



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”

CAMBIOS EN EL RITMO CIRCADIANO Y ENFERMEDAD CORONARIA

T E S I S D E P O S G R A D O
Para obtener la Especialidad en
C A R D I O L O G Í A
P r e s e n t a .

DRA. ANA CELIA IZETA GUTIERREZ

Director del Curso: Dr. Ignacio Chávez Rivera
Subdirector General de Enseñanza:

Dr. Eduardo Salazar Dávila

México, D.F.

1993





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

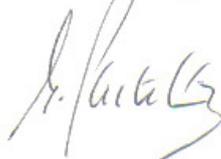
DR. IGNACIO CHAVEZ RIVERA.
DIRECTOR DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ".
JEFE DEL CURSO DE CARDIOLOGIA.



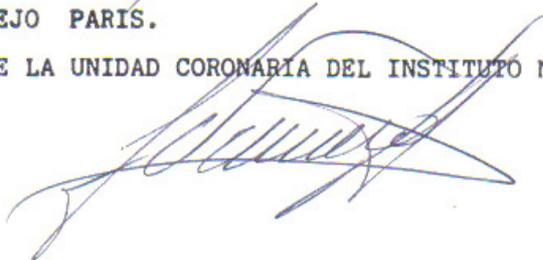
DR. EDUARDO SALAZAR DAVILA.
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ".
SUBJEFE DEL CURSO DE CARDIOLOGIA.



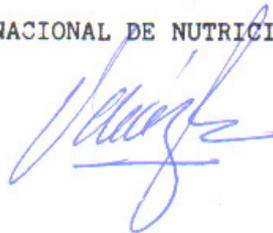
DR. GUSTAVO PASTELIN HERNANDEZ.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ".
ASESOR DE TESIS.



DR. JUAN VERDEJO PARIS.
MEDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD CORONARIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ".
ASESOR DE TESIS.



DR. VICENTE DIAZ SANCHEZ.
JEFE DEL LABORATORIO DE HORMONAS ESTEROIDES, DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE
LA REPRODUCCION DEL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN".
ASESOR DE TESIS.



DRA. ANA CELIA IZETA GUTIERREZ.
MEDICO RESIDENTE DEL CURSO DE CARDIOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ".
SUSTENTANTE DE TESIS.



CAMBIOS EN EL RITMO CIRCADIANO Y ENFERMEDAD CORONARIA ATEROESCLEROSA.

INTRODUCCIÓN.

Existen diferencias marcadas en la incidencia de la enfermedad coronaria aterosclerosa entre hombres y mujeres premenopáusicas, por lo que es interesante el estudio de la relación entre dicha enfermedad y los niveles de hormonas sexuales (1). Analizado en forma independiente el efecto de estrógenos, testosterona, etc, en relación con la incidencia de la enfermedad aterosclerosa coronaria, se han hecho algunas observaciones: en mujeres con menopausia temprana existe un aumento en el riesgo de cardiopatía isquémica en ciertos casos, a su vez, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos disminuye la incidencia de la enfermedad en mujeres postmenopáusicas.

La terapia de reemplazo con estrógenos pueden proteger contra la enfermedad coronaria aterosclerosa alterando las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas: aumentando las Lipoproteínas de alta densidad unidas al colesterol (HDL-C) y tanto disminuyendo la progresión de la aterosclerosis coronaria (3). Por otro lado los estrógenos pueden tener efectos inhibitorios en la vasomoción arterial, que podrían proteger en contra de episodios de isquemia miocárdica(4). Sin embargo en algunas investigaciones se pone en duda la utilidad de la terapia sustitutiva con estrógenos (5).

Las diferencias en los niveles de lípidos y lipoproteínas entre hombre y mujeres son más marcadas en las sociedades occidentales en donde comúnmente en las mujeres se encuentran niveles bajos de Triglicéridos y altos de Lipoproteínas de alta densidad (6).

Cuando los estrógenos son administrados a individuos del sexo masculino, como en el caso de pacientes con carcinoma prostático existe un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares.

Durante el estudio realizado en enfermos con infarto miocárdico agudo a los que se les administraron estrógenos, se suspendió por la alta incidencia de complicaciones como reinfartos. Así, la asociación entre estrógenos y enfermedad coronaria aterosclerosa en el hombre dejó de pensarse como benéfica y más como factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.

Inclusive, se reforzó esta idea al encontrar que jóvenes sobrevivientes de infartos agudos tendiesen a la feminización tomando determinaciones hormonales así como para evaluación de las características clínicas (7,8).

En el estudio Framingham se encontró un 15% de mayor incidencia en enfermedad coronaria aterosclerosa entre hombres de 45 a 54 a. atribuible a los niveles totales de Colesterol. En general para cualquier grupo de edad el 50 % de aumento en el riesgo de enfermedad aterosclerosa coronaria se atribuyó a los niveles de Colesterol, Glucosa y las características de personalidad (9).

Todas estas evidencias han hecho que se revise de nueva cuenta todos los aspectos relacionados con las hormonas sexuales y la Enfermedad Coronaria Aterosclerosa.

En el caso de la testosterona plasmática examinada porco después de un infarto se ha encontrado elevada en un solo o bien no ha mostrado relación con la enfermedad (10).

Los esteroides adrenales ha mostrado una relación inversa entre la excreción de los 17 cetoesteroides y el riesgo de enfermedad aterosclerosa coronaria, así como bajos niveles urinarios de Dehidroepiandrosterona (DHEA) y de Sulfato de Dehidroepiandrosterona (SDHEA), este último es el principal metabolito de la corteza suprarrenal en cuanto a la cantidad que se secreta a la circulación, no por su actividad biológica.

Sin embargo en estudios poblacionales se ha encontrado nuevamente que los principales factores de riesgos son el aumento del colesterol total, la hipertensión o el Infarto miocárdico sin concluir que realmente la Dehidroepiandrosterona constituya un riesgo (11).

Un punto común entre las hormonas y la cardiopatía isquémica es la periodicidad circadiana. Los constituyentes corporales del ser humano mas cuidadosamente estudiados en cuanto a su periodicidad han sido los del sistema Endócrino, aunque existen funciones periódicas desde los niveles celulares; estos ritmos son generados por el Sistema Nervioso Central a través de vías anatómicas y bioquímicas. Entre las hormonas con ritmo circadiano que se han estudiado están el cortisol, la adrenalina, la testosterona , los estrógenos, la insulina, etc.(12). A la par de las variaciones en catecolaminas existen variaciones en la frecuencia cardiaca, la tensión arterial, el tono coronario y la agregabilidad plaquetaria (13).

En este último caso, los estudios acerca de las variaciones en la agregabilidad plaquetaria se iniciaron partiendo de observaciones en cuanto a que la incidencia del infarto agudo del miocardio, la muerte súbita o los episodios de angina silenciosa eran más frecuentes durante las primeras horas de la mañana (14) o a que los síntomas son 5 veces más frecuentes después del despertar.

Se había relacionado inicialmente este aumento en la agregación plaquetaria matutina a incrementos en los niveles de Epinefrina y Norepinefrina, posteriormente se ha visto que con sólo incorporarse después de un período largo de reposo, esta agregación plaquetaria aumenta, sin tener relación con los niveles de Epinefrina, Norpeinefrina o Angiotensina II (15).

Actividad fibrinolítica también tiene alteraciones diurnas, es máxima por la tarde y alcanza los valores más bajos por la mañana, independientemente de tener cambios relacionados con el estrés físico y mental, con los que aumentan la capacidad fibrinolítica (16).

Finalmente, también dentro de las variaciones del Ritmo circadiano de la Coagulación encontramos los cambios en el metabolismo de fármacos, especialmente en relación anticoagulantes como la heparina (17).

Estos conocimientos han contribuido a entender la fisiopatología de los eventos coronarios agudos, en los que generalmente existe como base una placa aterosclerosa que al ser sometida a tensión como es el aumento del tono coronario o de la presión arterial y con un aumento en la agregabilidad plaquetaria se produce un trombo oclusivo que deja isquémica una región del corazón. De esta forma se ponen de manifiesto los puntos clave relacionados con el ritmo circadiano como son:

- a) HIPERCOAGULABILIDAD: Aumento en la trombogénesis, disminución en la fibrinólisis y aumento en el metabolismo de fármacos (heparina).
- b) AUMENTO EN LAS CATECOLAMINAS CIRCULANTES.
- c) REACTIVIDAD VASCULAR A LAS CATECOLAMINAS.

Este último punto se relaciona con el daño a la pared vascular y con la presencia de receptores adrenérgicos y a hormonas sexuales esteroideas. El daño de la pared vascular se traduce en daño endotelial, que conlleva a la disfunción endotelial, que se manifiesta por alteraciones en la permeabilidad del endotelio, en las propiedades procoagulantes del endotelio o aumento en la liberación de sustancias vasodilatadores (Prostaciclina, Factor relajante derivado del endotelio) o vasoconstrictores (18).

En los sitios donde existen una placa aterosclerosa, la ruptura de la placa producida por el aumento en el tono coronario o el aumento de la tensión arterial etc., producirá la formación de un trombo influyendo en ello la velocidad del flujo sanguíneo la profundidad de la fractura de la placa, los niveles de tromboplastina y la cantidad de colágena expuesta. Dependiente de estas condiciones es la proporción de plaquetas que se depositan en el trombo, así vemos que en los flujos arteriales predominarán los trombos con mayor contenido de plaquetas. Especialmente las plaquetas depositadas al liberar factores vasoactivos influirán en la reactividad vascular alrededor de la placa inestable (19).

El trombo por sí mismo aumenta el grado de estenosis que ya existe, con el consecuente descenso en el flujo coronario hasta detenerlo durante la oclusión total, experimentalmente midiendo los flujos intravasculares, se han encontrado que el trombo es embolizado a la circulación distal reestableciendo el flujo, sin embargo la reoclusión ocurre nuevamente y en repetidas veces, causando reducciones cíclicas del flujo y se ha visto que estas están influidas por la agregación plaquetaria los niveles de catecolaminas o la cantidad colágena expuesta. Inclusive se ha demostrado que al administrar agentes antiagregantes plaquetarios estas reducciones cíclicas del reflujo disminuyen la intensidad y frecuencia o desaparecen y pueden reaparecer por efecto de las catecolaminas o por agentes activadores plaquetarios.(20)

Los receptores vasculares a hormonas sexuales se han estudiado escasamente, se sabe por ejemplo que en los capilares mesentéricos de ratas pretratadas con 17-betaestradiol, se produce una respuesta vasoconstrictora máxima a la Epinefrina y norepinefrina en comparación con las ratas que no recibieron pretratamiento.

La posible explicación a este fenómeno fue un cambio en la sensibilidad de los receptores alfaadrenérgicos de la vasculatura mesentérica, a través de cambios en los potenciales transmembranales en la musculatura lisa o bien cambios en la concentración del neurotransmisor en las terminales nerviosas y en la concentración intracelular de calcio (21).

También experimentalmente se conoce que en primates del sexo femenino oforectomizadas, existe una respuesta vascular alterada, es decir, existe una contracción paradójica al utilizara un vasodilatador dependiente del endotelio como la acetilcolina, esto es concordante con otros estudios en donde se ha encontrado que a aterosclerosis deteriora las respuestas vasculares mediadas por el endotelio en las arterias coronarias de individuos del sexo masculino (22).

Existen estudios en los que el Colesterol puede afectar la dilatación mediada por el endotelio "in Vitro" e "in vivo" y ya que los estrógenos disminuyen las concentraciones de colesterol total, esta podría ser una forma de modular la reactividad vascular. (23)

Las respuestas vasculares mediadas por el endotelio no se alteran con el uso de Indometacina, lo que se sugiere que no son prostanoïdes los causantes de estos cambios, lo que si se sabe es que el endotelio es productor de sustancias vasoconstrictoras potentes como al TXA₂, Aniones superóxido y endotelina. Los estrógenos podrían mediar la liberación de estas sustancias y así influir en las respuestas vasculares (24).

No se conoce si los estrógenos actúan a través de receptores, aunque en las células musculares lisas y en las endoteliales de mamíferos así como en las arterias coronarias de humanos se han encontrado receptores a progesterona.(24)

La producción de radicales libres derivados de la autooxidación de las catecolaminas es un mecanismo de daño celular descrito en los casos de un exceso de hormonas adrenérgicas circulantes en el miocardio. Esta lesión es muy semejante a la producida por la excesiva estimulación de alfaagonistas (Metoxamina) y es prevenida por el uso de fármacos alfabloqueadores.(25)

En el **INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ” DE MÉXICO** se ha estudiado la influencia de la Testosterona y el 7-betaestradiol sobre el efecto vasoconstrictor y la unión a receptores a la Noradrenalina en carótidas aisladas de perros. Cuando se utilizaron concentraciones con predominio estrogénico (T/E=0.1) las curvas dosis/efecto se desviaron a la derecha, cuando la relación tenía mayor contenido de Testosterona (T/E=10), la curva se desvió hacia la izquierda.

La Testosterona por separado tendió a disminuir el efecto constricor de la Noradrenalina y los Estrógenos por separado no produjeron ningún efecto.

Al determinar la afinidad aparente a las catecolaminas y la densidad de receptores adrenérgicos en las fracciones microsomales de las arterias, ambas variables aumentaron al estar en contacto con una relación de T/E de 10.(26)

Todo esto refuerza la idea de que estos receptores vasculares son modulados “in vivo” por las concentraciones hormonales.

ESTRES Y LIBERACIÓN DE HORMONAS SEXUALES.

Durante los episodios de estrés como en el infarto agudo, la cirugía de revascularización, la cirugía no cardíaca o la estimulación auricular existe una liberación aumentada de catecolaminas, (27,28) específicamente en el infarto agudo del miocardio, además se ha encontrado una disminución en las concentraciones de testosterona y por ende un aumento en las Hormona Luteinizante, sin que se altere la producción de Hormona Folículo Estimulante (FSH).(29)

También se ha encontrado que este exceso de catecolaminas produce un aplanamiento en la curva de liberación hormonal de testosterona y estrógenos, reduciendo los valores a una tercera parte de su valor normal.(30)

Experimentalmente en ratas y monos, el Factor Liberador de Corticotropina inhibe la secreción de Hormona Luteinizante (HL). Este mismo efecto se ha demostrado en mujeres y es una posible explicación a problemas de infertilidad.

Este factor liberador de Corticotropina es capaz de aumentar la secreción de opiáceos endógenos los que podrían servir como moduladores del efecto de la Corticotropina sobre los tejidos blanco, especialmente las regiones productoras de Gonadotropinas.(31)

El sitio donde podrían actuar estas endorfinas no parece ser la hipófisis, ya que ésta conserva la capacidad de liberar Homona Luteinizante y Hormona Folículo Estimulante cuando se administra Hormona Hormona Liberadora de Gonadotropina exógena durante infusiones continuas de Hormona Liberadora de Corticotropina, lo que indica que el sitio en donde disminuye la cantidad de Hormona Liberadora de Gonadotropina está a un nivel superior a la hipófisis posiblemente a nivel hipotalámico.

Si además se administra Naloxona en las mismas condiciones, las secreciones de Cortisol, Hormona Luteinizante y Hormona Folículo Estimulante no se alteran, con lo que se confirma que la modulación hormonal durante el estrés es mediado por endorfinas, dejando abiertas las posibilidades terapéuticas de este bloqueador de los receptores opiáceos. (32)

Volviendo al infarto agudo, en donde consistentemente se ha encontrado hipertestrogenemia y disminución sérica de testosterona, es posible explicar por los efectos a nivel del Sistema Nervioso Central de las Catecolaminas.

También es posible que tanto las catecolaminas como las endorfinas, producen aplanamiento de la curva de liberación circadiana y disminución en los valores absolutos de estas hormonas, como se ha demostrado en el trabajo de Gómez y cols.

OBJETIVO.

Basándose en los datos expuestos en la Introducción, en este trabajo nos propusimos estudiar el ritmo circadiano de la Testosterona, el Estradiol, el coeficiente T/E y el cortisol sérico, en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerosa, del sexo masculino menores de 55 años desde la primera semana postinfarto en adelante a partir de la fecha del infarto y cuyas condiciones clínicas fuesen estables y compararlos con los valores obtenidos en 8 sujetos sanos.

METODO.

El estudio se realizó desde principios de Marzo a finales de agosto de 1992, en pacientes tanto de la Unidad Coronaria como de los Servicios de Hospitalización del Instituto Nacional de Cardiología "IGNACIO CHÁVEZ" de México.

Se estudiaron un total de 10 pacientes del sexo masculino, menores de 55 años de edad, con por lo menos un infarto miocárdico de por lo menos de una semana de evolución y estables clínicamente.

El grupo control estuvo formado por 8 voluntarios sanos, del sexo masculino, con edades que fluctuaron desde 29 a 46 años, con un promedio de 38 ± 2.7 años.

El diagnóstico de Infarto agudo del miocardio fue hecho de acuerdo con los síntomas clínicos, los cambios electrocardiográficos y las determinaciones séricas de CPK.

Tres pacientes recibieron tratamiento trombolítico y posteriormente anticoagulantes, ninguno recibió esteroides antiinflamatorios no esteroides o sustantivos hormonales.

Previo consentimiento por escrito, los pacientes del grupo A se les tomaron 10 ml. de sangre venosa cada 4 horas por 24 horas entre 1 semana y tres años después del infarto agudo del miocardio.

A los voluntarios del grupo B también se les tomaron nuestras sanguíneas venosas cada 4 horas.

Las concentraciones séricas de Testosterona, Estradiol y Cortisol fueron medidas en el Laboratorio de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" por Radioinmunoensayo usando anticuerpos policlonales y esteroides marcados con Tritio. Los antisueros fueron obtenidos en conejos de Nueva Zelanda usando testosterona 3 carboxi metiloxima, estradiol 6 ceto hemisuccinato y cortisol 3 carboximetiloxima unidos a albúmina sérica bovina como inmunógenos.

La estandarización de los reactivos fue hecha con los equipos dados por **THE MATCHE REAGENT PROGRAM OF THE SPECIAL PROGRAM FOR RESEARCH AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION (GENEVA SWITZERLAND)**, con coeficientes de variación intraensayo menor del 10% para todas las hormonas determinadas.

El análisis estadísticos de los datos se realizó mediante la prueba t de student.

RESULTADOS.

Como pueden observar en la TABLA I, en el grupo formado por los pacientes infartados estables, las edades fluctuaron entre 35 a 52 años, con un promedio de 45.8 años.

Tomando en cuenta las regiones infartadas, distribución de pacientes fue la siguiente:

6 pacientes con infarto en la región anterior,

6 pacientes con infarto en la región lateral,

5 pacientes con infarto en la región posterior y

2 pacientes con infarto que involucró el Ventrículo Derecho.

Ver figura I. A

TABLA I. DATOS IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON INFARTO ESTABLE.

No.	EDAD	REGION INFARTADA	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	TRATAMIENTO	CK MB	CT	TG
1	52	ANTERIOR Y LATERAL	8 DIAS	SK, ENAL, NIFE, ATEN.	85	231	178
2	42	ANTERIOR POSTERIOR LAT. BAJO	33 DIAS	SK, NIFE, ASA.	56	221	261
3	46	ANTERIOR EXTENSO	8 MESES	DIGITAL FURO, NIT	56	359	118
4	51	ANTERIOR Y LATERAL	30 DIAS	HEP, NIT, METO, ASA, TOLB.	58		
5	52	ANTERIOR Y LATERAL	52 DIAS	FURO, CAPT, DIGOXINA, TOLB, METO.	75	142	233
6	58	POSTERIOR VENT. DER.	29 DIAS	NIC, NIT, HEP.	45	170	137
7	43	ANTERIOR Y LAT. ALTO	8 DIAS	SK, METO, ASA, FIBRATOS	90	295	627
8	43	POSTERIOR LATERAL Y VENT. DER.	8 DIAS	NIC, ASA	44	241	208
9	41	POSTERIOR	3 DIAS	METO, ASA, FIBRATOS	69	275	457
10	35	POSTERIOR	8 DIAS	METO, ASA	51	265	174

SK: ESTREPTOQUINA ENAL: ENALAPRIL NIFE: NIFEDIPINA ASA: ASPIRINA
FURO: FUROSEMIDA NIT. NITRATOS TOLB: TOLBUTAMIDA METO: METOPROLOL
NIC: NICARDIPINA ATEN: ATENOLOL

De acuerdo con el número de áreas por paciente, la distribución fue la siguiente;

3 pacientes con 1 región infartada

5 pacientes con 2 regiones infartadas

2 pacientes con 3 regiones infartadas. Ver figura 1B

De acuerdo con el tiempo de evolución del infarto:

4 pacientes con 1 semana de evolución

3 pacientes con 4 semanas de evolución

1 paciente con 8 semanas de evolución

1 paciente con 8 meses de evolución

1 paciente con 3 años de evolución.

El promedio de días después del infarto hasta la toma de las muestras fue de 153 días. Ver figura 1.c.

Gráficos:

**PACIENTES INFARTADOS
REGIONES INFARTADAS**

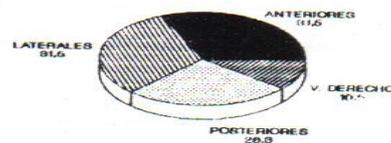


FIGURA 1A

**PACIENTES INFARTADOS
AREAS INFARTADAS**

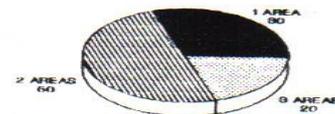


FIGURA 1B

**PACIENTES INFARTADOS
TIEMPO DE EVOLUCION**

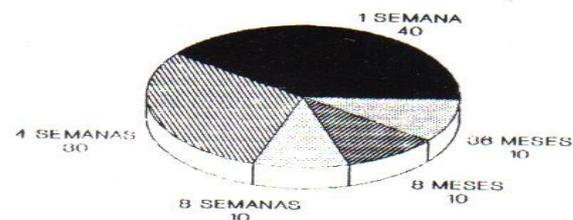


FIGURA 1.C

Ana lizando la TABLA II, vemos los siguientes resultados:

6 enfermos con prueba de Esfuerzo negativa a isquemia.

3 enfermos con estudio Holter negativo a isquemia.

2 enfermos con Centelleografía miocárdica con Tc-99MIBI negativa a isquemia y 2 pacientes en las que fue positiva a isquemia peri-infarto.

Se realizó cateterismo cardiaco a 8 pacientes y se determinaron lesiones coronarias significativas trivasculares en 3 casos, bivasculares : 2 casos y univascuales 3 casos.

A ocho pacientes se les realizó estudios Ecocardiográfico encontrando:

Zonas de fibrosis en 1 caso.

Zonas de hipocinecia en 7 casos.

Zonas de acinecia en 1 caso.

Zonas de aneurisma en 1 caso.

Trombos intracavitarios en 2 casos.

Hipertrofia ventricular izquierda en 1 caso.

TABLA II. DATOS COMPLEMENTARIOS.

No.	PRUEBA DE ESFUERZO	ECOCARDIOGRAMA	MEDICINA NUCLEAR	CATETERISMO CARDIACO	HTAS	DM	TAB	OTROS
1	POSITIVA INFERIOR Y ANTERIOR	HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA		CX: 100% DA: 75% OM:75% HIPOCINESIA APICAL	9 AÑOS	6 AÑOS		
2	NEGATIVA		NEGATIVA PARA ISQUEMIA	DA:90% CD:90% FE:30%			20 AÑOS	
3		FIBROSIS SEPTAL Y LATERAL HIPOCINESIA POSTERIOR, ACINESIA APICOLATERAL Fe:20%						INSUFICIENCIA RENAL CRONICA MODERADA
4		HIPOCINESIA SEPTAL, ACINECINESIA APICAL ALTERACIÓN DIASTOLICA, FE:20%	Tc-99m- MIBI INFARTO ANTEROSEPTAL+ ESQUEMIA SEPTAL	DA:90%				ANGIOPLASTIA DA
5		DILATACIÓN VI Y ALTROMBO MURAL. ANEURISMA APICAL HIPOCINESIA SEPTAL Y LATERAL FE: 36%	Tc-99m- MIBI APERFUSIÓN SEPTAL, APICAL Y DORSAL, SIN ESQUEMIA		14 AÑOS	14 AÑOS		HIPERLIPIDEMIA
6		HIPOCINESIA POSTERIOR MOVIMIENTO COMPESADOR SEPTAL FE: 50%	Tc-99m- MIBI INFARTO POSTERIOR INFERIOR ISQUEMIA SEPTAL	HIPOCINESIA ANTERIOR ACINESIA INFERIOR PROBABLE TROMBO APICAL DA:50% CD:100% PL: 50%			20 AÑOS	
7	NEGATIVA HOLTER: NEGATIVO	HIPOCINESIA Y AUSENCIA DE ENGROSAMIENTO DEL TERCIO MEDIO E INFERIOR DEL SEPTUM Y APEX		DA:90% CD:60%			40 CIG AL DIA	
8	NEGATIVA HOLTER: NEGATIVO	HIPOCINESIA POSTERIOR-INFERIOR FE:55% FA:29% PROBABLE TROMBO		CD:93% Cx:20-30% RI:40%				
9	HOLTER: NEGATIVO			CD:100% Cx:90%			10 CIG AL DIA	
10	NEGATIVA	FE:50%		CD:100%			20 CIG AL DIA	

DA: DESCENDETE ANTERIOR CX. CIRCUNFLEJA OM: OBTUSA MARGINAL CD: CORONARIA DERECHA
PE: FRACCION DE AYECCION FA: ACORTAMIENTO FRACCIONAL PL: POSTERIOR-LATERAL
CIG: CIGARROS. VI. VENTRICULO IZQUIERDO. AI: AURICULAR IZQUIERDA HTAS: HIPERTENSION ARTERIAL. DM: DIABETES MELLITUS. TAB: TABAQUISMO RI: RAMO INTERMEDIO

La distribución de los factores de riesgo fue la siguiente:

Diabetes en 2 casos.

Hipertensión arterial sistémica en 2 casos

Hipercolesterolemia en 7 casos.

Además existió hipertrigliceridemia en 7 casos.

DETERMINACIONES HORMONALES.

Los resultados obtenidos en los individuos del grupo A se muestran en las tablas III a VI.

En este grupo los valores promedio de estrógenos fueron:

El más bajo a las 20:00 hrs. con 42.75pg/ml y el más alto a las 04:00 hrs. con 53.044 pg/ml.

TABLA III.

CONCENTRACIONES DE ESTRADIOL (pg/ml) EN EL GRUPO A.

PACIENTE	0-4HRS.	5-8HRS	9-12HRS.	13-16hrs.	17-20hrs.	21-24hrs.
1	52.3	35.5	39.7	50.0	37.1	41.6
2	41.5	49	54.4	58.6	30.7	46
3	42.2	36.8	46.6	38.0	44.0	43.1
4	54.6	29.2	29.2	26.8	34	42.4
5	35.1	43.8	48.7	37.6	48.6	----
6	56.5	70.4	68	53	62.2	48.9
7	67.5	48.5	63	63	53.3	29.7
8	60.3	65.6	55	55	43.6	36.3
9	57.4	68.4	43	43	67.2	46.9
10	-----	61.6	57.2	57.2	58	58

**TABLA IV.
CONCENTRACIONES DE TESTOSTERONA (ng/ml) EN EL GRUPO A.**

PACIENTE	0-4HRS.	5-8HRS	9-12HRS.	13-16hrs.	17-20hrs.	21-24hrs.
1	41.8	5.08	4.31	2.79	3.66	4.18
2	3.6	3.02	4.21	3.78	3.27	3.31
3	3.21	2.61	----	1.92	2.64	2.83
4	2.23	1.93	1.81	2.71	1.99	1.87
5	2.37	1.72	2.40	1.67	1.43	2.0
6	3.23	3.72	3.72	2.14	1.90	2.78
7	2.12	2.43	1.18	1.18	1.80	0.30
8	2.56	2.10	1.56	1.56	1.46	0.49
9	2.27	2.46	2.46	2.46	2.09	1.78
10	----	3.94	3.47	3.47	1.72	1.72

**TABLA V.
CALCULO DE COEFICIENTE T/E EN EL GRUPO A.**

PACIENTE	0-4HRS.	5-8HRS	9-12HRS.	13-16hrs.	17-20hrs.	21-24hrs.
1	79	86	120	86	75	87
2	86	61	75	64	106	71
3	76	70	----	50	60	65
4	40	66	61	100	58	44
5	67	39	49	44	29	----
6	56.5	70.4	68	53	62.2	48.9
7	67.5	48.5	63	63	53.3	29.7
8	60.3	65.6	55	55	43.6	36.3
9	67.4	68.4	43	43	67.2	46.9
10	----	61.6	57.2	57	58.0	58.0

**TABLA VI.
CONCENTRACIONES DE CORTISOL (ng/ml) EN EL GRUPO A.**

PACIENTE	0-4HRS.	5-8HRS	9-12HRS.	13-16hrs.	17-20hrs.	21-24hrs.
1	----	211.4	180.4	31.16	72.87	104.85
2	71.62	98.16	86.53	86.65	36.96	17.76
3	102.1	100.63	129.9	61.74	117.16	41.1
4	45.5	91.47	164.70	112.7	77.10	22.76
5	217.71	203.15	155.0	118.9	190.80	123.26
6	82.59	115.22	138.5	157.4	33.8	38.9
7	179.67	93.32	93.8	76.46	74.0	19.16
8	131.6	30.32	80.32	62.6	71.4	25.9
9	114.5	116.0	116.0	57.4	88.6	35.2
10	----	85.6	85.6	36.15	40.9	40.9

Los resultados de testosterona fueron:

El más bajo a las 20:00 hrs. con 1.83mg/ml. y el más alto a las 12:00 con 2,87ng/ml.

Los resultados del coeficiente T/E fueron:

El más bajo a las 20:00 hrs. con 44.71 y el más alto a las 12:00 hrs. con 58.22

Los resultados de cortisol fueron:

El más bajo a las 20:00 hrs. con 43.78ng/ml y el más alto a las 8:00 hrs. con 123.099ng/ml.

En general todas las cifras mostraron una variación circadiana, con valores más bajos a las 20:00 hrs y los más altos entre las 08:00 hrs y las 12:00 hrs.

Los resultados obtenidos en el Grupo B (voluntarios sanos), se muestran en las TABLAS VI a X. Los valores promedio de estrógenos fueron:
El más bajo a las 20:00 hrs con 40.02pg/ml y el más alto a las 04:00 hrs. con 53.49pg/ml.

**TABLA VII.
CONCENTRACIONES DE ESTRADIOL (pg/ml) EN EL GRUPO B.**

PACIENTE	0-4HRS.	5-8HRS	9-12HRS.	13-16hrs.	17-20hrs.	21-24hrs.
1	30.67	41.42	20.20	37.61	40.87	22.51
2	19.97	30.18	37.31	33.96	23.28	43.79
3	24.25	44.61	24.06	36.98	28.27	26.70
4	103.6	55.1	42.49	46.2	44.2	46.3
5	55.2	60.7	85.3	44.2	38.9	32.8
6	57.8	53.0	76.3	50.7	50.9	48.7
7	44.0	50.3	30.1	42.6	44.6	54.9
8	92.5	60.0	62.5	65.8	49.2	60.3

**TABLA VIII.
CONCENTRACIONES DE TESTOSTERONA (Ng/ml) EN EL GRUPO B.**

PACIENTE	0-4HRS.	5-8HRS	9-12HRS.	13-16hrs.	17-20hrs.	21-24hrs.
1	3.81	4.62	3.98	4.29	4.30	2.15
2	6.42	3.57	5.37	4.25	2.58	3.99
3	2.77	4.18	2.96	3.32	2.27	2.05
4	4.13	2.36	3.91	2.97	2.78	3.13
5	2.64	2.94	3.02	2.80	3.02	3.23
6	5.29	6.28	4.39	3.86	3.33	3.53
7	4.91	5.43	5.53	4.83	3.27	4.60
8	2.75	2.25	3.66	2.60	2.10	2.55

**TABLA IX.
CALCULO DEL COEFICIENTE T/E EN EL GRUPO B.**

PACIENTE	0-4HRS.	5-8HRS	9-12HRS.	13-16hrs.	17-20hrs.	21-24hrs.
1	124.22	111.78	192.57	114.06	105.28	95.51
2	324.48	118.29	143.92	125.14	110.82	91.11
3	114.22	93.70	123.02	89.77	80.29	76.77
4	39.86	42.86	73.65	64.28	62.89	67.60
5	47.82	48.43	35.40	63.34	77.63	98.47
6	91.52	118.49	65.23	76.13	65.42	72.48
7	111.59	107.95	183.38	113.38	73.31	83.78
8	29.72	37.5	58.56	39.51	42.68	42.28

**TABLA X.
CONCENTRACIONES DE CORTISOL (ng/ml) EN EL GRUPO B.**

PACIENTE	0-4HRS.	5-8HRS	9-12HRS.	13-16hrs.	17-20hrs.	21-24hrs.
1	90.62	86.52	78.70	84.09	26.40	46.15
2	54.58	74.21	81.64	68.35	36.46	45.13
3	103.26	106.88	110.76	104.17	24.99	49.59
4	62.07	170.36	86.90	46.10	75.40	32.25
5	149.02	186.07	52.99	38.53	54.83	28.79
6	216.43	162.67	178.15	113.38	100.56	119.01
7	102.81	233.23	140.05	135.14	72.12	104.67
8	113.39	165.31	119.34	118	60.09	42.53

Los valores promedio de Testosterona fueron:

El más bajo a las 20:00 hrs con 2.95ng/ml y el más alto a las 04:00 hrs con 4.09ng/ml.

Los valores promedio del Coeficiente T/E fueron:

El más bajo a las 20:00 hrs 77.29 ng/ml, el más alto a las 04:00 hrs con 110.42ng/ml.

Los valores promedio de Cortisol fueron:

El más bajo a las 20:00 hrs. con 56.35ng/ml y el más alto a las 04:00 hrs con 120.27 ng/ml.

Analizando los valores promedio del grupo A y B por horas tenemos lo siguiente: (TABLAS XI A XIV, GRAFICAS 4 a 12).

1.-En forma cualitativa, las diferencias más sobresalientes entre ambos grupos se encuentran en los valores de Testosterona y los del coeficiente T/E, en donde el grupo de pacientes infartados tienen los valores más bajos.

Diferencias menos evidentes son el alza en los valores de estrógenos y la baja en los valores de Cortisol en los pacientes infartados también.

TABLAS XI Y XII
TABLAS COMPARATIVAS DE CONCENTRACIONES \pm ERROR
STANDARD DE EATROGENOS Y TESTOSTERONA DURANTE 24
HRS ENTRE LOS GRUPOS A Y B.

ESTROGENOS (PG/ML)

HORA	GRUPO A	GRUPO B
0-4 hrs	53.04 ± 3.82	53.04 ± 10.89
5-8 hrs	50.88 ± 4.69	53.04 ± 3.82
9-12 hrs	50.5 ± 3.62	53.04 ± 3.82
13-16 hrs	48.61 ± 3.81	44.75 ± 3.82
17-20 hrs	42.75 ± 3.54	40.02 ± 3.43
21-24 hrs	47.48 ± 1.66	42 ± 4.75

TABLA XI

TESTOSTERONA (ng/ml)

HORA	GRUPO A	GRUPO B
0-4 hrs	2.81 ± 0.82	4.09 ± 0.49
5-8 hrs	2.7 ± 0.23	3.95 ± 0.51
9-12 hrs	2.87 ± 0.41	3.9 ± 0.35
13-16 hrs	2.36 ± 0.30	3.61 ± 0.35
17-20 hrs	1.83 ± 0.29	2.95 ± 0.24
21-24 hrs	2.19 ± 0.36	3.15 ± 0.31

TABLA XII

TABLAS XIII Y XIV
TABLAS COMPARATIVAS DE CONCENTRACIONES PROMEDIO \pm
ERROR STANDARD DE EL COEFICIENTE T/E Y DE CORTISOL
DURANTE 24 HRS. ENTRE LOS GRUPOS A Y B.

ESTROGENOS T/E

HORA	GRUPO A	GRUPO B
0-4 hrs	56.92 ± 7.38	110.42 ± 34.17
5-8 hrs	55.64 ± 5.36	84.87 ± 12.62
9-12 hrs	58.22 ± 9.06	109.50 ± 21.17
13-16 hrs	51.2 ± 7.76	85.70 ± 10.62
17-20 hrs	44.91 ± 9.42	77.29 ± 3.43
21-24 hrs	48.38 ± 9.26	78.5 ± 6.45

TABLA XIII

TESTOSTERONA (ng/ml)

HORA	GRUPO A	GRUPO B
0-4 hrs	114.53 ± 20.56	120.27 ± 18.70
5-8 hrs	123.09 ± 11.15	148.15 ± 19.19
9-12 hrs	75.05 ± 8.19	106.09 ± 14.06
13-16 hrs	75.18 ± 15.49	88.49 ± 12.42
17-20 hrs	43.78 ± 0.29	56.35 ± 9.31
21-24 hrs	116.73 ± 17.91	58.64 ± 11.92

TABLA XIV

2. Otra característica entre ambos grupos es que la ocurrencia de los valores más bajos en el día a la misma hora, no así en los valores más altos que ocurrieron en los pacientes infartados entre las 04:00 hrs. en el caso de los Estrógenos, a las 24 hrs. en el caso de la Testosterona, a las 12 horas en el coeficiente T/E y a las 08:00 hrs. para el Cortisol.

3.-Realizando un análisis estadístico con la t de Student para cada uno de los valores promedios de hormonas y del Coeficiente T/E, no se encontró significación estadística.

DISCUSIÓN.

El patrón circadiano de liberación hormonal es un fenómeno ya conocido, está regido por la producción de factores liberadores de hormonas, desde el Hipotálamo a la Hipófisis y de ahí a sus órganos blanco.

El hecho de conocer que la ocurrencia de algunos eventos cardiovasculares tienen también un forma de presentación circadiana sugiere que existe una estrecha situación entre ambos sistemas, sin embargo, en situaciones de tensión este patrón se puede alterar, entre otras razones por la presencia de grandes cantidades de catecolaminas y endorfinas (32).

En el caso del infarto agudo de miocardio o de angina inestable, de acuerdo con el compromiso hemodinámica que ocasionen, se liberan catecolaminas y probablemente endorfinas que alteran el delicado equilibrio hormonal.

Por mucho tiempo se observó que en las etapas agudas del infarto y aún años después los valores de estrógenos tendían a permanecer elevados y los de testosterona disminuidos, sugiriendo inclusive que esta alteración podría servir como indicador de riesgos para desarrollar enfermedad coronaria aterosclerosa.

Se realizaron estudios prospectivos en poblaciones encontrando que estas alteraciones no tenían valor estadístico (33).

En este contexto, solamente se encontró una débil correlación con un esteroide producido por la Corteza Suprarrenal, la Dehidroepiandrosterona (DHEA), cuya producción tiende a disminuir con la edad y también se encontró que dos años antes de la muerte por algún padecimiento cardiovascular se producía una baja en su concentración sérica, independiente del grupo de edad (34).

En el **INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ” de México**, al estudiar el perfil hormonal diario de enfermos en la etapa aguda del infarto, se ha encontrado que se pierde esta variabilidad circadiana de las hormonas.

En este estudio encontramos que el patrón ciclo tiende a recuperarse desde una semana después del infarto en todas las hormonas estudiadas, siempre y cuando las condiciones del enfermo sean estables.

Esta condición de estabilidad implica una disminución en la tensión, por tanto disminución en la cantidad de catecolaminas y la tendencia a recuperar el patrón hormonal cicadiano. Es posible que las substancias más directamente implicadas en esta condición sean las endorfinas, como ha sido demostrado por otros autores.

Otro punto interesante es el hecho de encontrar nuevamente los valores de Testosterona y de la relación T/E bajos y altos los estrógenos en relación a los valores encontrados en los sujetos control, aunque como ya se ha documentado, esto carece de valor estadístico, por lo menos con el tipo de análisis aquí utilizado, también otro aspecto a considerar es el tamaño de la muestra. En términos generales a mayor número de observaciones se pueden encontrar las diferencias con significancia estadística, posiblemente deberá emplearse otro método que permita analizar las características específicas de los ritmos circadianos ya que las variaciones encontradas a lo largo del día son importantes y no pueden compararse los resultados obtenidos a diferentes horas del día, como representativos de la variabilidad del sujeto, como ocurre en los trabajos de Culey Cantoreggi, en donde se determina que no existen diferencias entre los valores Testosterona, Estrógenos y Relación T/E y Dehidroepiandrosterona en la población general y en los enfermos que sufrieron infartos posteriormente.

CONCLUSIONES.

1.-Después de 1 semana del infarto agudo del miocardio y siendo estables las condiciones del enfermo. Existe una tendencia a recuperar el ritmo circadiano de liberación hormonal.

2.-Los valores de Testosterona y del Coeficiente T/E tienden a ser bajos y los de Estrógenos altos en este tipo de pacientes, aunque estadísticamente las diferencias no son significativas.

B I B L I O G R A F Í A

- 1.- K. MARCIA F., Z. BARNETT.
SEX HORMONES AND CORONARY DISEASE: A REVIEW OF
THE CLINICAL STUDIES. STEROIDS 1900;55:331-352
- 2.- K. A. MATTHEWS, E MEILAHN, L.H. KULLER ET. AL.
MENOPAUSE AND RISK FACTORS FOR CORONARY HERT
DISEASE N ENGL J MED 1989;321:641-646.
- 3.- M.J. STAMPFER, WILLETT W.C., COLDITZ G.A.
A PROPECTIVE STUDY OF POSTMENOPAUSAL ESTROGEN
THERAPY AND CORONARY HEART DISEASE N ENGL J MED
1985;313:1044-1049
- 4.- WILLIAMS J.K., ADAMS M.R. KLOPFENSTEIN H.S.
ESTROGEN MODULATES RESPONSES OF
ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERIES CIRCULATION
1900;81:1680-1687
- 5.- CORONARY DRUG PROJECT
FINDIGS LEADING TO DISCONTINUATION OF 2.5 MG/DAY
ESTROGEN GROUP. JAMA 1973;226:652-657.
- 6.- FREEDMAN D.S., JACOBSEN S.J., BARBORIAK J.J. ET AL.
BODY FAT DISTRIBUTION AND MALE/FEMALE DIFFERENCES
IN LIPIDS AND LIPOPROTEINS. CIRCULATIN 1990;81:1498-1506
- 7.- PHILLIPS G.B.
EVIDENCE FOR HIPERESTROGENEMIA AS A RISK FACTOR
FOR MYOCARDIAL INFARTION IN MEN. LANCET 1976;ii: 487-
489.
- 8.- ENTRICAN J.H. BEACH C., CARRROLL D., ET AL.
RAISED PLASMA O ESTRADIOL AND OESTRONE LEVELS IN
YOUNG SURVIVOS OF MYOCARDIAL INFARTION. LANCET
1978;ii:487489.
- 9.- HAZZARD W.R.
ATHEROGENESIS; WHY WOMEN LIVE LONGER THAN MEN.
GERIATRICS. 1985;40:42-52
- 10.-LABROPOULOS B., VELONAKIS E., OEKONONMAKOS P.,
LASKARIS J., KASTIMADES D.
SERUM SEX HORMONES IN PATIENTS WITH CORONARY
DISEASE ANDTHEIR RELATIONSHIP TO KNOWN FACTORS
CAUSING ATHEROESCELEROSIS. CARDIOLOGY 1982;69:980-
103.

- 11.-CHUTE C.G., BARON J.A., PLYMATE S.R., ET AL.
SEX HORMONES AND CORONARY ARTERY DISEASE. THE
AM J MED 1987;83:853-857.
- 12.-FELING P., BAXTER J.D. BROADUS A.E., FROHMAN L.A
RITMOS ENDOCRINOS Y FUNCION NEUROENDOCRINA EN
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO. ED. Mc GRAW HILL.
MEXICO 1983 CAP.6 PP.150.
- 13.-ANDREOTTI F., DAVIES G.J., HECKETT D.R., ET AL.
MAJOR CIRCADIAN FLUCTUATIONS IN FIBRINOLYTIC
FACTORS AND POSSIBLE RELEVANCE TO TIME OF ONSET OF
MYOCARDIAL INFARTION, SUDDEN CARDIARC DEATH AND
STROKE. THE AM J CARDIOL 1988;62:635-637.
- 14.-GOLDBERG R.J., MULLER J.E., ET. AL.
TIME OF ONSET OF SYMPTOMS OF ACUTE MYOCARDIAL
INFARTION. AM J CARDIOL 1990; 66:140-144.
- 15.-ROSING D.R., BRAKMAN P., REDWOOD D.R., ET AL.
BLOOD FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN MAN. DIURNAL VARIATION
AND THE RESPONSE TO VARING INTENSITIES OF EXERCISE.
CIRCULATION 1988; 78:35-40.
- 16.-ROSING D.R., BRAKMAN P., REDWOOD D.F., ET AL.
BLOOD FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN MAN. DIURNAL VARIATION
AND THE RESPONSE TO VARING INTENSITIES OF EXERCISE.
CIRCULATION RES 1970; 27:171-184.
- 17.-MULLER J.E., STONE P.H., TORI Z.G., ET AL.
CIRCADIAN VARIATION IN THE FREQUENCY OF ONSET OF
ACUTE MYOCARDIAL INFARTION. N ENGL J MED
1985;313:1315-1322.
- 18.-LERMAN A., HILDEBRAND F.L.Jr. MARGULIES K.B., O'MARCHU
B., ET. AL.
ENDOTHELIN: A NEW CARDIOVASCULAR REGULATORY
PEPTIDE. MAYO CLIN PROC 1990;65:1441-1455.
- 19.-AMBROSE J.A..
PLAQUE DISRUPTION AND ACUTE CORONARY SYNDROMES
OF UNSTABLE ANGINA AND MYOCARDIAL INFATION: IF THE
SUBSTRATE IS SIMILAR, WHY IS THE CLINICAL
PRESENTATION DIFFERENT? J AM COLL CARDIOL
1992;19:1653-1658.
- 20.-FOLTS J.
AN IN VIVO MODEL OF EXPERIMENTAL ARTERIAL STENOSIS,
INTIMAL DAMAGE, AND PERIODIC THROMBOSIS.
CIRCULATION 1991;83(SUPPLIV):IV-3-IV-14.

- 21.-ALTURA B.M.
SEX AND ESTROGENS AND RESPONSIVENESS OF TERMINAL ARTERIOLES TO NEUROHIPOPHYSEAL HORMONES AND CATECHOLAMINES. THE J OF PHARMACOL AND EXPERIMENTAL THERAP 1975;42:403-412.
- 22.-LUDMER P.L., SELWYN A.P., SHOOK T.L., ET AL.
PARADOXICAL VASOCONSTRICTION INDUCED BY ACETYLCHOLINE IN ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERIES. N ENGL J MED 1987;315:1046-1051
- 23.-CREAGER M.A., COOKE J.P., MENDELSON M.E. ET. AL.
HYPERCHOLESTEROLEMIA ATTENUATES ENDOTHELIAL MEDIATED VASODILATATION IN HUMANS. CIRCULATION 1988;78(SUPPL II):II-474.
- 24.-INGENO M.D., MONEY S.R., THELMO W., ET AL.
PROGESTERONE RECEPTORS IN THE HUMAN HEART AND GREAT VASSELS. LAB INVEST 1988;59:353-356.
- 25.-JIAG J.P., CHEN V., EVANS S.D.
MODULATION OF CATHECOLAMINE CARDIOMIOPATHY BY ALLOPURINOL. AM HEART J 1991;122:115.
- 26.-CEBALLOS G.M., GOMEZ M.J., PASTELIN G., ET AL.
CAMBIOS EN LA ACCION VASOCONSTRICTORA DE LA NORADRENALINA Y EN SU CINETICA DE UNION A RECEPTORES, INDUCIDOS POR HORMONAS SEXUALES. ARCH INST CADIOL MEX 1991; 61:411-407
- 27.-WEISS B.M., SCHMID E. AND GATTIKER R.I.
COMPARISON OF NALBUPHINE AND FENTANYL ANESTHESIA FOR CORONARY ARTRY BY PASS SURGERY. HEMODYNAMICS, HORMONAL RESPONSE, AND POSTOPERATIVE RESPIRATORY DEPRESSION. ANESTH ANALG 1991;73:521-529.
- 28.-REMME W.J., DE LEEUW P.W. BOOTSMA M., ET AL.
SYSTEMIC NEUROHUMORAL ACTIVATION AND VASOCONSTRICTION DURING PACING-INDUCED ACUTE MYOCARDIAL ISQUEMIA IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS. AM J CARDIOL 1991;68:181-186.
- 29.-WANG C., CHAN V.T., YEUNG T.
EFFECT OF ACUTE MIOCARDIAL INFARTION ON PITUITARY ENDOCRINOLOGY. CLINICAL ENDOCRINOLOGY 1978:9249-253
- 30.-GOMEZ M.J., CEBALLOS G.M., DIAZ V. S., ET AL.
SEX HORMONE DYNAMICS DURING ACUTE MYOCARDIAL INFART IN MEN. IN PRESS.

- 31.-GINDOF P.R., FERIN M.
ENDOGENOUS OPIOID PEPTIDES MODULATE THE EFFECT OF CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE ON GONADOTROPIN RELEASE IN THE PRIMATE. ENDOCRINOLOGY 1987;121:837-842
- 32.-BARBARINO A., MARINIS L., TOFANI A., ET AL.
CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE INHIBITION OF GONADOTROPIN RELEASE AND THE EFFECT OF OPIOID BLOCKADE. J CLIN ENDOCRINOL METAB 1989;68:523-528
- 33.-BARRETT-CONNOR E., TEE K.K., YEN S.
A PROSPECTIVE STUDY OF DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE, MORTALITY AND CARDIOVASCULAR DISEASE. N ENGL J MED 1986;315:1519-1524.
- 34.-CANTOREGGI C.S., BLACKMAN M.R., ANDRES R., ET AL.
PLASMA LEVELS OF ESTRADIOL, TESTOSTERONE AND DHEAS DO NOT PREDICT RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE IN MEN. J ANDROL 1990;11:460-470
- 35.-CAULEY J.A., GUTAI J.P., KULLER L.H., ET AL.
USEFULNESS OF SEX STEROID HORMONE LEVELS IN PREDICTING CORONARY ARTERY DISEASE IN MEN. AM J CARDIOL 1987;60:771-777.