

Niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, variaciones fisiológicas e influencia de drogas y hormonas en pacientes con enfermedades cardiovasculares

Dres. MARIA DEL PILAR P. de NEUMAN, SAUL TALMASKY, LUISA P. de LIPPENHOLTZ, PASCUAL LITVAK BRUNO y JOSE NEUMAN

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En un grupo de 99 pacientes se compararon los resultados obtenidos en la determinación de los niveles de A.G.L. plasmáticos en relación con diversas condiciones fisiológicas, drogas y hormonas.

Esta evaluación tuvo por objeto la interpretación de las variaciones de los niveles plasmáticos de A.G.L. en pacientes con I.A.M.

Del estudio realizado se desprende que los niveles de A.G.L. plasmáticos se codificaron especialmente por efectos del ayuno, la diabetes, la ingestión de alimentos y la administración de Heparina, eatocolaminas, beta bloqueantes adrenérgicos y dextrosa.

Es de fundamental importancia la consideración de estos factores cuando se analizan las variaciones de la concentración plasmática de A.G.L. en el Infarto Agudo de Miocardio y sus complicaciones.

INTRODUCCION

Distintos autores se han ocupado últimamente de estudiar las variaciones de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (A.G.L.) en el infarto agudo de miocardio (I.A.M.) (1, 2, 3). Oliver (4), Gupta (2) y Reiman (5), han hallado inclusive, una correlación entre los valores determinados de A.G.L. plasmáticos y la incidencia de graves complicaciones en el I.A.M., hecho que no fue corroborado por otros investigadores (3).

Por otra parte, desde los fundamentales trabajos efectuados por Dole en 1956 (6), son múltiples los aportes realizados en relación con el metabolismo de los A.G.L. plasmáticos y sus modificaciones fisiopatológicas (7, 8).

El objeto de este trabajo es efectuar una evaluación de los factores metabó-

licos y farmacológicos que pueden influir sobre los niveles de A.G.L. plasmáticos, para contribuir a la correcta interpretación de los variaciones de dichos niveles que se encuentran en pacientes con I.A.M.

PACIENTES Y METODOS

En un total de 99 pacientes se efectuó la determinación de la concentración plasmática de A.G.L. según el método de Duncombe modificado (9, 22). La sangre fue obtenida en todos los casos por punción venosa. La determinación de A.G.L. plasmáticos se efectuó de inmediato, previa centrifugación y separación del plasma. Excepcionalmente la determinación de A.G.L. se efectuó a las 24 horas de extraída la muestra de sangre, manteniendo en congelación el plasma separado.

El total de pacientes estudiados fue clasificado en los siguientes grupos:

Grupo 1: Control. 17 pacientes (10 hombres y 7 mujeres), cuyas edades oscilaban entre 22 y 65 años (promedio 48 años). No padecían afección cardiovascular, diabetes, ni proceso clínico importante. Se efectuó en estos pacientes la determinación de los niveles plasmáticos de A.G.L. en ayunas.

Grupo 2: Se estudió el efecto del ayuno y la alimentación rica en hidratos de carbono. Cinco pacientes (3 hombres y 2 mujeres), con una edad promedio de 58 años, límites 48-70 años, internados en la Sala de Cardiología. Dos de estos pacientes presentaban un infarto de miocardio reciente de doce días de evolución, cuatro se hallaban afectados de cardiopatía hipertensiva, uno padecía

TABLA 1 — NIVELES DE ACIDOS GRASOS LIBRES PLASMATICOS EN 5 PACIENTES EN AYUNAS Y 2 HORAS DESPUES DE UNA INGESTA RICA EN HIDRATOS DE CARBONO

| Paciente Nº | Sexo | Edad en años | Diagnóstico | Niveles de ácidos grasos libres plasmáticos (µEq/l) | |
|-------------|------|--------------|--------------------------------------|---|----------------------------|
| | | | | ayunas | 2 horas después de ingesta |
| 1 | F | 50 | Cardiopatía hipertensiva | 588 ± 60 * | 346 ± 15 |
| 2 | F | 70 | Cardiopatía hipertensiva y coronaria | 500 | 350 |
| 3 | M | 61 | Infarto agudo de miocardio | 1.000 | 530 |
| 4 | M | 60 | Enfisema pulmonar | 400 | 250 |
| 5b | M | 48 | Cardiopatía hipertensiva | 440 | 320 |
| | | | | 600 | 280 |

* Promedio ± Error Standard

enfisema pulmonar y otro presentaba una fibrilación auricular. Se efectuó en estos pacientes la determinación de los niveles de A.G.L. plasmáticos antes de ingerir un desayuno rico en hidratos de carbono y 2 horas después.

Grupo 3: Se analizó el efecto de la diabetes. 40 pacientes (31 hombres y 9 mujeres) cuyas edades oscilaban entre 33 y 86 años (promedio 63 años), a ninguno de los cuales se le administró Heparina, internados en el Servicio de Unidad Coronaria con el diagnóstico de I.A.M. evidenciado por el cuadro clínico, el electrocardiograma y los niveles elevados de transaminasa glutámico exalacética. Se comparó en este grupo el promedio de la concentración plasmática de A.G.L. obtenido en los doce pacientes diabéticos con el nivel promedio de A.G.L. plasmáticos determinado en los 28 enfermos normoglucémicos.

Grupo 4: Se evaluó la acción de la heparina. 50 pacientes (40 hombres y 10 mujeres), no diabéticos, con una edad promedio de 61 años (límites 33 89 años), internados en la Unidad para Cuidado Intensivo. El diagnóstico en 35 de estos enfermos fue de I.A.M. Los 15 pacientes restantes presentaban diversas emergencias clínicas quirúrgicas constituidas por: edema agudo pulmonar (2 casos), taquicardia paroxística (3 casos), bloqueo aurículo ventricular con síndrome de Stocke Adams (2 casos), accidente vascular cerebral (2 casos), neumopatía

aguda (2 casos), hemorragia digestiva (1 caso), paro respiratorio post-operatorio (1 caso), insuficiencia respiratoria (1 caso). A 10 pacientes de este grupo, 7 con

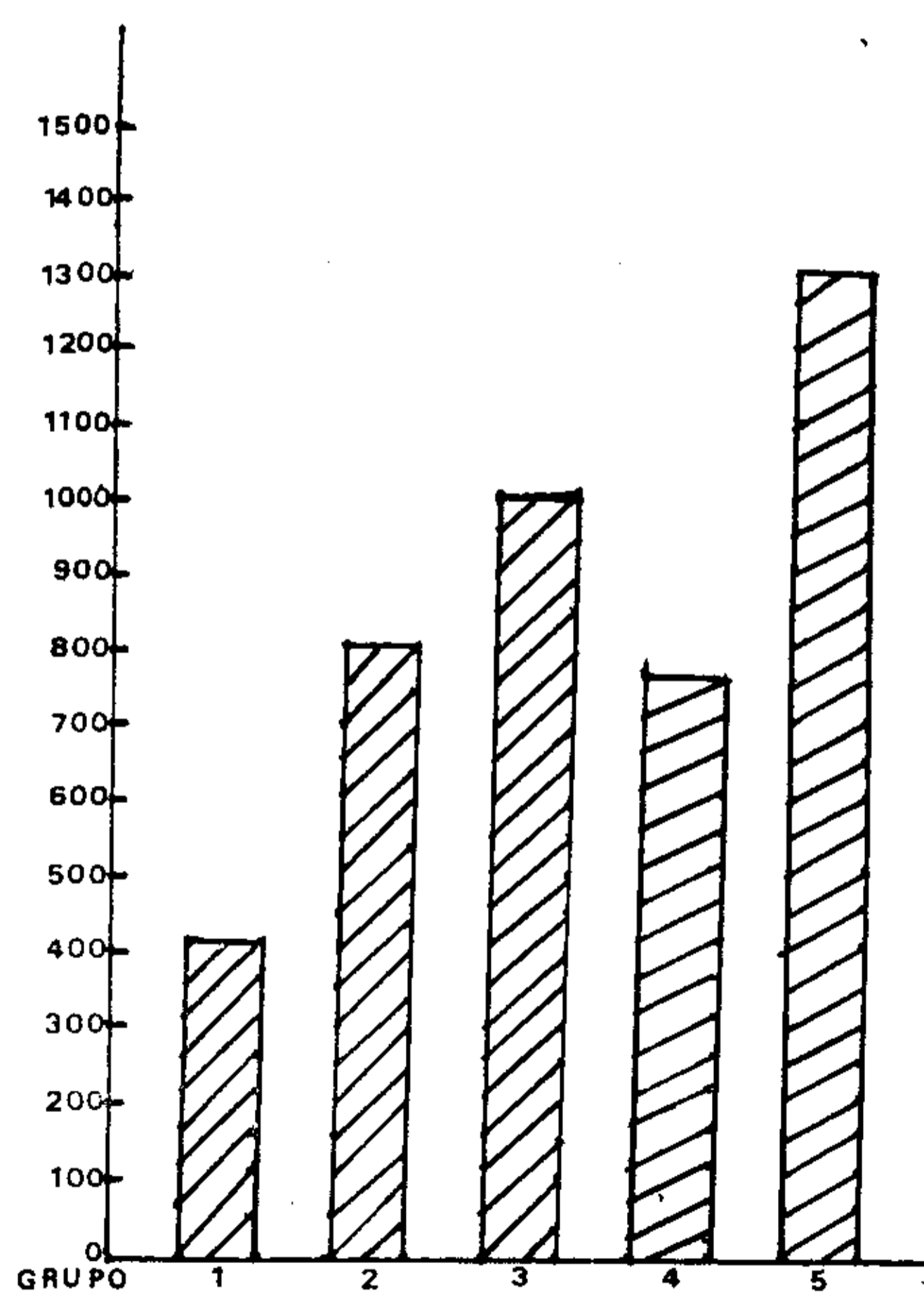


Fig. 1. — Influencia de la diabetes y la heparina sobre los niveles de ácidos grasos libres plasmáticos. 1: Controles normales (17 pacientes). 2: Inf. ag. de miocardio - Normoglucémicos - Sin heparina (28 pacientes). 3: Inf. ag. de miocardio - Diabéticos - Sin heparina (12 pacientes). 4: Inf. ag. de miocardio (28 pacientes) - Normoglucémicos - Sin heparina (40 pacientes) - Emerg. clínicas (12 pacientes). 5: Inf. ag. de miocardio (7 pacientes) - Normoglucémicos - con heparina (10 pacientes) - Emerg. clínicas (3 pacientes).

TABLA 2 — INFLUENCIA DE LA DIABETES Y HEPARINA SOBRE LOS NIVELES DE ACIDOS GRASOS LIBRES PLASMATICOS EN DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES

| Nº de casos | Diagnóstico | Diabetes | Administración de heparina | Niveles de A.G.L. plasmáticos (µEq/l) |
|-------------|---------------------------------------|----------|----------------------------|---------------------------------------|
| 17 | Controles | No | No | 410 ± 20 * |
| 28 | Infarto agudo de | No | No | 810 ± 50 |
| 12 | Infarto agudo de miocardio | Sí | No | 980 ± 80 |
| 40 | I.A.M.: 28 casos Em. Cl.: 12 casos | No | No | 760 ± 60 |
| 10 | I.A.M.: 7 casos Em. Cl.: 3 casos | No | Sí | 1.280 ± 320 |

* Promedio ± Error Standard
I.A.M.: Infarto agudo de miocardio
Em. Cl.: Emergencias clínicas

I.A.M. y 3 con diversas emergencias clínicas (taquicardia paroxística, accidente vascular cerebral, y hemorragia digestiva), se les administró desde el momento de su internación heparina por infusión venosa continua a la dosis de 25 mg por día. Dosis administrada de rutina en pacientes con canalización venosa, efectuando la determinación seriada de los niveles de A.G.L. plasmáticos en ayunas. Los resultados obtenidos fueron comparados con la concentración plasmática de A.G.L. en ayunas determinada en los 40 pacientes de este grupo que no recibieron heparina.

Grupo 5: Se estudió el efecto de las catecolaminas y la administración de dextrosa. A 3 pacientes de este grupo (de sexo masculino) con edades entre 37 y 41 años, sin afección cardiovascular se les administró Lévo Nor Epinefrina base por infusión venosa continua a la dosis de 10 a 15 ug. por minuto durante 120 minutos efectuando durante ese espacio de tiempo, la determinación de la glucemia y de los niveles plasmáticos de A.G.L. a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. En dos enfermos la infusión se hizo por dilución de la nor adrenalina en solución isotónica de cloruro de sodio. En el otro paciente la nor adrenalina se diluyó en solución dextrosada al 10 % con el objeto de comprobar si la administración simultánea de dextrosa influía sobre los niveles plasmáticos de A.G.L. La velocidad del goteo fue de 40 a 60 cc por hora tomando como base para su regulación diversos parámetros clínicos en el paciente (pulso, presión arterial, temperatura cutánea).

Por otra parte a dos pacientes internados en la Sala de Cardiología con infarto reciente de miocardio de 15 días de evolución (de sexo masculino, de 61 y 66 años de edad, respectivamente, se les administró 60 cc de solución dextrosada al 25 % por vía endovenosa, efectuando la determinación de los niveles de A.G.L. plasmáticos a los 0, 30, 60 y 120 minutos.

Grupo 6: Se analizó la acción de los betabloqueantes adrenérgicos. Seis pa-

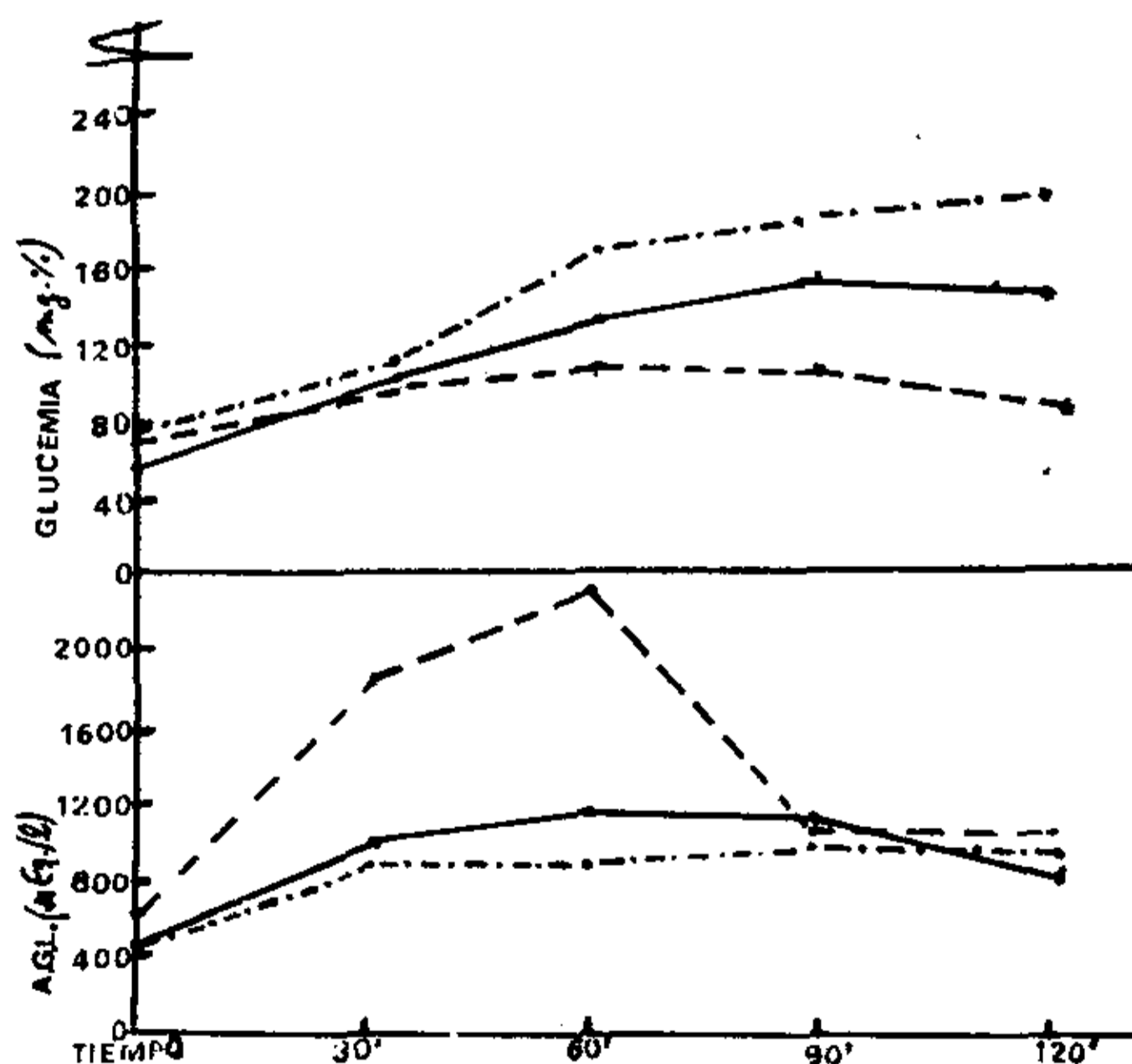


Fig. 2. — Niveles de ácidos grasos libres plasmáticos y glucemia durante la administración de Nor Adrenalina (explicación en el texto).

cientes (mujeres), cuyas edades oscilaban entre 50 y 78 años (promedio 66 años), internadas en la Sala de Cardiología. Todas presentaban cardiopatía hipertensiva, dos eran diabéticas y tres de ellas padecían de insuficiencia coronaria. Se

les administró a estas pacientes 80 a 120 mg por día de Propranolol por vía oral durante tres días, efectuando durante ese lapso la determinación diaria de los niveles plasmáticos de A.G.L. en ayunas.

RESULTADOS

Efecto del ayuno y de una comida precedente: En la tabla 1 se pueden apreciar los niveles plasmáticos de A.G.L. en cinco pacientes antes de ingerir un desayuno rico en hidratos de carbono y dos horas después. La concentración plasmática de A.G.L. en ayunas era de $588 \mu\text{Eq/l} \pm 60$, descendiendo a $346 \mu\text{Eq/l} \pm 15$ en el período post-prandial. La comparación de estos resultados evidencia que el descenso fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$).

Acción de la diabetes: Se observa en la tabla 2 y figura 1 que los niveles de A.G.L. plasmáticos en doce pacientes diabéticos afectados de I. A. M. fue de $980 \mu\text{Eq/l} \pm 80$, en tanto que en 28 enfermos normoglucémicos con I.A.M. la concentración plasmática de A.G.L. fue de $810 \mu\text{Eq/l} \pm 50$. La comparación de estos resultados evidencia que las diferencias no son estadísticamente significativas ($p < 0,1$).

Acción de la heparina: La concentración de A.G.L. determinada en los 10 pacientes a los que se administró heparina fue de $1.280 \mu\text{Eq/l} \pm 320$ (tabla 2 y

figura 1). Por otra parte la concentración plasmática de A.G.L. en el grupo control fue de $410 \mu\text{Eq/l} \pm 20$ y en los 40 pacientes que no recibieron heparina los niveles plasmáticos de A.G.L. plasmáticos fueron de $760 \mu\text{Eq/l} \pm 60$. El aumento de la concentración plasmática de A.G.L. obtenido en el grupo de pacientes que recibió heparina no fue de significación estadística ($p < 0,1$), comparado con el grupo de similar patología al que no se administró dicha droga.

Efecto de las catecolaminas y la dextrosa: La administración de nor adrenalina produjo en los tres pacientes estudiados una elevación significativa de la glucemia y de los niveles plasmáticos de A.G.L. (figura 2). La máxima concentración plasmática de A.G.L. alcanzada en el paciente que recibió simultáneamente dextrosa fue de $1.050 \mu\text{Eq/l}$, en tanto que en los otros dos pacientes los niveles de A.G.L. plasmáticos alcanzados fueron de $2.250 \mu\text{Eq/l}$ y $1.178 \mu\text{Eq/l}$ respectivamente. Se desprende también de la observación de la figura 2, que cuanto más altas fueron las cifras de glucemia alcanzadas menores eran los niveles de A.G.L. plasmáticos obtenidos. Por otra parte en los dos pacientes en que se administró 60 cc de dextrosa al 25 % por vía endovenosa se produjo un descenso de la concentración plasmática de A.G.L. de $500 \mu\text{Eq/l}$ y $430 \mu\text{Eq/l}$ a 300 y $320 \mu\text{Eq/l}$ respectivamente (figura 3).

Acción de los beta bloqueantes adrenérgicos: La administración de Propra-

TABLA 3 — VARIACIONES DE LOS NIVELES DE ACIDOS GRASOS LIBRES PLASMATICOS EN 6 PACIENTES POR LA ADMINISTRACION DE PROPRANOLOL

| Paciente | Sexo | Edad | Diagnóstico | Niveles de ácidos grasos libres plasmáticos ($\mu\text{Eq/l}$) | | | |
|-----------|------|------|-----------------------|--|--|--------|----------|
| | | | | Control | Con propranolol (80 a 120 mg. diarios) | | |
| | | | | día cero | 1er. día | 2º día | 3er. día |
| 1 | F | 74 | Diabetes - C. H. | 1.000 | 650 | 480 | 480 |
| 2 | F | 78 | C. H. y C. | 600 | 580 | 420 | 280 |
| 3 | F | 63 | Diabetes - C. H. y C. | 550 | 430 | 260 | 430 |
| 4 | F | 62 | C. H. y C. | 1.100 | 750 | 600 | 600 |
| 5 | F | 50 | C. H. y C. | 1.100 | 650 | 650 | 600 |
| 6 | F | 72 | C. H. | 610 | 500 | 500 | 400 |
| Promedios | | | | $826 \pm 104 *$ | 445 ± 60 | | |

* Promedio \pm Error Standard

C. H.: Cardiopatía hipertensiva

C. H. y C.: Cardiopatía hipertensiva y coronaria

nolol por vía oral produjo un descenso significativo ($p < 0,05$) de los niveles plasmáticos de A.G.L. (tabla 3). El promedio de la concentración plasmática de A.G.L. era de $826 \mu\text{Eq/l} \pm 104$ antes de administrar beta bloqueantes adrenérgicos descendiendo a $445 \mu\text{Eq/l} \pm 60$ durante los días sucesivos en que se administró Propranolol.

DISCUSION

A través de los resultados obtenidos se puede apreciar la multiplicidad de factores capaces de modificar los niveles plasmáticos de A.G.L. mediante diversos mecanismos (6), tanto en individuos normales como en aquellos afectados de procesos cardiovasculares o de otra índole.

Distintas condiciones fisiológicas, tales como el ayuno y la ingestión de ali-

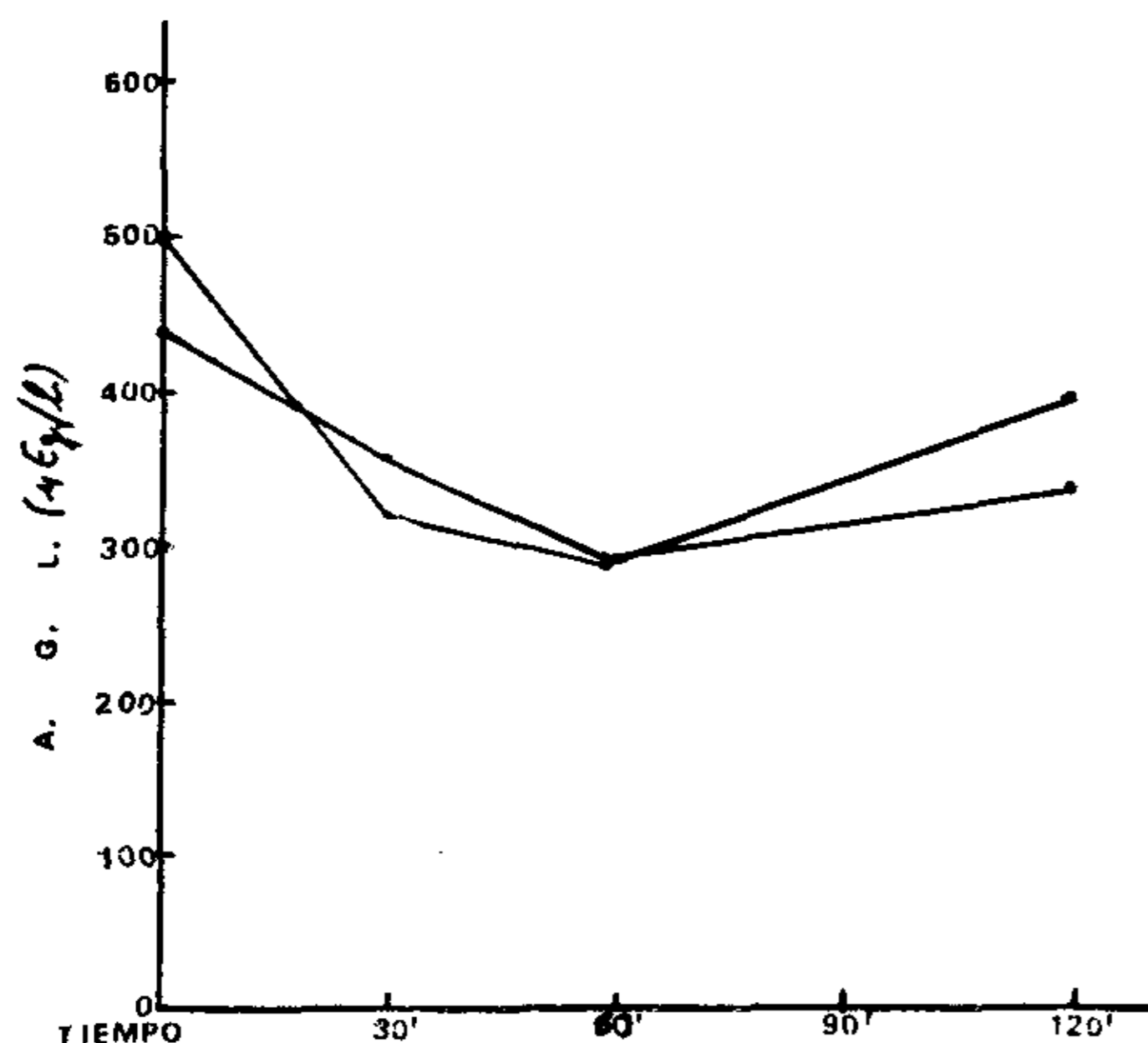


Fig. 3. — Niveles de ácidos grasos libres plasmáticos en 2 pacientes luego de la administración de 60 cc. de Dextrosa al 25 %.

mentos evidenciaron su influencia sobre los niveles plasmáticos de A.G.L. (1, 6), hecho que es necesario considerar ya que pacientes con emergencias agudas, se someten generalmente a una estricta restricción dietética, sea por propia iniciativa, o bien por indicación médica.

La heparina, por su acción activadora de la lipasa lipoproteica, con la consiguiente hidrólisis intravascular de triglicéridos (10, 11), produjo en aquellos pacientes en que fue administrada un aumento de la concentración plasmática de A.G.L., que sin embargo, no fue estadísticamente significativa. No obstante, es de importancia tener presente la acción

heparínica, ya que es común en enfermos con canalización venosa la administración de heparina por infusión continua.

La actividad insulínica plasmática, cuya disminución se ha comprobado en el I.A.M. (12), sería responsable de la modificación de los niveles plasmáticos de A.G.L. en ciertas condiciones metabólicas (13). Es así como nosotros hemos comprobado un aumento de los niveles plasmáticos de A.G.L. en pacientes diabéticos, en tanto que la administración de dextrosa a un grupo de enfermos permitió corroborar lo señalado por otros autores (2, 14), registrándose un descenso de la concentración plasmática de A.G.L. Ello se debería a que la mayor utilización de dextrosa por los tejidos reduce la liberación de A.G.L. desde el tejido adiposo debido a un aumento en la reesterificación de los A.G.L. por los alfa glicerosfosfatos formados a partir de la glucosa fijada (7).

La administración de catecolaminas produjo un aumento de la concentración plasmática de A.G.L. (15), que no pudo ser completamente inhibido por la administración de dextrosa. Ello se explica por el mecanismo de acción de las catecolaminas, que por un lado activa la formación del A.M.P. cíclico del tejido adiposo con liberación de A.G.L. (16), y por otro reducen la respuesta insulínica a la hiperglucemia (17, 18). Resultó asimismo interesante la observación de que en los pacientes que recibieron catecolaminas la elevación de los niveles plasmáticos de A.G.L. fue mayor cuando la respuesta hiperglucémica a la administración de nor epinefrina fue menos manifiesta.

La demostrada acción lipolítica de las catecolaminas (19) podría ser impedida por las drogas beta bloqueantes adrenérgicas, ya que al bloquearse la acción de las catecolaminas circulantes sobre los receptores beta se produciría una depresión de la lipólisis con el consiguiente descenso del nivel plasmático de A.G.L. Este efecto pudo ser conseguido en cinco pacientes en los que la administración de Propranolol por vía oral disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de A.G.L. Trabajos realizados por otros autores evidenciaron que la administración de Propranolol por vía endovenosa produjo un descenso del nivel plasmático de A.G.L. en animales de ex-

perimentación (20), pero no en seres humanos (21), lo que podría estar en relación con la dosis administrada.

SUMMARY

Plasma Free Fatty Acids (FFA) were evaluated in a group of 99 subjects (patients with cardiovascular diseases and control groups) in relation with several physiological conditions drugs and hormones. This evaluation was specially realized to compare different conditions in acute myocardial infarction.

Fasting, diabetes, catecholamines and heparin elevated free fatty acids plasma levels. On the contrary, these levels were diminished with dextrose infusions, food and beta blocking agents.

The influence that many factors produce elevating and diminishing plasma FFA levels must be considered when these determinations are analyzed in acute myocardial infarction and its complications.

Trabajo realizado en el Servicio de Cardiología del Hospital Israelita de Buenos Aires, Jefe Dr. José Neuman.

BIBLIOGRAFIA

1. Kurien, V. A. y Oliver, M. F.: Lancet, 2: 122, 1966.
2. Gupta, D. K.; Jewitt, D. E.; Young, R.; Hartog, M. y Opie, L. H.: Lancet, 2: 1210, 1969.
3. Rutenberg, H. L.; Pamintuan, J. C. y Seloff, L. A.: Lancet, 2: 559, 1969.
4. Oliver, M. F.; Kurien, V. A. y Greenwood, T. W.: Lancet, 1: 710, 1968.
5. Reiman, R. y Schwandt, P.: Dtsch. Med. Wschr., 96: 3,93 (1971).
6. Dole, V. P.: J. Clin. Invest., 35: 150, 1956.
7. Steinberg, D.: In the control of lipid metabolism (edited by J. K. Grant), p. 111, New York, 1963.
8. Spector, A. A.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 149: 768, 1968.
9. Duncombe, G. W.: Clin. Chim., Acta 9, 122 (1964).
10. Shore, B. y Shore, V.: Amer. J. Physiol., 201: 915, 1961.
11. Korn, E. D.: J. Biol. Chem., 215: 1, 1965.
12. Allison, S. P.; Chamberlain, M. J. y Pamela Hinton: British Medical Journal, 4: 776, 1969.
13. Masor, E. J.: Physiological Chemistry of lipids in mammals, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, pág. 219, 1968.
14. Dykes, J. R.; Saxton, C. y Taylor, S. H.: British Medical Journal, 1, 490, 1969.
15. Eggastein, M.; Knodel, W.; Kramer, H. y Beatzner, P.: Klin. Wschr., 45: 943, 1967.
16. Sutherland, E. W.; Ye, I. y Butcher, R. W.: Recent. Progr. Hormone. Res., 21: 623, 1965.
17. Porte D. Jun.; Graber, A. L.; Kuzuya, T. y Williams, R. H.: J. Clin. Invest., 45: 228, 1966.
18. Miller, R. E. y Soldner, J. S.: Diabetología, 5: 179, 1969.
19. Gordon, R. S. y Cherkas, A. J.: Clin. Invest., 35: 206, 1956.
20. Grassi, O. y Lew, M. N. F. de: Cingolani E. Medicina, 6: 321, nov- - dic., 1968.
21. Porte, D. Jr.: J. Clin. Invest., Vol. 45, Nº 1, 1967.
22. Itayak, U. M. J.: Lipid Res., 6: 16, 1965.