

# Correlación entre la excreción urinaria de catecolaminas y las distintas complicaciones en 50 casos de infarto agudo del miocardio

Dres. CARLOS A. OTERO Y GARZON; MARIA CELIA STURLA; EMILIO H. MARPEGAN y ROBERTO VEDOYA

## RESUMEN

Se determinó la excreción de catecolaminas en la orina de 24 hs. en forma seriada en 50 pacientes con I.A.M. internados en la Unidad Coronaria, con el objeto de correlacionar los valores hallados con las distintas complicaciones que experimentaron esos enfermos durante su evolución (ya sea dolor torácico, insuficiencia cardíaca, shock o arritmias) y en el momento del alta hospitalaria.

Durante todo el tiempo que duró el estudio los pacientes estuvieron en reposo absoluto, con una dieta estable y sin recibir drogas que son capaces de interferir la determinación de catecolaminas urinarias salvo la quinidina que se administró como antiarrítmico y cuya posible interferencia se descartó al no hallar diferencia estadísticamente significativa (por prueba de  $X^2$ ) entre el grupo tratado con esa droga y el que no la recibió.

Se encontró que la N.A. estuvo aumentada por encima de lo normal en el 80 % de los casos y la A. en el 96 % con ocho distintos patrones de excreción. Si bien ambas catecolaminas estuvieron elevadas en el mismo día de la complicación en la enorme mayoría de los pacientes, no hubo correlación entre su excreción elevada y la presencia o ausencia de complicaciones, así como tampoco la hubo entre la elevación observada al alta con respecto a otro momento cualquiera de la evolución. Con los datos obtenidos se pueden incluir en este tipo de estudio a pacientes que son tratados con quinidina y es esta circunstancia en la que radica el principal valor del presente trabajo, ya que al igual que otros autores, salvo en ese punto, se ha llegado a la misma conclusión negativa.

Ha sido sugerido por diversos autores (1, 2, 3) que los distintos eventos o el curso clínico del infarto agudo del miocardio (I.A.M.), tanto en sus manifestaciones clínicas como hemodinámica (4, 11, 12, 13) puede ser influido por varios factores y en particular por cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo (14). Para evaluar la ingerencia de este último como causa variable en el desarrollo de las complicaciones en el

I.A.M. se propuso la determinación de los niveles plasmáticos de catecolaminas (3) o la excreción de las mismas en la orina de 24 horas como manifestaciones objetivas de ese aumento de actividad simpático-adrenal entre otras (5).

En base a una experiencia previa realizada por nosotros sobre 27 pacientes con I.A.M., en los que se dosaron las catecolaminas excretadas en orina de 24 horas en un día cercano a su ingreso y en uno cercano a su alta y en los que no hubo correlación entre las distintas complicaciones y las cifras anormalmente halladas, se realizó el presente estudio, con el fin de establecer una posible correlación entre la excreción urinaria de catecolaminas y las distintas complicaciones que presentaran enfermos con I.A.M., por medio de la obtención de muestras en forma seriada, para lograr una mayor precisión en la correlación (11, 12, 13, 14).

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron pacientes con I.A.M. de menos de 48 horas de evolución y que ingresaron a la Unidad Coronaria del Hospital Rawson. El diagnóstico de I.A.M. se hizo por la presencia de por lo menos dos de tres criterios (cuadro clínico característico, cambios secuenciales típicos en el E.C.G. y elevación anormal de las enzimas plasmáticas). Se tabuló en todos ellos el índice pronóstico de Peel al ingreso y el de Killip al egreso entre otras 250 variables, como hacemos en la tabulación habitual.

El estudio se efectuó sobre 50 enfermos no seleccionados y que se constituyeron por dos grupos diferentes en cuanto a su tratamiento: aquellos que recibían quinidina como terapéutica antiarrítmica (18 pacientes) y aquellos que

no recibían quinidina (32 pacientes). A su vez el total de 50 enfermos se dividió en distintos grupos según las complicaciones que presentaron: sólo dolor torácico, insuficiencia cardíaca (I.C.), shock y arritmias. Estas se subdividieron en 3 grupos: arritmias catastróficas, arritmias mayores y arritmias menores. Las primeras fueron el paro o la fibrilación ventricular. Entre las segundas figuran las extrasístoles "premonitoras", la taquicardia ventricular, el bloqueo A/V de 2º y 3er grado, la bradicardia sinusal, la taquicardia sinusal y las taquiarritmias auriculares. Las arritmias menores fueron las restantes.

Se estableció una obtención seriada de las muestras de orina de 24 horas en la siguiente forma: cinco días en la primera semana, dos días en la segunda semana y un día al alta hospitalaria (producida alrededor del 21º día de internación). De esta manera se coleccionó la orina en forma rutinaria aproximadamente en los siguientes días de internación: 1º - 2º - 3º - 5º - 7º - 12º - 16º y 21º. Además se obtuvieron muestras extraordinarias en los días correspondientes a la aparición de complicaciones importantes.

Ninguno de los pacientes recibió durante la realización del estudio drogas que son conocidas como capaces de interferir la determinación de catecolaminas tales como: digitoxina, reserpina, tiazidas, tetraciclinas, vitaminas, catecolaminas exógenas, etc., aunque como se dijo anteriormente se incluyeron pacientes que recibían quinidina como droga antiarrítmica y la posible interferencia de esta droga se descartó estadísticamente como se verá más adelante. Los enfermos en estudio permanecieron en reposo absoluto en cama y con una dieta estable durante todo el tiempo que duró la experiencia.

#### **METODO BIOQUIMICO** (6, 7, 8, 9, 10)

Se recolectó la orina de 24 horas utilizando como conservador ácido clorhídrico 6 N. Las muestras se conservaron congeladas hasta su procesamiento. Una alícuota de orina se acidificó con ácido perclórico 0.4 N. El precipitado formado se eliminó por centrifugación. El sobrenadante en presencia de alúmina, grado I forma ácida y EDTA se llevó a pH 8.6

agitando en forma continua. La orina se eliminó por centrifugación y la alúmina se lavó cuatro veces con agua bidestilada. La elución de las catecolaminas se efectuó con ácido perclórico 0.05 N. Las alícuotas se conservaron congeladas a 4º C hasta su posterior procesamiento. Los eluatos fueron utilizados para la determinación de noradrenalina (N.A.) y adrenalina (A), cada una con su blanco respectivo.

La N.A. fue determinada en una alícuota con agregado de buffer de fosfatos pH 6.5. Para la determinación de A. se agregó ácido acético 1.6 N, A ambas muestras se agregó solución de ferricianuro de potasio y ácido ascórbico en hidróxido de sodio 10 N.

Los blancos se efectuaron sin agregado de ferricianuro de potasio. La determinación se realizó en un espectrofluorómetro Crudo-Caamaño utilizando para la lectura de N.A. un filtro de emisión de 435 milimicrones y un filtro de absorción de 505 milimicrones y para la A. un filtro de emisión de 360 milimicrones y uno de absorción de 520 milimicrones.

La recuperación obtenida para el método fue mayor del 75 % para ambas hormonas y se hizo una recuperación cada cuatro determinaciones.

#### **RESULTADOS**

En ocho personas normales que permanecieron en reposo en cama se determinó la excreción urinaria de catecolaminas en las 24 horas y se encontraron como valores normales los siguientes:

A. =  $1.03 \pm 0.47$  microgramos/24 hs.  
N.A. =  $30 \pm 5.2$  microgramos/24 hs.

Los 50 pacientes en estudio estaban formados por 32 enfermos que no recibían quinidina como tratamiento antiarrítmico y en los que se efectuaron 208 determinaciones en total, y otros 18 pacientes a los que se administró quinidina como tratamiento de su arritmia y en los que se realizaron 138 determinaciones, lo que arroja un total de 346 determinaciones en los 50 enfermos estudiados (ver cuadro Nº 1).

Los pacientes tratados con quinidina fueron incluidos ya que se descartó la interferencia que pudiera tener este fármaco en la determinación de ambas catecolaminas dando lugar a falsos positivos. Se encontró que el grupo tratado

CUADRO 1

## DETERMINACION DE CATECOLAMINAS EN ORINA DE 24 HS.

	Sin Quinidina	Con Quinidina	Total
PACIENTES	32	18	50
DETERMINACIONES	208	138	346

VALORES } N.A.: 30  $\pm$  5.2  $\mu$ g/24 HS.  
 NORMALES } A. : 1.03  $\pm$  0.47  $\mu$ g/24 HS.

con quinidina tenía una proporción similar de catecolaminas elevadas y normales que el grupo que no recibió quinidina, ya sea en cuanto a pacientes o determinaciones. Las diferencias halladas se analizaron estadísticamente por la prueba de  $X^2$  y no se halló diferencia significativa (ver cuadro N° 2).

La determinación seriada mostró ocho patentes o patrones diferentes en la excreción urinaria de ambas hormonas a diferencia de otros autores (12, 13, 14), aunque la gran mayoría (70 %) se distribuyó en tres patrones principales: elevadas al comienzo, disminuyen durante la evolución y se hacen normales al alta; normales al comienzo, se elevan durante la evolución y vuelven a ser normales al alta, elevadas al comienzo, normales durante la evolución vuelven a elevarse al alta (ver cuadro N° 3).

Se observó que la N.A. estuvo aumentada por encima de lo normal en el

80 % de los enfermos y la A. en el 96 % de los casos.

Los resultados obtenidos se analizaron en cada tipo de complicación y se compararon los valores hallados en este grupo de pacientes complicados con aquellos pacientes que no habían presentado complicaciones, no encontrándose diferencias sustanciales entre uno y otro grupo en ninguna de las complicaciones, ya sea para ambas catecolaminas o para cada hormona por separado.

**Dolor torácico:** Estuvieron elevadas ambas catecolaminas en un 94 % tanto en los pacientes que lo presentaron como en los que no lo tuvieron durante su internación.

**Insuficiencia cardíaca:** Elevadas ambas en un 100 % en los casos que tuvieron esta complicación y en el 97 % en los pacientes que no la presentaron. La N.A. estuvo aumentada en el 75 % de los pa-

CUADRO 2

## SIGNIFICACION DE DIFERENCIA ENTRE PACIENTES QUE RECIBIERON O NO RECIBIERON QUINIDINA

	Catecolaminas Elevadas	Catecolaminas Normales	% Normales	P ( $X^2$ )
PACIENTES SIN QUINIDINA	32	24	75	0.157 < P < 0.317
PACIENTES CON QUINIDINA	18	11	61	
DETERMINACIONES SIN QUINIDINA	208	48	23.1	0.317 < P < 0.999
DETERMINACIONES CON QUINIDINA	138	27	20.4	

CUADRO 3

PATENTES DE EXCRECION URINARIA DE CATECOLAMINAS EN I. A. M.

	↑-↑-↑	↑-↓-↓	↑-N-↑	↑-N-N	N-↑-↑	N-↑-N	N-N-↑	N-N-N
N. A.	4	10	12	3	1	10	9	1
A.	6	15	16	1	4	6	1	1
%	10	25	28	4	5	16	10	2

cientes con I.C. y en el 84 % de los pacientes sin I.C.

**Shock:** Elevación del 100 % en los enfermos con esta complicación y del 97 % en los que no la experimentaron.

**Arritmias catastróficas:** 100 % elevadas ambas hormonas en los casos que las tuvieron y 98 % elevadas en los casos que no las tuvieron.

**Arritmias mayores:** Fueron elevadas en el 92 % de los casos con este tipo de arritmias y en el 94 % de los que no las presentaron.

**Arritmias menores:** Anormalmente elevadas en el 92 % de los enfermos que las tuvieron y en el 100 % de los que no las tuvieron (ver cuadro N° 4).

Con respecto al alta, de los 50 enfermos se determinaron ambas catecolaminas el mismo día del alta hospitalaria o el inmediato anterior en 25 de ellos; se encontró que ambas hormonas estaban elevadas en el alta hospitalaria en el 72 % de los casos pero también habían estado elevadas durante la evolución en

el 74 % de los casos para la N.A. y en el 96 % de los casos para la A.

CONCLUSIONES

En base a los datos obtenidos se puede observar que las catecolaminas se encuentran aumentadas en su excreción urinaria (ambas o cada una) en el I.A.M. en una elevada proporción : 80 % de los pacientes para la N.A. y 96 % de los mismos para la A.

Con respecto a las distintas complicaciones se pudo establecer que si bien las catecolaminas están elevadas en la enorme mayoría de los enfermos en el mismo día que desarrollaron complicaciones de diferente tipo, se encontró que ambas hormonas también estaban por encima de lo normal en una proporción semejante en los pacientes que no experimentaron esas complicaciones.

Con referencia al alta se vio que la elevación observada en ese día era igual que la producida en otro momento cual-

CUADRO 4

ELEVACION DE CATECOLAMINAS SEGUN PRESENCIA O AUSENCIA DE LAS DISTINTAS COMPLICACIONES

Compliado	Catec. ↑	Dolor	I. C.	Shock	Arritmias Catastrof.	Arritmias Mayores	Arritmias Menores
SI	AMBAS	94 %	100 %	100 %	100 %	92 %	92 %
SI	N. A.	100 %	75 %	100 %	100 %	100 %	93 %
SI	A.	92 %	92 %	100 %	100 %	100 %	100 %
NO	AMBAS	94 %	97 % (N.A.: 84 %)	97 %	98 %	94 %	100 %

quiera de la evolución respecto a la N.A. y con un aumento menor al alta para la A.

Con los elementos obtenidos podemos extraer como principales conclusiones del presente estudio las siguientes:

1º) Aumento patológico de las catecolaminas urinarias en el período agudo del infarto del miocardio en un gran porcentaje de los casos.

2º) Falta de correlación entre la elevación de la excreción urinaria de una u otra hormona en el mismo día de las diferentes complicaciones y la presencia o ausencia de complicaciones.

3º) No existe correlación entre el aumento anormal observado al alta con respecto a otro momento cualquiera de la evolución del I.A.M.

4º) Inclusión de pacientes que recibieron quinidina como tratamiento de su arritmia ya que no muestran diferencia estadísticamente significativa en la excreción urinaria de catecolaminas con respecto al grupo no tratado con quinidina.

Con esta experiencia no llegamos a mayores conclusiones que otros autores (11, 12, 13, 14) ya que como ellos hemos visto elevación de catecolaminas excretadas en la orina de pacientes con I.A.M. y no pudimos establecer una correlación entre el aumento observado y las diferentes complicaciones, pero a diferencia de ellos podemos incluir a aquellos pacientes que reciben quinidina como tratamiento y es en este elemento el principal valor que vemos en este estudio.

#### SUMMARY

*Determinations of 24 hs. urinary catecholamines excretion were performed in 50 patients with myocardial infarction admitted to the Coronary Care Unit, in order to correlate these values with the different complications that these patients have during its course and at the time of discharge from the hospital (chest pain, cardiac insufficiency, shock or arrhythmias). During the time of the study, the patients were in bed rest, receiving the same diet, and were not taking drugs known to interfere with the determination of urinary catecholamines other than quinidine, that was administrated as an antiarrhythmic drug, and its possible interference was ruled out due to the fact that there was no statistical difference ( $\chi^2$  test) between the treated and untreated groups.*

*It was found that Nor-adrenaline was elevated above normal in 80 % of the cases and Adrenaline in 96 %, with 8 different excretion patterns.*

*Although both catecholamines were elevated on the same day that complications occurred, the majority of patients showed a negative correlation between these elevated excretion and the presence or absence of complications, as well as the time course or the day of discharge.*

*From these data we conclude that patients receiving quinidine can be included in this type of study. Alike other authors, the rest of the parameters analyzed were negative.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Nuzum, F. R. and Bischoff, F.: The urinary output of catechol derivatives including adrenaline in normal individuals, in essential hypertension and in myocardial infarction. *Circulation*, 7: 96, 1953.
2. Raab, W. and Gigue, W.: Total urinary catechol excretion in cardiovascular and other clinical conditions. *Circulation*, 9: 592, 1954.
3. Gazes, P. C.; Richardson, J. A. and Woods, E. F.: Plasma catecholamine concentrations in myocardial infarction and angina pectoris, *Circulation*, 19: 657, 1959.
4. Chidsey, C. A.; Braunwald, E. and Morrow, A. G.: Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am. J. Med.*, 39: 442, 1965.
5. Bloodworth, Jr., J. M. B. and Von Haam, E.: The tissue catecholamine concentration on the human heart determined by the aluminium hydroxide-arsenomolybdic acid method, *Circulation*, 13: 573, 1956.
6. Anton, A. H. and Sayre, D. F.: A study of the factors affecting the aluminium-oxide trihydroxyndole procedure for the analysis of catecholamines. *J. Pharmacol and Exper. Therap.*, 138: 360, 1962.
7. Crout, R. J.: Catecholamines in urine. In: *Standard Methods of Clinical Chemistry*, vol. 3, p. 62. Edited by Seligson, D. New York and London, 1961, Academic Press.
8. Donoso, Biscardi, Wasserman: Valoración diferencial de adrenalina y noradrenalina con un método fluorométrico. *Medicina*, 25: 169, 1965.
9. Von Euler, U. S.: Quantitation of stress by catecholamine analysis. *Clin. Pharmacol and Therap.*, 5: 398, 1964.
10. Von Euler, U. S. and Lishajko, F.: Improved technique for the fluorometric estimation of catecholamines. *Acta Physiol. Scandinav.*, 51: 348, 1961.
11. Valori, C.; Thomas, M. and Shillingford, J.: Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to clinical syndromes following myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 20: 605, 1967.
12. Januszewicz, W.; Sznajderman, M.; Wocial, B. and Preibisz, J.: Urinary excretion of free norepinephrine and free epinephrine in patients with myocardial infarction in relation to its clinical course. *A. M. HEART. J.*, 76: 345, 1968.
13. Hayashi, D.; Moss, A. J. and Yu, P. N.: Urinary catecholamine excretion in myocardial infarction. *Circulation*, 40: 473, 1969.
14. Klein, R. F.; Troyer, E. G.; Thompson, H. K.; Bogdonoff, M. D. and Wallace, A. G.: Catecholamine excretion in myocardial infarction. *Arch. Of. Int. Med.*, 122: 476, 1968.