con Raynaud es indicativa de que la ketanserina restablece el flujo capilar nutricional. (44)

Los pacientes diabéticos con hipertensión arterial, enfermedades vasculares periféricas, o ambas tratadas crónicamente con ketanserina responden de igual forma que los no diabéticos. Parece no interferir con el metabolismo de los carbohidratos o no interactúa con el tratamiento antidiabético.(45)
(46)

La ketanserina alivia la rubicundez y la diarrea en la mayoría de los enfermos con síndrome carcinoide. Ha sido usada con éxito en unos pocos pacientes para estabilizar el sistema cardiovascular y para prevenir las crisis carcinoideas durante la cirugía de tumores carcinoideos.(47)

El alivio del dolor por la ketanserina es un hallazgo -- constante, por ejemplo., en trombosis hemorroidal aguda, tromboflebitis superficial aguda, úlcera péptica, migraña, atrofia de Sudeck, y algunas otras enfermedades. Un estudio psicofisiológico en pacientes con una historia de dolor crónico de mostró que la ketanserina reduce la nocicepción.

Los efectos colaterales producidos por ketanserina han sido investigados a fondo en estudios placebo-controlados y comparativos. La droga es bien tolerada y no se ha visto que cause efectos colaterales serios. Se han reportado efectos colaterales subjetivos (somnolencia, falta de concentración) durante los primeros días de tratamiento 1-2 horas después de tomar el fármaco (cuando se alcanza la concentración pico plasmática). Estos efectos colaterales ocurren principalmente en gente joven, son dosis-relacionadas y calman a los pocos días de tratamiento. Los efectos colaterales más comunes con ketanserina y placebo son cefalea, mareos, fatiga, somnolencia, boca seca y dispepsia. El edema ha sido reportado ocasionalmente. Generalmente los efectos son moderados y transitorios. Las dosis terapéuticas de 20-40mg dos veces al día proporcionan máximo beneficio clínico con efectos colaterales mínimos. Es bien tolerada por pacientes ancianos.

La ketanserina es un antagonista del receptor S_2 -serotonérgico en humanos. En adición, inhibe la actividad del receptor α_1 -adrenérgico. En animales de experimentación baja la presión sanguínea arterial principalmente a causa de un -- bloqueo α_1 -adrenérgico periférico, aunque la inhibición S_2 serotoninérgica puede contribuir; se ejerce también una acción simpático-inhibitoria central que puede explicar la ausencia -- del incremento reflejo de la frecuencia cardíaca.

Su mecanismo de disminución de la presión sanguínea arterial en humanos hipertensos es desconocido. El efecto probablemente no es debido a bloqueo α_1 -adrenérgico o S_2 -serotonérgico únicamente, o a un mecanismo central. Es posible se deba a un bloqueo combinado S_2 -serotonérgico y α_1 -adrenérgico o a un mecanismo no relacionado.

En contraste, el posible efecto protector vascular de ketanserina en pacientes con aterosclerosis puede ser probablemente explicado solo por un mecanismo receptor S_2 -serotonérgico. La serotonina es un potente vasoconstrictor en la mayoría de los lechos vasculares cuando el endotelio está dañado. Este efecto puede ser bloqueado por dosis bajas de ketanserina.

La hipertensión, edad, y particularmente los vasos sanguíneos ateroscleróticos son hipersensibles a los efectos vasoconstrictores de la serotonina. En suma, las plaquetas de pacientes con claudicación intermitente (por ejemplo, con aterosclerosis) son activadas, como se evidencia por el incremento -- de los niveles circulantes de beta-tromboglobulina. Los niveles de esta proteína plaquetaria disminuyen durante el tratamiento crónico con ketanserina, lo cual puede indicar que menos serotonina es liberada por las plaquetas. Es de esta forma, concebible que en pacientes con aterosclerosis la serotonina de las -- plaquetas puede contribuir a la reducción de la perfusión de -- los tejidos, como se demostró en animales. (48)

La absorción, metabolismo y excreción de ketanserina fué estudiada después de la administración oral en sujetos sanos.

La absorción de ketanserina es virtualmente completa, - sólo el 0.2% de la dosis oral es excretada como droga sin cambios en las heces.

La droga es extensamente metabolizada con reducción cetónica (a ketanserina-ol) y dealkilación N-oxidativa como la principal vía metabólica en la fase I. La excreción (de metabolitos casi exclusivamente) es más abundante en la orina (68% de la dosis) que en heces (24% dentro de 5 días).

La ketanserina-ol, el mayor metabolito en plasma, orina y heces, es parcialmente reoxidada a ketanserina y este mecanismo puede explicar la vida media similar (cerca de 16 horas) de ambos componentes durante la fase de eliminación.

Siguiendo la administración intravenosa de ketanserina en sujetos sanos los niveles plasmáticos decaen triexponencialmente con vidas medias secuenciales de 0.13, 2.0 y 14.3 horas.

La ketanserina es distribuida extensamente a los tejidos, la redistribución es una limitante en la eliminación de la droga del cuerpo. Su aclaramiento sanguíneo corresponde a cerca de la mitad del flujo sanguíneo hepático normal, indicando que la eliminación hepática de la ketanserina es parcialmente flujo dependiente y predictiva de una biodisponibilidad de cerca del -- 50% después de la administración oral, en un rango de 20 a 60 mg. La administración intramuscular de ketanserina resulta en niveles pico dentro de 10 minutos, y el subsecuente curso de -- tiempo de los niveles plasmáticos es paralela a la dosis intravenosa.

Después de la administración oral, la ketanserina es absorbida rápidamente, con niveles pico a las 0.5 a 2.0 horas sin tomar en consideración la dosis administrada o la forma dosificada.

La vida media terminal es similar a la observada después de la administración parenteral. La ketanserina es igualmente bien absorbida cuando es dada con la comida.

Su absorción esta afectada adversamente cuando hay acidez gástrica insuficiente para completar la disolución de la droga en el líquido gástrico.

Durante la administración oral cronica, los niveles plasmáticos de una dosis de 40 mgs dos veces al dia fluctuan entre 40 nanogramo/ml (niveles minimos o predosis) y de 100 a 140 nanogramos/ml (niveles pico alrededor de 2 horas después de la dosificación. (49)(50)

La ketanserina (base o tartrato) ha sido analizada en (a) estudios de toxicidad; (b) estudios de reproducción incluyendo fertilidad, embriotoxicidad, teratogenicidad, y toxicidad peri y postnatal; (c) estudios de mutagenicidad; (d) estudios de -- carcinogenicidad; y (e) estudios de interacción.

Los estudios de toxicidad aguda, llevados oralmente en animales de experimentación, así como por via subcutanea e intravenosa mostraron que la ketanserina es bien tolerada con baja toxicidad. A dosis subletales y letales los efectos toxicos principales fueron de origen nervioso central.

De esta forma la ketanserina puede ser considerada una droga segura; a dosis altas ejerce una toxicidad funcional a nivel del sistema nervioso central, pero esta desprovista de alguna clara toxicidad organo-blanco.

La ketanserina no tiene potencialidad teratogénica, mutagénica o verdaderamente carcinogénica.

B. OBJETIVOS

1. Conocer los aspectos más reelevantes de la enfermedad coronaria de pequeños vasos.
2. Valorar la respuesta terapeutica con antagonistas de la serotonina (ketanserina) en la enfermedad coronaria de pequeños vasos, mediante evaluación clínica, ecocardiograma, prueba de esfuerzo y estudios de gammagrafía miocárdica.

C. HIPOTESIS

1. Los antagonistas de la serotonina (ketanserina) son efectivos en el tratamiento de la enfermedad coronaria de pequeños vasos.

D. CLASIFICACION DEL ESTUDIO

1. Se trata de un estudio prospectivo, transversal, de tipo observacional y descriptivo.

E. MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes cuyo estudio coronariográfico demostró ausencia de lesiones en las arterias coronarias epicardicas y por lo tanto dicho estudio fué catalogado como normal.

En estos pacientes la existencia de enfermedad coronaria con afección de la microcirculación fué confirmada mediante estudios gammagraficos miocardicos con dipiridamol y/o prueba de esfuerzo con talie.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: pacientes con factores de riesgo para enfermedad coronaria, -- presencia de dolor con características anginosas en cualquier clase establecida por la Asociación Canadiense de Cardiología, prueba de esfuerzo positiva en los pacientes en los que no ha

bía contraindicación para su realización como fué en los pacientes con angina clase I y II; y el último criterio fué la existencia de estudio coronariográfico normal, es decir que no se demostraran lesiones en los vasos coronarios epicárdicos, por lo que para descartar o confirmar la existencia de enfermedad coronaria de pequeños vasos se realizó estudio gammagráfico mediante prueba de esfuerzo con talio o bien con talio dipiridamol.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. ANGINA PECTORIS
2. ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS DURANTE LA CRISIS DE DOLOR.
3. PRUEBA DE ESFUERZO POSITIVA
4. GAMAGRAFIA MIOCARDICA CON TRASTORNOS DE LA PERFUSION.
5. CINECORONARIOGRAFIA NORMAL

Los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de angina inestable por la variedad de reciente inicio o de patrón cambiante permanecieron en la unidad coronaria en reposo absoluto, durante cuando menos 48 a 72 horas o hasta el control de la angina de pecho con doble o triple esquema antianginoso convencional mediante nitritos, calcioantagonistas o beta-bloqueadores.

En ese tiempo estuvieron bajo monitoreo electrocardiográfico continuo y se tomó electrocardiograma de 12 derivaciones en cada ocasión que refirieron dolor precordial.

Las determinaciones enzimáticas de CPK, fracción MB, TGO y DHL se llevaron a cabo al ingreso y cada 6 horas durante -- cuando menos 4 determinaciones y posteriormente cada 24 horas, dependiendo si el resultado era normal o hasta su normalización cuando estuvieron elevadas.

Una vez estabilizados se les realizó el estudio coronariográfico y posteriormente estudios gamagráficos perfusorios con dipiridamol o mediante prueba de esfuerzo con talio.

Los pacientes que cursaron con angina de pecho en clase I y II de la Asociación Canadiense de Cardiología fueron estudiados por la consulta externa mediante prueba de esfuerzo, cuyos resultados fueron positivos, por lo que posteriormente fueron internados en hospitalización para efectuar coronariografía y ventriculograma.

La prueba de esfuerzo se consideró positiva para isquemia miocárdica cuando se encontró desnivel negativo, recto o descendente del segmento ST igual o mayor de 0.1 mV medido a los 0.08 seg. del punto J.

Posteriormente al estudio de cateterismo cardiaco, se les realizó estudio perfusorio miocárdico con talio y/o dipiridamol.

A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma modo M, bidimensional y doppler para evaluar la movilidad segmentaria y global del ventriculo izquierdo.

Todos los pacientes fueron cateterizados, mediante la técnica de Judkins, las tensiometrias se registraron en un sistema computarizado modelo Meddars. El ventriculograma se efectuó en dos proyecciones oblicua derecha anterior (ODA) a 30° y oblicua izquierda anterior (OIA) a 45°. La cinecoronariografía izquierda se llevó a cabo cuando menos en cuatro proyecciones OIA a 45°, OIA a 45° con angulación cefálica, ODA a 30° y ODA a 30° con angulación podalica. La cinecoronariografía derecha se obtuvo en dos proyecciones como mínimo, OIA a 45° y ODA a 30° en algunas ocasiones con angulación podalica.

A ninguno de los pacientes se les administró maleato de ergonovina, ya que las características del dolor en todos los

pacientes no orientaron al diagnóstico de espasmo coronario.

Por no contar con la tecnología necesaria, no se realizaron mediciones de flujo coronario ni calculos de resistencias coronarias, ni determinación de lactato miocárdico.

Tampoco en los pacientes se les efectuó biopsia miocárdica con el fin de establecer los hallazgos histopatológicos de la enfermedad.

Finalmente el principal objetivo del presente estudio - fué evaluar la respuesta clínica de la enfermedad coronaria de pequeños vasos a la administración de ketanserina a dosis de 40 mgs via oral cada 12 horas.

Todos los pacientes recibieron este fármaco a la dosis referida y se llevó a cabo un seguimiento durante un periodo de 6 a 12 meses, cada 2-3 meses aproximadamente.

La evaluación clínica se llevó a cabo mediante el interrogatorio en base a la desaparición o no del dolor anginoso, posteriormente se les realizó prueba de esfuerzo a los 2 meses de tratamiento con el fin de evaluar positividad o negatividad a isquemia miocárdica. También se les realizó estudio eco cardiográfico post-tratamiento para determinar si hubo o no mejoría de la función ventricular.

Finalmente se les realizó estudio gamagrafico miocárdico perfusorio con prueba de esfuerzo de tallo.

METODOLOGIA

ANGINA INESTABLE

ESTABILIZACION

CORONARIOGRAFIA

GAMAGRAFIA MIOCARDICA

ECOCARDIOGRAFIA

TRATAMIENTO: KETANSERINA

EVALUACION-POSTRATAMIENTO

ANGOR I-II

PRUEBA DE ESFUERZO

CORONARIOGRAFIA

GAMAGRAFIA MIOCARDICA

ECOCARDIOGRAFIA

TRATAMIENTO: KETANSERINA

EVALUACION-POSTRATAMIENTO

RESULTADOS.

El número de pacientes estudiados fué de 20, la edad de los mismos fluctuó entre 42 y 69 años; 9 fueron del sexo masculino y 11 del sexo femenino.

De los 20 enfermos, 8 tuvieron angina a los medianos esfuerzos, es decir se encontraban en la clase II de la ACC y 12 pacientes ingresaron a la unidad coronaria con diagnóstico de angina inestable por la variedad de reciente inicio o de patrón cambiante.

De los que presentaron angina inestable 8 eran mujeres y 4 hombres. Sólo en 3 pacientes de los 12 con angor inestable se observaron cambios electrocardiográficos durante alguna crisis de dolor anginoso y estos consistieron en infradesnivel del segmento ST en la región posteroinferior y lateral en uno, posteroinferior, lateral alto y septal en otro y finalmente anterior extensa e inferior en el otro.

En 9 pacientes se observaron alteraciones electrocardiográficas en el trazo de reposo que consistieron en bloqueos fasciculares o de rama, isquemia subepicárdica y/o trastornos difusos de la repolarización.

A los 8 pacientes con angina en clase II se les realizó prueba de esfuerzo, a 7 de ellos con protocolo de Bruce y a uno de ellos con protocolo de Sheffield, en todos ellos la prueba fué positiva para isquemia miocárdica.

De los 20 estudios perfusorios miocárdicos pretratamiento, 4 fueron con talio-dipiridamol y 16 fueron realizados mediante prueba de esfuerzo con talio.

Estos estudios gammagráficos miocárdicos demostraron trastornos perfusorios difusos o de una región específica al someterse al esfuerzo físico en todos los pacientes y durante la fase de reposo se documentó reversibilidad del trastorno de perfusión.

En todos los pacientes el ventriculograma izquierdo no -
mostró alteraciones de la función sistólica o diastólica, ex-
cepto en un paciente que tenía patología aórtica (valvular),
el que presentaba hipocinesia medio apical y septal, con dila-
tación ventricular izquierda.

El estudio cinecoronariográfico en todos los pacientes -
mostró vasos coronarios epicardicos normales, sin embargo no
se observó un retraso significativo de la velocidad de progre-
sión del medio de contraste, sólo en un paciente se observó -
una banda muscular en la descendente anterior.

La fracción de expulsión en todos los pacientes fué ma-
yor del 50%, excepto en el paciente que tenía patología aórti-
ca cuya fracción de expulsión fué del 37%, esta evaluación se
realizó mediante estudio ecocardiográfico, ventriculograma y
pocos casos ventriculografía con tecnecio.

El estudio ecocardiografico no demostró alteraciones de
la movilidad segmentaria o global en todos los enfermos, ex-
cepto en uno (valvulopatía aórtica) que mostró hipocinesia me-
dio apical y septal.

Del total de los 20 enfermos con enfermedad coronaria de
pequeños vasos, siete eran portadores de hipertensión arterial
sistémica, pero en ellos se descartó la presencia de cardiopa-
tía hipertensiva.

Finalmente a todos los pacientes se les administró ketan-
serina 40 mgs via oral dos veces al día, cuyo seguimiento fué
de aproximadamente 6-12 meses en cada uno de los enfermos.

En el 90% de los pacientes la evaluación durante su se-
guimiento estableció que había desaparecido el dolor anginoso,
de los 12 pacientes con angina inestable, 11 cursaron asintoma-
ticos después del inicio con ketanserina (91.6%), sólo el pa-
ciente que tenía patología valvular aórtica no respondió a di-
cho tratamiento.

De los 8 enfermos que tenían angina en clase II, 7 respondieron a la administración de ketanserina, ya que curaron asintomáticos (87.5%), el paciente que presentaba una banda muscular en la descendente anterior no respondió al tratamiento y fue necesaria la administración de otros antianginosos.

La prueba de esfuerzo pos-tratamiento realizada a los 20 pacientes fue negativa en 18 de ellos (90%) y resultó positiva en los mismos pacientes que continuaron con angor (2).

La función ventricular después del tratamiento fue evaluada mediante ecocardiografía modo M y bidimensional, no se demostró modificación significativa de la fracción de expulsión en el 100% de los pacientes.

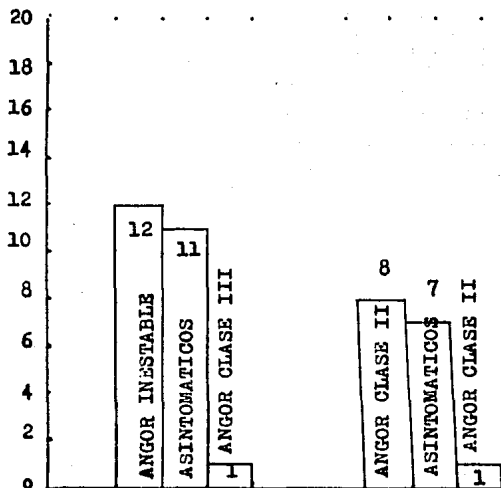
El estudio gamagrafio perfusorio miocárdico realizado a todos los pacientes después del tratamiento con ketanserina no demostró trastornos de la perfusión al esfuerzo en 12 enfermos (60%) que correlacionó con la desaparición del dolor anginoso en todos estos pacientes, en 8 pacientes se demostraron nuevamente alteraciones de la perfusión miocárdica, sin embargo en 6 de ellos el dolor anginoso había desaparecido (30%) y en los otros 2 la angina no había desaparecido.

En el 100% de los pacientes no hubo disminución significativa de la presión arterial.

Ninguno de los pacientes presentaron reacciones adversas con el tratamiento establecido.

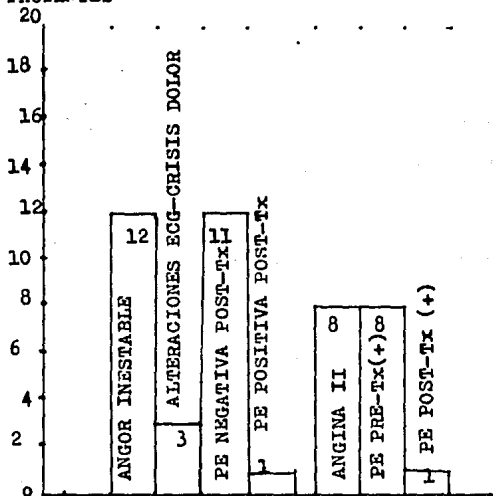
RESPUESTA CLINICA-TRATAMIENTO KETANSERINA

No. PACIENTES

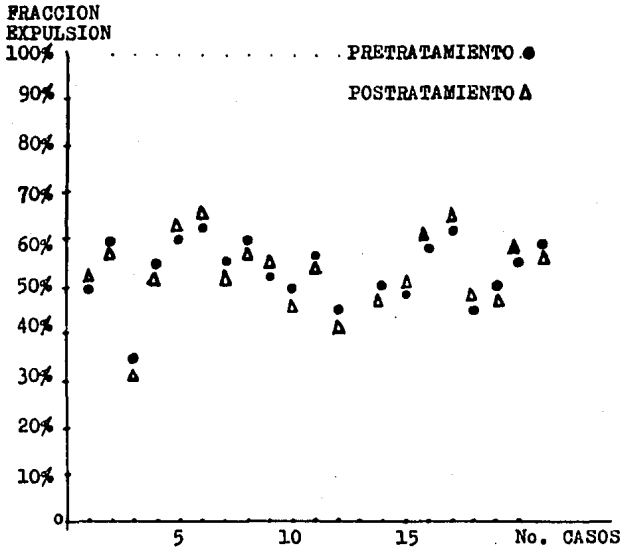


PRUEBA DE ESPUEZO PRE Y POSTRATAMIENTO

No. PACIENTES

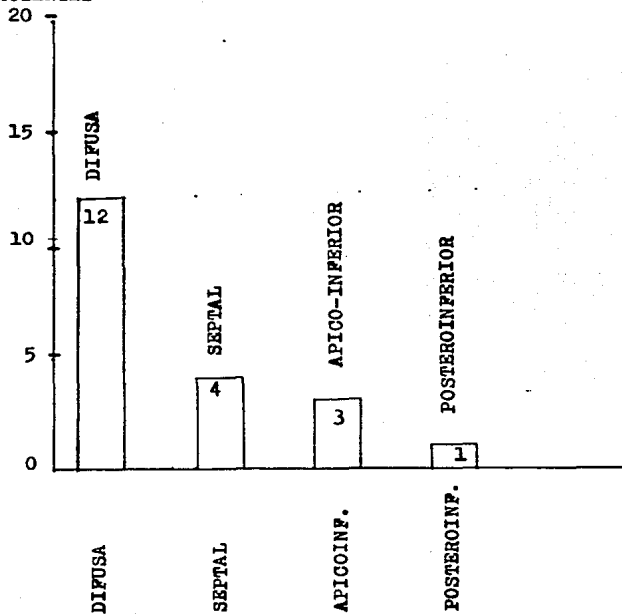


FUNCION VENTRICULAR PRE Y POSTRATAMIENTO



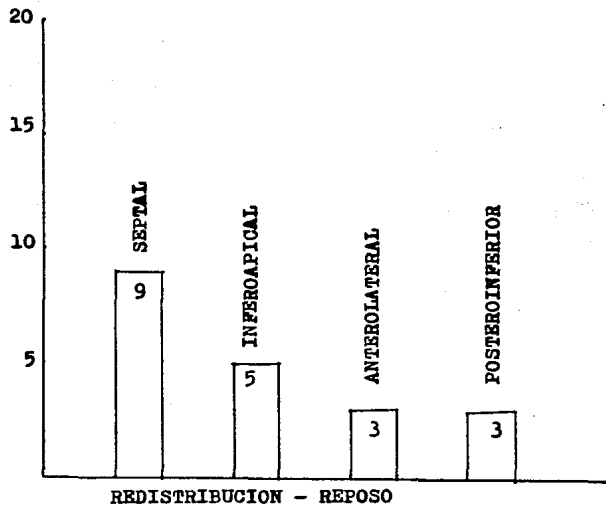
GAMAGRAFIA-TALIO DE ESFUERZO PRETRATAMIENTO

No. PACIENTES



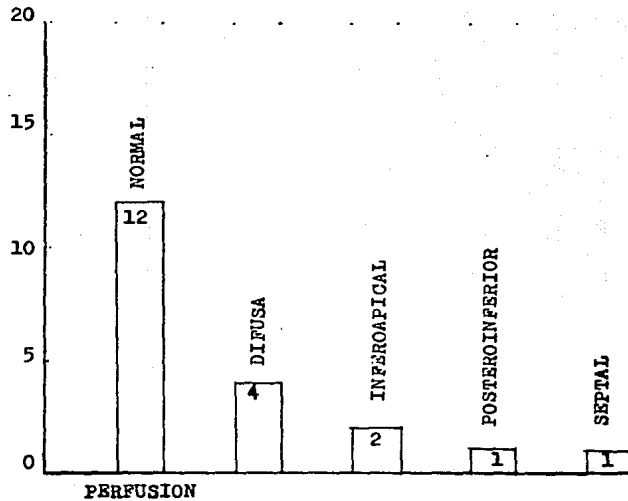
GAMAGRAFIA-TALIO REPOSO PRETRATAMIENTO

No. PACIENTES



GAMAGRAFIA-TALIO ESFUERZO POS-TRATAMIENTO

No. PACIENTES



G. DISCUSION

Se han publicado varias series de pacientes con dolor - anginoso y coronarias normales, el primero descrito fué en - 1910 por Sir William Osler en un caso de autopsia.

Clasicamente Blumgart y cols., establecieron una correlación clínico-patológica en los pacientes con angor pectoris, en donde la aterosclerosis coronaria es la condición - patológica subyacente más importante, pero en un menor porcentaje no hay evidencia de otra enfermedad valvular o del - musculo cardíaco.

En nuestra serie de pacientes, el 90% de ellos en forma estricta llenaron los criterios de enfermedad de la microcirculación coronaria, ya que el otro 10% (2) tuvo patología -- valvular y banda muscular en la descendente.

El primer estudio en donde se describió un retraso de - la velocidad de progresión del medio de contraste en las coronariografías de estos enfermos específicamente en la coronaria derecha, fue el de Tambe y cols. en 1972 y en aquella época a ninguno se le efectuó una prueba de esfuerzo con tallio-201. En los pacientes estudiados por nosotros con esta - patología, no se documentó esta alteración en la cinecoronariografía.

Los hallazgos histológicos de las biopsias endomiocárdicas en este grupo de enfermos fueron descritos recientemente por Mosseri y cols., a nuestros pacientes no se les realizó biopsias endomiocárdicas una vez que se demostró que el estudio coronariográfico fué considerado normal.

En la actualidad existen numerosos trabajos que prueban que el angor pectoris en los pacientes con enfermedad de la microcirculación coronaria se debe a una disminución de la - capacidad de vasodilatación del árbol arterial coronario, - con la consiguiente producción de ácido láctico; es decir, -

G. DISCUSION

Se han publicado varias series de pacientes con dolor anginoso y coronarias normales, el primero descrito fué en 1910 por Sir William Osler en un caso de autopsia.

Clasicamente Blumgart y cols., establecieron una correlación clínico-patológica en los pacientes con angor pectoris, en donde la aterosclerosis coronaria es la condición patológica subyacente más importante, pero en un menor porcentaje no hay evidencia de otra enfermedad valvular o del musculo cardíaco.

En nuestra serie de pacientes, el 90% de ellos en forma estricta llenaron los criterios de enfermedad de la microcirculación coronaria, ya que el otro 10% (2) tuvo patología valvular y banda muscular en la descendente.

El primer estudio en donde se describió un retraso de la velocidad de progresión del medio de contraste en las coronariografías de estos enfermos específicamente en la coronaria derecha, fue el de Tambe y cols. en 1972 y en aquella época a ninguno se le efectuó una prueba de esfuerzo con talio-201. En los pacientes estudiados por nosotros con esta patología, no se documentó esta alteración en la cinecoronariografía.

Los hallazgos histológicos de las biopsias endomiocárdicas en este grupo de enfermos fueron descritos recientemente por Mosseri y cols., a nuestros pacientes no se les realizó biopsias endomiocárdicas una vez que se demostró que el estudio coronariográfico fué considerado normal.

En la actualidad existen numerosos trabajos que prueban que el angor pectoris en los pacientes con enfermedad de la microcirculación coronaria se debe a una disminución de la capacidad de vasodilatación del árbol arterial coronario, con la consiguiente producción de ácido láctico; es decir, -

que existe un incremento de las resistencias coronarias desde el estado basal y que la respuesta a la administración intravenosa de un potente vasodilatador como es el dipiridamol, está disminuida en forma muy significativa. Desafortunadamente nosotros no pudimos medir flujos y resistencias coronarias, ni determinar lactato miocárdico por falta del equipo técnico necesario.

Se ha demostrado que los enfermos con esta patología tienen anomalías de la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, secundarias a la isquemia miocárdica. Estas anomalías de la contracción global y segmentaria, así como del llenado ventricular, se hacen evidentes sólo durante el ejercicio dinámico o isométrico, o inmediatamente después del mismo. Nosotros no llevamos a cabo los ventriculogramas durante el ejercicio, por lo que no se detectaron anomalías en la función ventricular, únicamente en el enfermo que presentaba patología valvular aórtica asociada. (51)

En la actualidad los criterios diagnósticos de enfermedad de la microcirculación coronaria son los siguientes:

1. Presentación clínica de angor pectoris en cualquiera de sus variedades.

2. Demostración objetiva de isquemia miocárdica.

a). Desnivel negativo del ST o inversión de la onda T en el electrocardiograma tomado durante el dolor anginoso.

b). Prueba electrocardiográfica de esfuerzo positiva para isquemia miocárdica.

c). Prueba de esfuerzo con talio-201 que demuestre disminución de la perfusión miocárdica.

3. Cinecoronariografía selectiva bilateral que demuestra ausencia de aterosclerosis coronaria, espasmo coronario incluso con maniobras provocadoras de espasmo o bandas musculares, pero en la que se observe, una significativa disminución

de la velocidad de progresión del material de contraste, o inclusive "basculamiento" del mismo.

4. Exclusión del diagnóstico de cardiomiopatía, valvulopatía o cardiopatía hipertensiva mediante ecocardiografía doppler, ventriculograma y/o estudio hemodinámico. (52)

Tomando en consideración los resultados obtenidos en relación a la terapéutica establecida con ketanserina en los pacientes con esta patología, podemos concluir que este antagonista de la ketanserina es útil en su manejo, ya que los efectos posibles que expliquen esta buena respuesta es que incrementa la capacidad vasodilatadora coronaria, inhibe la agregación plaquetaria e incrementa la deformabilidad de los eritrocitos en su paso por los capilares y por otro lado por la reducción del consumo de oxígeno miocárdico, efectos que contrariamente origina la serotonina y que han sido bien documentados ante la existencia de receptores S_2 -serotoninérgicos en los vasos coronarios.

No tenemos explicación alguna del porque 6 estudios gammagráficos perfusorios fueron positivos en pacientes que se encontraban asintomáticos después de haber iniciado el tratamiento con ketanserina.

Se ha observado que la reducción de la reserva coronaria puede ser una contribución importante en la patogénesis de la angina pectoris en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión arterial y con arterias coronarias normales, a respecto en ninguno de nuestros pacientes se documenta esta alteración aunque 7 de ellos eran hipertensos arteriales sistémicos. (53)

Con respecto a la agregación plaquetaria, esta es abolida significativamente por la ketanserina en pacientes hiperreactivos a 5HT, este concepto demuestra la utilidad de este fármaco ya que las plaquetas desempeñan un papel importante en la patogénesis y propagación de diversas enfermedades cardiovasculares.

Existe la hipótesis de que la serotonina liberada de las plaquetas puede iniciar espasmo coronario en pacientes con angina variante, si esta hipótesis es correcta, los antagonistas de la serotonina sin actividad constrictora pueden ser útiles en esta forma de angina. (55)

Por último se ha demostrado la utilidad de la ketanserina en enfermedad cardíaca isquémica en animales de experimentación ya que este fármaco reduce la postcarga e incrementa la función ventricular izquierda. (56)

H. CONCLUSIONES.

1. La ketanserina es útil en el tratamiento de la enfermedad coronaria de pequeños vasos.

Esta conclusión es basada tomando en consideración que las arterias coronarias tienen receptores S_2 -serotoninérgicos y por lo tanto la ketanserina invierte la vasoconstricción arterial coronaria serotonina-inducida, la agregación plaquetaria y las contracciones ergonovina-inducidas en arterias coronarias.

2. Es conveniente realizar un seguimiento a largo plazo con el fin de realizar una comparación con otros estudios en los que el dolor anginoso fue persistente y hubo una marcada limitación de la actividad física, ya que contrariamente a esto, en nuestros pacientes hubo una desaparición del dolor anginoso en el 90% de los casos y tampoco estuvo presente una marcada limitación de la actividad física.

3. Consideramos necesaria la realización de estudios tales como biopsia endomiocárdica, determinación de flujo coronario, producción de lactato miocárdico y de la reserva vasodilatadora coronaria con el fin de establecer en forma más precisa el diagnóstico de enfermedad coronaria de pequeños vasos.

I. BIBLIOGRAFIA

1. Osler W.: The Lumleian Lectures on angina pectoris: LANCET 1: 839-845, 1910
2. Arbogast R, Bourassa M.: Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. Am J Cardiol 32: 257-263, 1973
3. Kemp HG.: Left ventricular function in patients with the - anginal syndrome and normal coronary arteriograms. Am J - Cardiol 32: 375-376, 1973
4. Kemp HG, Vekonas PS, Cohn PF, Gorlin R.: The anginal syndrome with normal coronary arteriography. Report of a six year experience. Amer J Med 54: 735-742, 1973
5. James TN.: Angina without coronary disease. Circulation 42: 189-191, 1970
6. Opherk D, Zebe H, Weihe E.: Reduce coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms Circulation 63: 817-825, 1981
7. Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL.: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal arteriolar vasodilator reserve. Circulation 68 (suppl III): 164, 1983
8. Cannon RO, Leon MB, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE.: Chest pain and "normal" coronary arteries. Role of small coronary arteries. Am J Cardiol. 55: 50B-60B, 1985
9. Greenberg MA, Grose RM, Naftoli N, Silverman R, Strain JE, Cohen MV.: Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing-induced ischemia - in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. J Am Coll Cardiol 9: 743-751, 1987
10. Epstein SE, Cannon RO.: Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. J Am Coll Cardiol 8:459-461, 1986

11. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y.: Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 74 (5): 964-972, 1986
12. Cannon RO, Bonow RO, Bachrach SL.: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 71: 218, 1985
13. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E: Angina pectoris and slow velocity of dye in coronary arteries- a new angiographic finding. *Am Heart J* 84: 66, 1972
14. Hillis LD, Braunwald E.: Coronary-artery spasm. *N Eng J Med.* 299: 695-701, 1978
15. Levine HJ.: Difficult problems in the diagnosis of chest pain. *Am Heart J.* 100: 108-118, 1980
16. Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, Wwiner BH, Dalen JE.: Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms. *N Eng J Med.* 303: 1249-1252, 1980
17. Mammohansingh P, Parker JO.: Angina pectoris with normal coronary arteriograms: Hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J.* 90: 555-561, 1975
18. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE, Califf RM, Mark DB, Rosati RA.: Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography: multivariable analysis. *Am J Med.* 77: 64-71, 1984
19. Beller GA.: Radionuclide exercise testing for coronary artery disease. *Cardiology Clinica* Vol 2: 367-378, 1984
20. Villegas GM, Garcia AA, Molina LE, Campos PJV, Ruiz RJA, Pico AF, Ruiperez AJA.: Dolor torácico atípico con coronarias normales: estudio clínico y seguimiento de 22 pacientes.: *Arch Inst Cardiol Mex* Vol 58: 10+14, 1988

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

21. Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK: Long term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation* 47: 36-43, 1973
22. Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, DeSanctis RW, Hutter A.: Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction. *Am J Med* 68: 813-817, 1980
23. Janssen PAJ.: Pharmacology of potent and selective S₂-serotonergic antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol*: 7:S2-S11 1985
24. Apperley, E, Humphrey PPA, Levy GP: Receptors for 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in rabbit isolated ear artery and aorta.: *Br J pharmacol* 58: 211-221, 1976
25. Curro FA, Greenberg S, Verbeuren TJ, Vanhoutte: Interaction between alpha-adrenergic and serotonergic activation - of canine saphenous veins. *J Pharmacol Exp Ther.* 207: 936-949, 1978
26. Somlyo AP, Somlyo AV: Vascular smooth muscle. II Pharmacology of normal and hypertensive vessels. *Pharmacol Rev.* 22: 249-353, 1970
27. Vanhoutte PM, Verbeuren TJ, Webb RC: Local modulation of the adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall. *Physiol Rev.* 61: 151-247, 1981
28. Kaumann AJ: Two classes of myocardial 5-hydroxytryptamine receptors that are neither 5HT₁ nor 5HT₂.: *J Cardiovasc - Pharmacol* 7(Suppl 7): S76-S78, 1985
29. Walker RT, Matrai A, Bogar L, Dormandy JA: Serotonin and the flow properties of blood. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 - (suppl 7): S35-S37 1985
30. Van Nueten JM: Serotonin and the blood vessel wall. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (suppl 7) S49-S51, 1985
31. Hurley MJ, Mecca TE, Clinton WR. Direct and sensitizing - effects of serotonin agonists and antagonists on vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (suppl 7): S44-S48, 1985.

32. Saman S, Thandroyen F, Opie LH.: Serotonin and the heart: Effects of ketanserin on myocardial function, heart rate, and arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (suppl 7):S70-S75, 1985
33. Bogar L, Matrai A, Walker RT, Flute PT, Dormandy JA: Haemorrhological effects of a 5HT₂ receptor antagonist (ketanserin). *Clin. Hemorheol.* 5: 115-121, 1985
34. De Crée J, Geukens H, Leempoels J, Demoen B, Verhaegen H. The effects of ketanserin, a 5HT₂ receptor antagonist on 5-hydroxytryptamine on the impaired blood cell filtration in patients with acute myocardial infarction. *Clin Haemorrhol.* 5: 949-957, 1985
35. Fagard R, Cattaert A, Lijnen P, Staessen J, Vanhees L, Meerman E, Amery A, Responses of the systemic circulation -- and of the renin-angiotensin-aldosterone system to ketanserin at rest and exercise in normal man. *Clin Sci.* 66: 17-25, 1984
36. De Crée J, Hoing M, De Ryck M, Symoens J. The acute hypertensive effect of ketanserin increases with age. *J Cardiovasc Pharmacol* 7(suppl 7): S126-S127, 1985
37. Trenk, D, Mosler A, Kirch W, Meinertz T, Jähnchen E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the 5HT₂ receptor antagonist ketanserin in man. *J Cardiovasc Pharmacol.* 5:1034-1039, 1983
38. Nademanee K, Lockhart E, Singh BN. Electrophysiologic -- effects of ketanserin in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987.
39. Saman S, Thandroyen F, Opie LH. Serotonin and the heart - effects of ketanserin on myocardial function, heart rate, and arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol.* 7:S70-S75, 1985
40. Dzurik R, Fetkova N, Brimichova G, Tison P. Blood pressure, 5-OH indoleacetic acid and vanilmandelic acid excretion and blood platelet aggregation in hypertensive patients treated with ketanserin. *J Cardiovasc Pharmacol* 7: S29-S31, 1985

41. Demoulin JC, Bertholet M, Soumagne D, David JL, Kulbertus HE. 5HT₂-receptor blockade in the treatment of heart failure: a preliminary study. *Lancet* 1186-1188, 1981
42. Huval WV, Lelcuk S, Shepro D, Hechtman HB. Role of serotonin in patients with acute respiratory failure. *Ann Surg* 200: 166-172, 1984
43. Vincent JL, Degaute JP, Domb M, Simon P, Berre J, Vandesteene A. Ketanserin, a serotonin antagonist: administration in patients with acute respiratory failure. *Chest* 85: 510-514, 1984
44. De Grée J, Leempoels J, Geukens H, Verhaegen H. Comparison of blood pressure ratio by Doppler velocimetry and by plethysmography during treatment with ketanserin a 5HT₂ receptor antagonist: a measure of improved collateral and microcirculatory flow. *J Cardiovasc Pharmacol* 7: S92-S94, 1985
45. Schneider SH, Tendler M, Apelian A, Jageneau AHM, Khaohadurian AK. Effects of ketanserin, a 5HT₂ receptor antagonist on the blood flow response to temperature changes in the diabetic foot. *J Clin Pharmacol* 25: 413-417, 1985
46. Tooke JE, McGibney D. Serotonin (5₂) antagonism and microvascular haemodynamics in diabetics with foot ulceration. *Clin Sci.* 63: 28P, 1982
47. Gustafsen J, Lendorf A, Raskov H, Boesby S. Clinical controlled trial of the effect of ketanserin in carcinoid syndrome. *Gut.* 26: A556, 1985
48. Blackshear JL, Orlandi L, Garnic JD, Hollenberg NK. Differentiated large and small vessel responses to serotonin in the dog hindlimb in vivo: role of the 5HT₂-receptor. *J Cardiovasc Pharmacol* 7: 42-49, 1985
49. Heykants J, Woestenborghs R, Van Peer A, Schermans V. The clinical pharmacokinetics of ketanserin. *Arch Pharmacol* -- Suppl 330: R15 1985

50. Reimann IW, Okonwwo PO, Klotz U.: Pharmacokinetics of ketanserine in man. *Eur. J Clin Pharmacol* 25: 73-76, 1983
51. Cannon III RO, Bonow R, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB, Watson RM, Epstein SE. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 71: 218-222, 1985
52. Nana LG, Monteverde C, Jauregui R, Del Rio A, Velez M, Pon ce L, De la Llata M.: Síndrome X, Signos Angiográficos. - *Archa Inst Cardiol Mex.* 59: 257-265, 1989
53. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. Opherk D, Mall G, Zebe H, Schwarz F, Weihe E, Manthey J, Kübler W.: *Circulation* 69 (1): 1-7, - 1984.
54. De Créé J, Leempoels J, Demoen B, Roels V, H. Verhaegen. - Effect of ketanserine on the hyperreactivity of platelets to 5-hydroxytryptamine in patients with cardiovascular diseases.: *J Cardiovasc Pharmacol* 7(suppl 7):S26-S28, 1985
55. Brazenor RM, Angus JA. Actions of serotonin antagonists on dog coronary artery.: *Eur J Pharmacol* 81: 569-576, 1982
55. Elfellah M, Olgilvie R. Effect of vasodilator drugs on occlusion and reperfusion arrhythmias in anesthetized dogs *J Cardiovasc Pharmacol.* 7: 826-832, 1985