

Efectos hemodinámicos de la acción conjunta de dobutamina y amrinona en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave

ANA M. SALVATI*, JOSE A. MARTINEZ MARTINEZ, MIRTA DIEZ, LUIS D. SUAREZ

Sección Cardiología, Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 4/90. Aceptado: 9/90

Dirección para separatas: Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Córdoba 2351, Buenos Aires, Argentina

Se comparó la respuesta hemodinámica a la infusión endovenosa de dobutamina y dobutamina asociada a bolo e infusión de amrinona en ocho pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave, clase funcional IV de la clasificación de la New York Heart Association, secundaria a miocardiopatía dilatada, con índice cardíaco $< 2,2$ l/min/m² y presión capilar pulmonar > 20 mmHg. Las mediciones hemodinámicas se realizaron con catéter de Swan-Ganz y periódicamente durante la infusión de dobutamina en forma aislada y dobutamina asociada a amrinona. En la primera etapa se administró dobutamina en dosis crecientes hasta el máximo aumento del índice cardíaco o la aparición de efectos indeseables, manteniéndose la misma durante ocho horas. En la segunda etapa se agregó a la dobutamina un bolo de amrinona de 1 mg/kg seguido de una infusión de 10 μ g/kg/min durante 12 horas. La PCP descendió de un basal de 26 mmHg a 24 mmHg con dobutamina, y al finalizar la infusión de ambas drogas asociadas, a 17 mmHg; en forma similar, la AD basal, de 10 mmHg disminuyó a 8 mmHg a la octava hora de dobutamina y a 4 mmHg con el agregado de amrinona. El IC se incrementó de 1,9 a 2,4 l/min/m² a la cuarta hora de dobutamina, mostrando luego un descenso a 2,1 l/min/m² a la octava hora, llegando posteriormente a 2,5 l/min/m² con dobutamina y amrinona. Tanto la RVS como la RVP evidenciaron descensos significativos con la administración combinada de drogas, mientras que la TAM y la FC no mostraron variaciones estadísticamente significativas. La dobutamina aislada mejoró los índices hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave, observándose luego de varias horas de infusión el desarrollo de taquifilaxia. El agregado de amrinona indujo una nueva mejoría de los valores obtenidos, que inclusive fueron superiores a los máximos alcanzados con dobutamina sola. Este efecto persistió más allá de la duodécima hora. El efecto aditivo mostrado por dobutamina y amrinona podría explicarse por mecanismos diferentes de estimulación inotrópica y por el efecto vasodilatador de la amrinona. A ello se podría agregar una eventual acción lusitrópica de los inhibidores de la fosfodiesterasa III y un posible incremento de la disponibilidad del sustrato provocado por la dobutamina. La asociación de estas drogas no provocó modificaciones significativas en la frecuencia cardíaca ni agravó arritmias preexistentes. Tampoco se observó la aparición de otros efectos adversos.

La insuficiencia cardíaca crónica grave es el destino común de numerosas cardiopatías.¹ El aumento registrado de su incidencia y prevalencia en los países desarrollados, junto a su mal pronóstico y la presentación de formas clínicas con dificultades de tratamiento, convierten a este síndrome en un verdadero problema epidemiológico.²

Dentro de los distintos esquemas terapéuticos los vasodilatadores, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora y el trasplante cardíaco, son alternativas que han significado indudables avances.³⁻⁵

La infusión endovenosa intermitente de drogas inotrópicas como la dobutamina y la amrinona en forma de "pulsos" o "empujones" representa un recurso adicional.⁶⁻⁸ Si bien no se ha logrado con ellas mejorar sustancialmente la sobrevida, es indudable que en algunos casos ha permitido a los enfermos una subsistencia más confortable.

También son conocidas las precauciones que requiere su administración por separado. El objetivo de este trabajo fue analizar el eventual efecto de suma que se obtendría con la infusión simultánea de dobutamina y amrinona en un

intento de mejorar la eficacia terapéutica obtenida con la dosis máxima tolerada de la primera de ellas.

METODO

Pacientes

El estudio incluyó 8 pacientes (6 hombres y 2 mujeres) con insuficiencia cardíaca crónica refractaria, en clase funcional IV de la clasificación de la New York Heart Association, a pesar de un correcto tratamiento con digital, diuréticos y vasodilatadores, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora.

La etiología fue isquémica en cuatro pacientes, chagásica en uno e idiopática en los tres restantes.

Todos los enfermos presentaban cardiomegalia, con relación cardiorádica $\geq 0,60$ en la telerradiografía de tórax y grados avanzados de congestión venocapilar.

El diámetro diastólico ventricular izquierdo medido en el ecocardiograma modo M fue ≥ 38 mm/m², y la fracción de acortamiento $< 15\%$.

La ventriculografía radioisotópica evidenció un grave compromiso de la función sistólica ventricular izquierda, con fracciones de eyección en todos los casos inferior a 20% (Tabla 1).

En ningún paciente se halló una situación de inestabilidad que descompensara la enfermedad previa (tromboembolismo pulmonar, sepsis, anemia, hipertiroidismo, arritmias graves, etc.).

Parámetros hemodinámicos

Luego de admitidos en la Unidad Coronaria se colocó a cada paciente un catéter de Swan-Ganz 7F de cuatro vías para mediciones hemodinámicas de presiones y volumen minuto cardíaco, utilizando a tal efecto un monitor

Tabla 1
Características del grupo
(n = 8)

Edad	58 años (47 a 77 años)
Sexo	6 M / 2 F
Relación C/T	$> 0,60$
DDVI	> 38 mm/m ²
F Ey V Izq	$< 20\%$
IC	$< 2,2$ l/min/m ²
PCP	> 20 mmHg

DDVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo. F Ey V Izq: fracción de eyección ventricular izquierda. IC: Índice cardíaco. PCP: presión capilar pulmonar.

Electronic for Medicine de dos canales de inscripción directa 9M-2B y un transductor Statham P 23 ID, y una computadora Edward 9520A respectivamente.

Se consideraron los siguientes parámetros: presión de la arteria pulmonar sistólica (PAPS), diastólica (PAPD) y media (PAPM), presión capilar media (PCP), presión media de aurícula derecha (AD) y volumen minuto cardíaco (VM) y se calcularon los índices derivados de acuerdo con las fórmulas convencionalmente utilizadas.⁹

Protocolo de administración

Luego de obtenidas las mediciones basales, se comenzó la administración de dobutamina con una dosis inicial de 2,5 μ g/kg/min, incrementándose 2,5 μ g/kg/min cada 15 minutos hasta 15 μ g/kg/min o la aparición de efectos adversos que impidieran continuar con el aumento de la dosis (Fase I). Los efectos adversos se definieron como aumento de la frecuencia cardíaca $> 20\%$ del basal o la aparición de latidos ventriculares ectópicos mayor de 5 en el minuto.

Tabla 2
Hallazgos hemodinámicos

	IC l/min/m ²	PCP mmHg	AD mmHg	ITS g/m ²	RVS dinas/seg/cm ⁻⁵	RVP dinas/seg/cm ⁻⁵
Basal	1,9	26	10	16,8	1.585	267
4ª hora D	2,45	24*	8*	24,4*	1.384*	186*
8ª hora D	2,1**	24*	8*	21,2**	1.500**	217**
4ª hora D + A	2,6*	18*	5*	26,6*	1.296*	160*
12ª hora D + A	2,5***	17***	4***	27,8***	1.413***	160***

* p < 0,01 vs basal; ** p < 0,01 vs 4ª hora dobutamina; *** p < 0,01 vs 8ª hora dobutamina.

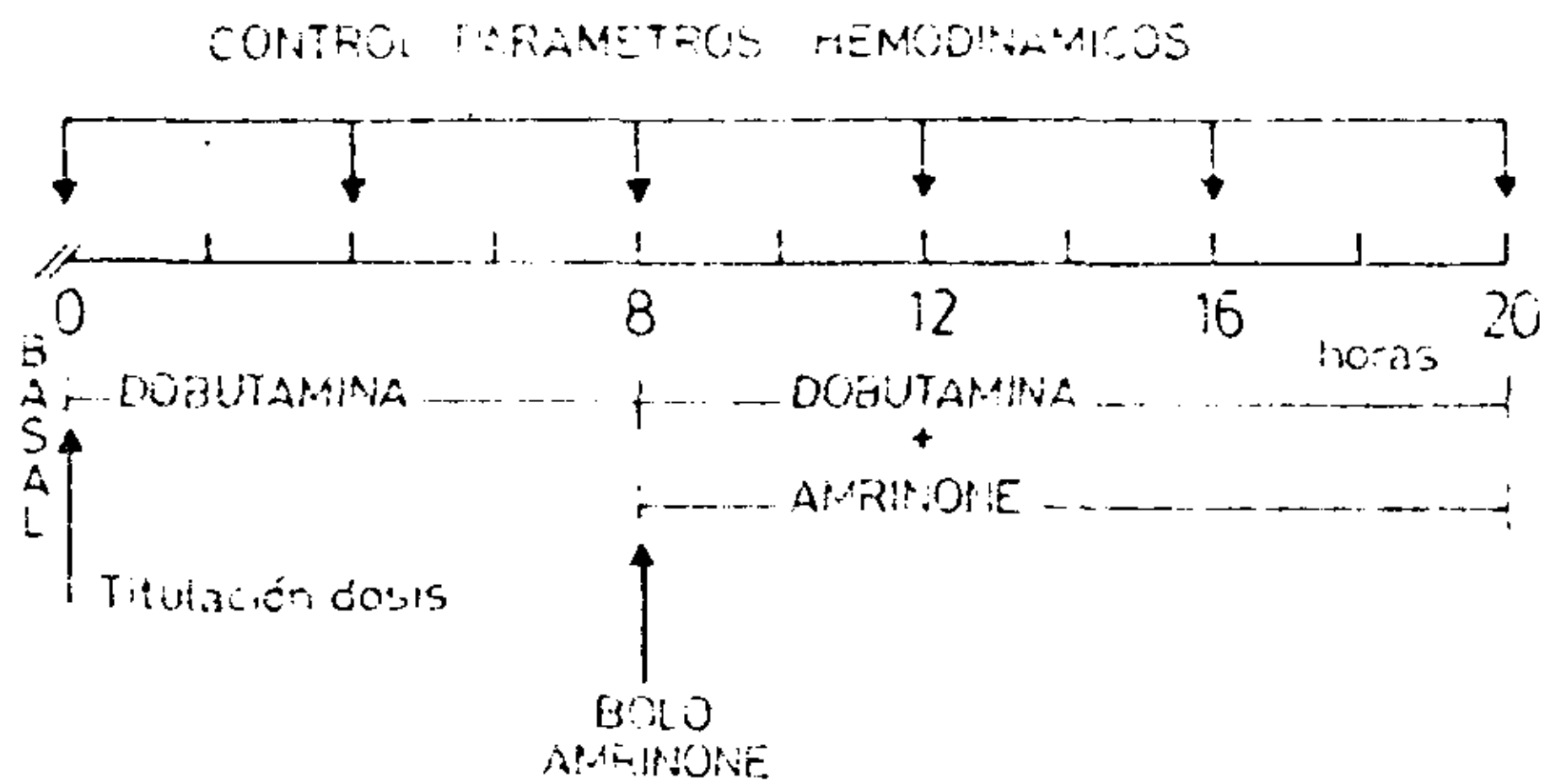


Fig. 1. Protocolo de administración de drogas y control de parámetros hemodinámicos efectuados.

En tales circunstancias se redujo la infusión a la dosis previa que era adecuadamente tolerada por el paciente.

La dosis promedio utilizada en este grupo de pacientes fue de $9,2 \pm 2,9 \mu\text{g/kg/min}$.

A partir de la octava hora se agregó al tratamiento un "bolo" endovenoso de amrinona de 1 mg/kg seguido de una infusión durante 12 horas de $10 \mu\text{g/kg/min}$ (Fase II). Las mediciones hemodinámicas se repitieron cada 4 horas (Fig. 1).

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el test de coincidencia y el test de Wilcoxon.¹⁰ Una $p < 0,05$ fue considerada significativa.

RESULTADOS

Fase I - Dobutamina

Durante la infusión aislada de dobutamina el IC aumentó de $1,91 \pm 0,14 \text{ l/min/m}^2$ en condiciones basales a $2,44 \pm 0,16 \text{ l/min/m}^2$ a las 4 horas ($p < 0,01$). Al completar la octava hora de tratamiento dicho valor era de $2,14 \pm 0,20 \text{ l/min/m}^2$, que si bien era inferior al registrado previamente ($p < 0,01$ entre la cuarta y la octava hora), continuaba siendo significativamente mayor que el basal ($p < 0,01$) (Tabla 2).

La PCP basal descendió de $26 \pm 4,09 \text{ mmHg}$ a $24 \pm 3,23 \text{ mmHg}$ a la cuarta hora ($p < 0,01$), manteniéndose hasta la octava hora sin modificaciones estadísticamente significativas (Fig. 2).

El ITS basal, de $16,83 \pm 7,13 \text{ g/m}^2$, se incrementó a $24,41 \pm 9,04 \text{ g/m}^2$ en la cuarta hora ($p < 0,01$), para luego descender a $21,29 \pm 7,88 \text{ g/m}^2$ a la octava hora de infusión de dobutamina ($p < 0,01$) (Fig. 3).

La AD disminuyó de $10,12 \pm 4,7 \text{ mmHg}$ a $8,6 \pm 4,06 \text{ mmHg}$ ($p < 0,01$). También descen-

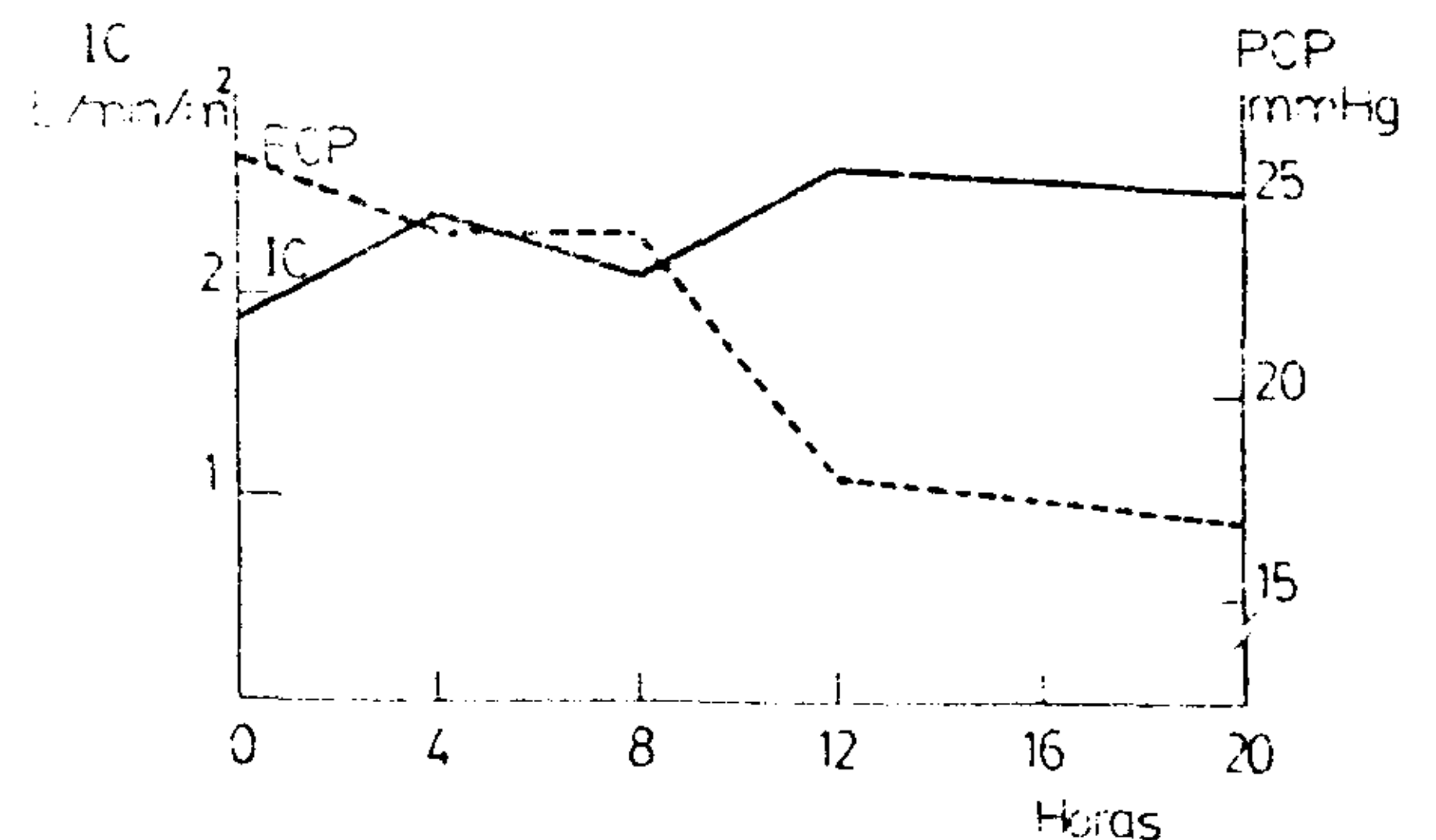


Fig. 2. Comportamiento del índice cardíaco (IC) y de la presión capilar pulmonar (PCP), durante la administración de dobutamina, y dobutamina más amrinona.

dió significativamente la RVS a las cuatro horas, variando de $1,500 \pm 379 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$ a $1,304 \pm 314 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$ ($p < 0,01$); sin embargo, a la octava hora volvió a ascender a $1,500 \pm 258 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$, siendo este incremento estadísticamente significativo ($p < 0,01$) (Figs. 4 y 5).

La RVP basal, de $267 \pm 99 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$, descendió a $186 \pm 57 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$ a la cuarta hora y finalizó en $217 \pm 72 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$ a la octava hora, siendo la $p < 0,01$ entre la cuarta y la octava hora y no significativo entre la cuarta y la octava hora.

Fase II - Dobutamina más amrinona

Al agregar el "bolo" y la infusión de amrinona se observó un incremento significativo del índice cardíaco, no sólo con respecto al valor basal, sino también referido al máximo valor alcanzado

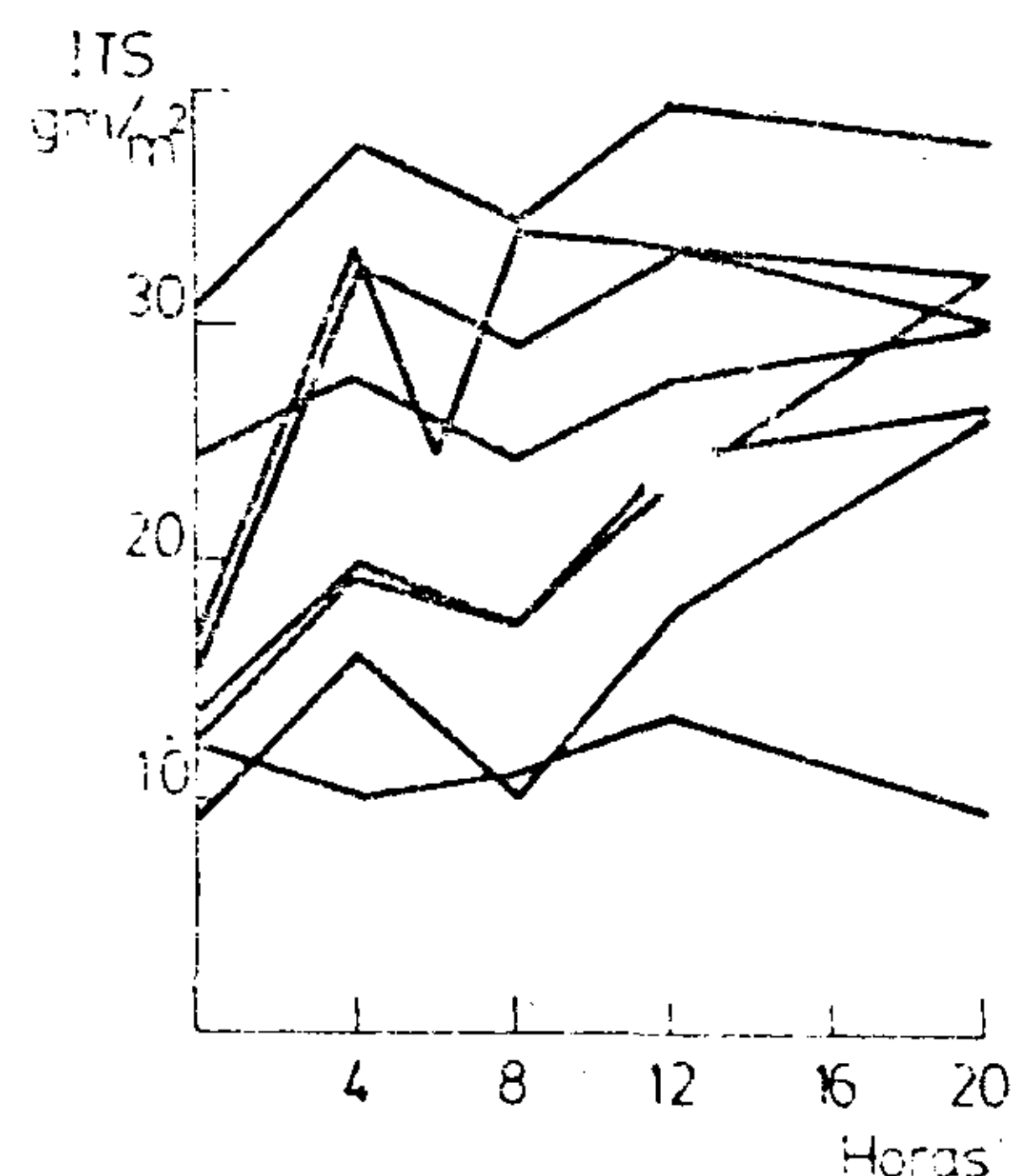


Fig. 3. Evolución del índice de trabajo sistólico (ITS), discriminado por paciente, durante el estudio.

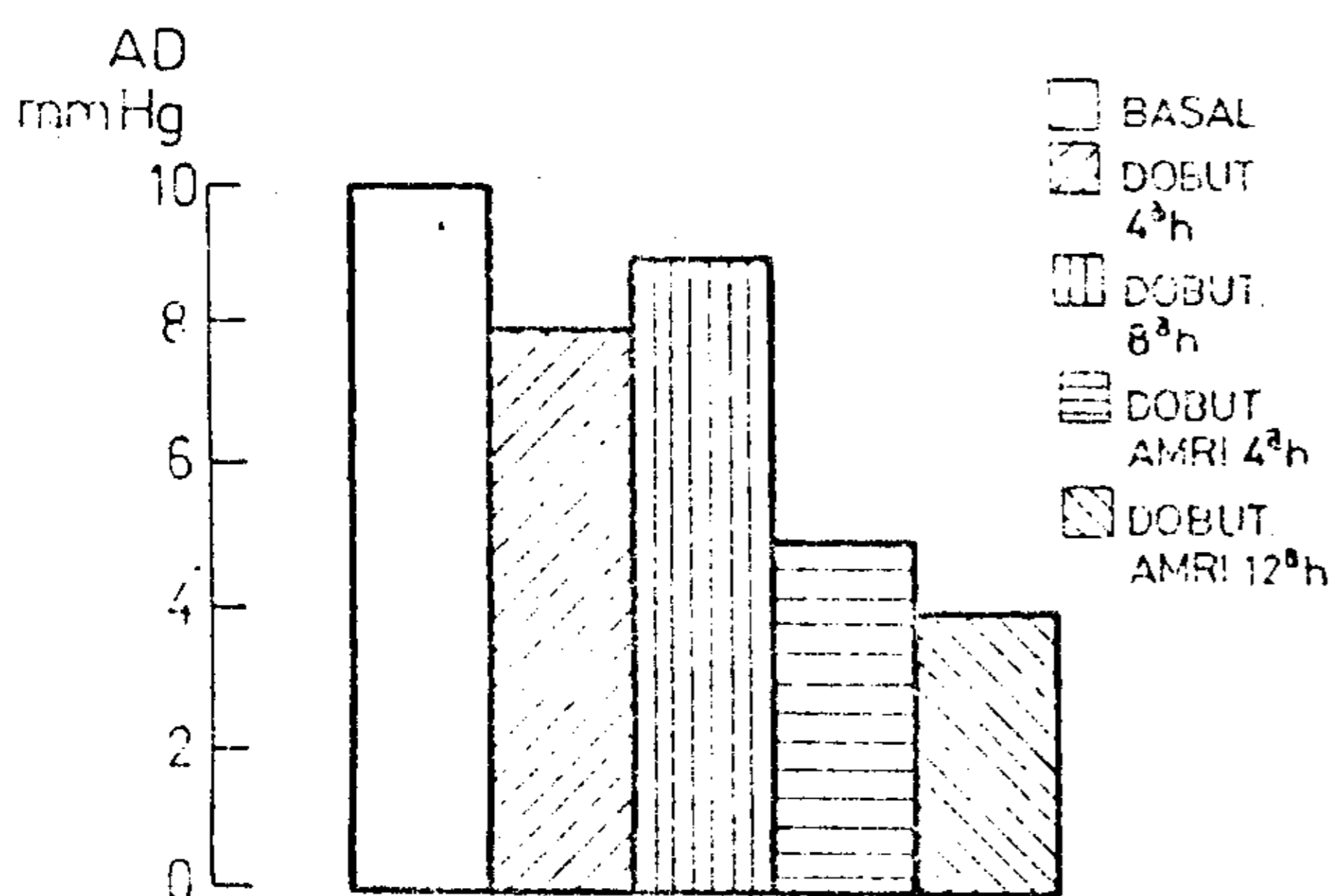


Fig. 4. Comportamiento de la presión media auricular derecha (AD) con la administración de inotrópicos.

con dobutamina sola, llegando a $2,5 \pm 0,44$ l/min/m² ($p < 0,01$). Hubo también un descenso adicional de la PCP, que de $24 \pm 1,9$ mmHg pasó a $17,8 \pm 2,7$ mmHg, y de la AD, de $8,6 \pm 4$ mmHg a $4 \pm 2,8$ mmHg, siendo ambos cambios significativos estadísticamente ($p < 0,01$).

Tanto la RVS como la RVP evidenciaron una importante disminución, pasando de 1.500 ± 258 a 1.416 ± 256 dinas/seg/cm⁻⁵ y de 217 ± 72 a 160 ± 45 dinas/seg/cm⁻⁵ respectivamente ($p < 0,01$).

El ITS también mostró una marcada mejoría con la asociación de inotrópicos, pasando de $21,29 \pm 7,88$ g/m² al completar la octava hora de dobutamina a $27,86 \pm 7,85$ g/m² luego de la infusión combinada dobutamina-amrinona ($p < 0,01$).

La FC basal, de 106 ± 15 latidos/min, pasó a 105 ± 17 latidos/min en la octava hora de dobutamina y a 100 ± 15 latidos/min cuando se agregó amrinona, lo que carece de significación estadística (p : NS). Algo similar se registró con la TAM, que pasó de 81 ± 18 mmHg a 83 ± 17 mmHg luego de ocho horas de infusión con dobutamina, y a 84 ± 10 mmHg al final del protocolo (p : NS) (Fig. 6). Con la asociación de ambos inotrópicos no se observó aumento en la incidencia de arritmias ventriculares con respecto a los hallazgos basales.

Los controles humorales, electrocardiográficos y radiográficos efectuados al final de la infusión de inotrópicos no demostraron ningún efecto adverso de importancia.

DISCUSION

El uso de drogas inotrópicas para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria en fase terminal es un tema polémico y

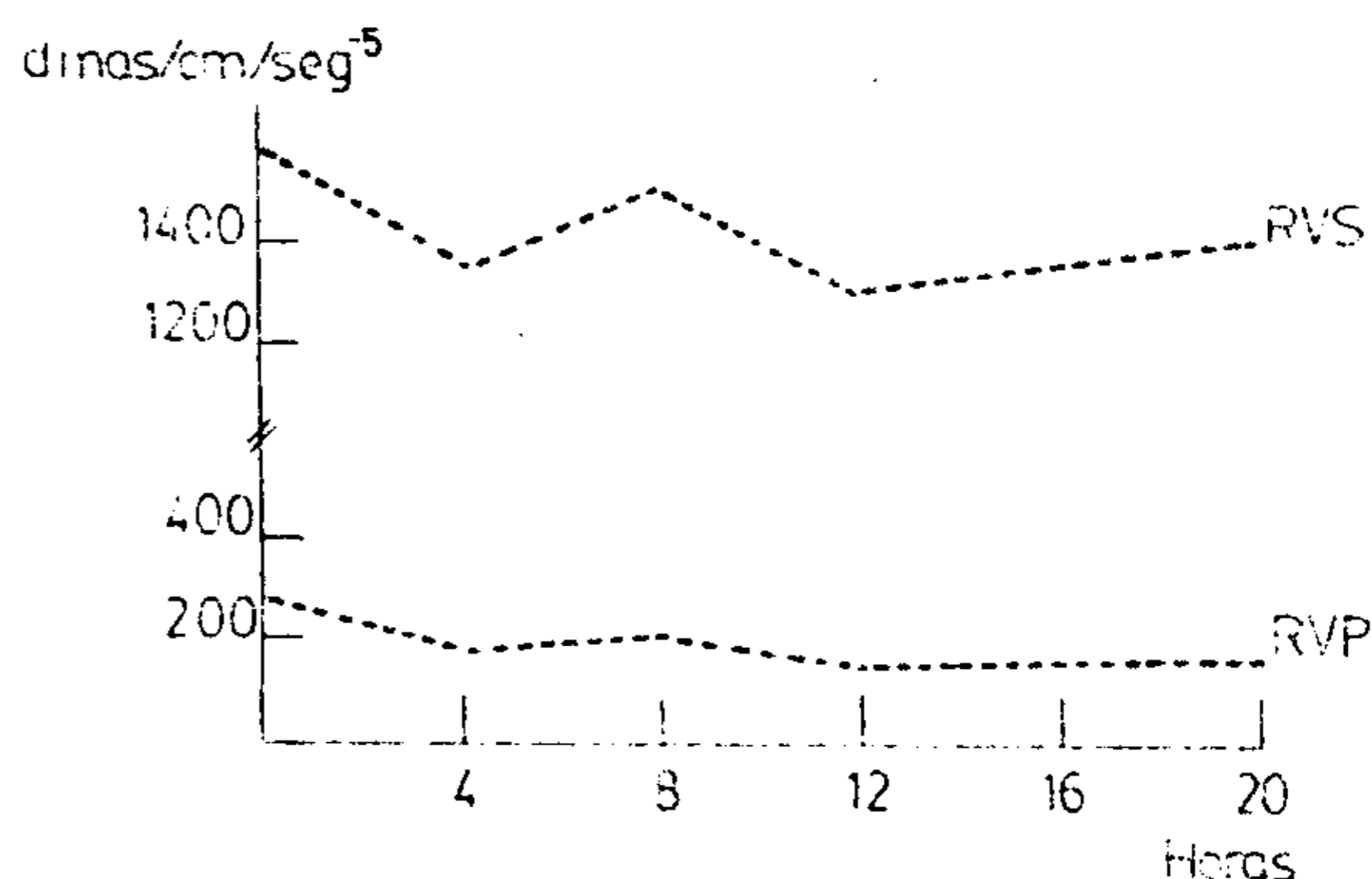


Fig. 5. Disminución progresiva de la resistencia vascular sistémica (RVS) y resistencia vascular periférica (RVP) durante la infusión de dobutamina y en la asociación de dobutamina y amrinona.

en investigación; sin embargo, tanto la dobutamina como la amrinona han sido evaluadas en forma aislada en múltiples estudios, en los que demostraron su utilidad para el soporte inotrópico de grupos de pacientes con insuficiencia crónica grave.⁶⁻⁸

Los agonistas betaadrenérgicos actúan estimulando la adenilciclasa, una enzima de los β_1 receptores que induce un aumento en la generación de AMP cíclico. Esto incrementa la biodisponibilidad intracelular de calcio, aumentando su penetración a través del sarcolema y su liberación de los depósitos intracelulares a una mejoría del estado contráctil miocárdico. Pero tanto la densidad como el acoplamiento de este segundo mensajero con el receptor están modulados por la intensidad y la duración de la estimulación adrenérgica, condicionando a su vez la aparición del fenómeno conocido como *down regulation*, que resulta en refrac-

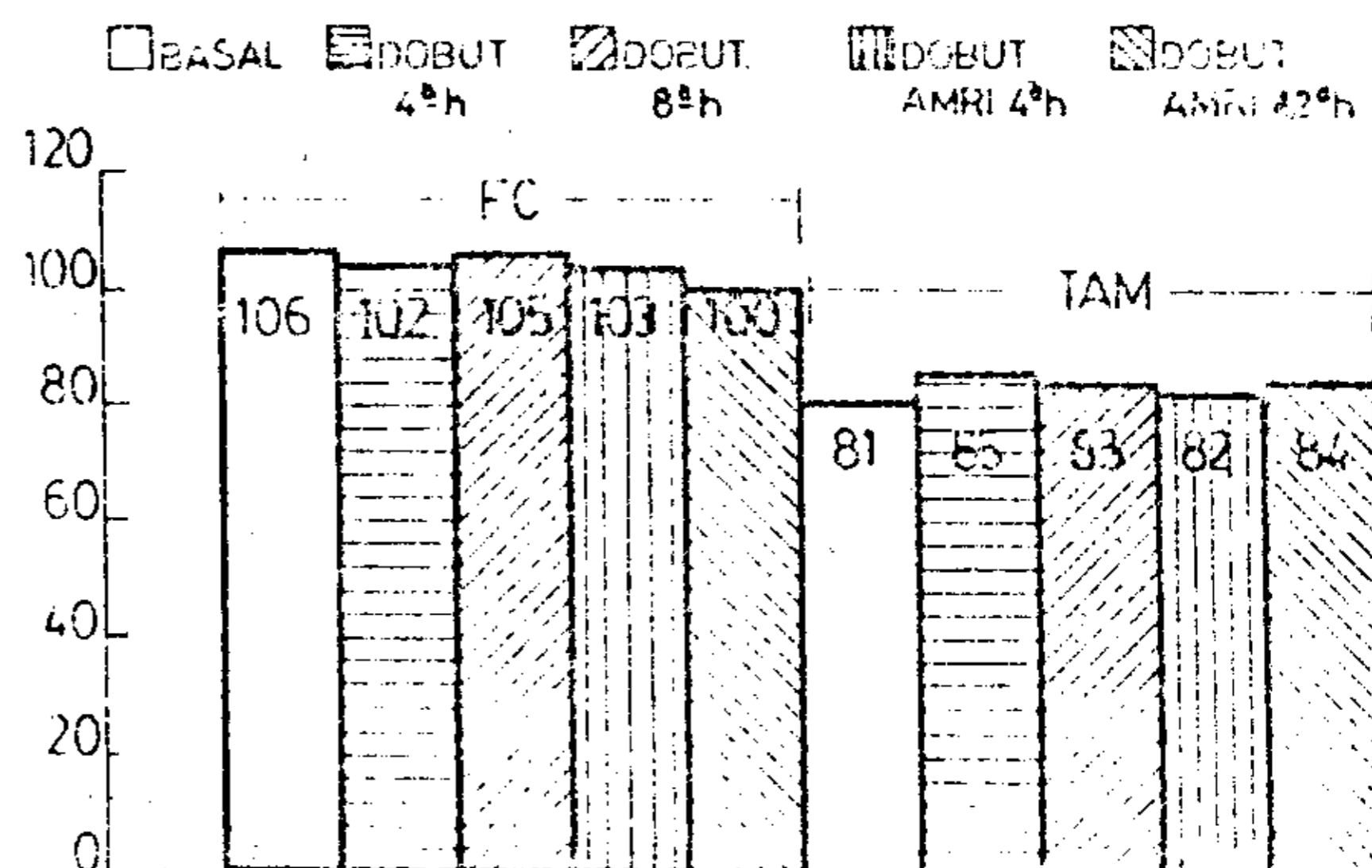


Fig. 6. Tanto la frecuencia cardíaca (FC) como la tensión arterial media (TAM) no presentaron variaciones estadísticamente significativas durante el período de infusión de drogas.

tariedad a la estimulación, circunstancia comúnmente presente en estos pacientes.^{11, 12}

En la insuficiencia cardíaca crónica la actividad adrenérgica se encuentra aumentada en forma permanente, como lo muestran los elevados niveles de catecolaminas circulantes. Así el fenómeno de *down regulation* resulta más importante y por ende la respuesta a los estimulantes beta, atenuada.¹³

La amrinona es un derivado biperidínico que inhibe la fosfodiesterasa III. Esta enzima degrada el AMP cíclico, cuyo aumento igual que como consecuencia de la estimulación de la adenilciclasa hace posible el ingreso de calcio intracelular y la liberación de los depósitos, mejorando la contractilidad. Por otra parte es capaz de promover una importante vasodilatación arterial y venosa.¹⁴ También se ha mencionado un posible efecto benéfico sobre la relajación ventricular.

La amrinona es un agente inotrópico útil en infusión endovenosa en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave. Tiene la ventaja de que sus efectos hemodinámicos no se ven limitados por el nivel de receptores β , pero su efecto vasodilatador limita su utilización en pacientes muy hipotensos.

Dado que los agonistas betaadrenérgicos y los inhibidores de la fosfodiesterasa actúan en el miocardio por mecanismos diferentes, es posible obtener un mejor efecto sobre la estimulación de la función contráctil con la combinación de dobutamina y amrinona, que con cada una de ellas individualmente.

Gage y colaboradores demostraron que la administración combinada de dosis máxima de infusión de dobutamina y de "bolos" de amrinona en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave provocaba un aumento mayor del índice cardíaco y un descenso más marcado de la presión de fin de diástole que el causado por cada droga aisladamente, señalando un evidente efecto aditivo de ambos inotrópicos.¹⁵ Sin embargo, este estudio se hizo sólo evaluando el efecto de suma provocado por el bolo de amrinona, que pudo o no ser repetido, pero no se controlaron los efectos hemodinámicos de una infusión prolongada de la asociación de ambos inotrópicos ni se evaluaron posibles efectos adversos.

Por otra parte, en estudios *in vitro* en miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, Feldman y colaboradores han demostrado que la respuesta contráctil a un inhibidor de la fosfodiesterasa III de estructura biperidínica parecido a la amrinona, la milrinona, es

menor que la respuesta obtenida en el tejido normal. Es posible que esta situación refleje bajos niveles basales de AMP cíclico en la insuficiencia cardíaca. Simultáneamente, estos autores han evidenciado *in vitro* que la exposición previa a bajas concentraciones de dobutamina, que aisladamente provocan escaso efecto inotrópico, ocasionan sustanciales mejorías en la respuesta contráctil a los inhibidores de la fosfodiesterasa III. Probablemente la dobutamina aumente los niveles de AMP cíclico y de esta manera incremente la disponibilidad del sustrato para el inhibidor de la fosfodiesterasa.

Ello podría ser otra explicación del efecto observado *in vitro* con esta asociación de inotrópicos.¹⁶

Nuestros resultados coinciden con otros estudios donde se observa mejoría de los índices hemodinámicos durante la infusión con dobutamina. Sin embargo, en la octava hora de infusión observamos un descenso del IC y del ITS en relación con los hallados en la cuarta hora, a pesar de que los valores continuaban siendo superiores a los basales.

Este fenómeno de taquifilaxia de la dobutamina ya ha sido analizado por Klein y colaboradores, y a pesar de no existir consenso absoluto, se ha atribuido al agotamiento de receptores beta como consecuencia de la estimulación máxima por catecolaminas endógenas.¹⁷

También Bauman y colaboradores, en su trabajo recientemente publicado sobre efectos hemodinámicos de dopexamina y dobutamina, han observado la presentación de este fenómeno, ya que durante la infusión de dobutamina describen un rápido y significativo incremento de índice cardíaco, que luego en el curso del estudio va declinando progresivamente, hecho que se verifica con claridad ya a la sexta hora de infusión, si bien los valores persisten por encima de los registros basales.¹⁸

Este comportamiento coincide plenamente con el que presentaron nuestros pacientes, y los autores lo atribuyen no sólo a la disminución de la densidad de receptores β_1 sino inclusive plantean la hipótesis de una importante concentración de receptores β_2 en el corazón insuficiente, a diferencia de los normales, sobre los cuales la dobutamina no tiene efecto.

Otro concepto que debe destacarse es la observación hecha por Rich y colaboradores de una menor respuesta a la dobutamina en un grupo de pacientes añosos, mayores de 80 años, que no parecería relacionarse con taquifilaxia, reducción de la concentración de receptores

o disminución de su capacidad de acoplamiento a las catecolaminas, ni tampoco de una falta de respuesta de la fibra contráctil al calcio.¹⁹ Esta atenuación de efectos quizá pueda extrapolarse a nuestra población, dado que si bien es cierto que se trata de un grupo más joven, tiene como dato significativo una prolongada evolución de su enfermedad.

Los datos obtenidos en nuestro estudio evidencian que la respuesta hemodinámica es superior cuando se combinan dobutamina y amrinona, en comparación con los resultados alcanzados con dobutamina aislada; más aún, la tendencia presentada al agotamiento de la respuesta frente a la estimulación adrenérgica fue revertida por la administración de amrinona.^{20, 21}

Por otra parte, la reducción en la PCP y en la AD fue más efectiva con la combinación de amrinona y dobutamina que con esta última sola, condicionando una importante mejoría sintomática de los pacientes que disminuyeron francamente sus signos congestivos.

La RVS mostró un comportamiento particular, con un pronunciado descenso inicial durante la infusión aislada de dobutamina, que posteriormente aumentó en forma significativa en las horas siguientes. Quizá estas variaciones puedan relacionarse con los cambios observados en el volumen minuto.

La atenuación de la respuesta hemodinámica a dosis máximas de dobutamina obligaría a modificar esquemas terapéuticos prácticamente agotados.

El comportamiento hemodinámico manifestado por este particular grupo de pacientes, con grave deterioro de la función ventricular, destaca la eventual utilidad de la asociación de dobutamina y amrinona, ya que han demostrado un efecto de suma en su acción, con potenciación de efectos al tiempo que logra mejorías adicionales en los enfermos en los que la dobutamina tiene tolerancia farmacológica a las dosis máximas.

La mejoría de la situación hemodinámica obtenida con la asociación de inotrópicos puede ser atribuida a mecanismos diferentes de aumento de la contractilidad, acción vasodilatadora de la amrinona, eventual efecto lusitrópico de los inhibidores de la fosfodiesterasa III y posible incremento de la disponibilidad del sustrato (adenilciclase) provocado por la dobutamina.

Por otra parte, es importante destacar que esta asociación de inotrópicos no produjo modificaciones importantes en la FC y la TAM, con lo que se convierte en una opción útil para

el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave, secundaria a cardiopatía isquémica.

SUMMARY

Amrinone and dobutamine are positive inotropic agents with beneficial hemodynamic effects in patients with congestive heart failure. We compare the effects of intravenous dobutamine and its association with amrinone in 8 patients with stable New York Heart Association class IV congestive heart failure, with cardiac index and pulmonary artery wedge pressure > 20 mmHg. All patients were studied in an intensive care unit with continuous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. Dobutamine was administered initially at an infusion rate of 2.5 µg/kg/min and dose was increased until maximum increase in cardiac index or adverse effects occurred. Duration of administration was 8 hours, and after that amrinone was added with a bolus injection of 1 mg/kg followed by an infusion of 10 µg/kg/min for 12 hours. In response to dobutamine there was a significant increase in cardiac index, but these was significantly greater within the 4 hours than that seen at 8 hours. With addition of amrinone, cardiac index increased more than that seen with dobutamine alone. Both agents significantly decreased pulmonary artery wedge pressure, and systemic and pulmonary vascular resistance, compared with baseline levels. The present study shows that dobutamine had beneficial hemodynamic effects in patients with congestive heart failure, but with evidence of hemodynamic tolerance developing after 8 hours of infusion. Association with amrinone exerted a greater improve in ventricular performance and no attenuation of effects was seen after 12 hours of therapy. The positive inotropic action of amrinone may vary with the myocardial CAMP content and therefore should be enhanced after β1 adrenergic stimulation. Heart rate remained unchanged, and no increases in ventricular ectopic activity was seen in this study.

BIBLIOGRAFIA

1. Mc Kee PA, Castelli WP, Mc Nammarra PM et al: The natural history of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med* 26: 1441, 1971.
2. Packer M: Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure. A second frontiere. *Circulation* 72: 681, 1985.
3. Cohn JN, Archibald DC, Ziesche S et al: Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of Veterans administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 134: 1547, 1986.

4. The Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (consensus). *N Engl J Med* 316: 1429, 1987.
5. Keogh AM, Freund J, Naron D: Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 61: 418, 1986.
6. Onverferth DV, Magorien RD, Lewis RF et al: Longterm benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 100: 622, 1980.
7. Lejemtel TH, Keung E, Sonnenblick EH et al: Amrinone a new non-glycoside, non adrenergic cardiotonic agent effective in the treatment of intractable myocardial failure in man. *Circulation* 59: 1097, 1979.
8. Salvati AM, Martínez Martínez JA, Mele E, Boughen R, Pupi L, Suárez L: Efectos hemodinámicos de la infusión endovenosa de amrinona durante 24 horas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave. *Jornadas Rioplantenses de Cardiología*. Buenos Aires, diciembre 1986.
9. Russel R, Mantic J, Rogers N, Rakley Ch: Advances in the management of clinical heart disease. Ed Haft J. Bartley. Fictura Publishing Co, Mount Kisko, New York, 1976.
10. Dizon W: Ed BMPD Statistical software. Berkley Calif University of California Press, 557, 1981.
11. Golberg LT: Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential applications. *Pharmacol Rev* 24: I, 1972.
12. Fowler MB, Lasser J, Hopkins G et al: Assessment of the betaadrenergic receptor pathway in intact failing human heart. Progressive receptor down regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 74: 1290, 1986.
13. Thomas JA, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 41: 266, 1976.
14. Mancini D, Lejemtel T, Sonnenblick E: Intravenous use of amrinone for the treatment of the failing heart. *Am J Cardiol* 56: 85, 1985.
15. Gage J, Rutman H, Lucido et al: Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation* 74: 367, 1986.
16. Feldman M, Copelas L, Gevatimey J: Deficient production of cycle AMP: Pharmacologic evidence of an important cause of contractil dysfunction in patients with end stage heart failure. *Circulation* 76: 681, 1987.
17. Klein N, Siskind S, Frishman W et al: Hemodynamic comparison of intravenous amrinone and dobutamine in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 48: 170, 1981.
18. Baumann G, Stepahn B et al: Usefulness of dopexamine hydrochloride versus dobutamine in chronic congestive heart failure and effects on hemodynamics and ul the output. *Am J Cardiol* 65: 746, 1990.
19. Rich M, Imburgia M: Inotropic response to dobutamine in elderly patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol* 65: 519, 1990.
20. Martínez Martínez JA, Salvati AM, Suárez L: Asociación de diferentes inotrópicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica refractaria. *Medicina* 47 (6): 688, 1967.
21. Giesky BF, Lawless C, Verballs J et al: Combined therapy with dobutamine and amrinone in severe heart failure. Improved hemodynamics and increased activation of the renin-angiotensin therapy. *Chest* 92: 657, 1987.

Valoración de las complicaciones en pacientes con reemplazo valvular cardíaco bajo tratamiento antitrombótico

ENRIQUE P. GURFINKEL*, JORGE ROUVIER, MIGUEL BORRUEL, RAUL ALTMAN

Centro de Estudios Médicos y Bioquímicos y Fundación Favalaro, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 6/90. Aceptado: 10/90

Dirección para separatas: Dr. Enrique P. Gurfinkel, C.E.M.E.B.I., Viamonte 2008, (1056) Buenos Aires, Argentina

El seguimiento de 99 pacientes sometidos a reemplazo valvular cardíaco que ingresaron en un estudio anterior⁶ randomizado, cuyo objeto fue determinar el más adecuado rango terapéutico de anticoagulación oral asociado a antiagregantes plaquetarios, permitió establecer que el grupo tratado con un INR entre 2-3 tuvo una disminución significativa de complicaciones hemorrágicas ($p = 0,02$) y baja incidencia de accidentes tromboembólicos (1,92/100 pacientes/año). De ellos, 59 continuaron durante 1.320 meses/tratamiento (23,15 meses/paciente) con igual esquema terapéutico de forma rutinaria. Hubo un accidente cerebrovascular transitorio durante este período (0,9 eventos/100 pacientes/año) y dos hemorragias mayores (2,7 eventos/100 pacientes/año). Si bien estos valores son menores que en la investigación anterior, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Además, al analizar los primeros doce meses de este seguimiento frente al segundo año, no se detectaron diferencias significativas en cuanto a eventos trombóticos o hemorrágicos. Concluimos que el seguimiento rutinario de pacientes con reemplazo valvular bajo anticoagulación oral más antiagregantes plaquetarios mantenidos en un INR de 2-3 es seguro y con mínimos accidentes hemorrágicos.

Durante los últimos años se han diseñado nuevos modelos de prótesis cardíacas con el pro-

pósito de reducir la más común de sus complicaciones: el tromboembolismo. Si bien es