

# Hiperfunción glucocorticoidea y simpaticomimética en convalescientes alejados de infarto de miocardio

A. E. ARGÜELLES, U. POGGI, J. A. FERNANDEZ LUGEA, CECILIA HOFFMAN, H. MARTI

## RESUMEN

*Para conocer si existían alteraciones endocrinas en pacientes con infarto de miocardio se estudiaron 30 pacientes, convalescientes alejados de infarto de miocardio agudo.*

*Se realizaron los siguientes estudios en condiciones basales: 11-Hidroxi Corticoides plasmáticos y libres urinarios, secreción diaria de Cortisol y la excreción de dehidroepiandrosterona, adrenalina y nor-adrenalina.*

*Los Hidroxicorticoides plasmáticos y urinarios igual que las catecolaminas, resultaron significativamente más elevadas en los casos de infarto en estado crónico respecto a los sujetos normales, encontrándose lo opuesto para la dehidroepiandrosterona.*

*El promedio de la secreción diaria de Cortisol fue elevado pero no significativo.*

*Los sobrevivientes de infarto de miocardio mostraron una marcada respuesta de nor-adrenalina cuando se les estimuló con un estímulo "stressogeno".*

*Se puede demostrar con este estudio que en muchos de estos pacientes, aunque recuperados después de una larga convalecencia, existe una sobreactividad glucocorticoidea y adrenérgica, que puede llegar a ser miocardiotoxicia.*

## INTRODUCCION

El infarto de miocardio y las cardiopatías al parecer están en aumento progresivo en los países adelantados y es particularmente en hombres todavía jóvenes o de edad mediana en los que se registra la mayor mortalidad.

Es conocida la acción desfavorable de factores como la sobrealimentación, diabetes (afección que es cada vez más frecuente) y estados de tensión emocional (*stress*), a los que tiende a darse cada vez mayor importancia y cuya participación en el infarto y coronariopatías ha sido demostrada, entre otros, por Hatch y col. (1), Balasz y col. (2), Welch y col. (3), Russek (4), etcétera.

No conocemos en nuestro medio estudios de función córticoadrenal y adrenérgica en sobrevivientes de infarto de miocardio, razón por la cual se realizó la presente investigación.

Parte de la casuística de este tra-

bajo motivó un estudio actualmente en prensa en el extranjero (5).

## MATERIAL Y METODOS

### *Casuística*

Se estudió un grupo constituido por treinta pacientes del sexo masculino que habían padecido coronariopatías o infarto de miocardio dentro de un lapso no menor de tres meses y no mayor de tres años del episodio agudo. Sus edades estaban comprendidas entre los 40 y 69 años.

Su actividad profesional estaba reducida en un 50 por ciento.

El ejercicio se limitaba generalmente a moderadas caminatas.

Previo examen clínico, cardiológico, electrocardiográfico y neuroendocrino, fueron excluidas hepato, nefro y tiroideopatías que pudieran modificar los estudios.

A título comparativo se usaron testigos sanos de edades semejantes.

### *Pruebas funcionales*

#### a) *Stress sonoro:*

A doce de los pacientes con infarto de miocardio elegidos arbitrariamente, se los sometió a un *stress* auditivo para conocer sus respuestas adrenérgicas y córticoadrenales.

El estudio mencionado consistió en exponer a estas personas a un sonido puro de 2.000 ciclos/segundo y una intensidad de 90 db.

A los sujetos, en estado basal se les extraía una muestra de sangre para el estudio del colesterol y de los 11-Hidroxycorticoides plasmáticos previa supresión de medicamentos, prohibición de fumar, tomar alcohol, café o cualquier otra bebida estimulante.

A los 45 minutos del estímulo sonoro, se repetía la extracción de sangre y se controlaba la presión arterial.

#### b) *Producción diaria de Cortisol:*

En quince de estos pacientes se estudió el índice de producción dia-

ria de cortisol (*Cortisol Secretion Rate*), un tiempo después de haber efectuado los otros exámenes. Se utilizó 14-C-Cortisol (*The Radiochemical Centre Amersham*) 45 m Ci/mM administrado por vía bucal a las 8 hs en una dosis de 0,5 uC.

## METODOS BIOQUIMICOS

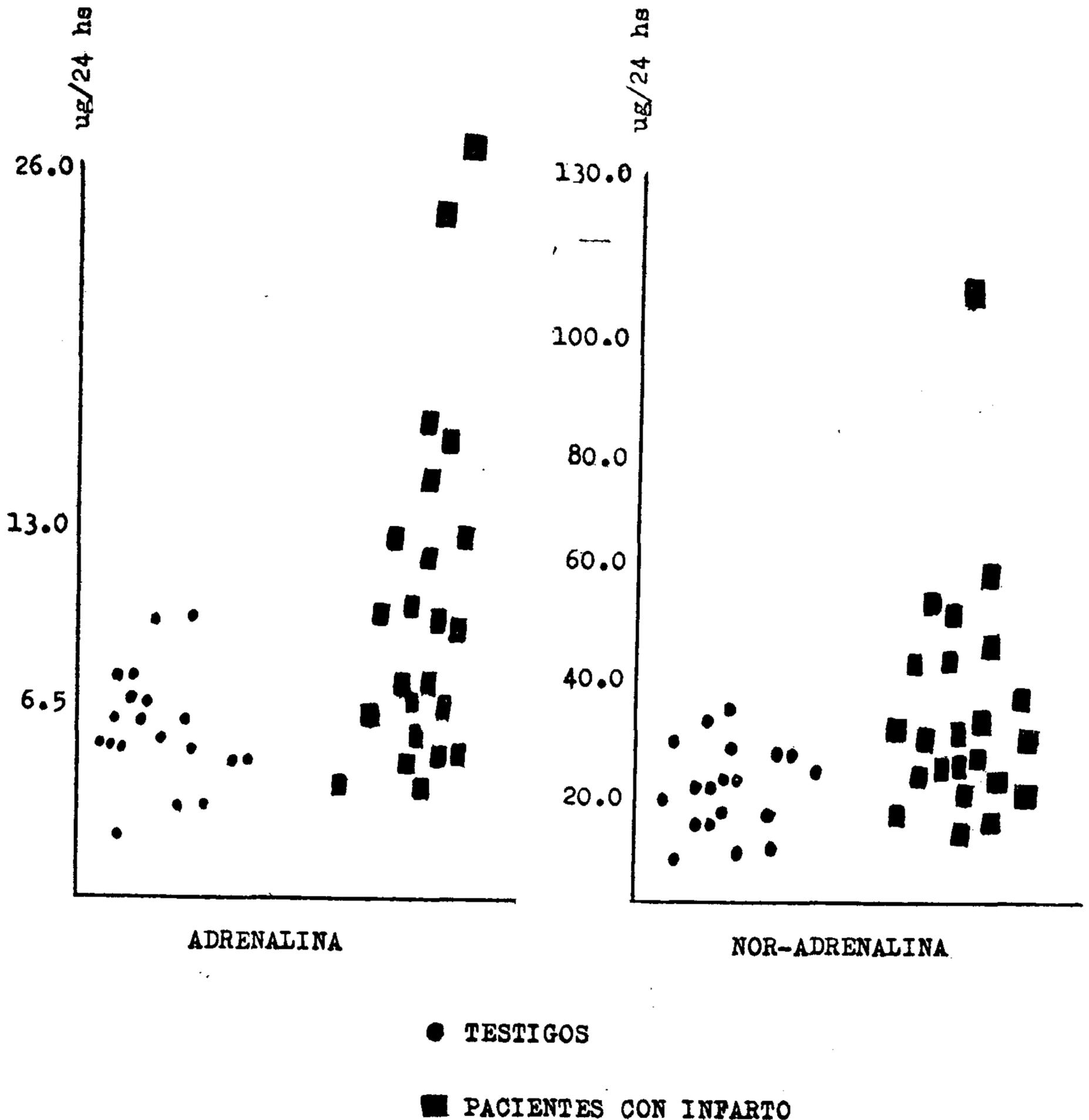
Los estudios bioquímicos en sangre y orina fueron realizados de acuerdo con los siguientes métodos:

- a) 11-OH Corticoides no conjugados plasmáticos, Mattingly (6);
- b) 11-OH Corticoides (cortisol) libres urinarios, Mattingly y col. (7);
- c) Dehidroepiandrosterona urinaria, Fotherby y col (8);
- d) Adrenalina y Nor-Adrenalina urinaria, Crout (9);
- e) Índice de secreción de Cortisol por el método de Cope y Black (10) con algunas modificaciones. Después de la administración de 0,5 uCi de Cortisol C<sup>14</sup> el paciente recoge orina durante 24 horas; una alícuota de 200 ml de esta orina se hidroliza con B glucocronidasa a 37°C y a pH 4,7. Después de la extracción con cloruro de metileno y cromatografía en sistema Benceno/Metanol: agua contra testigos de tetranidrocortisol y tetrahidrocortisona, la actividad específica de los metabolitos aislados se determina mediante la coloración con azul de Tetrazolium y lectura en contador líquido de centelleo.

## RESULTADOS

En los casos estudiados los valores de dehidroepiandrosterona urinaria fueron en general reducidos superando solamente tres individuos (Casos Nº 5, 6 y 22) la cifra de 1 mg/24 horas. El promedio fue de  $0,60 \pm 0,2$  mg/24 hs, lo que es estadísticamente significativo ( $P < 0,001$ ) en relación al promedio de los testigos ( $X: 1,3$  mg/24 hs  $\pm 0,6$ ).

EXCRECION DE CATECOLAMINAS EN SOBREVIVIENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO Y EN CONTROLES.



El promedio de los 11-Hidroxicorticoides plasmáticos fue de  $23,9 \pm 9,5$  ug/100 ml, mientras que en los testigos éste llegó solamente a  $17,6$  ug/100 ml  $\pm 3,4$ . Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $P = 0,01$ ). Es destacable mencionar las cifras de algunos casos (Nº 1, 10, 11, 17 y 18) que fueron de 30 o más microgramos por 100 ml.

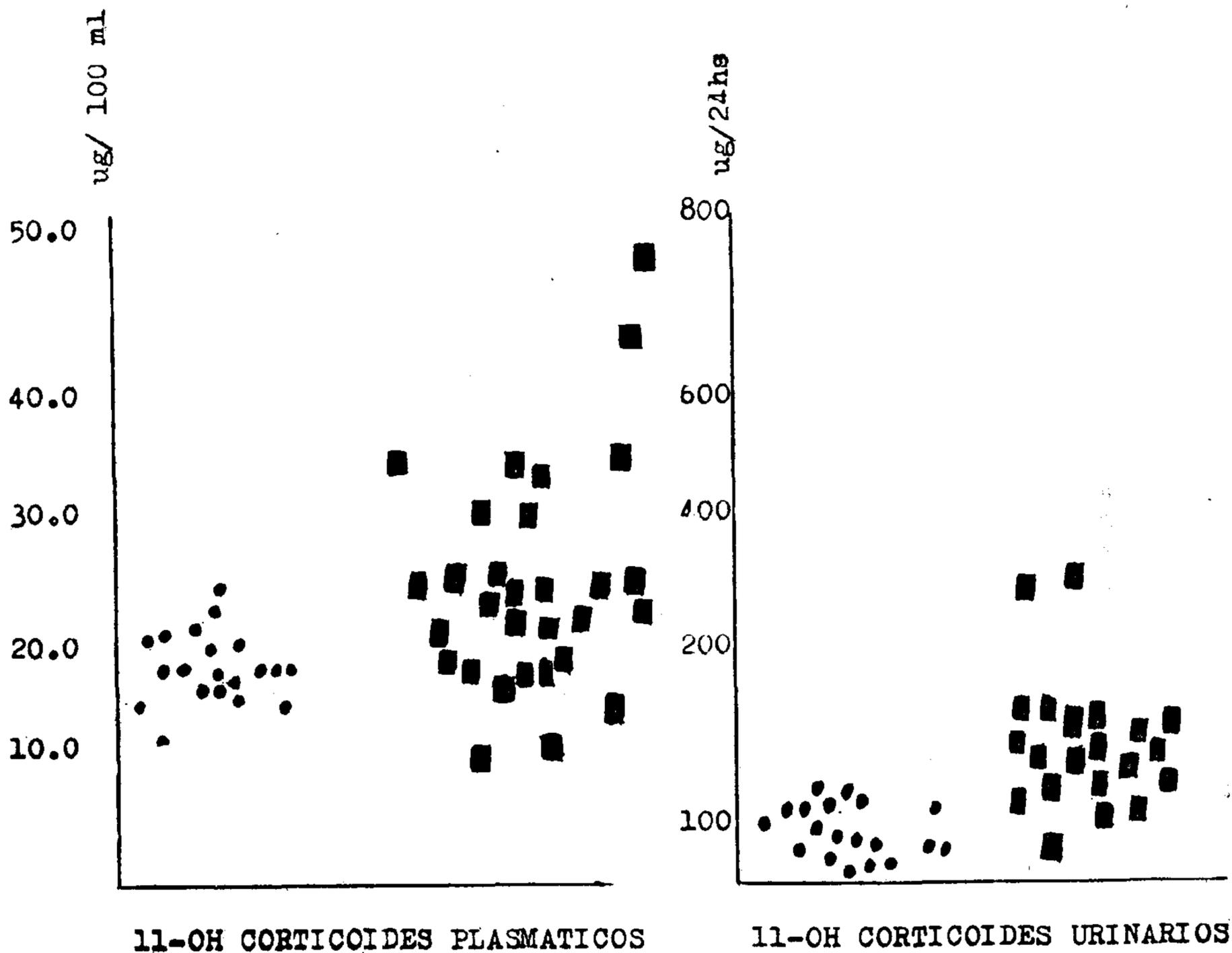
Los 11-Hidroxicorticoesteroides

urinarios estudiados en 22 casos fueron también significativamente elevados cuando se compararon con los normales ( $P < 0,001$ ).

El valor medio de los sobrevivientes de infarto fue de  $221$  ug/24 hs  $\pm 113$  y en los individuos normales de  $89,8$  ug/24 hs  $\pm 41$ .

El promedio de valores de la producción diaria de cortisol fue mayor

11-OH CORTICOIDES PLASMATICOS EN SOBREVIVIENTES DE  
INFARTO DE MIOCARDIO Y CONTROLES.



● TESTIGOS

■ PACIENTES CON INFARTO

que el de los individuos normales y resultó en un caso muy elevado.

El promedio fue de  $19,0 \pm 6,4$  mg/24 hs y en los testigos de  $15,6 \pm 3,5$  mg/24 hs. La diferencia no fue estadísticamente significativa P entre 0,20 y 0,10).

La adrenalina se mostro superior al nivel máximo normal en 8 individuos. El promedio superó ligeramente tam-

bién este límite (X:  $10,3 \pm 6,2$  ug/24 hs). Este valor en los individuos normales fue de  $5,40 \pm 2,6$  ug/24 hs, siendo la comparación estadísticamente significativa con un  $P = 0,001$ .

La nor-adrenalina reveló también una diferencia significativa entre estos pacientes y personas normales ( $P < 0,001$ ). El promedio de la nor-

TABLA 1

CORTISOL PLASMÁTICO Y URINARIO, SECRECIÓN DIARIA DE CORTISOL Y CATECOLAMINAS EN SOBREVIVIENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO

Nº	CASOS	Dehidroepiandrosterona mg/24hs	11-OH Corticoides (plasm) ug/24 hs	11-OH Corticoides (urinar.) ug/24 hs	Producc. diaria Cortisol mg/24 hs	Adrenalina ug/24hs	Nor-Adrenalina ug/24 hs
1	V.R	-	36.0	70	19.7	12.7	52.9
2	G.J	0.25	12.0	240	17.5	4.3	23.0
3	G.M	-	27.0	272	-	12.6	25.0
4	G.O	-	18.0	285	20.5	10.8	27.4
5	G.A'	1.2	22.0	168	-	5.1	32.2
6	L.C	2.0	23.0	269	19.0	10.5	27.6
7	P.H	0.2	24.0	480	30.0	9.8	19.5
8	O.A	0.9	18.0	530	15.1	10.4	21.6
9	D.E	0.22	21.0	185	15.9	6.2	46.4
10	G.A	0.02	30.0	210	17.0	16.7	60.4
11	G.M	0.3	34.0	260	-	15.0	30.2
12	M.C	0.3	24.0	98	19.0	7.2	16.2
13	F.P	0.7	20.0	260	21.8	6.5	28.2
14	T.B	0.8	10.0	180	-	4.1	42.0
15	M.T	0.2	20.0	150	-	6.9	52.8
16	T.B	-	23.0	-	-	25.0	46.4
17	M.L	0.03	30.0	189	18.0	12.0	12.6
18	M.R	0.5	32.0	243	19.8	5.0	18.3
19	M.G	0.9	15.0	153	18.0	3.1	27.6
20	G.R	0.7	18.0	120	17.2	-	-
21	R.C	0.2	15.0	104	-	14.4	23.1
22	M.H	1.5	18.5	180	16.9	27.1	-
23	Y.M	-	13.0	-	-	-	-
24	E.O	-	54.6	-	-	-	-
25	D.G	-	22.7	-	-	-	-
26	D.A	-	21.8	-	-	-	-
27	F.R	-	32.0	-	-	6	14.0
28	R.B	-	20.0	-	-	5.8	37.5
29	C.M	-	42.6	-	-	-	-
30	B.J	-	20.0	-	-	-	-
	X	0.6	23.9	221	19.0	10.3	34.4
	S.D	0.2	9.5	113	6.4	6.2	12.9

adrenalina fue de  $34,4 \pm 12,9$  ug/24 hs. y siete de los pacientes (Casos 1, 9, 10, 14, 15, 16 y 22) superaron los 40 microgramos en 24 horas.

Comparativamente los sujetos normales dieron un promedio de nor-adrenalina de  $21,5 \pm 7,4$  ug/24 horas.

En 15 pacientes se registraron los valores basales y *post stress* audiógeno de los 11-OH Corticoides plas-

máticos y de adrenalina y nor-adrenalina excretada en diuresis pre y post sonido de 3 horas. Las respuestas de catecolaminas urinarias de los infartados estudiados fueron significativas pero no así la de 11-Hidroxycorticoides plasmáticos. Los promedios fueron para el cortisol sanguíneo de  $23,5$  ug/100 ml D.S: 7 el basal, y de  $24,7$  ug/100 ml. D.S: 14 el post estímulo sonoro.

TABLA 2

MODIFICACIONES DE CORTISOL PLASMÁTICOS Y CATECOLAMINAS LUEGO DEL SONIDO EN PACIENTES CON INFARTO

N°	CASOS	11- Hidroxi corticoides plasmáticos ug/ 100ml		Adrenalina ug/h		Nor-Adrenalina ug/h	
		B	S	B	S	B	S
1	P.H	24	7.6	0.36	0.53	1.3	1.2
2	F.P	32	31	0.46	0.68	0.86	1.11
3	O.A	18	22	0.43	0.54	0.9	2.53
4	V.R	36	44	0.39	0.42	1.27	2.29
5	D.E	21	60	0.5	0.59	1.6	2.42
6	M.O	24	--	0.14	0.18	0.88	1.79
7	G.O	18	15.5	0.45	0.78	1.12	1.42
8	G.M	34	22	0.41	0.67	1.24	2.01
9	G.J	12	--	0.33	0.73	0.82	1.4
10	G.A	29	22	0.43	0.74	1.5	1.8
11	L.C	19	19	0.41	0.46	1.08	4.16
12	G.E	--	18.4	0.68	0.34	2.20	5.03
13	B.J	20	27	0.30	0.2	3.4	5.2
14	N.D	--	19.5	0.48	4.18	2.7	15.6
15	B.R	19	11	--	--	--	--
	X	23.5	24.7	0.4	0.8	1.4	3.4
	S.D	7	14	0.1	0.2	0.5	3.0
	P	--	--	> 0.001		> 0.001	
	%			+ 34 %		+ 83%	

La adrenalina urinaria basal fue de 0,4 ug/h D.S.: 0,1 y de 0,8 ug/h D.S: 0,2 en la diuresis *post stress* audiógeno ( $P > 0,001$ ). El promedio de nor-adrenalina urinaria fue en estado basal de 1,4 ug/h D.S: 0,5 y de 3,4 ug/h D.S: 3,0 en las 3 hs de diuresis *post estímulo* ( $P > 0,001$ ). Estos incrementos por acción del sonido fueron del orden de + 34 y + 83 por cien, respectivamente para adrenalina y nor-adrenalina. Estos valores se registran en la tabla 2.

CONSIDERACIONES

En este estudio en primer lugar se destacan evidencias de que muchos sobrevivientes de infarto miocárdico

presentan en forma continua o intermitente una hiperfunción corticoadrenal demostrada por elevados valores de cortisol plasmático y cortisol libre urinario. Bailey y col. (11) relataron una hiperactividad de la corteza adrenal en el infarto agudo y refieren que pueden evidenciarse concentraciones elevadas de cortisol plasmático, algunas semejantes a las de enfermos con síndrome de Cushing. Existió una discrepancia entre el aumento marcado de la excreción de cortisol libre urinario, que fue altamente significativo, y el índice de producción diaria de Cortisol.

Se sabe que apenas el Cortisol es segregado, una globulina, la "Transcortina" se combina con él en más

del 80 por ciento, quedando el pequeño porcentaje restante como hormona biológicamente activa, la que es depurada por el riñón y aparece en la orina como Cortisol urinario libre o no conjugado. En situaciones de *stress*, la proporción de Cortisol inactivado por combinación con la globulina se reduce notablemente, hasta sólo el 20 por ciento de acuerdo con Knigge y col (12) y Raab (13). Esto explica que la mayor parte de éste sea activo y se establezca una hiperactividad glucocorticoidea en el sujeto "stressado".

Los 11-Hidroxycorticoides plasmáticos equivalentes al cortisol no conjugado estuvieron muy aumentados en nuestros pacientes lo que concuerda con lo comentado. Esto ocurrió en forma significativa con un grupo de 22 infartados que motivaron un estudio anterior (5) como en la agrupación incrementada a 30 casos que analizamos acá. La Dehidro-iso androsterona urinaria no acompañó a la hiperconcentración del cortisol sino que por el contrario estuvo disminuido, hecho que concuerda con la acción reductora de los lípidos de la androsterona y la presencia de hiperlipidemias cuando este andrógeno está disminuido. Seyle (14) describió la sensibilización del miocardio por el cortisol que lo hacía más sensible al efecto necrotizante de las catecolaminas. Otros autores como Raab y Bajusz (13), Nahas y col. (15), Rona y col (16) se han asociado a este concepto.

La epinefrina y la nor-epinefrina presentaron promedios de excreción basal en nivel máximo normal o supranormal y respondieron a la estimulación sonora en forma mucho más marcada que los testigos. Los valores basales mostraron promedios significativamente aumentados. No existió la normalización en las concentraciones de estas aminas informada por Wallace (17) después de transcurridos 10 días del post infarto agudo.

De acuerdo con nuestras observaciones parecería que persiste una

hipersecreción de epinefrina y nor-epinefrina en los sobrevivientes alejados de infarto de miocardio aun cuando están totalmente alejados de las condiciones del infarto agudo. Friedman y col. (18), en hombres sin coronariopatías evidenciables, con cargas de gran responsabilidad y características psíquicas semejantes a las de pacientes infartados que ellos habían estudiado (sentido de urgencia e impaciencia), comprobaron un aumento de excreción de norepinefrina, lo que concuerda con nuestras observaciones.

La importancia práctica de la demostración de una hipersecreción de catecolaminas en sobrevivientes de cardiointarto radica en que adquirirían gran importancia todas las formas de contrarrestar la acción nociva sobre el miocardio de estas aminas, tales como la psicoterapia, las drogas tranquilizantes y el uso profiláctico de drogas antiadrenérgicas.

Se sabe además que la persistente hipersecreción de catecolaminas lesiona las arterias no sólo en su capa media sino también produciendo engrosamiento y otros cambios en la íntima.

El demostrado incremento de las catecolaminas por el *stress* audiógeno puede movilizar ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y contribuir a la formación de triaciléridos y colesterol que integran las lipoproteínas.

La elevación crónica de los lípidos sanguíneos, sumada a los efectos cardiotónicos de la adrenalina y nor-adrenalina, puede contribuir en la producción de cambios degenerativos según Levi (19). La ampliación de la casuística en el presente trabajo de investigación confirma lo que informáramos con un menor número de estudios en una publicación anterior (5) en el sentido de que los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, aun después de su convalecencia y reanudación de tareas laborales, mantienen una actividad neuroendocrina con hiperactividad córtico-adrenal y adrenérgica que

traduce estados de *stress* de características crónicas. Esta condición puede actuar desfavorablemente sobre la marcada dislipidemia que sin duda es factor preponderante en las coronariopatías.

#### SUMMARY

*In order to find correlations between the endocrine system and myocardial infarction, a group of thirty patients convalescing after acute myocardial infarct were studied.*

*The following hormonal studies were performed with the patients in basal conditions: Plasma 11-Hydroxycorticoids, cortisol Secretion Rate, Dehydroepiandrosterone, Adrenaline and Noradrenaline excretion.*

*The 11-Hydroxycorticoids in plasma and urine as well as catecholamines was significantly elevated. The opposite was found for urinary Dehydroepiandrosterone.*

*The mean Cortisol Secretion Rate was also elevated, but this elevation was not significant.*

*The survivors of myocardial infarction showed a marked response of noradrenaline to induced experimental stress. This study shows that in many of these patients, even recovered after a long convalescence, may secrete increased amounts of glucocorticoids and catecholamines, of possible cardiotoxic effects.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Hatch A.; Balasz, T. and Wiberg, G.: *Science*, 142: 507, 1963.
2. Balasz, T.; Murphy, J. and Grice, H.;

- Pharma. *Pharmacol*, 14: 750, 1962.
3. Welch, B. L. and Welch, A.; *Pharmacol. Exptl. Therap.*, 151: 331, 1963.
4. Russek, H. L., *Am. J. Med. Sci.*, 24: 716, 1962.
5. Argüelles, A. E.; Hoffman, C.; Chekherdian, M.; Cervetto, A.: *Journal of Steroid Biochemistry*, en prensa.
6. Mattingly, D.; *J. Clin. Pathol.*, 15: 374, 1962.
7. Mattingly, D.; Donnis, M.; Pearson, V. and Cope, C.; *Lancet II*: 1046, 1964.
8. Fotherby, K.; *Biochem. J.*, 73: 339, 1959.
9. Crout, R.: "Métodos Seleccionados de Análisis Clínicos". Vol. III, p. 84, Ed. Aguilar, 1962.
10. Cope, C. and Back, A., *Clin. Sci.*, 17: 147, 1958.
11. Bailey, R.; Abernethy, M. and Beaven, M., *Lancet I*: 970, 1967.
12. Knigge, K. and Noar, R., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 113: 623, 1963.
13. Raab, W. and Bajusz, E., *Circulation*, 32 (II): 174, 1965.
14. Seyle, H.: "The Pluricausal Cardiopathies". Springfield Ill. Ch. Tomas, 1961.
15. Nahas, G., Brunson J., King, W. and Cavert, H., *Am. J. Pathol*, 34: 717, 1958.
16. Rona, G.; Kahn, D. and Chappol, C., *Rev. Canada Biol.*, 22: 241, 1963.
17. Wallace, A.G.: "Acute Myocardial Infarction". Ed. D. G. Julián and F. Oliver Edinburgh, 1969.
18. Friedman, M.; St. George, S.; Byers, S. and Roseman, R. *J. Clin. Invest.*, 39: 758, 1960.
19. Levi, L.: "Endocrinology and Human Behaviour". Ed. Michel Oxford University Press, 12: 1, 1969.