

# Catecolaminas plasmáticas después del infarto de miocardio

Por los Dres. L. McDONALD,\* C. BAKER, C. BRAY,  
A. MACDONALD, N. RESTIEAUX

## RESUMEN

Se hicieron determinaciones de noradrenalina y adrenalina plasmática en cincuenta hombres después de un infarto de miocardio y en cincuenta controles. Los niveles de noradrenalina fueron significativamente más altos en los pacientes cardíacos comparados con los controles, pero los niveles de adrenalina fueron similares en los dos grupos. Se analizaron los niveles de catecolaminas en los pacientes y se los relacionó con la incidencia de disrritmias. Los pacientes con disrritmias auriculares o disrritmias ventriculares precoces tenían niveles plasmáticos de noradrenalina más altos que aquellos que no presentaban complicaciones. Esta diferencia no existía para los pacientes con disrritmias ventriculares tardías ni tampoco hubo diferencias en los niveles de adrenalina. Que la elevación de los niveles de noradrenalina no están relacionados al stress lo prueba el hecho que otros seis pacientes a quienes se les practicó cateterismo cardíaco, procedimiento que sin duda provoca stress, tenían niveles bajos de catecolaminas. Los niveles altos de noradrenalina en tres pilotos de carreras automovilísticas inmediatamente después de una carrera, sugieren que el efecto beta adrenérgico de la noradrenalina no produce disrritmia ven-

tricular en presencia de un corazón normal. Se concluye que hay una secreción aumentada de noradrenalina después del infarto de miocardio y que la misma está relacionada con la aparición de disrritmias serias.

## INTRODUCCION

Los efectos de las catecolaminas circulantes endógenas o exógenas sobre el corazón pueden ser inotrópicos y relacionados con la contractilidad, o cronotrópicos y relacionados con el ritmo. Su mecanismo de acción puede ser mediante la adenil-ciclasa, o actuar a través de las proteínas contráctiles. Ambas, la adrenalina y noradrenalina, estimulan los receptores adrenérgicos alfa y beta; el efecto beta de la noradrenalina se ejerce sobre el corazón solamente. Así, el metabolismo anormal de la adrenalina y noradrenalina después del infarto de miocardio podría constituir una causa contributoria de disrritmias severas. Las disrritmias ventriculares pueden resultar de noradrenalina y adrenalina circulantes en exceso después de un infarto de miocardio experimental en perro (1, 2). Nosotros hemos investigado los niveles plasmáticos de noradrenalina y adrenalina en pacientes después de infarto de miocardio y los hemos comparado con los resultados de otros pacientes del hospital y de individuos normales que sobrellevaban experiencias stressantes. Una comunicación preliminar de este trabajo ha sido presentado en el Congreso de la Sociedad Cardiológica Británica en Liverpool en abril de 1968 (3).

\* El Dr. L. Mc Donald se desempeña como cardiólogo del Instituto de Cardiología y Hospital Nacional de Cardiología, y del Hospital de Londres, Universidad de Londres.

Presentado en el VIII Congreso de Cardiología en la Ciudad de Córdoba del 6 al 12 de julio de 1969.

## PACIENTES, CONTROLES Y METODOS

Fueron investigados cincuenta hombres cuyas edades oscilaban entre 38 y 74 años (media 56) admitidos a la unidad coronaria del London Hospital con infarto agudo de miocardio. Sirvieron como controles cincuenta pacientes también masculinos admitidos al hospital para procedimientos quirúrgicos o condiciones médicas que no tenían relación con el aparato cardiovascular. Los pacientes y controles fueron escogidos para que coincidieran con las edades del grupo a investigar. La mayoría de las muestras tanto en pacientes con infarto de miocardio como en los controles fueron tomadas en las 24 horas de internación al hospital. Las muestras se recolectaron a una misma hora durante la mañana y con los pacientes en la misma posición. Ninguno de los controles había pasado por cirugía. Con jeringas de plástico heparinizadas (Brunswick Roehrs Products Company Inc) se recolectaron muestras de sangre de 25 a 40 ml mediante punción de una vena del antebrazo. La sangre fue mezclada con metabisulfito de sodio (0,5 mg por ml) e inmediatamente centrifugada a 5° C y 2 g por 15 minutos. El plasma fue separado y congelado a -20° C hasta que se lo analizaba.

La noradrenalina y adrenalina libres fueron estimadas por la modificación de Anton y Sayre (5) del método del óxido de aluminio-trihidroindol. Las muestras plasmáticas se ajustaron a 0,4 N con ácido perclórico concentrado, agitadas por 5 minutos, y centrifugadas a 10° C y 30.000 g por 10 minutos. El sobrenadante claro se lo llevó a 25 ml con 0,4 N de ácido perclórico y ajustado a pH 8,6 con 2 N de hidróxido de sodio. Las catecolaminas fueron extraídas por agitado rápido con 400 mg de óxido de aluminio, el cual fue obtenido de Hopkins y Williams ("Brockman Activity 1 neutral Grade"), y 200 mg de edetato disódico por 5 minutos. Después de un lavado con volúmenes de 10 ml de agua triplemente destilada, el óxido de aluminio fue agitado por 15 minutos con 0.05 N de ácido perclórico para hacer el auto de las aminas absorbidas, el sobrenadante fue decantado después de una centrifugación a 2.000 g por 10 minutos. (Measuring and Scientific Equip-

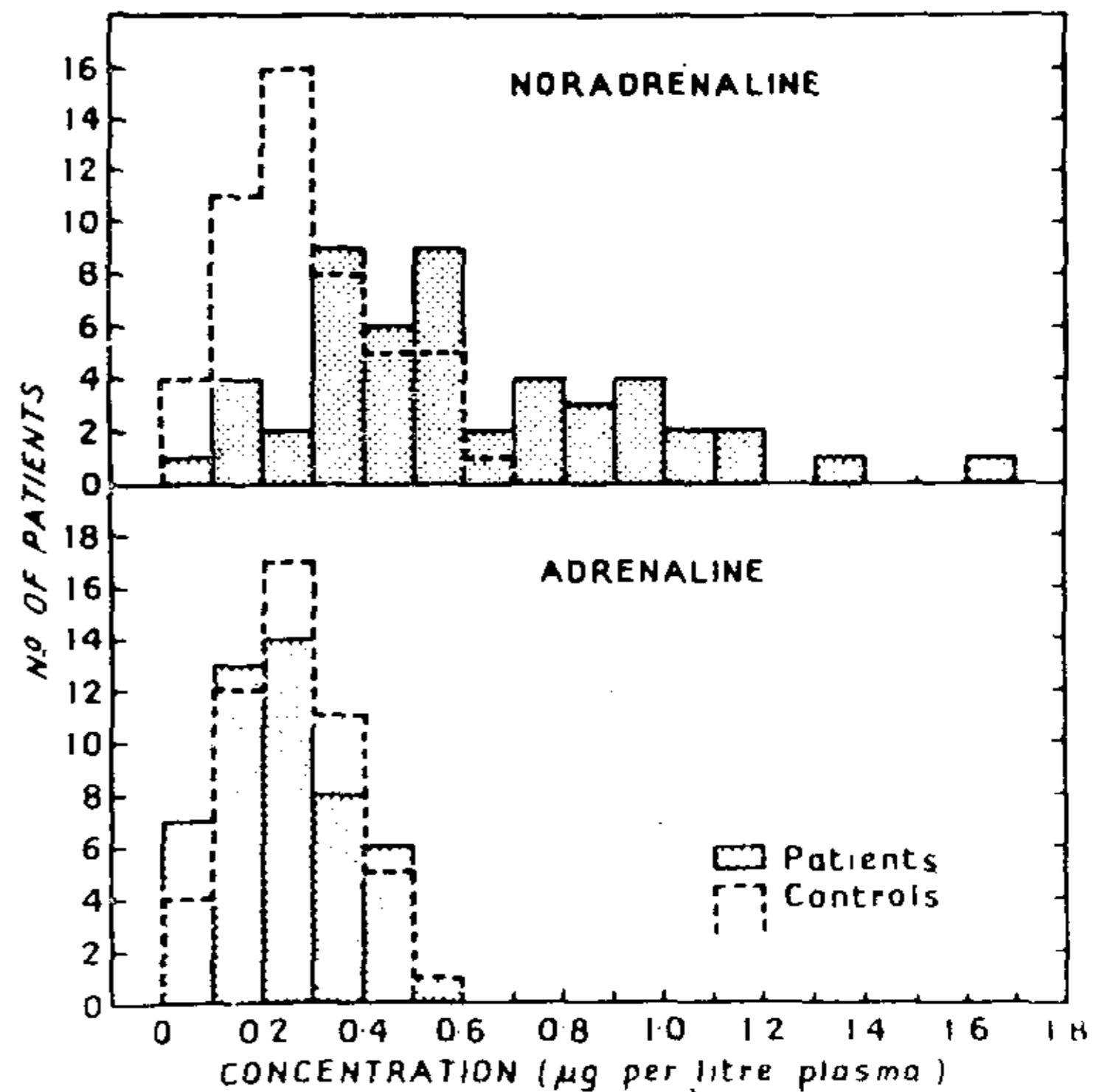


Fig. 1. — Distribución de Noradrenalina y Adrenalina plasmáticas en pacientes después de un infarto de miocardio y en controles.

ment Ltd.) Centrifugación a altas velocidades no redujo los valores del blanco de las muestras.

La formación de derivados gluorescentes de trihidroindol fue realizado como lo descrito por Anton y Sayre (6). El tiempo entre la adición del ferrocianuro de potasio (oxidante) y la lectura de los derivados trihidroindol fluorescente fue de 3 minutos. La fluorescencia de las muestras fue determinada bajo las condiciones standard de luz y temperatura a pH7 y pH2 por el uso de un espectrofluorómetro Amico-Bowman (American Instrument Co.). Se usaron longitudes de ondas de activación de 409 y 422 mµg y longitudes de ondas de fluorescencia de 519-529 mµg para noradrenalina y adrenalina respectivamente. La concentración de noradrenalina que produce una fluorescencia neta de 100 a pH 7 fue en nuestro laboratorio de 0,77 mg por ml; el porcentaje de noradrenalina oxidada a pH 2 comparado con pH 7 fue el 8%. 0,96 mg por ml de adrenalina produjeron una fluorescencia neta de 100 pH2 y 111 a pH7. La cantidad de cada amina fue determinada usando dos ecuaciones simultáneas y standards ya mencionadas.

Las extracciones standard de cantidades conocidas de noradrenalina y adrenalina dio recuperaciones de  $68,3 \pm 4,0\%$  (media  $\pm$  D.S.) y  $66,0 \pm 4,0\%$  por ciento respectivamente. Los nive-

les plasmáticos no fueron corregidos de acuerdo a la recuperación. Muestras por duplicado de plasma dieron resultados que varían no más de 5 %.

Seis pacientes fueron similarmente estudiados durante cateterismo cardíaco realizado sin sedación alguna.

Los niveles plasmáticos de noradrenalina y adrenalina fueron estimados en tres corredores de carreras de 2 a 10 y 60 a 90 minutos después de la carrera. El ritmo cardíaco fue registrado en el momento de tomar las muestras de sangre.

### RESULTADOS

En la figura 1 se muestra la distribución de los niveles de noradrenalina y adrenalina. La tabla 1 da los resultados de los 6 pacientes durante el cateterismo cardíaco y la tabla 2 muestra los niveles plasmáticos y las frecuencias cardíacas de los corredores de carreras.

Hubo un aumento significativo ( $P < 0.001$ ) en el nivel plasmático medio de noradrenalina en los pacientes ( $0,60 \pm 0,34$  mg por litro) después del infarto de miocardio comparado con los controles ( $0,28 \pm 0,15$ ). El nivel de adrenalina en los pacientes ( $0,25 \pm 0,13$ ) fue similar al de los controles ( $0,25 \pm 0,12$ ).

Los pacientes a los cuales se les realizó cateterismo cardíaco demostraron un nivel medio de noradrenalina (0,21) en el plasma que no fue inferior al encontrado en los controles (tabla 1). El nivel medio de adrenalina (0,33) fue mayor que en estos pacientes.

Los niveles de noradrenalina de tres corredores de carreras (4,41) inmediatamente después de la carrera fue mayor que las lecturas obtenidas 1 a 1 1/2 hora más tarde (0,30) y el nivel medio inicial fue mayor que en los pacientes después de un infarto de miocardio. Niveles comparables de adrenalina fueron 0,99 y 0,44 respectivamente. Estas observaciones forman parte de un estudio mayor que va a ser presentado por Somerville (7).

La presencia o ausencia de congestión venosa pulmonar bajo Rayos X en pacientes después de un infarto de miocardio fue valorado independientemente y comparado con los niveles plasmáticos de noradrenalina y adre-

TABLA 1

Noradrenalina y adrenalina plasmáticas en pacientes durante cateterismo cardíaco

Paciente	Noradrenalina (mg/l.)	Adrenalina (mg/l.)
1	0,10	0,60
2	0,18	0,70
3	0,14	0,10
4	0,22	0,19
5	0,30	0,20
6	0,31	0,19

TABLA 2

Frecuencia cardíaca y niveles de noradrenalina y adrenalina plasmática en corredores de carreras automovilísticas

Corredor	Minutos después de la carrera	Frecuencia cardíaca (por min.)	Noradrenalina (mg/l.)	Adrenalina (mg/l.)
A	2	124	6,81	2,13
	60	112	0,17	0,49
B	1	193	1,36	0,72
	60	120	0,42	0,57
C	10	115	5,06	0,12
	90	90	0,30	0,39

nalina. El nivel plasmático medio de noradrenalina en 24 pacientes con congestión venosa pulmonar ( $0,68 \pm 0,37$ ) fue significativamente mayor ( $P < 0,025$ ) que el nivel medio ( $0,45 \pm 0,25$ ) en veinte pacientes sin congestión venosa pulmonar. Los niveles de adrenalina fueron similares; el nivel medio con congestión venosa pulmonar fue de  $0,26 \pm 0,11$  mg por litro y sin congestión venosa  $0,24 \pm 0,13$ . Seis pacientes con disrritmias ventriculares recientes fueron excluidos porque estas disrritmias parecen influenciar los niveles de noradrenalina en la sangre.

Cuatro grupos de pacientes fueron analizados en relación con las disrritmias cardíacas después de un infarto de miocardio: (1) pacientes sin disrritmias significativas; (2) pacientes con disrritmias severas (fibrilación y taquicardia ventricular y extrasístoles ventriculares multifocales) que ocurrieron dentro de los cinco primeros días después del infarto de mio-

cardio; y (4) pacientes en los cuales las disritmias ventriculares ocurrieron cinco días después del infarto de miocardio. No hubo diferencias significativas de los niveles plasmáticos de adrenalina entre los distintos grupos. Los niveles de noradrenalina (mg/litro) fueron  $0,50 \pm 0,24$  en los pacientes que no tuvieron disritmias,  $0,82 \pm 0,38$  en aquellos con disritmias auriculares,  $0,77 \pm 0,42$  en aquellos con disritmias ventriculares tempranas y  $0,48 \pm 0,20$  en pacientes que presentaron disritmias ventriculares tardías. Estas diferencias fueron significativas para aquellos con disritmias auriculares ( $P < 0,01$ ) y en los con disritmias ventriculares ( $P < 0,02$ ), pero no en aquellos que no presentaron disritmias o en pacientes con disritmias ventriculares tardías. En las disritmias auriculares la noradrenalina estaba solamente elevada en presencia de congestión venosa pulmonar. En pacientes con disritmias ventriculares tempranas, los niveles de noradrenalina estaban elevados independientemente de la presencia o ausencia de congestión venosa pulmonar.

#### DISCUSION

Se ha demostrado que los niveles de noradrenalina plasmática se elevan rápidamente después del infarto de miocardio, mientras que no se encuentra aumento de los niveles de adrenalina, posiblemente, porque la secreción de adrenalina es mucho más fugaz. Gazes y col. encontraron niveles plasmáticos elevados de noradrenalina y adrenalina en infarto de miocardio reciente y angina de pecho; los niveles de transaminasas. (Richardson y col. (9) y Richardson (10) describieron en oclusiones coronarias experimentales en perros normales y adrenelectomizados un aumento de la noradrenalina circulante correlacionado posiblemente con los niveles de transaminasa séricas como los encontrados en el hombre. Más aún, tratamientos previos con reserpina, en perros, no previno el aumento de noradrenalina y transaminasas pero agentes simpatolíticos redujeron los niveles de noradrenalina. Ellos también encontraron que el contenido de catecolaminas de las áreas infartadas era inferior a la del músculo cardíaco

normal. Nosotros hemos encontrado que los niveles elevados de noradrenalina parecen influenciar la incidencia de disritmias ventriculares, presumiblemente debido a un efecto beta adrenérgico. Disritmias ventriculares después de oclusión aguda de la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda de perros, ha sido relacionada a un aumento de catecolaminas en la sangre (11). Se ha supuesto que la noradrenalina moviliza los ácidos grasos libres, y así puede crear un medio en el cual el corazón se vuelve altamente irritable y en el cual la utilización de la glucosa es especialmente importante (12). El aumento de los ácidos grasos libres después del infarto de miocardio encontrado por Oliver y col. (13), parece estar relacionado a disritmias (aunque esto no haya sido confirmado por Rutemberg y col. (14) y es probable que solamente refleje una secreción de noradrenalina. Parece improbable que este aumento pueda ser debido solamente al corazón dañado. Sin embargo, la correlación entre noradrenalina elevada y ácidos grasos libres y disritmias y muerte después del infarto de miocardio, puede ser debido a otras causas que no sean las disritmias. Los ácidos grasos y la noradrenalina aceleran la trombosis y se ha probado que son dañosos para la función celular (15-18). Pacientes con feocromocitoma y elevación prolongada de catecolaminas tienen función celular alterada probablemente en relación con miocarditis focales (19).

La excreción urinaria de catecolaminas es afectada por el medio ambiente de los enfermos (20) y puede ser que la ansiedad de los pacientes en la unidad coronaria, eleve los niveles de noradrenalina. Esto parece improbable desde que tuvimos especial cuidado de que nuestros pacientes no se volvieran ansiosos; además los pacientes que se sometieron al cateterismo cardíaco mostraban niveles bajos y aún más, aquellos admitidos al hospital incluyendo los controles sufrieron también cierta ansiedad. Estos pacientes investigados durante el cateterismo cardíaco no estaban en insuficiencia cardíaca, la cual puede estar asociada con aumento de secreción de catecolaminas (21, 22).

Varios investigadores (23-26) han hecho notar el aumento de la secre-

sión de catecolaminas urinarias después del infarto de miocardio, pero la necesidad de períodos de recolección de orina prolongados hace dificultosa las correlaciones clínicas que han sido posibles por el análisis del plasma, aunque Jewitt y col. (27) encontraron un aumento de noradrenalina y adrenalina urinaria con la disritmias ventriculares. Cuando nosotros analizamos la incidencia de disritmias en relación con los niveles de catecolaminas sanguíneos, también encontramos niveles altos de noradrenalina en pacientes en los cuales la muestra sanguínea había sido obtenida inmediatamente después de un episodio serio de disritmia ventricular.

Concluimos que hay una secreción aumentada de noradrenalina después del infarto de miocardio, que está relacionada con el desarrollo de disritmias ventriculares serias, con la aparición de insuficiencia cardíaca, y probablemente con la secreción de ácidos grasos libre. Los niveles altos de noradrenalina encontrados en pilotos de carreras de automóviles da apoyo a la hipótesis de que el efecto betaadrenérgico de la noradrenalina no va seguido generalmente de una disritmia ventricular seria en individuos con corazones normales.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Maling, H. M.; Moran, N. C.: *Circulation Res.* 5: 409, 1957.
2. Staszewska-Barczak, J.; Ceremuzynski, L.: *Clin. Sci.* 34: 531, 1968.
3. Bray, C.; Baker, C.; Restieaux, N.; McDonald, L.: *Br. Heart. J.* 30: 874, 1968.
4. Restieaux, N.; Bray, C.; Bullard, H.; Murray, M.; Robinson, J.; Brigden, W.; McDonald, L.: *Lancet*, 1967, i, 1285.
5. McDonald, L.; Gent, G.; McDonald, A.: *Practitioner*, 202: 238, 1969.
6. Anton, A. H.; Sayre, D. F.: *J. Pharmac. exp. Ther.* 138: 360, 1962.
7. Somerville, W.: Unpublished.
8. Gazes, P. C.; Richardson, J. A.; Woods, E. F.: *Circulation*, 19: 657, 1959.
9. Richardson, J. A.; Woods, E. F.; Bagwell, E. E.: *Am. J. Cardiol.* 5: 613, 1960.
10. Richardson, J. A.: in *Coronary Heart Disease* (edited by W. Likoff and J. H. Moyer); p. 273. New York, 1963.
11. Ceremuzynski, L.; Staszewska-Barczak, J.; Herbaczynska-Cedro, K.: *Cardiovasc. Res.* 3: 190, 1969.
12. Owen, P.; Thomas, M.; Opie, L.: *Lancet*, i, 1187, 1969.
13. Oliver, M. F.; Kurien, V. A.; Greenwood T. W.: *ibid.* i, 710, 1968.
14. Rutenberg, H. L.; Pamintau, J. C.; Soloff, L. A.: *ibid.* ii, 559, 1969.
15. Hoak, J. C.; Connor, W. E.; Eckstein, J. W.; Warner, E. D.: *J. Lab. clin. Med.* 63: 791, 1964.
16. Connor, W. E.; Hoak, J. C.; Warner, E. D.: *Thromb. Diath. haemorrh. suppl.* no. 21, p. 193, 1966.
17. McDonald, L.: *Br. Heart. J.* 30: 151, 1968.
19. Van Vliet, P. D.; Burchell, H. B.; Titus, J. L.: *New. Engl. J. Med.* 274: 1102, 1966.
20. Klein, R. F.; Kleiner, V. A.; Zipes, D. F.; Troyer, W. G. Jr.; Wallace, A. G.: *Archs. intern. Med.* 122: 104, 1968.
21. Tomomatsu, T.; Ueba, Y.; Matsumoto, T.; Ikoma, T.; Kondo, Y.: *Jap. Heart. J.* 4: 13, 1963.
22. Chidsey, C. A.; Braunwald, E.; Morrow, A. G.: *Am. J. Med.* 39: 442, 1965.
23. Forssman, O.; Hansson, G.; Jensen, C. C.: *Acta med. Scand.* 142: 441, 1952.
24. Valori, C.: *Br. Heart. J.* 29: 628, 1967.
25. Valori, C.; Thomas, M.; Shillingford, J. P.: *Am. J. Cardiol.* 20: 605, 1967.
26. Wallace, A. G.: in *Acute Myocardial Infarction* (edited by D. G. Julian and M. F. Oliver); p. 237, Edinburgh, 1968.
27. Jewitt, D. E.; Mercer, C. J.; Reid, D.; Valori, C.; Thomas, M.; Shillingford, J. P.: *Lancet*, i, 635, 1969.