

ELECTROLITOS DESENSIBILIZANTES EN CARDIOPATIAS

TERCERA CONFERENCIA DEL Prof. HANS SELYE

(Agosto 3, 1961)

Palabras de presentación.

Dr. **Hernán Mendoza Hoyos.**

Este Hospital, la Facultad de Medicina y la Sociedad de Endocrinología en particular me han encarecido que haga la nueva presentación del profesor Hans Selye. De su carrera como investigador, como descubridor, su obra habla muy elocuentemente. Los que tuvimos la fortuna de asistir a su conferencia de ayer estamos todavía sobrecogidos por el impacto que produjo en nosotros lo que en mi concepto es un descubrimiento. Pero quisiera decir unas breves palabras sobre lo que es el hombre. El hombre que actúa dentro de un nuevo humanismo que él en su conferencia de anoche sitúa en un medio caracterizado por lo que él llama la Era de la Investigación Básica. Para hablar del hombre nada mejor que sus propias palabras, me refiero específicamente a las palabras de dedicación de su monumental obra sobre Stress, en donde se hace una descripción del síndrome general de adaptación y del concepto de la enfermedad de adaptación. Me permitiré leer esta dedicación, que, repito, para mí define la posición del hombre en este nuevo humanismo. "Este libro está dedicado a los que sufren, a aquellos que luchando contra el mal o el bien, en la guerra o en la paz, han sido heridos, han perdido sangre, se han visto expuestos a temperaturas extremas, han sufrido hambre, fatigas, falta de aire, infecciones, envenenamientos, o se han expuesto a los efectos de las radiaciones nocivas, a aquellos que sufren la agotadora tensión nerviosa de perseguir cualquier ideal, a los mártires que se sacrifican por el prójimo, a los perseguidos por la ambición egoísta, por el miedo y por la desconfianza, a los vencidos por el odio; el sufrimiento

debe despertar la urgente necesidad de ayuda; de una manera íntima y personal esta obra está dedicada a mi esposa, ella me ayudó a escribirla comprendiendo que no podía y tampoco debía curarse mi sufrimiento sino simplemente aprender a gozar del mismo".

ELECTROLITOS DESENSIBILIZANTES EN CARDIOPATIAS

Profesor Mendoza, señoras y señores:

La última vez hemos hablado de calcifilaxia, conferencia en la cual se mostraron una serie de fotografías para ilustrar varios tipos de calcificación, que podemos obtener por este nuevo método de hipersensibilidad. Hoy quisiera hablar de los electrolitos en la producción de enfermedades cardíacas. Particularmente de la influencia del *stress* en la producción de enfermedades cardiovasculares.

Vamos a ver, estudiando las reacciones del corazón en animales, que se puede clarificar hasta cierto punto la observación paradójica, aparentemente paradójica, de que el *stress* puede producir y prevenir las mismas enfermedades. También el hecho de que el *stress*, síndrome no específico, que se puede producir por tantos agentes esencialmente diferentes, dé lugar muchas veces a enfermedades que parecen muy específicas. Es curioso que no todas las enfermedades que consideramos como enfermedades de adaptación, es decir, de un desarrollo anormal del síndrome de adaptación, sean iguales. Muchos investigadores han pensado que si verdaderamente es el *stress* la causa de la úlcera gástrica, la hipertensión, las enfermedades del colágeno, por qué éstas no aparecen al mismo tiempo en cada paciente que sufre del *stress*, ya que si tienen la misma etiología deben estar presentes al mismo tiempo. Estas eran las mayores objeciones al concepto del *stress*.

El estudio de las enfermedades del corazón nos ayudó particularmente a clarificarlas. Pero antes de esto hablemos un poco de las enfermedades experimentales del corazón. La primera que hemos estudiado, en el año de 1940, era una enfermedad hialinizante. Lo característico de esta enfermedad es que se puede producir en animales con la ayuda de electrolitos y esteroides, que es una cardiopatía, y que produce hialinización como cambio morfológico más evidente. En inglés lo llamamos *Electrolytes steroid cardiopathy characterized by hyalinization* o *ESCH*. La *ESCH* es una condición en la cual etiológicamente es importante la presencia de ciertos electrolitos y esteroides;

morfológicamente caracterizada por la presencia en el corazón de lesiones de tipo hialinizante. Esta enfermedad se produjo, como probablemente lo saben, con el tipo de sustancias para las cuales sugerí el nombre corticoides en ese mismo período; nombre actualmente aceptado en casi todos los idiomas. Sugerí al mismo tiempo que, basándose sobre las acciones bioquímicas más importantes de este grupo de esteroides, se podían distinguir dos grupos de corticoides, los mineralocorticoides que actúan sobre los electrolitos, el sodio en particular, y los glucocorticoides que actúan ante todo en el metabolismo de los glúcidos. En ese tiempo la aldosterona no era conocida, pero teníamos grandes cantidades de desoxicorticosterona por amabilidad del profesor Reichstein, quien nos mandó los primeros lotes de DOCA sintética. Nos mandó este producto porque pensé que podíamos reproducir una parte del síndrome que he llamado la reacción de alarma (especialmente la atrofia del timo, del bazo, que hemos reproducido con extractos impuros de la corteza suprarrenal) gracias a él. Pero, con gran sorpresa para nosotros, no lo produjo. No tuvo ningún efecto sobre el timo, sobre las glándulas linfáticas, ni sobre el bazo, pero producía una lesión hialinizante no solamente sobre el corazón sino también en las arterias en las cuales se manifiesta bajo el cuadro general de la periarteritis nudosa. Podemos decir que la ESCH se produce con la ayuda de mineralo-corticoides como la desoxicorticosterona (más tarde lo hemos comprobado también con la aldosterona), y que depende de la presencia de sodio. Se puede producir con aldosterona o desoxicorticosterona únicamente, pero es muy difícil, ya que se necesitan grandes dosis por mucho tiempo. Aún así se requiere una dieta que contenga la cantidad normal de cloruro de sodio. En animales que reciban una dieta completamente desprovista de sodio no se puede producir esto, cualquiera que sea la dosis de mineralo-corticoides. Por lo tanto, el nombre de ESCH me parece correcto, ya que participan esteroides y electrolitos, en particular el cloruro de sodio en la patogenesis. Este punto nos permite discutir otras objeciones generales al concepto de las enfermedades del *stress* planteadas en 1940-42. En primer lugar, que necesitamos enormes cantidades de desoxicorticosterona para producir estas lesiones, y no es probable que la corteza suprarrenal humana, en algún período de la vida, pueda producir tal cantidad; por lo tanto, sería únicamente una manifestación farmacológica, y no fisiológica ni fisiopatológica. En segundo lugar, que la DOCA es una sustancia sintética, que no se produce normalmente en la corteza suprarrenal, como no tenemos ninguna prueba de que los mineralo-corticoides puedan ser producidos por la corteza suprarrenal normalmente. Todas estas objeciones ya no existen, pues se ha

comprobado por electroforesis que hay DOCA en la sangre venosa de la suprarrenal (en gran cantidad), que la corteza suprarrenal humana produce enormes cantidades de aldosterona.

La aldosterona es una sustancia aún más activa en producir estas lesiones del colágeno, cuando se da una dosis excesiva, que la DOCA. Se ha comprobado además que en la orina, en ciertos tipos de *stress*, en particular el *stress* nervioso, se puede demostrar un aumento muy considerable de la eliminación de aldosterona. Podemos concluir de todo esto que no solamente se puede reproducir en el animal la lesión hialinizante en el sistema cardiovascular utilizando cloruro de sodio y corticoides (tipo mineralo-corticoides), sino también que en el hombre hay una producción excesiva de mineralo-corticoides en períodos de *stress*. Lo más importante clínicamente, como resultado de estas investigaciones, es la síntesis reciente de los anti-mineralocorticoides, tipo aldactona, que puede inhibir la acción mineralo-corticoide, que de hecho puede ejercer una acción muy favorable en varios tipos de hipermineralo-corticoidismo con lesiones cardiovasculares. Estos mismos anti-mineralocorticoides también pueden prevenir en el animal tratado con mineralo-corticoides la producción de la cardiopatía hialinizante.

El segundo tipo de cardiopatía experimental se llama ESCN porque también es producida por electrolitos y esteroides, es una cardiopatía, pero morfológicamente caracterizada por necrosis de las fibras miocárdicas.

Hoy quisiera hablar especialmente de este tipo de lesión, que es la lesión experimental que más se asemeja al infarto del miocardio, como lo vemos en clínica humana. Las investigaciones que hemos hecho sobre la ESCN son bastante complicadas, pero lo más importante es esto: las lesiones necrotizantes no se producen fácilmente, casi no se producen en animales tratados solamente con mineralo-corticoides. En este respecto se distinguen de las lesiones hialinizantes. Los glucocorticoides tampoco las producen. Utilizando por otra razón ciertos corticoides halogenados, de la serie de los fluorocortisona, clorocortisona, encontramos que estos esteroides con acción gluco- y mineralo-corticoide, tienen el efecto curioso de sensibilizar el corazón para la producción de necrosis durante el *stress*. El experimento clásico se puede producir muy fácilmente con una sustancia fácil de obtener. Hemos utilizado sustancias más complicadas y más activas, que no se encuentran en el mercado. Voy a hablar sólo de una sustancia que es fácil obtener, que es la fluorocortisol, y cuya abreviación es f-col. De esta sustancia lo único que se debe saber es que es un derivado artificial de la cortisona, que contiene un átomo de flúor y

que posee las acciones farmacológicas de la cortisona y de la aldosterona, es decir, mineralo-corticoide y gluco-corticoide, al mismo tiempo. Esta es una condición indispensable para la producción de necrosis. Cuando tratamos animales con fluorocortisol vemos lo siguiente: Se pueden inyectar cantidades enormes de esta substancia, matar los animales por intoxicación con fluorocortisol, nunca se mueren por necrosis del miocardio, se mueren por otras causas, por ejemplo porque la resistencia a la infección es muy baja, y contraen todo tipo de infecciones más o menos espontáneas. Si tomamos una rata normal como las que utilizamos en el laboratorio y sin tratarla con fluorocortisol, la exponemos a un *stress*, aunque sea un *stress* mortal, nunca podemos reproducir una lesión del miocardio. (Por ejemplo, si usted inmoviliza una rata artificialmente y produce un *stress* que se podría llamar neuromuscular porque el animal quiere liberarse y está inmovilizado, finalmente puede morir en este *stress*, pero no va a mostrar una lesión cardíaca). Pero si después de administrar pequeñas dosis de f-col por un lapso de 10 días, inmovilizamos este animal solamente por 7 horas, cada animal presenta grandes infartos del miocardio, grandes necrosis como la que vemos en la fotografía (fig. 1). Podemos hablar aquí en el lenguaje del *stress*, de un condicionamiento humoral, por la administración de fluorocortisol a la acción del agente estresante, en este caso la inmovilización. Si junto con el fluorocortisol se administran sales de sodio, este efecto es todavía más evidente, y dosis más pequeñas de fluorocortisol bastan para sensibilizar el animal al efecto necrotizante, cardiotóxico de un agente estresante. Se puede añadir que no solamente la inmovilización, el baño en agua fría, una infección, una quemadura, agentes tan diferentes en sus acciones especiales pueden producir en un animal especialmente condicionado con esta substancia, necrosis del miocardio. Aquí vemos ya un experimento que demuestra de manera muy evidente que los más diversos agentes pueden producir una misma lesión específica en el corazón si el animal ha sido sensibilizado para ello. Es verdad que el *stress* es una reacción general con efectos sobre todas las partes del organismo, pero en este caso el efecto del *stress* se ha concentrado en el corazón. Esto es la respuesta a la crítica que "cómo es posible que la misma reacción general, el síndrome general de adaptación, que se produce con el mismo agente estresante, puede en un enfermo producir una enfermedad y en otro otra". Uno está condicionado por la herencia, otro por la dieta, un tipo de enfermedad, otro por otra; esto lo podemos demostrar claramente en los animales, por ejemplo, aquí con un condicionamiento especial que se dirige al corazón.

Después de estas primeras observaciones nos interesaba saber si no se podría producir con el fluorocortisol y sales de sodio un infarto del miocardio, sin *stress*, dando mayores dosis de la sustancia esteroide y del electrolito, es decir, un verdadero "Electrolyte Steroid Cardiopathy with Necrosis". Esto parecía posible.

Las primeras observaciones fueron hechas de la siguiente manera: utilizamos por otras razones una sal de sodio que no era el cloruro, el fosfato alcalino de sodio, y produjo con grandes dosis orales y tratamiento sub-cutáneo con fluorocortisol estas necrosis sin *stress*. Si administramos fosfato monosódico, los resultados son los mismos. No sabíamos si era el fosfato o el sodio el que era necesario, ya que la lesión era completamente distinta de la hialinizante. Era igualmente posible que fuera el fosfato o fuera el sodio. Quizás, especialmente para los estudiantes que se interesan en el desarrollo de un tema científico, este sea un buen ejemplo de cómo se pueden cometer los más terribles errores en la interpretación, y también cómo se puede verificar y encontrar una solución más o menos correcta. Al producir una lesión en un animal condicionado con fluorocortisol y esta sal, el responsable podría ser el sodio, podría ser el fosfato o podría ser la alcalinidad de la sal. Como el fosfato ácido también produce la misma lesión, no es la alcalinidad. Entonces hemos experimentado con otra sal de sodio, el sulfato. El sulfato en animales condicionados con fluorocortisol produce necrosis del miocardio. Esto era una prueba de que no era ni el fosfato, ni el sulfato, debía ser el sodio. Pero para estar más seguros, hemos tomado otra sal de sodio, el perclorato. El resultado fue el mismo. Era más o menos evidente que era el sodio, y lo acepté así, debo confesarlo, porque me parecía evidente. Pero quise no para verificar esto que me parecía completamente claro, sino para ver si podía con el fluorocortisol también producir lesiones hialinizantes. Hicimos otro experimento empleando el viejo cloruro de sodio, que era tan útil para producir lesiones de tipo hialinizante. El cloruro de sodio no produjo ni hialinización ni necrosis. Entonces, ¿cuál es la bioquímica del condicionamiento electrolítico? No puede ser el fosfato, ni el sulfato, ni el perclorato, ya que no es necesario que esté presente uno u otro, y no puede ser el sodio porque aquí tenemos mucho sodio y no actúa. La cosa que más confusión tiene es el hecho de que todos estos electrolitos están prácticamente disociados por completo en solución, así que tratamos con sulfato de sodio en el sentido bioquímico, tratamos con iones libres de sodio y no actúa. No era una investigación muy satisfactoria y que no comprendíamos nada.

Una segunda serie de experimentos fue hecha para ver si se podía prevenir la lesión necrotizante. Estos experimentos fueron hechos de la

siguiente manera: queríamos producir lesiones, así que trabajábamos con ratas normales, tratadas con uno de estos electrolitos, todos los animales recibían fosfato de sodio y fluorocortisol para empezar, ya que este tratamiento en 100 % de los casos produce necrosis del miocardio. Después en adición a esto, recibían otras sustancias para ver si tenían una acción preventiva. La primera sal que hemos utilizado fue el potasio, el cloruro de potasio, porque me parecía que era más o menos evidente que el cloruro de potasio debía tener una acción inhibitoria. Me parece que esta teoría era justificada y que lo que sabíamos hacía muchos años, que animales que reciben una dieta sin potasio, solamente por el hecho de no tener suficiente potasio, desarrollan necrosis del miocardio. En muchos casos clínicos también una hipokalemia está acompañada por necrosis del miocardio. Segundo, la desoxicorticosterona, o la aldosterona, y la parte mineralo-corticoide en el fluorocortisona, son absolutamente indispensables para la producción de estas necrosis. Una de las acciones más evidentes de mineralo-corticoides es la producción de hipokalemia. Esta acción se puede prevenir si se da al mismo tiempo potasio al animal o al paciente que recibe dosis altas de este corticoide. Me parecía entonces que las lesiones se debían a una disminución del potasio, y que el sodio probablemente actuaría por antagonismo, entre el sodio y potasio. Por qué no actuaba en la misma forma el cloruro de sodio, no lo sabía; era una excepción. Pero aún si el potasio solamente actuara antagonizando la parte mineralo-corticoide del fluorocortisol, debía ser suficiente para inhibir la lesión. De hecho, este tratamiento con potasio da un resultado *positivo* de inhibición, en animales que reciben fluorocortisol y fosfato. La producción normal de necrosis del miocardio era inhibida por cloruro de potasio. Era también inhibida por otras sales de potasio, por ejemplo por el sulfato o el perclorato.

Después de todo esto, era casi seguro que la teoría era correcta, la producción de necrosis está acompañada por hipokalemia, hay un descenso de potasio en el corazón mismo. Cuando se produce esta necrosis experimental, varias sales de sodio que antagonizan el potasio aumentan la sensibilidad, mientras todas las sales de potasio sin excepción, tienen una acción protectora. Y todavía no es correcto esto. Esto demuestra cómo se deben verificar todas las posibilidades, antes de llegar a una conclusión que parecía evidente. No es correcta, pues hemos encontrado en experiencias similares, en las cuales no hemos dado ninguna sal de potasio, sino cloruro de magnesio, que el resultado es también positivo; sin inhibir la hipokalemia no se produce la necrosis. No solamente actúa el cloruro de magnesio, sino que actúa exactamente como el cloruro de potasio con la misma fuerza que

este. Podemos decir que un milimol de potasio (en forma de cloruro) y un milimol de magnesio (en forma de cloruro) tienen exactamente el mismo grado de actividad. ¿Cuál es la solución? No lo sé. No sé tampoco por qué el cloruro de sodio no actúa cuando las otras sales de sodio agravan la lesión. La única explicación posible sería pensar, *lo que no está probado*, que el cloro, el potasio y el magnesio de por sí tienen una acción preventiva. Existirían tres átomos con acción preventiva, potasio, magnesio y cloro. En el cloruro de sodio la acción preventiva del cloruro antagoniza la acción del sodio, se equilibran, y este cuerpo ni mejora ni agrava la lesión. Otro argumento en favor de esta teoría es que si bien todas las sales de potasio actúan, el *cloruro* de potasio actúa más que las otras. Otras sales con cloro actúan, pero no tan activamente como el cloruro de potasio, ni el cloruro de magnesio, por ejemplo, el cloruro de calcio y el cloruro de amonio.

Haciendo un resumen de la situación como la comprendemos hoy, se podría decir que la administración de corticoides, gluco- o mineralo-corticoides, o sustancias con las dos acciones, condiciona o sensibiliza selectivamente el corazón para la producción de necrosis de diversas maneras. El *stress* por sí mismo puede producir en un animal condicionado necrosis del miocardio y muerte. Con ciertas sales de sodio esta acción del *stress* es agravada. Las sales de sodio pueden por sí mismas producir necrosis en animales sensibilizados con fluorocortisol, siendo el cloruro de sodio una excepción. El potasio, el magnesio y el cloro tienen una acción favorable y podemos decir que la suma de una tercera parte de milimol de potasio, una tercera parte de magnesio y una de cloruro equivalen a un milimol de cada uno de ellos, así que se pueden substituir isoquiométricamente.

Hemos terminado la primera parte de lo que quería decir sobre la producción de cardiopatías; ahora algunas palabras sobre el tercer tipo, para completar el cuadro. Es una lesión cardíaca caracterizada por calcificación. Hialinización, necrosis y calcificación. Tiene un mecanismo mucho más sencillo que las otras, o, tal vez, no la conocemos tan bien como las otras. El hecho es que si condicionamos el animal con fluorocortisol, y después damos una gran cantidad de sales de calcio, cloruro, gluconato, acetato, cualquier sal de calcio, se pueden producir lesiones en el miocardio, que vemos en las fotografías (fig. 2), caracterizadas por depósitos de calcio en las arterias y en el mismo miocardio. Estas lesiones también se pueden agravar por el *stress*. De esta manera con varias combinaciones de sales, la sensibilización con el mismo fluorocortisol puede producir tres tipos de cardiopatías, esencialmente distintas en su morfología. Aquí tenemos otro

ejemplo de esta coexistencia entre lo específico y lo inespecífico. La acción del fluorocortisol es inespecífica, ya que esta sustancia puede sensibilizar para los tres tipos de cardiopatía que hemos considerado. Su acción sensibilizante o condicionante es igual en los tres tipos. Pero si el fluorocortisol está asociado con cloruro de sodio produce la ESCH, si se combina con otras sales de sodio, digamos el sulfato, el perclorato o el fosfato, el resultado es una ESCN. Finalmente, cuando se combina con la administración oral de calcio, por ejemplo el cloruro de calcio, el resultado es la ESCC, la cardiopatía calcificante producida por esteroides y electrolitos. La sensibilización es debida al factor esteroide, pero la especificidad de la lesión depende del electrolito. Existe ya cierta parte de especificidad en la acción de fluorocortisol que electivamente sensibiliza el corazón a la acción del *stress*, por ejemplo. Si producimos, demos el caso, irritación gástrica mediante pimientos, etc., podemos producir con el mismo *stress* úlceras gástricas que el irritante aisladamente no produciría sin obtener ninguna lesión cardíaca. Lo mismo podemos obtener electivamente en el riñón. Esta es la solución a la primera paradoja, de por qué la misma reacción de alarma en el síndrome general de adaptación puede producir una gran cantidad de lesiones esencialmente distintas. Todo depende del condicionamiento específico de uno u otro órgano.

La fotografía de la figura 2-A muestra el corazón de una rata con lesión tipo ESCN, la lesión necrotizante. Hay un gran infarto, una necrosis infartoide, que se distingue por su color del resto del miocardio, producido por fluorocortisol e inmovilización. En la figura vemos el interior del corazón con ESCN, necrosis de los músculos papilares y necrosis cuneiformes en el miocardio, de la pared del ventrículo izquierdo. Histológicamente hay lesiones muy específicas que preceden a la necrosis. Para demostrar que todo lo que he hecho no se aplica solamente a las ratas sino también a animales del grupo de los primates, como el hombre, vemos el corazón de un *Macacus rhesus* (fig. 3). Observamos lesiones preneocróticas, ciertas partes de las fibras cardíacas parecen fundirse en una sola, presentan afinidad especial por cierta coloración con fuchsina. Son partes de fibras y no una sola fibra, se ven discos intercalares, entre dos discos hay una transformación con esta fuchsinofilia. El resto de la fibra es normal, el núcleo también. Este fenómeno se presenta en todas las especies de animales, incluso el mono. Sería demasiado costoso experimentar en todas las especies de animales, pero los experimentos fundamentales han sido confirmados, como lo he dicho respecto a la calcifilaxia, en varios animales, perros, gatos, conejos, curies, etc., y en todos ellos actúa este sistema bioquímico de la misma manera.

Este es el corazón de un hombre muerto por infarto (fig. 4), en la región del infarto no se observa fuchsinofilia en las fibras necróticas. Alrededor del infarto hemos podido demostrar exactamente la misma afinidad tintorial en el hombre (como en el mono y en otros animales), lo que también indica, con cierto grado de probabilidad, que en el hombre existe el mismo mecanismo bioquímico.

Desde el punto de vista clínico lo más importante es la prevención. Dos ratas recibieron el mismo condicionamiento con fluorocortisol, sin sales de sodio, solamente con *stress* por inmovilización; esto fue suficiente para producir la muerte con evidentes necrosis múltiples del miocardio.

En un grupo agregamos durante la inmovilización dos milimoles de cloruro de potasio por vía oral, por un tubo gástrico. Mientras todos los animales del primer grupo murieron con signos macroscópicos de necrosis, en el segundo no murió ninguno. Al sacrificarlos, no encontramos ni macro, ni microscópicamente lesión alguna. Con cloruro de magnesio el resultado es el mismo.

Esto es una demostración clara en la posibilidad del tratamiento preventivo de ciertos tipos de necrosis del miocardio, con sales de electrolitos, potasio y magnesio.

Nos interesaba mucho aclarar la acción del *stress*. ¿Por qué el *stress* actúa como el sodio? Actúa quizá a través de su influencia sobre el metabolismo del sodio. ¿Y cómo es posible que en algunos experimentos, en los cuales hemos utilizado animales pretratados con *stress* durante varias semanas, no obtuvimos infarto como de costumbre?

Aclaremos la noción de período de acondicionamiento humoral. En los ejemplos que hemos citado sería el período durante el cual damos fluorocortisol a los animales. Después exponemos el animal a un agente estresante, como la fractura de un hueso, un baño muy frío, un trabajo muscular forzado, la inmovilización, no importa qué tipo de *stress*. Previo este acondicionamiento el resultado es una necrosis del miocardio.

Esta exposición lo ha adaptado de tal manera que, después de un acondicionamiento normalmente eficaz, el agente desencadenante no desencadena nada. El resultado es la no aparición de necrosis cardíaca. Lo más interesante es que no se trata de una adaptación. En los primeros experimentos hemos utilizado el mismo agente estresante, el ejercicio muscular contra ejercicio muscular; hemos pensado que quizá el ejercicio muscular en un animal entrenado, que es un animal atleta, no es un *stress*, puede trabajar sin estar muy estresado, pero no es así. Porque no hay ninguna relación entre la fractura de un hueso

y el ejercicio muscular. Podemos demostrar aquí lo que he llamado la resistencia cruzada o resistencia no específica; la adaptación al *stress* por sí mismo, no al ejercicio muscular o a la fractura de huesos. Esta es mi respuesta a la segunda paradoja aparente de que "cómo es posible que el mismo *stress* sea responsable para la producción y para la prevención de la misma enfermedad". No estamos acostumbrados en medicina a pensar en estos términos, no estamos acostumbrados a pensar que un microbio, por ejemplo, pueda producir a la vez tuberculosis y tifoidea. Pero en las enfermedades de adaptación ello es posible. Es posible también la aparente paradoja de que el mismo agente pueda proteger al mismo tiempo frente a la misma enfermedad.

Esta segunda paradoja no es tan sorprendente como la primera, ya que hay varios ejemplos de este tipo en medicina. Una vacuna puede ser el producto del mismo germen que produce una enfermedad. Una exposición previa al germen vivo, a un antígeno, puede inducir una resistencia o puede curar una enfermedad que normalmente es producida por el mismo agente. Puedo añadir que en medicina esto se ha discutido mucho. Hace años había dos tipos de clínicos, los que afirmaban que en la edad propicia para el infarto del miocardio debía hacerse mucho ejercicio, con el fin de obtener un entrenamiento; y los que afirmaban que no se debía hacer ningún ejercicio, por el peligro inmediato de producir un infarto del miocardio. Los dos tienen razón. Todo depende de la condición general del paciente.

Ahora algunas palabras sobre la producción y prevención por el *stress* de otras cardiopatías. Este efecto desencadenante de una cardiopatía u otra por el *stress*, este efecto de prevención de cardiopatías no está solamente limitada a las tres cardiopatías del tipo ESC, pero también se puede aplicar a otras cardiopatías experimentales. Veamos ahora rápidamente algunas cardiopatías experimentales que hemos podido producir en el animal. En la fig. 5 vemos el tipo de esclerosis, tipo Mönckeberg, con calcificación casi pura de la media de las arterias coronarias, producida en este caso por el dehidrotaquiesterol. En la fig. 6 la misma lesión pero mucho más fuerte, toda la aorta está calcificada; la aorta se ha vuelto ahora completamente rígida. Del mismo modo hemos logrado lesiones del tipo ESCC con fluoro-cortisol y gluconato de calcio. Aun este fenómeno se puede agravar o prevenir con el *stress*. El Pasmocid, substancia antipalúdica, que ya no se utiliza por su toxicidad, tiene la acción interesante para el experimentador de producir necrosis masivas que tienen un carácter parecido a la necrosis del tipo ESCN, que también se puede agravar o inhibir con el *stress*.

Finalmente demostramos que la producción de lesiones necróticas del miocardio con corticoides y fosfatos, es decir, una ESCN

(que se puede inhibir o agravar por el *stress*) se puede inhibir también con la aldactona, substancia puramente anti-mineralocorticoide.

¿Cuál sería la aplicación práctica de todos estos experimentos? Una cosa de la cual no he dicho nada todavía, y que es muy importante, es que en todas sus características macroscópicas, microscópicas, las lesiones del tipo de la ESCN son parecidas a las lesiones de la necrosis del miocardio como se encuentran en el hombre. También el efecto del *stress* es muy semejante, ya que un esfuerzo, una tensión en un hombre predispuesto, condicionado, puede producir estas lesiones. Pero normalmente en la ESCN clásica no hay trombosis, y la trombosis es la característica más típica de la lesión coronaria humana. Sin embargo, nosotros trabajamos con animales jóvenes, en buenas condiciones. Un *stress* en el hombre tampoco produce trombosis si el individuo es un niño. Si nosotros inducimos en los animales una vejez precoz del sistema cardiovascular, dando agentes que producen un modelo de esclerosis vascular, entonces expuestos al *stress*, presentan necrosis con trombosis. La trombosis, pues, también se puede reproducir, pero como dato curioso la necrosis aparece primero, y la trombosis únicamente cuando el animal vive algunos días más. Esto nos sorprendió mucho, porque siempre hemos aprendido en la escuela que la trombosis es la causa y no la consecuencia de la necrosis. Y me acuerdo todavía muy bien que en uno de los primeros congresos internacionales de cardiología en Europa, donde he hablado de esto, y más tarde, hace algunos años, en el Instituto del profesor Chávez en México, cuando he mencionado la posibilidad de que la necrosis pudiera ser primaria y la trombosis secundaria en un territorio necrótico, nadie lo quiso aceptar. Pensaban que era una teoría muy improbable. Mientras tanto dos patólogos, ignorando que trabajaban sobre el mismo tema, han publicado grandes series de material humano que confirma esta improbable suposición. Particularmente el profesor Stein, de los EE. UU., mostró en una serie muy linda, con material bien investigado, que si el enfermo muere inmediatamente después del accidente clínicamente diagnosticable, en la mayoría de los casos no hay trombosis. Si vive una hora, hay un poco de trombosis, si vive 24 horas, hay más, si vive 48 horas hay casi siempre una trombosis.

Hace un año, cuando asistí al Congreso del Stress y Reumatología que tuvo lugar en Moscú, aprendí que el doctor Strukoff, el patólogo de la Universidad de Moscú, ha hecho exactamente la misma observación con un número casi idéntico de casos, sin saber que Stein trabajaba sobre este punto. Se puede afirmar que no estaban influenciados el uno por el otro. Ya no me parece improbable, y hay ya un gran número de cardiólogos que lo consideran así, la posibilidad de que

aquello que aprendimos en la escuela como evidente (una obstrucción mecánica del miocardio va a producir la necrosis secundariamente) no sea, al menos en todos los casos, el mecanismo de la enfermedad.

No puedo, y lo siento mucho, hablar de resultados clínicos muy convincentes de la aplicación del tratamiento con sales de potasio y de magnesio. Pero el doctor Sodi-Pallares, en el Instituto Nacional de Cardiología de México, ya ha publicado una serie de unos cien pacientes resistentes a la digital y que se beneficiaban extraordinariamente de una dieta rica en potasio, como la reciben nuestros animales, especialmente cuando se combina esto con la administración forzada de agua. Al mismo tiempo en el Laboratorio de Laborit, en Francia, han estudiado esto con magnesio y potasio sobre una serie de enfermos. Hay también observaciones en California, en la Universidad de Laval en Quebec (Canadá) que indican que probablemente el mecanismo primitivo es el mismo en el hombre. Como ustedes comprenderán, son necesarias grandes series antes de llegar a conclusiones definitivas, por lo que en este momento no quiero sacar todavía conclusiones definitivas en torno a la aplicación clínica. Solamente quisiera finalizar esta conferencia, exteriorizando mi esperanza de que estos experimentos, que aclaran el mecanismo de la producción de necrosis de varios tipos, al menos en condiciones reproducibles en el animal, nos ayudarán como guía en la posible aplicación de estos conceptos en clínica. Gracias.



Figura 2



Figura 1



Figura 4



Figura 3



Figura 5



lo vimos por primera vez nos ayudó mucho observar las expresiones puramente morfológicas del síndrome, es decir, una hipertrofia de la corteza suprarrenal con descarga de las granulaciones lipídicas que contienen los esteroides liposolubles, una atrofia del timo y de los órganos linfáticos, y úlceras gástricas. La reacción de alarma tiene muchas otras manifestaciones, pero éstas que se veían fácil macroscópicamente fueron las que nos ayudaron más en el comienzo. Se trataba de tener algo tangible, objetivo, que se pudiera utilizar para medir la intensidad de un stress y para establecer qué agentes podrían producirlo. En su aplicación a la clínica lo más importante podría resumirse en un pequeño dibujo, en un esquema muy sencillo (Fig. 1) que ha sido reproducido en muchos libros de Fisiología y probablemente Uds. ya conocen. En él se vé el agente que produce stress y el blanco, órgano sobre el cual actúa el agente stressor o la condición de stress. Es muy importante comprender que la acción principal del agente stressante sobre el blanco (en inglés "target organ") es directa y no depende del sistema nervioso ni del endocrino.

Si por casualidad pongo la mano en agua caliente, el resultado es una quemadura. La alta temperatura producirá un granuloma inflamatorio con formación de exudado y necrosis de células; todo ello es inespecífico, es una especie de Síndrome de Adaptación Local no específico en sus manifestaciones, como tampoco lo es el General. La necrosis, la degeneración celular, la inflamación, pueden producirse con agentes diferentes los cuales, por lo tanto, no pueden considerarse como específicos. Se producen directamente por el agente stressante, ya que en ausencia de la hipófisis y de la corteza suprarrenal, o en un órgano completamente denervado, la quemadura dará lugar a la inflamación y la necrosis. No depende del agente particular que hemos utilizado (en este caso el calor) ya que el frío, una invasión microbiana, un trauma, pueden producir también sin ninguna mediación endocrina o nerviosa las mismas manifestaciones inespecíficas de stress local.

Pero, cuando el organismo está bajo la influencia de un agente stressante bastante fuerte se pone en actividad un doble sistema de defensa, éste sí dependiente de una mediación hormonal: dá lugar a la acción simultánea y coordinada de dos factores, proflogísticos o proinflamatorios, y antiflogísticos o antiinflamatorios. Ellos condicionan la reacción al agente stressante: los primeros, estimulando por ejemplo el desarrollo de una barrera inflamatoria; los segundos, con una acción inhibidora, disminuyen esa reacción. La adaptación exacta del organismo en esta circunstancia depende del balance correcto entre sustancias anti- y pro-inflamatorias.