

# CALCIFILAXIA

PRIMERA CONFERENCIA DEL Prof. HANS SELYE  
(Agosto 2, 1961)

Palabras de presentación.

Dr. Luis G. Forero-Nougués.

Tenemos el privilegio de tener ante nosotros a un hombre de la talla del profesor Selye, cuya presentación en realidad sobra, porque no hay nadie que no lo conozca y no haya oído hablar de él.

Su trabajo fundamental es el *stress*, palabra universal, que ni el agobio de nuestro idioma cubre adecuadamente. Es uno de los monumentos de la medicina contemporánea, y lo es no tanto por lo que ella significa en sí como contribución, sino porque ha abierto el camino a nuevas maneras de pensar. Desde este punto de vista y dentro de un ambiente universitario como éste, es como lo tenemos que valorar primordialmente. Ha señalado nuevos caminos y derroteros estimulando el progreso de nuestra ciencia. La Universidad Nacional, la Facultad de Medicina, el Departamento de Medicina y el Hospital de San Juan de Dios tienen hoy un privilegio adicional constituido por una choz, al decir del profesor López de Mesa. El tema de la conferencia de hoy "Calcifilaxia" se presenta por primera vez en el mundo ante un auditorio médico. Esto constituye otro motivo de agradecimiento para con el profesor Selye, quien ha querido honrarnos dándonos la oportunidad de conocer sus más recientes investigaciones.

## CALCIFILAXIA

Señores profesores y estudiantes:

Deseo antes de todo expresar mis sinceros agradecimientos por la maravillosa recepción que he tenido aquí. He seguido con admiración el rápido desarrollo de la medicina en Colombia y, por lo tanto, fue un gran placer recibir esta invitación que me brinda la oportunidad

de relacionarme personalmente con colegas e instituciones médicas colombianas. He escogido como materia principal para mis conferencias dos temas de investigación: *stress* y calcifilaxia. Representan las investigaciones más importantes del "Institut de Médecine et Chirurgie Experimentale de Montreal", que tengo el honor de representar ante ustedes. Sabía que expresarme no sería fácil, debido a mi incompleto dominio de la lengua castellana, y por lo tanto he preparado una completa colección de fotografías en colores. Representan un verdadero atlas de *stress* y calcifilaxia. Durante los dos últimos meses he tratado de refrescar, en cierto modo, mi torpe conocimiento de vuestra hermosa lengua, tomando un curso completo de español. El resultado es pobre y probablemente muchos de ustedes me comprenderían mejor si hablara en inglés. Tengo la esperanza de que acepten el hecho de haber realizado este esfuerzo, como prueba de amistad y mi deseo sincero de establecer un contacto estrecho con mis colegas sudamericanos en general y con los colombianos en particular.

He querido hablar hoy de la calcifilaxia, o calcifilaxis, que es una reacción de hipersensibilidad. La hemos llamado calcifilaxia ya que se caracteriza por la deposición aguda de calcio en varios tejidos del organismo. Calcificación muchas veces transitoria que puede producir una esclerosis local del conjuntivo en varios órganos. Se puede definir la calcifilaxia como un estado de hipersensibilidad, caracterizado por el hecho de que varios agentes provocantes, "challenging agents" como se dice en inglés en la terminología serológica, pueden producir en varias partes del organismo una deposición de calcio. Para comprender las fotografías es importante saber que hay dos tipos de calcifilaxia: uno local, otro general. Por ejemplo, un tipo muy sencillo de calcifilaxia local se puede realizar sensibilizando una rata con hormona paratiroidea, o con dosis bajas de cualquier agente que eleve la calcemia (Vit D, AT 10, etc.) incapaces de producir calcificación por sí mismas, e inyectando bajo la piel, por vía subcutánea, pequeñas dosis de sales férricas (20 microgramos de cloruro de hierro, por ejemplo). Se observará una respuesta caracterizada por calcificación de la piel (fig. 1). Ni la paratormona ni las sales de hierro aisladamente producen tal reacción. Solamente durante cierto tiempo, llamado período crítico, reacciona el animal y aparece la calcificación. Aunque específica, ya que no toda sustancia puede provocarla, puede ser inducida por sales de cromo, aluminio y otros metales. No existe relación entre el poder inflamatorio o necrosante de una sustancia y su capacidad de inducir calcifilaxia. Tal es el caso de la formalina o el aceite de crotón, muy irritantes pero incapaces de inducirlos.

Con agentes mecánicos se puede lograr una calcificación de la piel en las mismas circunstancias. Por ejemplo, en una rata sensibilizada con dihidrotaquiesterol (fig. 2), sin inyectar nada bajo la piel, solamente traumatizando una región con una pinza hemostática en tres puntos. Observamos que no hay calcificación en el punto donde hemos aplicado el trauma máximo, sino a su alrededor. Parece que el trauma excesivo no actúa. Solamente un trauma de cierto tipo y cierta intensidad puede lograrlo. Insisto sobre este detalle, ya que inicialmente pensamos que se trataba solamente de una calcificación distrófica, es decir, aquélla que aparece cuando un tejido muerto o próximo a morir se impregna de calcio. Tal no es el caso, ya que una necrosis no se calcifica en estas condiciones, ni un trauma fuerte que no produce necrosis, causa calcificación. Solamente, pues, cierto tipo de irritación o provocación puede producir este tipo de lesiones, del mismo modo que solamente ciertos agentes químicos podrían producirlas.

El aspecto histológico (fig. 3) de la piel muestra la presencia de calcificaciones, puestas en evidencia por el nitrato de plata, y zonas de inflamación. Este cuadro histológico es muy semejante al observado en la Sclerodermie Calcaire de los franceses (Síndrome de Thieberge-Weissenbach). Con una coloración especial, desarrollada en nuestro laboratorio por Nielsen, de Azul Celestin, se pueden observar las etapas iniciales de la calcificación. Más tarde desaparece el calcio y persiste una esclerosis marcada, como en la esclerodermia humana. Así pues, si el examen histológico fuera practicado en este último estado, no sería posible poner en evidencia el calcio y pensar que la lesión fuera consecuencia de la calcificación. Podemos decir que en este caso realizamos un modelo experimental de esclerodermia.

Esto era lo que quería decir inicialmente de la calcifilaxia y particularmente de la calcifilaxia local.

Ahora vamos a hablar de la calcifilaxia general o sistémica. Hemos observado que algunos "agentes provocantes", como las sales férricas, pueden producir reacciones calcifilácticas en animales sensibilizados. Si inyectamos por vía endovenosa durante el período crítico en animales previamente sensibilizados (por ejemplo sensibilizando una rata como en los experimentos anteriores con un miligramo de dihidrotaquiesterol por vía oral), una pequeña cantidad de clara de huevo, toda la piel se calcifica. Se forma una verdadera coraza de calcio y una piel nueva aparece bajo la piel calcificada. Esto es el tipo de un síndrome general de calcifilaxia.

Así como pudimos inducir una calcifilaxia general, también encontramos la posibilidad de lograr lesiones específicas, en varias partes

del organismo, utilizando agentes provocantes que tienen afinidad por tal o cual órgano en particular.

En las siguientes fotografías veremos toda una serie de enfermedades experimentales. Es sorprendente como tales enfermedades se pueden reproducir absolutamente idénticas en todos los casos. En toda mi carrera de investigador no he visto nada que se pueda reproducir tan fácil y exáctamente. En todos los animales, de todos los grupos, tratados con el mismo agente sensibilizante y luego con un agente provocador específico con afinidad por un órgano, vemos aparecer lesiones de tal órgano y de ningún otro.

Más tarde hablaremos de las posibles aplicaciones, en el futuro, de esta investigación. La idea de producir tan selectivamente lesiones de un órgano determinado por este método, es tan nueva para mí como para ustedes. Si en lugar de utilizar clara de huevo como agente provocador, usamos sustancias liberadoras de histamina, podemos producir lesiones en la piel y la musculatura del animal que reproducen las encontradas en la dermatomiositis (figs. 4 y 4-A).

Si utilizamos sales férricas como agente provocador se logra calcifilaxia en el estómago, esófago, duodeno, páncreas y bazo. Es notable ver cómo cada sal parece presentar una selectividad por uno de estos órganos, de tal manera que nos era posible "enviar" hierro al páncreas o al bazo por ejemplo, cuando lo deseábamos (figs. 5 y 5-A).

Al utilizar yema de huevo como agente provocador, notamos tendencia a localizarse en el sistema retículo-endotelial.

Si utilizamos cortisona, la calcificación se localiza en el timo. Podemos obtener calcificación específica del tracto genital, de las cápsulas suprarrenales, del pulmón, etc. Observamos que el depósito se localiza, en casi todos los casos, en el tejido conjuntivo de los órganos.

La serotonina, usada como agente provocador, trae calcificación selectiva de las glándulas salivales. Ciertos preparados de sacarato de hierro traen depósito selectivo en la aurícula izquierda, mientras el resto del corazón permanece indemne con excepción de las regiones vecinas a las venas coronarias. Específicamente se puede provocar calcifilaxia aislada ya sea del estroma, ya sea de los túbulos renales, lo que nos demuestra el grado de precisión del fenómeno. Imaginemos lo que representaría la posibilidad de destruir tan precisamente un órgano o parte de órgano sin recurrir a la cirugía.

Uno de los ejemplos más extraordinarios de calcifilaxia selectiva es la de los cuerpos carotídeos (fig. 6). La especificidad es tal que en el corte microscópico (figs. 7 y 7-A) observamos calcificación de la

cápsula y el estroma mientras el parénquima permanece ileso. Lo mismo puede lograrse en las paratiroides (figs. 8 y 8-A).

Quiero subrayar que la calcifilaxia puede inducir lesiones diferentes de la calcificación. Ya vimos en el caso del escleroderma calcificante que el calcio puede desaparecer dejando solamente esclerosis. Tal hecho es importante de tener en cuenta en la interpretación de las enfermedades llamadas del colágeno, ya que es posible producir lesiones hialinas con depósito de mucopolisacáridos ácidos (que se tiñen con el método clásico del PAS), como en el lupus, la esclerodermia, la poliarteritis, varios tipos de nefrosclerosis necrotizante o hialinizante. En ninguna de ellas pudimos poner en evidencia la presencia de calcio. No afirmamos que no exista, solamente decimos que no la pudimos poner en evidencia. Tal es el caso (fig. 9) de esta hialinización de los glomérulos renales inducida por calcifilaxia en la cual no se puede ver depósito de calcio.

En presencia de una enfermedad del colágeno no se puede descartar la reacción calcifiláctica por el hecho de no encontrar calcio en la preparación histológica.

Finalmente, en un terreno más práctico, quisiera mostrar cómo podemos prevenir la calcifilaxia. Una cosa es producir enfermedades experimentales, otra assimilarlas a enfermedades humanas y tratar de prevenirlas. La primera circunstancia en la cual nos fue imposible lograr calcifilaxia fue cuando lo ensayamos en animales hipofisectomizados. Experimentos en curso tratan de dilucidar el por qué de este hecho. Si al animal hipofisectomizado le inyectamos STH, obtenemos la reacción. No sabemos si se debe a la STH misma o a impurezas ligadas a ella, las indispensables. Otro método de protección, más cercano a las circunstancias humanas, es el *stress*. Un animal en esta condición, por inmovilización prolongada por ejemplo, no desarrolla calcifilaxia. Recientemente hemos comprobado que al menos un tipo de calcifilaxia local puede ser inhibido por la vitamina E.

Otra posible aplicación clínica es la inducción de una osificación por medio de una calcifilaxia crónica.

En resumen, la calcifilaxia nos da la posibilidad de producir ya sea una calcificación con esclerosis, hialinización o necrosis secundaria, ya sea esclerosis con hialinización sin calcificación. Gracias a ella podemos destruir con gran precisión un órgano sin recurrir a intervención quirúrgica. Nos permitiría enviar sustancias a un órgano determinado.

Hemos hecho algunas experiencias en cáncer animal. Hemos obtenido destrucciones casi completas del tumor, pero parece que algunas células sobreviven y dan nacimiento a un nuevo tumor.

La calcifilaxia nos ayuda a comprender la fisiología, la bioquímica y el mecanismo de la patología del conjuntivo. Desde el punto de vista del fisiólogo o del bioquímico no es posible distinguir una célula en una fibra del conjuntivo del cuerpo carotídeo o del páncreas. Sin embargo, a pesar de sus características microscópicas idénticas, algo debe diferenciarlas, ya que no reaccionan en igual forma ante la calcifilaxia. Algunos bioquímicos han demostrado que la constitución química del conjuntivo varía en sus ácidos condroitinsulfúricos en las diferentes partes del cuerpo, aunque histológicamente éstas parezcan semejantes. El patólogo, el fisiólogo, siempre han dispensado su mayor interés al parénquima que era considerado la parte noble de los órganos. Esto no está probado. Aquí podemos mostrar que el parénquima puede reaccionar secundariamente a las influencias que podemos ejercer sobre el estroma. En casi todos estos experimentos es el estroma el que dirige. Ya los viejos fisiólogos y patólogos alemanes, especialmente Virchow y Richter mencionaban la importancia del estroma y de la vascularización como director del desarrollo del parénquima. En todas estas enfermedades que hemos reproducido en animales era el conjuntivo el inicialmente afectado.

Esto nos hace pensar en las enfermedades del colágeno, como las llama Klemperer. Es curioso que hemos reproducido en el animal, especialmente este tipo de enfermedad. Si hay algunos síndromes que no se parecen en nada en la patología humana, hay por ejemplo la calcificación de las paratiroides, el escleroderma, la dermatomiositis, la calcinosis universal con depósitos alrededor de las articulaciones, la poliarteritis nudosa, la hialinización de los glomérulos, que son idénticas a las observadas en clínica humana. Esto no puede ser una coincidencia. Debe existir alguna relación o un estudio de la literatura que nos muestre que en estas enfermedades del ser humano hay muy frecuentemente calcificación. Calcificaciones características en la esclerodermia, en la calcinosis universal y en la dermatomiositis, descritas por varios patólogos durante muchos años sin pensar en la relación con los otros tipos de calcinosis.

Esperamos que estos tipos de investigación sobre la calcifilaxia nos den una mejor comprensión de las enfermedades del colágeno. ¿Hasta qué punto será útil la observación de que se puede cambiar la piel, hacer una muda artificial en un punto determinado? No lo sé; pero es interesante observar que en algunas ratas con grandes cicatrices accidentales antes del experimento, la piel cambiaba y la nueva piel no contenía cicatrices.

No hemos podido probar todavía que todo tipo de reacción se puede producir en todo tipo de animal. No hemos encontrado, sin

embargo, una especie en la cual no se pueda producir lo que queríamos reproducir, así que es muy probable que en el hombre este mecanismo exista. Sería muy sorprendente que solamente el hombre no posea esta posibilidad. No tenemos ningún indicio que sea una reacción como la anafilaxia, a la cual se asemeja un poco por ser una reacción de hipersensibilidad, pues no tenemos ningún detalle de que se trate de una reacción serológica. No se debe pensar ahora que esto pruebe la posibilidad de una aplicación clínica; pero la investigación fundamental, como lo quiero decir en la conferencia de esta tarde, es siempre una tentativa de explorar las leyes de la naturaleza. Esperamos que el descubrimiento de estas leyes que dirigen la calcificación selectiva en órganos, vaya a ser de una manera u otra útil al enfermo. Gracias.



Figura 2



Figura 1



Figura 4



Figura 3





Figura 6

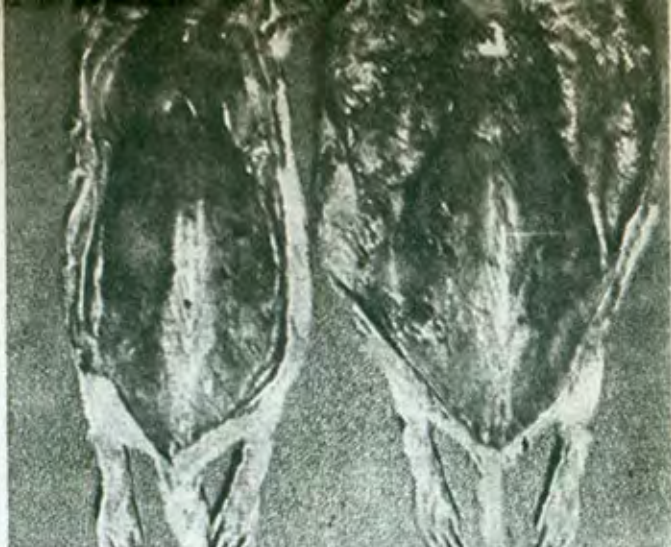


Figura 4A



Figura 5

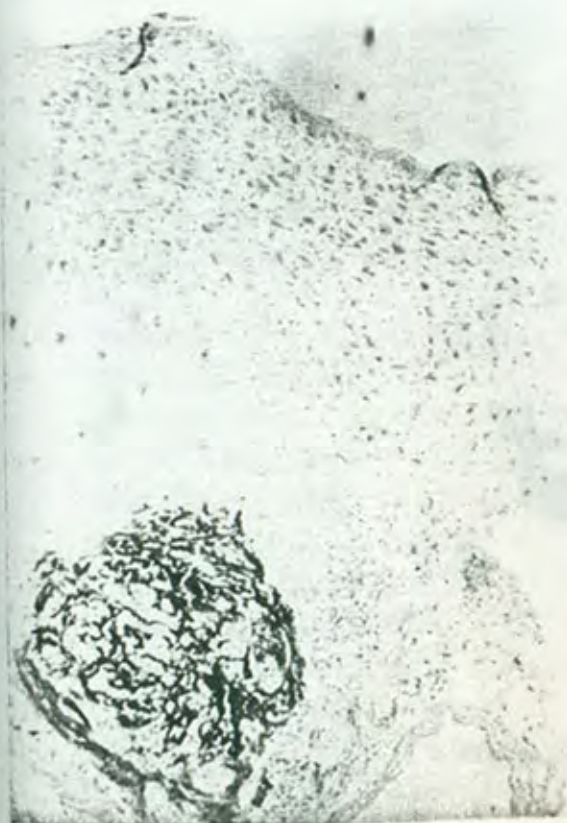


Figura 7



Figura 5A



Figura 8



Figura 7A



Figura 9



Figura 8A