

38.  
2ej

11205



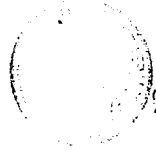
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.  
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**INOTROPICOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA  
-REVISION BIBLIOGRAFICA  
-REPORTE PRELIMINAR DE LA COMPARACION DE LOS EFECIOS HEMODINAMICOS DEL CLORHIDRATO DE DOPEXAMINA Y DE LA DOPAMINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION CIENTIFICA

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN: CARDIOLOGIA**

**P R E S E N T A :**

**Dr. José de Jesús Zamo. a Aguilar**

**Jefe del Curso de Cardiología: Dra. Lilia Avila Ramires  
Tutor de Tesis: Dr. Luis Alcocer Díaz Barreiro.**



MEXICO, D. F.

1990

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## INDICE

INOTROPICOS	1
MECANISMOS COMPENSADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA	2
DIGITALICOS	11
AGONISTAS $\beta$ -ADRENERGICOS	15
-Isoproterenol	17
-Prenalterol	17
-Dopamina	18
-Levodopa	21
-Dobutamina	21
-Dopexamina	22
AGONISTAS PARCIALES $\beta$ -ADRENERGICOS	24
-Terbuterol	24
AGONISTAS ALFA-ADRENERGICOS	24
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA	24
-Amrinona	25
-Milrinona	27
-Sulmazol	28
-Fenoximona	29
OTROS AGENTES INOTROPICOS POSITIVOS	30
REPORTE PRELIMINAR DE LA COMPARACION DE LOS EFECTOS HEMODINAMICOS DEL CLORHIDRATO DE - DOPEXAMINA Y DE LA DOPAMINA EN PACIENTES _	
CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA	31
INTRODUCCION	31

OBJETIVOS	32
DISEÑO DEL ESTUDIO	33
PACIENTES	34
INCLUSIONES	34
EXCLUSIONES	34
CARTA DE CONSENTIMIENTO	35
MEDIOS DE SELECCION	36
MEDICAMENTOS	36
MEDICACION INTERCURRENTE	37
PROCEDIMIENTO	37
EVALUACIONES DE TOLERANCIA Y SEGURIDAD	38
ESQUEMA DE DOSIFICACION	39
RETIROS	40
ANALISIS Y RESULTADOS	40
CUADROS Y GRAFICAS	43
CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFIA	57

INOTROPICOS

## INOTROPICOS

La insuficiencia cardíaca origina una serie de mecanismos "compensadores", que se enlistan en la tabla 1, que pueden en un momento dado, perder esta característica y convertirse en deletéreos. De esta manera, por ejemplo, un aumento en la precarga, que de acuerdo a la Ley de Starling traería como consecuencia, una mejoría en los parámetros de vaciamiento, cuando es exagerada, condiciona exactamente lo contrario: a mayor precarga, menor capacidad de vaciamiento. Es por ello que al planear el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, no sólo debe tenerse en cuenta la corrección de su principal mecanismo fisiopatológico, sino también la corrección de los mecanismos que han dejado de ser compensadores para convertirse en deletéreos. En general, un aumento excesivo de la precarga se trata con diuréticos y vasodilatadores venosos. El relativo aumento de la postcarga que puede asociarse a la insuficiencia cardíaca se trata con vasodilatadores arteriales, mientras que la excesiva retención de sodio con la existencia de edema pulmonar o periférico o congestión circulatoria se trata con diuréticos. El tratamiento en caso de reducción de la contractilidad incluye la administración de sustancias INOTROPICAS, motivo de esta discusión. (1)

Las ventajas y desventajas del tratamiento de la insufi-

## MECANISMOS COMPENSADORES DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

### Sistema nervioso autónomo

#### Corazón

Aumento de la frecuencia cardíaca

Aumento de la contractilidad miocárdica

Aumento de la velocidad de relajación

#### Circulación periférica

Vasoconstricción arterial (aumento de la postcarga)

Venoconstricción (aumento de la precarga)

#### Riñón: renina-angiotensina-aldosterona

Vasoconstricción arterial

Retención de agua y sodio (aumento de pre y postcarga)

Incremento de la contractilidad miocárdica

Ley de Frank-Starling: aumento telediastólico de la longitud de la fibra, volumen y presión (aumento de precarga)

#### Hipertrofia

Aportación periférica de oxígeno

Redistribución del gasto cardíaco

Alteración de la curva de disociación de la hemoglobina

Mayor extracción de oxígeno por lo tejidos

Metabolismo anaerobio

Factor natriurético auricular.

TABLA 1. Tomado de: Hurst: The Heart. Mc Graw Hill, 6a.

Ed. 1986. p-323.

ciencia cardíaca con agentes inotrópicos es todavía materia de debate. Se conoce bien que la insuficiencia cardíaca congestiva puede resultar de muchas formas de enfermedad cardíaca, de los cuales no todas se asocian con pérdida de miocardio funcional. Dependiendo del estado del miocardio el resultado esperado del tratamiento con medicamentos que causan estimulación miocárdica puede variar, tanto en situación aguda como con tratamiento a largo plazo.

Si se tiene como objetivo una droga inotrópica positiva ideal es fácil enlistar las propiedades que no debe tener, más que definir realmente el efecto deseado de su acción. Obviamente, los efectos que pueden ser deletéreos, como taquicardia, arritmias, aumento considerable en la demanda de oxígeno o desarrollo de tolerancia nunca se desean. Por otra lado, lo que realmente necesita el paciente individualmente para aumentar su rendimiento cardíaco puede depender de la causa básica de la insuficiencia cardíaca. Particularmente, los agentes para uso crónico deben tener un apropiado perfil farmacocinético, incluyendo disposición biológica adecuada y una duración de su acción suficientemente prolongada. (2)

La rapidez de acción de agentes inotrópicos hace posible que sus efectos puedan ser mediados a través de cambios estructurales en el proceso contráctil o por la actividad de la miosina ATP-asa. Está comprobado que el calcio iónico desempeña un papel fundamental para el control



de la modulación del rendimiento del corazón.

La interacción del calcio con las proteínas contráctiles incluye un complicado mecanismo en dos etapas, por el cual cambios en la concentración citoplásmica de calcio desencadenan la liberación de un segundo fondo de calcio existente en el retículo sarcoplásmico, que entonces queda disponible para fijarse a la troponina.

La concentración de calcio iónico en el citoplasma miocárdico aumenta y disminuye en cada ciclo cardíaco en su flujo a través de la membrana del sarcolema con el fondo común del calcio extracelular. Al producirse la despolarización eléctrica de la membrana celular, el calcio se desplaza hacia el interior de la célula, elevando la concentración del calcio ionizado; este aumento y su ritmo de cambio, desencadenan una liberación mayor y gradual de calcio desde el retículo sarcoplásmico (RS); por tanto, el calcio citoplásmico libre y la magnitud de la corriente de calcio establecen la cantidad de RS-Ca<sup>++</sup> que queda libre para fijarse a la troponina. Como este Ca<sup>++</sup> rige el número y el ritmo de formación de enlaces cruzados, el influjo de Ca<sup>++</sup> trans-sarcolema puede regular el trabajo del miocardio. Aumentando el número de enlaces cruzados, puede llevar a cabo una mayor cantidad de trabajo y aumentando su ritmo se producirá mayor velocidad (poder) de contracción.

El flujo de Ca<sup>++</sup> tiene lugar gracias a vías que dependen

de voltaje de la membrana celular; el ritmo de flujo iónico a través de estas vías, de aproximadamente un millón de iones por segundo, es más lento que la corriente rápida de sodio que produce la despolarización sistólica y no puede ser bloqueado por tetrodotoxina. el volumen funcional de estas vías esta controlado, en parte, por el equilibrio entre su fosforilación (estimulación) y su defosforilación (inhibición). El control endógeno de momento a momento del rendimiento del corazón tiene lugar por vía del sistema nervioso simpático, que acelera la fosforilación de la vía del  $Ca^{++}$  por virtud del siguiente mecanismo: el transmisor  $\beta$ -adrenérgico se fija a zonas específicas del sarcolema, y aumenta la actividad de la enzima adenilciclase. A su vez, esta cataliza la producción del nucleótido regulador, 3'5'AMP cíclico (AMPC). Este nucleótido activa ciertas cinasas proteínicas citoplásmicas, enzimas que fosforilan tres proteínas importantes: 1) reguladores sarcolémicos que aumentan las vías lentas del calcio; 2) fosfolamban, una proteína que existe en el RS y capta  $Ca^{++}$  al relajarse el miofilamento y, por lo tanto, acelera el reciclado de enlaces cruzados; y 3) troponina I, que disminuye la sensibilidad de la troponina C para  $Ca^{++}$ , con lo cual también acelera la relajación y el reciclado.

El nivel de estimulación producido por variaciones del tono adrenérgico se equilibra por valores cambiantes de

eliminación enzimática de AMPc por la fosfodiesterasa citosólica, así como la defosforilación de la proteína mediada por fosfatasa. Los cambios intracelulares de la concentración de  $Ca^{++}$  también están mediados por un mecanismo menor de intercambio de sodio, que no depende del voltaje (aproximadamente 30 iones por segundo):  $Na^{+}$  intracelular es expulsado del miocito intercambiado por  $Ca^{++}$  extracelular. En situaciones en las cuales el mecanismo normal de intercambio  $Na^{+}-K^{+}ATPasa$  es inhibido, o inadecuado, el exceso de  $Na^{+}$  intracelular puede originar un incremento de influjo de  $Ca^{++}$  así como un aumento neto de la concentración de  $Ca^{++}$  intracelular.

Cada etapa de esta compleja interacción entre  $Ca^{++}$ , tropoina, tropomiosina, miosina y ATP, así como adenilciclase, AMPc y fosfodiesterasa, establece un posible lugar de regulación ulterior de acortamiento de la sarcómera: por ejemplo, el efecto inhibitor de la troponina I sobre la sensibilidad de troponina C para el  $Ca^{++}$ .

Durante la contracción cardíaca normal, se calcula que solamente alrededor de la mitad de la troponina disponible se une a  $Ca^{++}$ . Esto sugiere que existe una gran reserva de lugares de fijación latente de actina, disponibles para formación de enlaces cruzados. Este fondo común no empleado opera como una "reserva inotrópica" en los corazones normales y en los que sufren insuficiencia; cuando queda expuesto a un aumento de  $Ca^{++}$ , el músculo

cardíaco aumenta la tensión en forma proporcional.

Como la intensidad y la fuerza de la contracción depende de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular y de la magnitud de corriente de  $\text{Ca}^{++}$ , estos dos factores sirven como clave para acceso a esta reserva de lugares latentes de enlace cruzado.

La capacidad endógena del cuerpo para cambiar el trabajo del corazón opera según el mecanismo de Starling, en el cual la longitud de la fibra origina un incremento de zonas utilizables para enlace cruzado y recurriendo a la reserva inotrópica por vía del tono neuroendócrino sistémico. La estimulación  $\beta$ -adrenérgica reculta enlaces cruzados latentes por virtud de sus efectos mediados por el AMPc sobre el flujo trans-sarcolémico de  $\text{Ca}^{++}$ . El basarse en exceso y en forma crónica en este mecanismo, como ocurre durante la insuficiencia cardíaca crónica, quizá origine disminución del número de receptores  $\beta$ -sarcolémicos (regulación en disminución), pero la capacidad inherente de respuesta al  $\text{Ca}^{++}$  persiste y puede servir como oportunidad clave para el tratamiento farmacológico del corazón insuficiente.

Considerando la función esencial del  $\text{Ca}^{++}$  para regular la contracción, no debe sorprender que la mayor parte de los inotrópicos, tanto clínicos como de investigación, actúen aumentando la concentración citoplásmica de  $\text{Ca}^{++}$ .

Esto se logra mediante los siguientes mecanismos:

-Acción directa sobre la vía lenta de  $\text{Ca}^{++}$ . El bloqueador

de esta vía, nifedipina, actúa a nivel de una zona específica de fijación de dihidropiridinas a nivel de este conducto de membrana o cerca del mismo. Por ejemplo, un análogo de nifedipina, con actividad inotrópica positiva, el Bay K 8644, también se fija a este mismo sitio para promover más bien que inhibir la corriente intrínseca de  $Ca^{++}$ . Desafortunadamente, este producto también ejerce el efecto opuesto de la nifedipina sobre los vasos sistémicos y coronarios -constricción- lo cual lo hace inadecuado para tratar la insuficiencia cardíaca.

-Acción indirecta sobre vías lentas de  $Ca^{++}$ . Casi todos los inotrópicos conocidos actúan indirectamente aumentando la fosforilación de proteínas reguladoras de la vía de  $Ca^{++}$  por su cinasa específica y activación del AMPc.

Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, al fijarse a sus receptores sarcolémicos específicos estimulan la actividad de la adenilciclase. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica hay una disminución en el número de estos receptores que aumenta mucho cuando es estimulada crónicamente por los agonistas  $\beta$ . Agentes activos por vía oral, como pirbuterol y prenalterol, pierden sus eficacia si la dosificación es crónica. Por otra parte se ha comprobado que la levodopa, que se descarboxila dando dopamina después de administración oral, conserva su actividad inotrópica hasta siete meses, en pacientes con insuficiencia cardíaca; sin embargo, los efectos adversos de las

grandes dosis necesarias para el beneficio cardiovascular han limitado su uso.

La adenilciclase es una enzima compleja con subunidades estimulantes e inhibitoras, además de su zona catalítica activa. La activación de la subunidad estimulante por agonistas  $\beta$  requiere la presencia del nucleótido GTP.

El inotrópico fosfotilcolina, en curso de investigación actúa directamente sobre la unidad catalítica de adenilciclase, y no requiere GTP ni está sometido a la regulación en disminución del receptor  $\beta$  que limita la utilidad de los agonistas  $\beta$ .

Una vez producido el AMPc, conserva su actividad de estimulación de cinasa hasta que es destruido por la fosfodiesterasa citoplásmica (PDE III). Muchos de los inotrópicos conocidos incluyendo etilxantina, las biperidinas amrinona y milrinona, los derivados de imidazolona, fenoximona y piroximona, así como los benzimidazoles, sulmazole y pimobendano, actúan, en parte por lo menos, inhibiendo la actividad de PDE III, lo cual prolonga la disponibilidad de AMPc. Análogos de AMPc resistentes a la PDEIII, como el dibuterol-AMPc, también se ha comprobado que son inotrópicos positivos.

-Aumento del intercambio  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ . Además de la vía lenta de  $\text{Ca}^{++}$ , el calcio también cruza el sarcolema por virtud del mecanismo de intercambio iónico con  $\text{Na}^{++}$  intracelular. Las propiedades inotrópicas de varias clases de drogas

se han atribuido a incrementos de la concentración de  $\text{Na}^+$  intracelular. El mecanismo de intercambio de  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  es muy sensible a pequeñas variaciones de la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ , y el resultado es un incremento exponencial del transporte de  $\text{Ca}^{++}$ .

Los glucósidos digitálicos inhiben la ATP-asa  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  del sarcolema y aumentan el valor de  $\text{Na}^+$  intracelular.

-Aumento de la capacidad de reacción de troponina C- $\text{Ca}^{++}$ . La afinidad de la troponina c por  $\text{Ca}^{++}$  es variable, bajo la influencia de troponina I. Varios agentes inotrópicos con otras acciones también aumentan la sensibilidad de la troponina por  $\text{Ca}^{++}$ . Los inhibidores de la PDE, sulmazol y pimobendan, así como el agente DPI 201-106 que no depende de AMPc, muestran esta propiedad única. Sin embargo, fiar exclusivamente en este mecanismo, puede tener también el efecto negativo de inhibir la relajación y el ritmo de repetición de ciclos de enlace cruzado, disminuyendo la disociación de troponina- $\text{Ca}^{++}$ .

Los agentes inotrópicos positivos son un grupo heterogéneo que difieren en su estructura, mecanismos de acción, efectos hemodinámicos accesorios y efectos colaterales específicos.

Los que se usan clínica y experimentalmente son:

- 1.- Glucósidos digitálicos
- 2.- Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos

Dopamina

Dobutamina

Dopexamina

Isoproterenol

Prenalterol

Pirbuterol

Saibutamol

2.1. Agonistas parciales  $\beta$ -adrenérgicos

Terbuterol

3.- Agonistas alfa-adrenérgicos

4.- Inhibidores de la fosfodiesterasa

Derivados de la biiipiridina: Amrinona

Milrinona

Derivados benzimidazoles: Sulmazol

Derivados imidazoles: Fenoximona

5.- Otros: Promotores de la entrada de calcio

Todos los agentes inotrópicos tienen también efectos vasculares periféricos, ya sea vasodilatación, vasoconstricción o ambos. Pueden causar aumento o disminución de la frecuencia cardíaca. La combinación de esos efectos con el inotrópico puede ser benéfico o perjudicial (dependiendo del subgrupo hemodinámico). Otro problema común a la mayoría de ellos es su potencial arritmogénico. (4)

A continuación se revisan algunas propiedades de cada grupo.

#### DIGITALICOS

Los glucósidos digitálicos se han utilizado por más de -



3000 años en el tratamiento de varias condiciones edematosas (5) y se menciona ya en los escritos médicos galeses de 1250. Hace más de 200 años (1785) el Dr. William Withering describió sus efectos clínicos y colaterales en el libro "Descripción de la planta digital y algunos de sus usos en medicina", con observaciones sobre hidropesía y otras enfermedades, aunque no lo asoció a las acciones cardíacas de la droga. En 1799 Ferriar atribuyó a ella un efecto primario sobre el corazón y puso en segundo lugar su efecto diurético. (6)

El papel de estos agentes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a moderada se ha cuestionado basada en la inconsistencia de datos de estos pacientes. Los digitálicos mejoran el rendimiento cardíaco y alivian los síntomas asociados con insuficiencia cardíaca por aumento de la fuerza de contracción ventricular, mejorando la función ventricular izquierda, y aumentando el gasto cardíaco y la perfusión renal. Su utilidad está bien demostrada en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica complicada con flúter o fibrilación auricular, pero su papel en el tratamiento de la insuficiencia leve a moderada, particularmente en pacientes con ritmo sinusal normal, es controversial.

La controversia también existe con respecto a que la terapia a largo plazo con digoxina aumenta la mortalidad después de un infarto de miocardio, pero este subgrupo de

pacientes requiere un estudio más cuidadoso. (7)

Se hacen intentos por desarrollar agentes inotrópicos nuevos y más efectivos, pero en la actualidad, la digital tiene un lugar predominante como piedra angular en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. (4)

La digital se utiliza generalmente para aumentar la circulación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y para disminuir la frecuencia ventricular en presencia de fibrilación o flúter auricular, pero a pesar de todas las investigaciones, el modo de acción de la digital es aún desconocido. La explicación más probable de su efecto inotrópico positivo es su capacidad para inhibir a la adenosin trifosfatasa ligada a la membrana y activada por  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  (ATPasa- $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ), también llamada bomba de sodio-potasio. al inhibir a esta bomba, la digital produce un aumento del  $\text{Na}^+$  intracelular, lo que obliga a un intercambio de sodio por calcio extracelular, que a su vez causa un aumento del flujo neto de  $\text{Ca}^{++}$  y presumiblemente de la concentración de calcio sarcoplásmico, y cuyas tasas en forma libre en el citosol, es el principal determinante de la contractilidad.

La digital ejerce también efectos en el automatismo, la excitación y la conducción de las fibras del nodo sinoauricular, del auriculoventricular, el sistema de fibras auriculares especializadas, el Purkinge y otras, que explica su acción bradicardizante y su potencial arritmogénico.

Sus efectos hemodinámicos netos, a más del incremento de la fuerza de contracción (mejoría del rendimiento ventricular) es el aumento del gasto cardíaco en corazones insuficientes. Tiene un efecto directo vasoconstrictor pero a pesar de él, puede causar una disminución en la resistencia vascular periférica por acción refleja por el aumento del gasto cardíaco.

Los digitálicos pueden también mejorar la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Este efecto es resultado hemodinámico causado por una mejoría en la perfusión renal. Puede también ser resultado de la disminución en la descarga simpática.

Actualmente, la tendencia es no confiar completamente en el uso de los digitálicos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda, ya que existen drogas inotrópicas más potentes para uso parenteral. Sin embargo, tiene muchas ventajas como medicamento para el tratamiento en la insuficiencia cardíaca crónica. Es un inotrópico de administración oral una o dos veces por día, con excelente tolerancia en corto y largo plazo, que no muestra taquifilaxia y es barata.

Sus efectos colaterales en general son pocos. Hay pocas pruebas de que cantidades excesivas de digital en pacientes tengan efectos deletéreos directos sobre la actividad mecánica del corazón. Las concentraciones sanguíneas asociadas con toxicidad causan típicamente anomalías del

ritmo cardíaco y disturbios de la conducción A-V, incluso bloqueo A-V completo. En general no se ven anomalías en el sistema conductor ventricular especializado y por eso la digital no prolonga directamente el complejo QRS.

Las concentraciones elevadas de la droga pueden deteriorar la conducción en las aurículas y prolongar la onda P.

Las perturbaciones del ritmo ventricular que la digital causa con mayor frecuencia son las despolarizaciones prematuras que aparecen como latidos acoplados (bigeminismo); estas arritmias no son específicas de la digital. La toxicidad de la droga puede causar también taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

otros efectos indeseables son: alteraciones gastrointestinales, neurológicas y de la visión, erupciones cutáneas, eosinofilia y ginecomastia. (6)

#### AGONISTAS $\beta$ -ADRENERGICOS

El sistema nervioso simpático tiene una intervención fundamental en la regulación homeostática de una gran variedad de funciones centrales y periféricas, entre ellas, frecuencia cardíaca, fuerza de contracción, tono vasomotor, presión sanguínea, tono de la vía aérea bronquial y otras.

La multitud de respuestas fisiológicas y metabólicas que sigue a la estimulación de los nervios simpáticos está mediada generalmente por el neurotransmisor Noradrenalina y que actúa como lo demostró Ahlquist en 1948, por la existencia de receptores en el órgano efector a los que

denominó alfa y beta. Más recientemente el desarrollo de agonistas y antagonistas aún más selectivos que actúan en los receptores adrenérgicos, ha permitido su subclasificación.

Lands y colaboradores dividieron a los  $\beta$ -receptores en  $\beta$ -1 y  $\beta$ -2. Los primeros predominan en los tejidos cardiacos y los  $\beta$ -2 en músculo liso y células glandulares. Algunos tejidos pueden tener ambos.

Los alfa receptores también parecen ser heterogéneos.

Cualquiera que sea el sitio de su existencia, el mecanismo de acción, es la activación, en la célula efectora, de receptores ubicados en la membrana plasmática. Después de esta unión, se activa una enzima ligada a la membrana, la adenilciclase, que cataliza la conversión de ATP en AMPc, que inicia entonces una serie de alteraciones intracelulares (v.gr. aumento del  $Ca^{++}$ ), que determina los característicos efectos de las catecolaminas. (6)

La investigación de medicamentos semejantes a los transmisores endógenos del sistema nervioso simpático, ha permitido el desarrollo de muchos de ellos e incluso, demostrar otras acciones de catecolaminas.

Uno de ellos fué el descubrimiento de la acción vasodilatadora renal de la dopamina hace más de 20 años. (8) Después de muchos años de investigación, se distinguieron dos subtipos de receptores específicos de dopamina (DA-1 y DA-2).

Los DA-1 se localizan postsinápticamente y producen vasodilatación en lechos vasculares renales, mesentéricos, coronarios y cerebrales. Los DA-2 se localizan en los nervios simpáticos postganglionares y ganglios autónomos y cuando son activados se inhibe la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas. (9)

-Isoproterenol: Es la más activa de las aminas simpaticomiméticas que actúan casi exclusivamente sobre los  $\beta$ -receptores (6) y es el prototipo de ellos en forma intravenosa. Ejerce un marcado efecto inotrópico y cronotrópico y tiene un mínimo efecto alfa-adrenérgico. Por lo tanto, ocasiona un incremento en la frecuencia y fuerza de contracción ventricular, disminución de la presión de llenado ventricular izquierdo y una disminución leve o nula de la presión arterial. Además, aumenta la frecuencia de despolarización espontánea del tejido de conducción y puede precipitar arritmias ventriculares.

En el infarto agudo de miocardio, estos efectos aumentan la demanda de oxígeno y disminuyen el aporte, por lo que debe evitarse. (4 y 10)

-Prenalterol: Es un agonista adrenergico  $\beta$ -1 con un efecto inotrópico positivo potente. Su administración intravenosa y oral, permite la continuación del tratamiento intravenoso intrahospitalario, cuando el paciente es dado de alta. Se ha encontrado efectivo y seguro en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Se ha sugerido un efecto benéfico potencial en presencia de bradicardia. Su papel en el tratamiento agudo de choque o insuficiencia cardíaca aguda, o ambos, es aún limitado. Sus efectos hemodinámicos son incrementar directamente la contractilidad miocárdica sin inducir taquicardia o cambios en la resistencia periférica, pero aumenta la presión arterial sistólica por la elevación del gasto cardíaco, lo que se ha sugerido como una limitante de la respuesta ventricular al medicamento.

El prenalterol aumenta el consumo miocárdico de oxígeno principalmente por el aumento de la contractilidad y en menor extensión por la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva la disminución en la presión de llenado del ventrículo izquierdo permite mayor flujo coronario. Si estas dos variantes no se equilibran, puede producirse o agravar isquemia miocárdica. (4)

Su empleo en la insuficiencia cardíaca que se asocia al infarto de miocardio o choque ha demostrado resultados exitosos. (11-13)

-Dopamina: En las últimas dos décadas, la dopamina se ha utilizado exitosamente en el soporte cardiocirculatorio. Es una catecolamina endógena, precursora de la noradrenalina. Se ha empleado con buenos resultados en casos de insuficiencia cardíaca congestiva con hipotensión, con reducción del flujo urinario o ambos, choque cardiogénico

y otras condiciones en pacientes graves.

Tiene tres efectos farmacológicos principales:

1.- Tiene un efecto simpaticomimético, incluyendo la estimulación de los receptores  $\beta$ -1 cardíacos.

2.- La liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas adrenérgicas (aumento de la frecuencia cardíaca). Sin embargo, la estimulación de los receptores DA-2, a nivel periférico, inhibe la liberación de noradrenalina.

3.- A bajas concentraciones, estimula receptores "dopaminérgicos" específicos. Este efecto es responsable de la vasodilatación selectiva de diversos lechos vasculares, incluyendo las arterias renales. (14-15)

Efectos hemodinámicos: La dopamina ejerce un efecto inotrópico positivo que resulta de la estimulación directa - de los receptores adrenérgicos  $\beta$ -1 miocárdicos y un efecto indirecto causado por la liberación de noradrenalina endógena.

La frecuencia cardíaca aumenta en relación directamente proporcional a la dosis y el aumento del gasto cardíaco se atribuye a este efecto y el aumento de la contractilidad.

A dosis moderadas, aumenta la resistencia vascular periférica y la presión de llenado del ventrículo izquierdo. A dosis bajas tiene los efectos vasodilatadores arteriales ya señalados.



Se ha reportado un incremento concomitante en el gasto cardiaco con un incremento en la presión arterial media y la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Este último resulta de la venoconstricción o puede ser secundario al aumento de la postcarga.

La dopamina puede ser especialmente útil en pacientes con ventilación mecánica ya que no reduce la presión de llenado ventricular izquierdo, un parámetro que se reduce con la ventilación. (16)

Como otros agentes inotrópicos positivos, aumenta la demanda miocárdica de oxígeno, por el incremento en la contractilidad (a dosis altas), la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica. En algunos pacientes la presión de llenado ventricular izquierdo elevada que produce, contribuye al incremento de la demanda de oxígeno, lo que causa vasodilatación coronaria y un aumento del flujo sanguíneo coronario.

Con la infusión continuada los efectos hemodinámicos se atenúan (17), y sus efectos son limitados en presencia de hipertensión pulmonar. Su empleo en pacientes postoperados de cirugía coronaria ha demostrado excelentes resultados y se ha comparado con otros agonistas  $\beta$  (v.gr. dobutamina).

Como otros inotrópicos, el efecto  $\beta$  estimulante le confiere capacidad arritmogénica, por lo que puede agravar la isquemia miocárdica y aumentar la mortalidad.

Su empleo se limita al uso endovenoso ya que es inefectiva por vía oral, por lo que se indica sólo en el manejo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva.

-Levodopa: La levodopa, que se descarboxila a dopamina, se ha demostrado ser efectiva por vía oral en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, incrementando el gasto cardíaco y disminuyendo significativamente la resistencia vascular periférica, sin cambios en la presión de llenado del ventrículo izquierdo, frecuencia cardíaca y la presión arterial media. Sus respuestas hemodinámicas parecen mantenerse durante el tratamiento a largo plazo (media de 7 meses), en 5 pacientes. (18)

-Dobutamina: En 1975 Tuttle y Millis sintetizaron una catecolamina en un intento para desarrollar una droga inotrópica ideal. (19)

La dobutamina es un agente inotrópico cuya actividad primaria resulta de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de corazón. Actúa directamente con mínimos efectos en la frecuencia cardíaca. Ejerce también efectos vasculares periféricos pero su efecto principal es aumentar la contractilidad miocárdica.

No provoca la liberación de noradrenalina pero a mayores dosis puede provocar incrementos de la frecuencia cardíaca. Sus efectos hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva incluyen: disminución de las resistencias sistémicas y pulmonares arteriales, la resistencia

vascular y la presión de enclavamiento capilar pulmonar y un aumento del gasto cardíaco, del volumen latido y la  $dp/dt$  ventricular izquierda.

Tiene menor actividad vasopresora que la dopamina y aún, como se dijo, causa vasodilatación, por lo que no debe emplearse en el tratamiento de hipotensión marcada o choque.

Su efecto puede atenuarse durante la infusión prolongada, pero persiste durante largos periodos después de descontinuada. La administración durante más de 72 horas puede desarrollar tolerancia.

Puede no mejorar la función cardíaca en presencia de hipovolemia, obstrucciones severas (v.gr. estenosis aórtica) o cuando se han administrado  $\beta$ -bloqueadores.

En comparación a la dopamina, la respuesta del lecho vascular renal es menor, pero la mejoría hemodinámica también mejora la función renal. (20)

Aumenta el consumo miocárdico de oxígeno y por autorregulación metabólica, el flujo sanguíneo coronario también, sin cambiar la extracción de oxígeno, lo que produce efectos balanceados.

En presencia de infarto agudo de miocardio debe recordarse que a pesar del riesgo potencial de agravar la isquemia, los simpaticomiméticos se utilizan sólo cuando el deterioro hemodinámico no deja otra elección.

-Dopexamina: Es un nuevo agonista de los receptores de

dopamina, desarrollado para el uso en estados de gasto cardíaco bajo. La estimulación de receptores tanto dopamínicos como  $\beta$ -adrenérgicos, mejorarían la perfusión renal y producirán un apoyo inotrópico ( $\beta$ -1), sin los efectos adversos de la dopamina: vasoconstricción (por estimulación alfa-adrenérgica) y taquicardia y arritmias (por excesiva estimulación  $\beta$ -1).

Se ha determinado su capacidad de brindar apoyo inotrópico indirecto mediante la inhibición en la captación neuronal de catecolaminas y se tienen evidencias de que no es potencialmente arritmogénica.

La combinación de vasodilatación sistémica y un efecto inotrópico leve producido por el clorhidrato de dopexamina, es apropiado para el uso en insuficiencia cardíaca congestiva concomitante a resistencias vasculares pulmonares o sistémicas elevadas.

Los estudios preliminares han sugerido beneficios clínicos potenciales en dos condiciones importantes: choque endotóxico y después de un infarto agudo de miocardio. (11 y 21)

Su actividad vasodilatadora renal específica, es poco menor a la de dopamina pero mucho mayor a la de dobutamina. En la mayoría de los pacientes, el aumento de la frecuencia cardíaca es menor comparada con el incremento en el índice cardíaco.

Sus efectos se han comparado con otras aminas simpaticomi-

méticas, y en ellos se ha reportado un mínimo de efectos colaterales, sin embargo, falta aún mayor investigación para llegar a justificar plenamente su uso. Su panorama actual es promisorio. (22-27)

#### AGONISTAS PARCIALES $\beta$ -ADRENERGICOS

-Terbuterol: Se ha presentado como un agonista parcial de los receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos, útil en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que ha mostrado que ejerce un efecto inotrópico positivo sin afectar significativamente el metabolismo miocárdico o el flujo coronario y se ha sugerido especialmente útil en pacientes con grados moderados de insuficiencia. Queda también por demostrar su efectividad comparada a otros inotrópicos, aunque también tiene el potencial de producir arritmias.

#### AGONISTAS ALFA-ADRENERGICOS

Aunque la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos del corazón puede producir un efecto inotrópico positivo, los agonistas disponibles (fenilefrina y metoxamina) carecen de selectividad para ellos y sus acciones vasculares los hacen inútiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. (14)

#### INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Las metilxantinas, cafeína y teofilina, son inhibidores bien reconocidos de la fosfodiesterasa (PDE III) y su perfil de efectos cardiovasculares incluye un efecto inotrópico positivo. Este se ha atribuido a varios mecanis-

mos:

- 1.- Interacción con almacenes de calcio intracelular
- 2.- Inhibición de la PDE con un aumento resultante de los niveles intracelulares de AMPc
- 3.- Bloqueo de los receptores de adenosina, y
- 4.- Sensibilización de las proteínas contráctiles al calcio ( $Ca^{++}$ ).

Es improbable que el antagonismo de los receptores de adenosina sea un mecanismo importante. Una razón es, como puntualizó Scholz, que la teofilina tiene una acción inotrópica positiva sobre las preparaciones tanto de aurícula como de ventrículo, mientras la adenosina es un inotrópico negativo en las aurículas pero no en el ventrículo. No se ha establecido que la inhibición de la fosfodiesterasa sea realmente el mecanismo de acción inotrópica (v. gr. teofilina), sin embargo, se ha considerado la explicación más probable para tal acción de los nuevos inotrópicos no adrenérgicos, no digitálicos, que a continuación se exponen:

-Amrinona: En 1984, el derivado biperidínico Amrinona fué aprobado para uso intravenoso no prolongado en los EEUU. (3)

Probado experimentalmente como inotrópico, se demostró una diferencia con los digitálicos, de producir vasodilatación sistémica. Posteriormente, se ha podido demostrar un aumento discreto de la contractilidad miocárdica, con

incremento del máximo de tensión y la velocidad de desarrollo de la misma (LV dp/dt). Estos cambios fueron simultáneos con una mayor penetración de  $Ca^{++}$  que depende de la inhibición de la desintegración del AMPc por la PDE. La actividad bloqueadora de PDE resulta más selectiva dentro de la célula cardíaca que la producida por papaverina o teofilina. Esta selectividad puede ser responsable de la acción inotrópica relativamente más intensa de la amrinona, si se compara con los inhibidores convencionales de la PDE. Estudios a corto plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva han demostrado un aumento del gasto cardíaco y de la fracción de vaciamiento, y una disminución de las presiones de llenado, tanto del lado derecho como del izquierdo del corazón.

Independientemente la amrinona ha producido disminución de la resistencia vascular sistémica, por sus efectos celulares mediados por AMPc sobre el músculo liso vascular. Esta disminución de la postcarga aumenta la acción inotrópica directa de la droga en casos de insuficiencia cardíaca. No puede preverse cuál sea la contribución cuantitativa de inotropía y de vasodilatación en un paciente determinado. Además, la amrinona produce beneficios renales, incrementando el riego sanguíneo y la intensidad de filtración glomerular, sin alterar la fracción de filtración.

A diferencia de los agonistas  $\beta$ , no aumenta el consumo miocárdico de oxígeno, y los efectos hemodinámicos de

la amrinona por vía oral, persisten con el tratamiento crónico, aunque a largo plazo, es objeto de discusión la capacidad de ejercicio.

La administración oral crónica de amrinona debe vigilarse cuidadosamente, porque la semidesintegración de tres a cuatro horas en individuos normales se prolonga hasta cinco a ocho en pacientes con insuficiencia cardíaca. La amrinona se metaboliza por conjugación y tiene eliminación renal.

Desafortunadamente, origina una frecuencia inadmisiblemente alta de efectos secundarios, incluyendo trombocitopenia, intolerancia gastrointestinal y toxicidad hepática que hacen a este agente poco atractivo como alternativa de la digital, para el tratamiento prolongado en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Packer y colaboradores concluyeron que la terapia prolongada con amrinona puede acelerar la progresión de la disfunción ventricular izquierda y produce efectos colaterales que acortan la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa.

-Milrinona: Es un análogo de la amrinona, pero con una potencia de 20 a 50 veces mayor. En estudios realizados por Bain y Cols., se demostraron sus efectos en mejorar significativamente la resistencia vascular periférica, la presión capilar pulmonar, la presión de la aurícula



derecha y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Sus efectos benéficos se han podido sostener por más de once meses y no se reportan efectos colaterales graves como fiebre, trombocitopenia, intolerancia gastrointestinal o agravación de arritmias ventriculares.

Sin embargo, a pesar de estos efectos favorable, Maskin demostró progresión de la causa subyacente de la insuficiencia cardíaca, aunque no es clara su contribución.

Dos factores benéficos que pueden contribuir a la mejoría energética miocárdica en la insuficiencia cardíaca congestiva son la ausencia del incremento del consumo de oxígeno así como una adecuada relajación diastólica del ventrículo izquierdo. A pesar del aumento en el gasto cardíaco, la amrinona no mejora el riego sanguíneo renal.

Adicionalmente, los inhibidores de la PDE posiblemente sean capaces de potenciar la arritmogénesis aumentando el  $Ca^{++}$  y el AMPc intracelulares. De hecho, algunos estudios han sugerido una mortalidad excesiva y se ha señalado una alta incidencia de muertes repentinas.

A pesar de la mejoría en el estado sintomático y de signos objetivos de beneficio inotrópico sostenido, no se ha documentado incremento en la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados durante largo tiempo con inhibidores de la PDE.

-Sulmazol: Es un nuevo agente cardiotónico no glucósido, no catecol y derivado del benzimidazol. Sus efectos seme-

jan a la amrinona, pero no hay relación estructural entre estos agentes. Produce un efecto inotrópico positivo, como también una reducción en la pre y postcarga. El aumento en el rendimiento cardíaco se asocia con un incremento proporcional en el consumo miocárdico de oxígeno, pero no agrava la isquemia. Se ha encontrado que produce una mejoría hemodinámica significativa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva debida a enfermedad arterial coronaria o cardiomiopatía primaria. Es relativamente libre de efectos adversos y puede ser utilizado concomitantemente a otros inotrópicos, como glucósidos digitálicos, dopamina y dobutamina. Se considera un agente en investigación muy promisorio en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

-Fenoximona: Es un derivado imidazol que se ha demostrado tiene efectos inotrópicos y vasodilatadores. Es activa por vía intravenosa y oral y su mecanismo de acción se ha sugerido involucra la inhibición de la PDE, pero probablemente no sea su único efecto. Parece ser un agente eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva a corto plazo ya que no se han comprobado efectos benéficos en terapia prolongada, con sólo mejoría en la primer semana y deterioro posterior.

La conclusión de los investigadores fué que la fenoximona en terapia oral en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa no produce efectos clínicos o hemodiná-

micos sostenidos y se asocia con una alta mortalidad.

#### OTROS AGENTES INOTROPICOS POSITIVOS

Muchas drogas con diversos mecanismos de acción, han mostrado efectos inotrópicos positivos. Entre ellos, con un futuro promitente están los "promotres de la entrada de calcio", recientemente descritos. Bien sea que este principio terapéutico pueda o no ser demostrado clínicamente y ofrezca ventajas sobre las drogas existentes, queda por demostrarse.

Muchas drogas inotrópicas actualmente bajo investigación, tienen propiedades además de su efecto inotrópico. En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, un medicamento debe tener propiedades vasodilatadoras, con un efecto ligeramente mayor sobre las arterias que las venas. Es deseable un efecto vasodilatador renal. Puede ser ventajosa una acción vasodilatadora coronaria, ya que podría aumentar la relajación diastólica particularmente en pacientes con hipertrofia. No deben tampoco tener un efecto inotrópico intenso, ya que pueden conducir a "fatiga miocárdica" o aumentar la isquemia. (28)

Es probable que no estemos lejos de que esto se consiga.

REPORTE PRELIMINAR DE LA  
COMPARACION DE LOS EFECTOS  
HEMODINAMICOS DE CLORHIDRATO  
DE DOPEXAMINA Y DE DOPAMINA  
EN PACIENTES CON INSUFICIEN-  
CIA CARDIACA CRONICA

REPORTE PRELIMINAR DE LA COMPARACION DE LOS EFECTOS HEMODINAMICOS DEL CLORHIDRATO DE DOPEXAMINA Y DE LA DOPAMINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA.

INTRODUCCION

El clorhidrato de dopexamina es un compuesto de catecolamina que posee propiedades agonistas adrenérgica  $\beta$ -2 y dopaminérgica DA-1. Parece carecer de actividad adrenérgica alfa, su actividad adrenérgica  $\beta$ -1 es muy leve o nula y es menos potente en receptores dopamiérgicos DA-2 que la dopamina.

Las consecuencias farmacológicas de esta combinación son vasodilatación renal, mesentérica y periférica con aumento de la contractilidad cardíaca.

Produce leve aumento de la frecuencia cardíaca que se ha considerado principalmente reflejo y produce un incremento del gasto cardíaco, relacionado a la dosis y es resultado de un aumento del volumen latido y de la frecuencia cardíaca.

La contractilidad miocárdica y la relajación mejoran con la infusión; estos efectos parecen ocurrir sin alteraciones de la frecuencia cardíaca o de la carga, lo que sugiere su actividad inotrópica directa.

Existe alguna evidencia de que inhibe los mecanismos de captación-1, por lo tanto, puede potenciar los efectos

de dopamina; hecho no corroborado cuando se administran simultáneamente.

Estudios en animales sugieren que su proceso metabólico esta sujeto a los mismos que las catecolaminas, es decir, metilación y sulfación.

Los efectos colaterales han sido pocos y se incluyen: dolor anginoso y taquicardia en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Temblor fino y náusea, cuando se administran dosis elevadas y se ha observado bigeminismo en dos pacientes de 200 estudiados, además de latidos ventriculares prematuros durante su administración a sujetos sanos.

La dopamina es un agente inotrópico positivo con un marcado efecto sobre receptores adrenérgicos  $\beta$ -1.

Además, posee capacidad de liberar noradrenalina de las terminales nerviosas, lo cual contribuye a sus efectos sobre el corazón.

Su actividad farmacológica difiere de la del clorhidrato de dopexamina, por lo que sería útil comparar los efectos hemodinámicos de estos dos agentes en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica para determinar cual de ellos tiene el perfil más adecuado.

#### OBJETIVOS

Estudiar la tolerancia y los efectos hemodinámicos de

dosis cada vez mayores de clorhidrato de dopexamina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y comparar estos efectos con los producidos por tres niveles de dosis de dopamina en los mismos pacientes.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio cruzado abierto para investigar los efectos en los parámetros hemodinámicos de hasta tres niveles de dosis de clorhidrato de dopexamina y compararlos con los efectos producidos por tres niveles de dosis de dopamina, distribuidos al azar en bloques de cuatro. El clorhidrato de dopexamina se administró en infusiones de 1.0, 2.0 y 4.0 mcg/Kg/min, cada una durante 20-25 min. La dopamina se administró en infusiones de 3.0, 6.0 y 12.0 mcg/Kg/min, cada una durante 20-25 min. Hubo un periodo de "lavado" de 30 minutos después del primer tratamiento para que el paciente pudiera volver al estado de control.

Se consideraron importantes en la evaluación de los dos tratamientos de prueba las siguientes variables:

Presión sanguínea sistémica

Frecuencia cardíaca

Presión auricular derecha

Presión arterial pulmonar

Presión de enclavamiento capilar pulmonar (o tensión

arterial pulmonar diastólica)

Gasto cardíaco (termodilución)

#### PACIENTES

Un mínimo de 20 pacientes deben completar el estudio. Debe haber 10 pacientes en cada grupo ordenado, es decir, 10 reciben clorhidrato de dopexamina y después dopamina y 10 primero dopamina y después clorhidrato de dopexamina.

#### INCLUSIONES

Pacientes masculinos y femeninos de 18 a 80 años de edad.

Pacientes con insuficiencia cardíaca estable debida a isquemia o cardiomiopatía con una PACW en reposo de más de 15 mmHg.

Pacientes cuyo nivel de potasio sérico esté dentro de los límites inferiores normales para el laboratorio (mayor de 3.5 mmol/litro).

Pacientes que hayan dado su consentimiento por escrito para la realización de los procedimientos involucrados (según el formato anexo).

#### EXCLUSIONES

Pacientes embarazadas.



CARTA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE. PREVIAMENTE INFORMADO

Yo el paciente \_\_\_\_\_

he sido informado claramente por mis médicos tratantes:  
Dr. Luis Alcocer, Jefe de Servicio y/o Dra. Ma. Luz -  
Bautista, Médico Adscrito de la Unidad de Cardiología  
del Hospital General de México, que el clorhidrato de  
dopexamina (DOPACARD) es un medicamento nuevo, que ha  
pasado las pruebas necesarias para confirmar la seguridad  
de su aplicación en el ser humano.

Acepto participar en el estudio clínico de este nuevo  
medicamento, sin adquirir ningún compromiso, a excepción  
del cateterismo de corazón derecho, indispensable para  
la valoración del efecto del medicamento.

He sido informado que puedo retirarme del estudio cuando  
así desee, sin que esto represente ninguna pérdida de  
mis derechos como paciente del Hospital.

También he sido informado que en caso de complicaciones  
por el uso de la droga, Fisons de México, S. A. de C.  
V. asume los gastos ocasionados por el tratamiento respec-  
tivo en el Hospital General de México, de la Secretaría  
de Salud.

El presente consentimiento acata las disposiciones de  
la Declaración de Helsinki para la experimentación en  
humanos, así como lo dispuesto por la Ley General de Salud  
de los Estados Unidos Mexicanos.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL PACIENTE O  
FAMILIAR RESPONSABLE

\_\_\_\_\_  
FIRMA

\_\_\_\_\_  
FECHA

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL TESTIGO

\_\_\_\_\_  
FIRMA

\_\_\_\_\_  
FECHA

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL INVESTIGADOR

\_\_\_\_\_  
FIRMA

\_\_\_\_\_  
FECHA

Pacientes que tengan inestabilidad hemodinámica o que hayan sufrido un infarto de miocardio en las 72 horas anteriores al estudio.

Pacientes con arritmias cardíacas graves.

Pacientes que hayan recibido antagonistas  $\beta$  dentro de un periodo de 48 horas antes del estudio.

Pacientes con diabetes mellitus no controlada.

Pacientes con insuficiencia cardíaca debida principalmente a una enfermedad valvular o a hipertensión severa.

#### MEDIOS DE SELECCION

La selección se realizó entre pacientes con insuficiencia cardíaca estable, que fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, para realizar un análisis hemodinámico por medio de cateterización Swan-Ganz.

#### MEDICAMENTOS

Los medicamentos del estudio fueron clorhidrato de dopexamina en ampollitas de 5 ml de solución al 2%, y dopamina en ampollitas de 5 ml de solución al 4%. Tanto el clorhidrato de dopexamina como la dopamina fueron diluidos en solución glucosada al 5% antes de la infusión.

La infusión de dopexamina se inició con una dosis de 1

mcg/Kg/min y se incrementó a intervalos de 20-25 minutos a 2 mcg/Kg/min y luego a 4 mcg/Kg/min.

La infusión de dopamina se inició con una dosis de 3.0 mcg/Kg/min y se incrementó a intervalos de 25 minutos a 6.0 y a 12 mcg/Kg/min.

#### MEDICACION INTERCURRENTE

En cuanto fué posible, no se administró durante el estudio ningún otro medicamento aparte de la terapia del estudio.

Otra medicación concomitante se suspendió cinco días antes, a excepción de la digitalización crónica.

La digoxina y los diuréticos no se administraron el día del estudio.

Los pacientes que recibieron  $\beta$ -bloqueadores dentro de un periodo de 48 horas antes del estudio, fueron excluidos.

#### PROCEDIMIENTO

Todos los pacientes del estudio, fueron admitidos en la UCIC a fin de colocar un catéter de Swan-Ganz en la arteria pulmonar, a través del cual se infundió el medicamento.

El monitoreo incluyó:

Tensión arterial (sistólica, diastólica y media)

Electrocardiograma

Presión auricular derecha

Presión capilar pulmonar en cuña o PAPD

Tensión arterial pulmonar (sistólica, diastólica y media)

Gasto cardíaco por termodilución

El procedimiento se llevó a cabo de acuerdo al esquema de la siguiente página.

Los cambios en las mediciones hemodinámicas se usaron para evaluar la eficacia de cada uno de los tratamientos y se calcularon las siguientes variables derivadas:

Índice cardíaco

Índice latido

Resistencia vascular sistémica

Resistencia vascular pulmonar

La frecuencia cardíaca se registró del monitor.

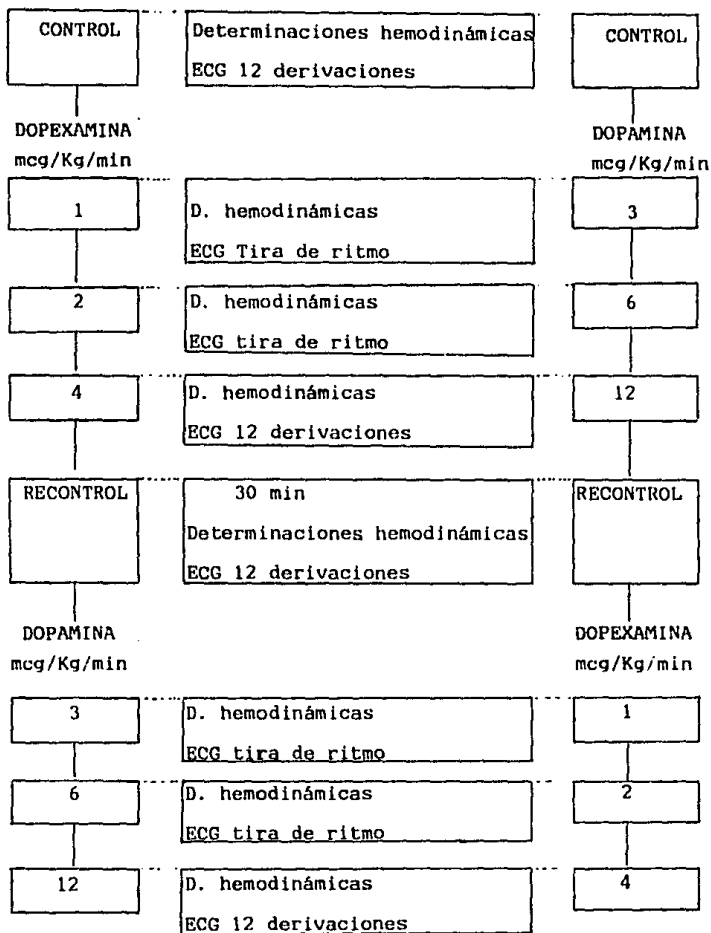
El gasto cardíaco se registró como promedio de tres lecturas con menos de 15% de variabilidad entre lecturas.

#### EVALUACIONES DE TOLERANCIA Y SEGURIDAD

Se anotaron de acuerdo a su importancia, los síntomas colaterales. Los ECG se estudiaron buscando arritmias. Para cada nivel de dosis, se compararon con el ECG de control.

Se tomaron además muestras de sangre para los análisis hematológicos y bioquímicos, así como para las pruebas de función hepática. antes de la infusión y 24 horas des-

### ESQUEMA DE DOSIFICACION



pués de que se hubo terminado la infusión.

## RETIROS

El paciente pudo retirarse del estudio en cualquier momento que decidiera no seguir adelante.

## ANALISIS Y RESULTADOS

En vista del reducido número de pacientes que completaron el estudio, ningún método estadístico es aplicable para su análisis y sólo se presentan los valores promedio de los parámetros evaluados.

Se han reclutado a la fecha ocho pacientes considerando que reunían las condiciones requeridas del estudio. Sin embargo, no se realizó o fué suspendido en cinco de ellos por las siguientes causas:

1.- Hipertensión arterial sistólica severa y muy sintomática, durante la infusión de 12 mcg/kg/min de dopamina (T/A 220/90).

1.- Edema agudo pulmonar durante la infusión de dopamina (el estudio se inició con dopamina).

1.- La medición de la PACW después de la colocación adecuada del catéter de Swan-Ganz fué inferior a 15 mmHg.

1.- Intolerancia al medicamento y retiro voluntario.

1.- Defunción en el transcurso del estudio, relaciona-

da a complicaciones respiratorias, ya que la paciente recibía apoyo ventilatorio mecánico.

Sólo tres estudios se llevaron a término y de los datos registrados, se exponen en cuadro y gráficas los valores promedio en las hojas siguientes, pudiendo observar que:

Ambos incrementan la frecuencia cardíaca.

La presión arterial sistólica aumenta considerablemente con la dopamina y sólo en forma discreta con dopexamina.

Las dos incrementan levemente la presión arterial diastólica, por lo que

La modificación de la presión arterial media es mayor con la dopamina.

La presión sistólica de la arteria pulmonar aumenta con ambas pero algo más con la dopamina.

La presión diastólica pulmonar se redujo a nivel semejante con las dos.

El resultado es una discreta disminución de la presión media de la arteria pulmonar con dopexamina.

No modifican la presión media de la aurícula derecha.

El gasto cardíaco se incrementó con ambas pero fué significativamente mayor con la dopamina, por lo tanto,

El índice cardíaco también fué mayor con dopamina.

El volumen latido no cambió con ninguna en forma considerable.

Las resistencias vasculares sistémicas se redujeron mejor con dopamina.

Las resistencias vasculares pulmonares mostraron también una disminución con dopamina.

**Valores de laboratorio:**

No hubo diferencia en los valores del laboratorio 24 horas después de terminado el estudio de cada paciente, con respecto a los previos al procedimiento.

**Efectos colaterales:**

Además de los efectos colaterales que condujeron a suspender el estudio, se reportan los siguientes:

4 Pacientes tuvieron palpitaciones intensas, principalmente durante la infusión de dopamina y sólo 1 con dopexamina. 2 Pacientes tuvieron cefalea intensa con la dosis máxima de dopamina y sólo se presentó en un paciente con la dopexamina (el mismo paciente tuvo cefalea con los dos medicamentos).

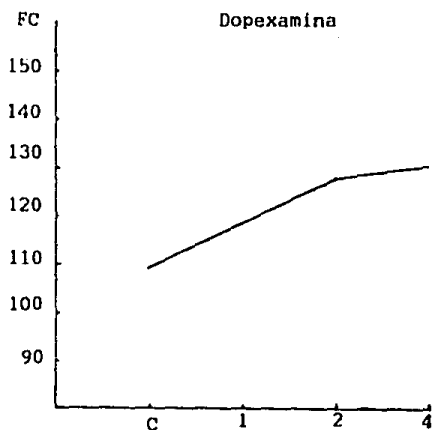
1 Paciente tuvo náusea y vómito con 12 mcg/Kg/min de dopamina.

En un paciente, durante la infusión de ambos medicamentos se observaron complejos ventriculares prematuros sin repercusión.

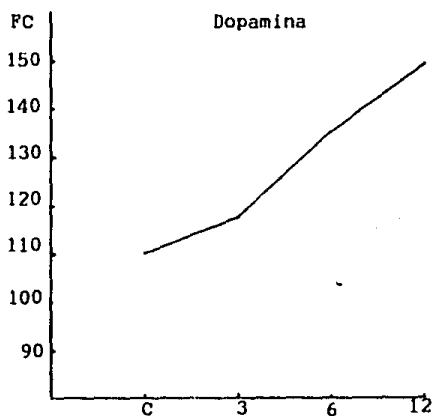


### PRECUENCIA CARDIACA

Dosis	FC
C	109
1	118
2	127
4	130



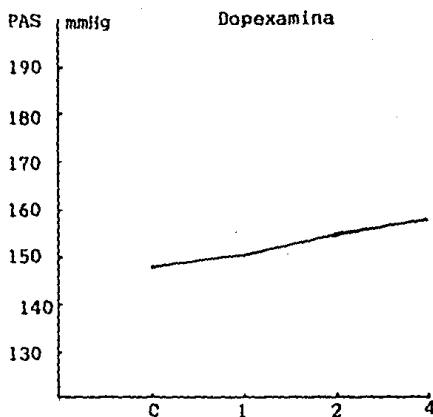
Dosis	FC
C	110
3	117
6	135
12	150



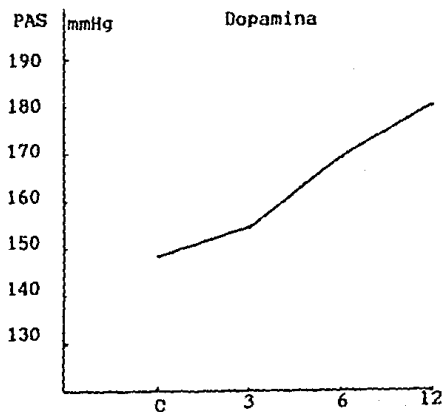
Ambos incrementan la frecuencia cardíaca

PRESION ARTERIAL SISTOLICA

Dosis	PAS
C	146.7
1	150
2	153.3
4	156.7



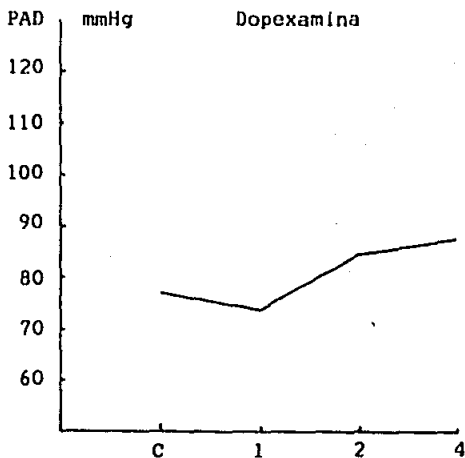
Dosis	PAS
C	147.3
3	153.3
6	168.3
12	180



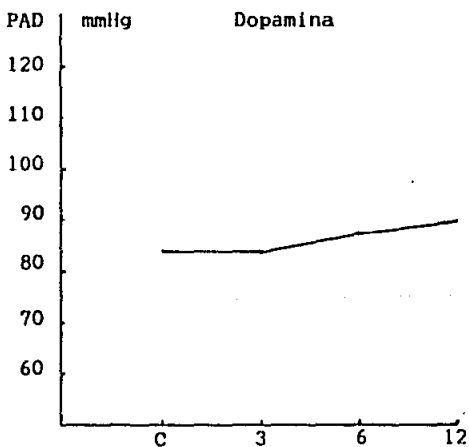
La presión sistólica aumenta considerablemente con dopamina y sólo en forma discreta con dopexamina.

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

Dosis	PAD
C	76.7
1	73.3
2	83.3
4	86.7



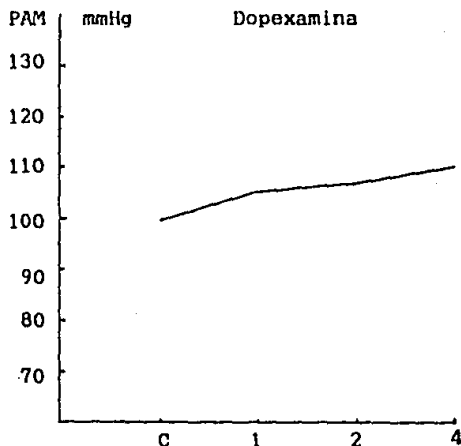
Dosis	PAD
C	83.3
3	83.3
6	86.7
12	90



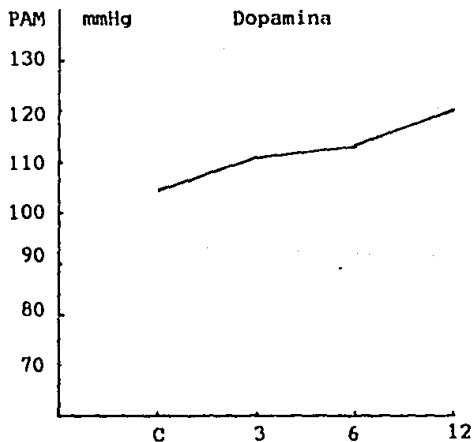
Las dos incrementan levemente la presión arterial diastólica

PRESION ARTERIAL MEDIA

Dosis	PAM
C	99.3
1	104.3
2	106.3
4	109.7



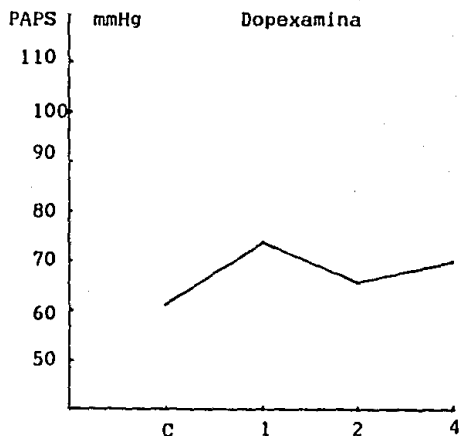
Dosis	PAM
C	104
3	110.7
6	112.7
12	120



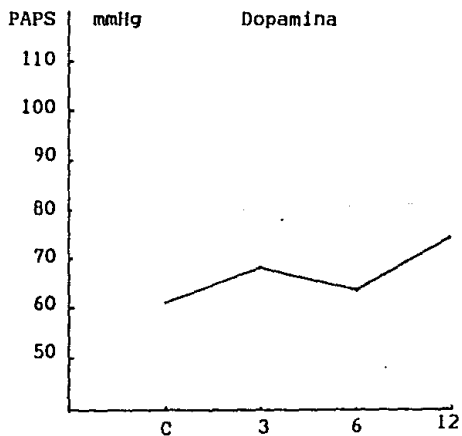
La modificación de la presión arterial media es mayor con la dopamina

PRESION ARTERIAL PULMONAR SISTOLICA

Dosis	PAPS
C	61
1	73.3
2	65.6
4	70



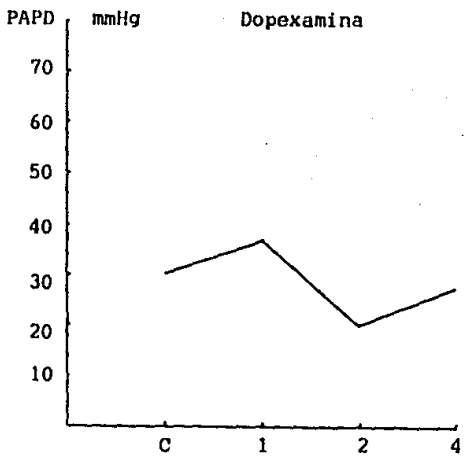
Dosis	PAPS
C	60.6
3	68
6	63.6
12	75



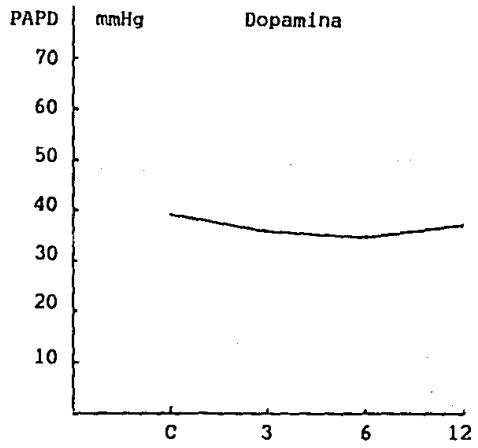
La presión sistólica de la arteria pulmonar aumenta con ambas pero algo más con la dopamina

PRESION ARTERIAL PULMONAR DIASTOLICA

Dosis	PAPD
C	30
1	36.6
2	19
4	26



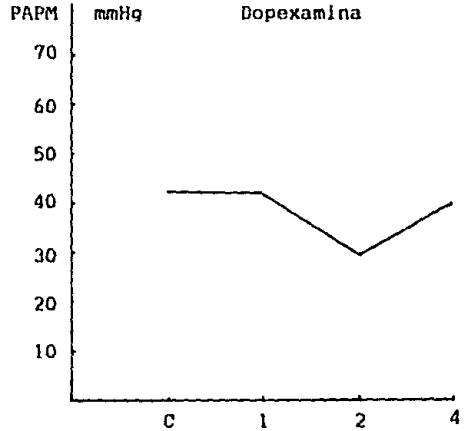
Dosis	PAPD
C	38.6
3	34.6
6	33.6
12	36



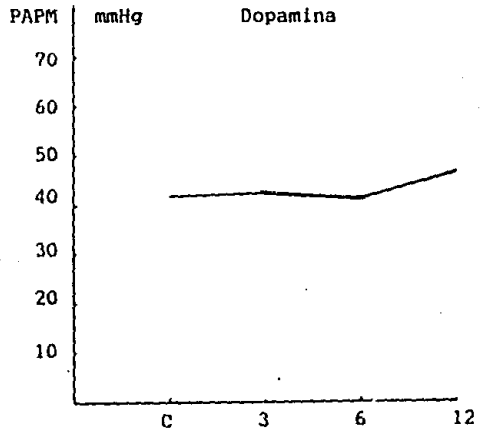
La presión diastólica pulmonar se redujo a nivel semejante con las dos

PRESION ARTERIAL PULMONAR MEDIA

Dosis	PAPM
C	42
1	41.6
2	29
4	39.3



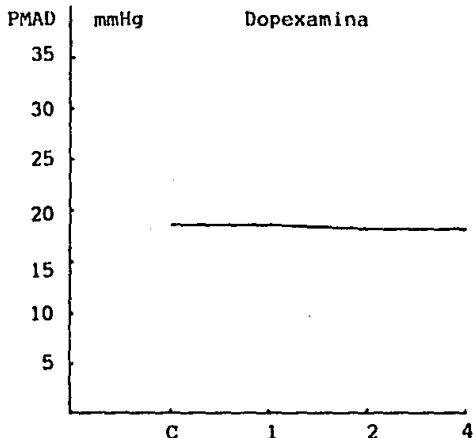
Dosis	PAPM
C	42
3	42.6
6	41.3
12	46



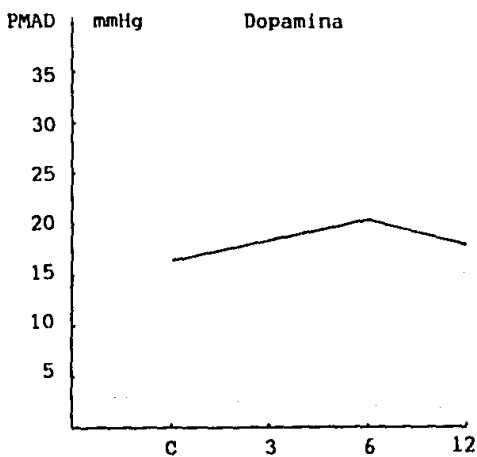
El resultado es una discreta disminución de la presión media de la arteria pulmonar con dopexamina

PRESION MEDIA DE LA AURICULA DERECHA

Dosis	PMAD
C	18.6
1	18.6
2	18.3
4	18.3



Dosis	PMAD
C	16.6
3	18.6
6	20.6
12	18.3

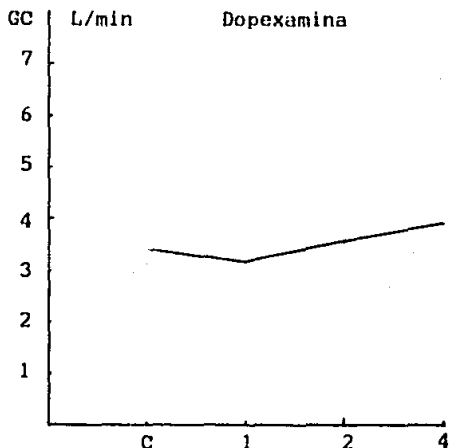


No modifican la presión media de la aurícula derecha

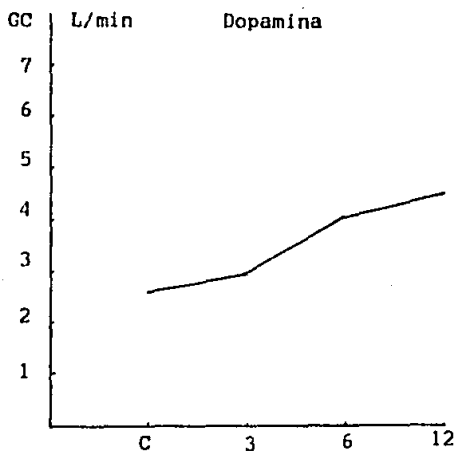


### GASTO CARDIACO

Dosis	GC
C	3.3
1	3.13
2	3.5
4	3.9



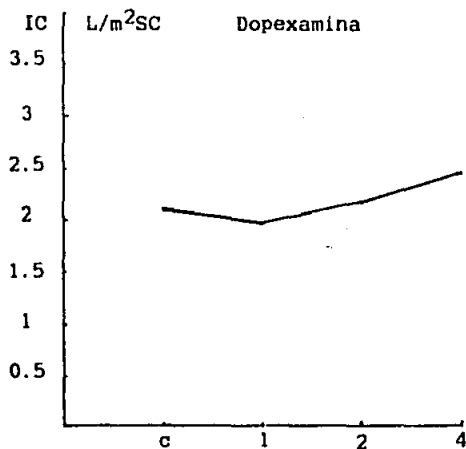
Dosis	GC
C	2.6
3	3.0
6	4.1
12	4.5



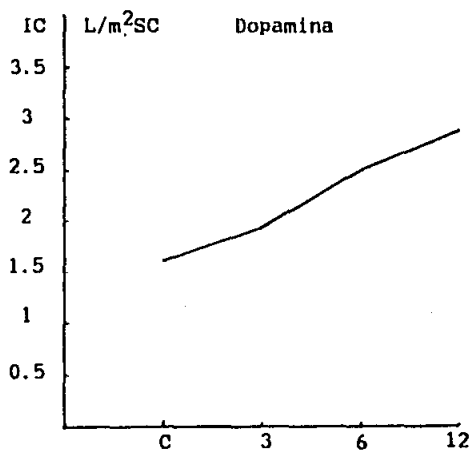
El gasto cardíaco se incrementó con ambas pero fué  
significativamente mayor con dopamina

### INDICE CARDIACO

Dosis	IC
C	2.06
1	1.94
2	2.17
4	2.46



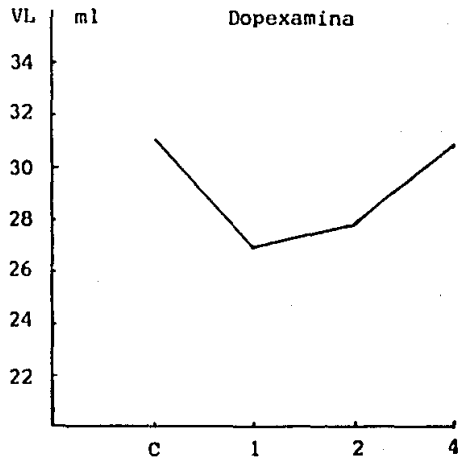
Dosis	IC
C	1.58
3	1.86
6	2.50
12	2.80



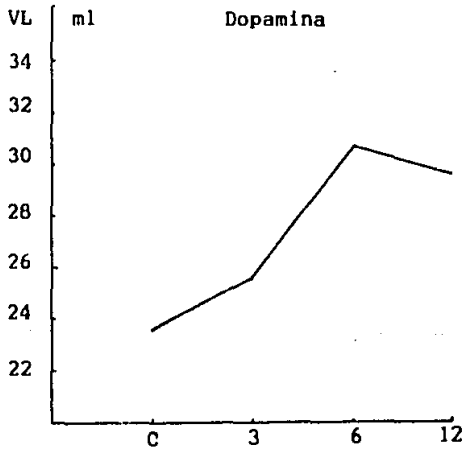
El índice cardiaco también fué mayor con dopamina

VOLUMEN LATIDO

Dosis	VL
C	31.0
1	26.6
2	27.8
4	30.7



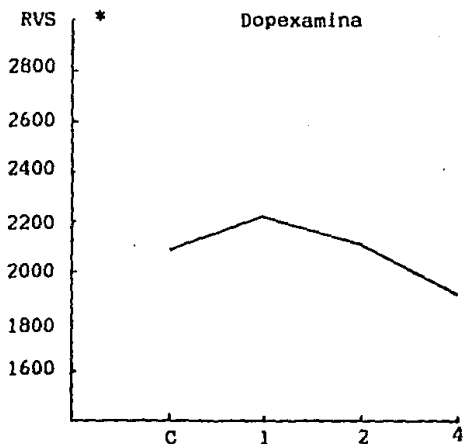
Dosis	VL
C	23.4
3	25.5
6	30.6
12	29.7



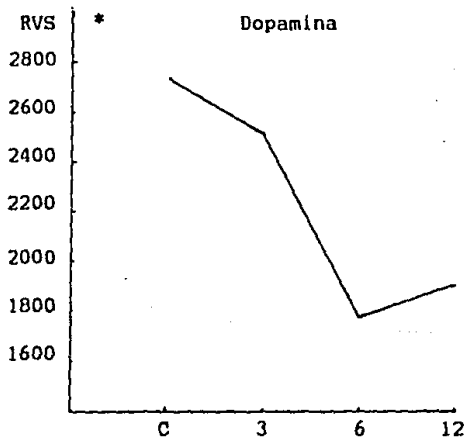
El volumen latido no cambió con ninguna en forma considerable

## RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS

Dosis	RVS
C	2067
1	2212
2	2096
4	1898



Dosis	RVS
C	2741
3	2526
6	1797
12	1895

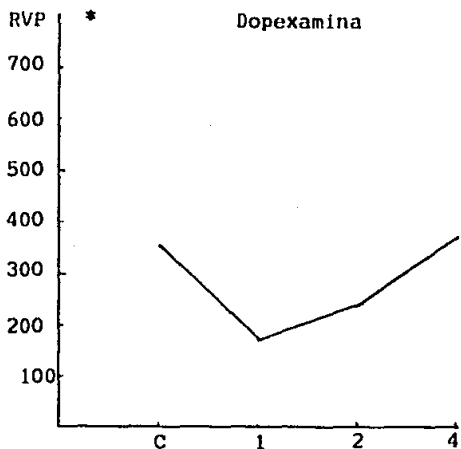


\* dinas/seg/cm<sup>-5</sup>

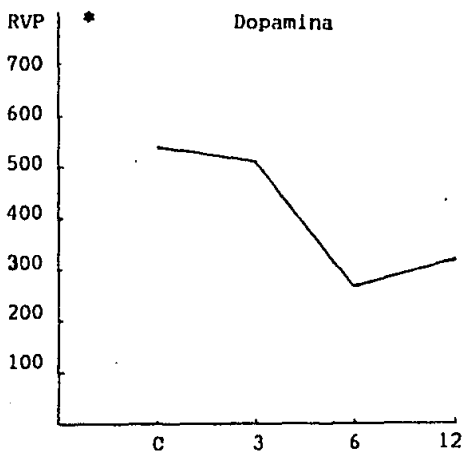
Las resistencias vasculares sistémicas se redujeron mejor  
con dopamina

## RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES

Dosis	RVP
C	349
1	166
2	226
4	354



Dosis	RVP
C	533
3	504
6	269
12	318



\* dinas/seg/cm<sup>-5</sup>

Las resistencias vasculares pulmonares mostraron también  
una disminución con dopamina

## CONCLUSIONES

Dado el escaso número de pacientes, el estudio no es concluyente ni puede ser comparado a otros estudios semejantes. Sin embargo, los datos a la fecha muestran:

a) Un incremento del gasto cardíaco, principalmente con la dopamina y por lo tanto, también del índice cardíaco.

b) Al parecer, el incremento se debe más a un aumento de la frecuencia cardíaca y no del volumen latido.

c) Ambas aminas incrementan las presiones arteriales sistémicas y pulmonares, pero la dopamina disminuye las resistencias vasculares (sistémicas y pulmonares).

d) Ninguna modifica los valores de laboratorio.

e) Los efectos colaterales son más frecuentes con dopamina pero no está exenta de ellos la dopexamina.

Para validar estos resultados, el estudio tendrá que cumplir con el número programado de pacientes. Esta es sólo la interpretación en los resultados actuales.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- HURST, J.W. y Cols.: The Heart. Mc Graw Hill, 6a. Ed., 1986. pp 357-373.
- 2.- IMPIVAARA, O. y Cols.: Overprescription and Underprescription of Digitalis / Acta Med Scand 1986; 219: 455-60.
- 3.- SANDERS, M.R. y Cols.: Uso de agentes inotrópicos en la insuficiencia cardíaca congestiva aguda y crónica / Clínicas Médicas de Norteamérica 1989, Vol. I (Farmacoterapia Cardiovascular III): 337-365.
- 4.- SCHNEEWEISS, A.: Drug Therapy in Cardiovascular Diseases / Les & Febiger 1986; pp 693-760.
- 5.- HILLIS, L.D. y Cols.: Manual of Clinical Problems in Cardiology / Little, Brown and Company a. Ed., 1988: p 305.
- 6.- GOODMAN, A.G. y Cols.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Ed. Panamericana, 6a. Ed., 1980: pp 150-169 y 720-751.
- 7.- GELTMAN, E.M.: Mild Heart Failure. Diagnosis and Treatment / Am Heart J, Dic 1989, 118(6):1277-1292.
- 8.- GOLBERG, L.I.: Cardiovascular and Renal Actions of Dopamine: Potencial Clinical Applications Pharmacol Rev 1972, 24: 1-29.

- 9.- GOLBERG, L.I.: Dopamine Receptors: Applications in Clinical Cardiology / Circulation, Agosto 1985, 72(2): 245-8.
- 10.- SCHEINMAN, M.: Urgencias en Cardiología. El Manual Moderno, 1986: pp 26-59.
- 11.- PARRATT, J. y Cols.: Effect of Dopexamine Hydrochloride in the Early Stages of Experimental Myocardial Infarction and Comparison with Dopamine and Dobutamine / Am J Cardiol, Agosto 11 1988, 18C-23C.
- 12.- WAAGSTEIN, F. y Cols.: Clinical Results with prenalte-rol in Patients with Heart Failure / Am Heart J. 1981, 102: 548-52.
- 13.- REIZ, S. y Cols.: Clinical Experience of New Inotropic Agent -Prenalterol- in Hypotension and Heart Failure / Clin Cardiol 1980, 3: 96-99.
- 14.- ANDERSON, K.E.: Some New Positive Inotropic Agents Acta Med Scand (Suppl) 1986, 707: 65-73.
- 15.- SERV, E. y Cols.: Contribution of Dopamine-2 Receptors to Dopamine-Induced Increase in Glomerular Filtration Rate / Am. Physiological Society 1988, F196-F206.
- 16.- RICHARD, C. y Cols.: Combined Hemodynamic Effects of Dopamine and Dobutamine in Cardiogenic Shock / Circulation 1983, 67(3): 620-26.



- 17.- MAEKAWA, K. y Cols.: Comparison of Dobutamine and Dopamine in Acute Myocardial Infarction (abstract) / Am J Cardiol 1982, 49:1037.
- 18.- RAITER, S.S. y Cols.: Beneficial Hemodynamic Effects of Oral Levodopa in Heart Failure / Am Heart J 1987, 310: 1357.
- 19.- ANDY, J.J. y Cols.: Cardiovascular Effects of Dobutamine in Severe Congestive Heart Failure Am Heart J 1987, 94(2): 175-182.
- 20.- APPLEFELD, M. y Cols.: Outpatients Dobutamine and Dopamine Infusions in the Management of Chronic Heart Failure; Clinical Experience in 21 Patients / Am Heart J 1987, 114(3): 589-595.
- 21.- SMITH, G.W. y Cols.: Dopexamine Hydrochloride: A Novel Dopamine Receptor Agonist for the Acute Treatment of Low Cardiac Output States Cardiovascular Drug Reviews 1989, 7(2): 141-259.
- 22.- JACKSON, N.C. y Cols.: Hemodynamic Comparison of Dopexamine Hydrochloride and Dopamine in Inchemic Left Ventricular Dysfunction / Am J Cardiol 1988, 62(5): 73C-77C.
- 23.- SVENSON, L. y Cols.: Haemodynamic Response to Dopexamine Hydrochloride in Postinfarction Heart Failure: Lack of Tolerance After Continuous

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- Infusion / Am J Med 1988, 114(4): 849-896.
- 24.- SVENSON, G y Cols.: Short-term Haemodynamic Effects of Dopexamine in Patients with Chronic Congestive Heart Failure / Eur Heart J, 1986, 7: 697-703.
- 25.- FOULDS, R.: Clinical Development of Dopexamine Hydrochloride (Dopacard) and an Overview of Its Hemodynamic Effects / Am J Cardiol, Agosto 11, 1988, 62(5): 41C-52C.
- 26.- MAGRANI, F. y Cols: Renal Hemodynamic effects of Dopexamine Hydrochloride / Am J Cardiol, Agosto 11, 1988, 62(5): 53C-62C.
- 27.- JASKI, B.E. y Cols.: Inotropic, Vascular and Neuroendocrine Effects of Dopexamine Hydrochloride and Comparison with Dobutamine / Am J Cardiol, Agosto 11, 1988, 62(5): 63C-77C.
- 28.- POOLE-WILSON, P.: Current Therapeutic Principles in the Acute Management of Severe Congestive Heart Failure / Am J Cardiol, Agosto 11, 1988, 62(5): 4C-7C.