

"SUPRARRENALES"

MESA REDONDA

(Agosto 4, 1961)

Profesor Hans Selye;

Sociedad Colombiana de Endocrinología.

Dr. Efraim Otero:

Dentro del programa de Mesas Redondas que ha organizado para el presente año la Sociedad Colombiana de Endocrinología, hemos tenido la oportunidad y el gran placer de poder invitar a una de ellas al Profesor Hans Selye, cuyos trabajos sobre el Síndrome General de Adaptación y su extraordinaria implicación en la Endocrinología moderna Uds. todos conocen. En realidad esta Mesa Redonda se intenta como un cuestionario final para el Dr. Selye, después de las Conferencias que ha querido a bien darnos en esta Aula y en el Aula de la Facultad de Derecho.

De tal manera que en realidad los miembros de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, que inicialmente pensábamos desarrollar también algunos temas, hemos decidido elaborar un temario en el que todos Uds. puedan participar, que está escrito en el diapositivo que se vé y sobre el cual se formularán preguntas por escrito. La Mesa se encargará de pasar estas preguntas de acuerdo con el interés general y de acuerdo también con el tiempo, que todos sabemos es limitado.

El Profesor Selye iniciará el tema con una exposición sobre un primer punto, concepto presente o actualización del Síndrome General de Adaptación. Luego se irán formulando las preguntas que el panel de la Mesa seleccione para pasarlas al Profesor Selye.

Profesor Hans Selye:

Para empezar, pensé que sería útil dar un pequeño resumen del Síndrome General de Adaptación, especialmente desde el punto de vista de su posible aplicación a varias condiciones clínicas. Como ya lo saben, este Síndrome General de Adaptación se desarrolla en tres fases: fase de alarma, fase de resistencia, fase de agotamiento. Cuando

En las pocas fotografías que escogí para esta presentación, tomé las de experimentos en los cuales el agente stressante era siempre diferente. Aquí vemos (Fig. 4) las patas de dos ratas, idénticas en todo respecto, en las cuales inyectábamos una dosis pequeña e igual de formalina. El animal control, a la izquierda, presenta un poco de edema, de inflamación correspondiente a una pequeña dosis de formalina; a la derecha la misma dosis ha producido una fuerte hiperhemia con gran edema inflamatorio. Este último animal fue previamente sensibilizado con hormonas proflogísticas, desoxicorticosterona en este caso.

En la siguiente fotografía vemos la prueba de la otra parte de la patogenia tripartita de esta inflamación experimental (Fig. 5). Dos ratas iguales reciben la misma cantidad de formalina. El primer animal no recibió nada fuera de la formalina en dosis muy alta: es el animal control, presenta hiperhemia muy marcada (sin sensibilización previa) y una inflamación con edema muy fuerte en comparación con la pata normal. Todo esto da lugar a una enfermedad permanente, con desarrollo excesivo de conjuntivo, inflamación y artritis anquilosante final. El otro animal recibió la misma dosis alta de formalina pero fue preparado con hormona antiflogística, ACTH en este caso: vemos que no presenta enfermedad. Por esto decía que hay casos en los cuales la defensa local, la inflamación, representa de por sí toda la enfermedad. El hecho de que hayamos inyectado formalina en el segundo animal y producido solamente una pequeña escama sin consecuencias para él (por el resto de su vida pudo utilizar esta articulación que era móvil) mientras que el primero presentó una artritis muy fuerte, deformante, y finalmente una parálisis de esa pata por anquilosis completa de la articulación, nos permite decir con seguridad que la presencia del agente patógeno, la formalina que en este caso conocemos, no es la causa de la enfermedad. Si el animal no hubiere hecho su propia enfermedad por "desadaptación", todo estaría en orden; la verdadera enfermedad es la reacción excesiva de defensa, que en este caso es inútil.

Tomando ahora una situación completamente distinta, la reacción que he llamado anafilactoide (no anafiláctica sino anafilactoide): en algunos animales como la rata, ciertas sustancias macromoleculares como el dextrán o la clara de huevo, inyectadas por vía endovenosa o endoperitoneal bastan para producir una reacción que es semejante a las reacciones anafilácticas. Es en realidad pseudoanafiláctica puesto que no depende de la sensibilización por una inyección previa: la primera inyección produce la reacción. En la fotografía (Fig. 6) vemos los labios y los dedos finos y rosados normales; al lado, después de la inyección de clara de huevo, vemos un enorme edema inflama-

torio del hocico y de las patas que es característico de la inflamación anafilactoide. En este caso no hemos inyectado el agente patógeno en el blanco, lo hemos inyectado endoperitoneal, pero estos órganos tienen una afinidad, una sensibilidad particular: son órganos "blanco" para la clara de huevo y reaccionan de esta manera. Ahora puedo aclararles que los dos animales recibieron la misma dosis de clara de huevo, bajo condiciones idénticas, pero el primero recibió ACTH previamente. Cualquier stress (una inmovilización, un trauma) puede inhibir esta reacción de la misma manera, pero actúa solamente en presencia de las suprarrenales puesto que lo hace a través de la secreción de hormonas antiinflamatorias, ACTH y cortisol. Las sustancias hormonales anti-flogísticas mismas, el cortisol por ejemplo, actúan también en el animal suprarrenalectomizado, naturalmente.

Por otra parte, la acción proflogística de algunas hormonas se puede demostrar si se prepara el animal con STH o con aldosterona. En este caso, la misma inyección de clara de huevo produce una reacción anafilactoide mucho más intensa.

Tomando un caso completamente distinto podemos mostrar la generalización del concepto. En esta fotografía (Fig. 7) vemos a la derecha un intestino de rata normal; las líneas rojas son los vasos, lo blanco es el tejido adiposo; a la izquierda el animal tratado con DOCA, aldosterona o STH: todas las arterias se han transformado en tubos de granuloma que histológicamente tienen las características de la periarteritis nudosa. Bajo la influencia de la DOCA, y del pulso en este caso, la presión mecánica de la sangre contra la pared vascular basta para producir inflamación. Si disminuimos la intensidad de la presión sanguínea, la misma cantidad de DOCA no produce nada. Aquí el agente stressante es un factor fisiológico: la presión mecánica contra la pared vascular. En un animal previamente sensibilizado con una hormona proflogística, lo anterior basta para producir una enfermedad.

Hasta ahora hemos hablado solamente de hormonas pro- y anti-inflamatorias, estimulación e inhibición de una reacción inflamatoria. Por eso, en la última serie de tres fotografías que quiero mostrar veremos también que una reacción no inflamatoria, una reacción de hipertrofia que se acerca más a lo tumoral neoplásico que a lo inflamatorio, se puede también modificar con estos sistemas hormonales. El fémur (Fig. 8) muestra una enfermedad casi desconocida aquí pero que es muy importante en varias partes del mundo, por ejemplo India, el sur de España, Siberia; se llama latirismo. Hay dos tipos: el neuro-latirismo, muy importante en clínica humana, y el osteolatirismo, que se puede reproducir fácilmente en animales sometiéndolos a una dieta que contenga ciertas plantas muy tóxicas para los huesos, por ejemplo el

latirus odoratus. Los animales que comen esta dieta muestran esta transformación del fémur; en la figura podemos comparar un fémur normal con uno que presenta la lesión del latirismo. Estos dos animales se encontraban en la misma caja, comían la misma dieta y uno de ellos no muestra ninguna enfermedad. Le habíamos administrado previamente cortisona. Esta sustancia inhibe completamente el desarrollo de una enfermedad que histológicamente no es inflamatoria. Cito este ejemplo solamente para documentar la noción de que el sistema hormonal estudiado no es únicamente anti- y pro-inflamatorio. Es por eso que en el esquema inicial figura solamente la palabra "anti" ya que puede modificar varias reacciones de defensa y no solamente la inflamatoria. Este sería pues, un ejemplo de la aplicación del sistema desde el punto de vista de inhibición de la enfermedad con una sustancia "anti", la cortisona.

Vemos lo contrario en la figura 9: las patas de una rata que recibió muy pequeñas dosis de latirus odoratus, insuficientes para producir la enfermedad. Esta planta se puede pues comer en pequeñas cantidades: es muy nutritiva, puede producir aumento de peso; los animales se reproducen, presentan una lactación normal y no se pueden considerar enfermos desde ningún punto de vista. Pero si un animal que ingiere tan pequeñas dosis de latirus, de por sí inocuas, recibe después pequeñas dosis de STH (una hormona proinflamatoria y pro-latirismo, como vamos a ver) sucede lo que observamos en la parte derecha de la figura: una deformación extraordinaria de todos los huesos y de todas las articulaciones, muy parecida al reumatismo crónico en clínica humana, con deformación y extroversión de los dedos y una artritis en todas las pequeñas articulaciones de la columna vertebral que mantiene la cola en esta posición por anquilosis permanente. El animal no puede caminar, solamente se mueve con los músculos abdominales. Todo esto es producido por la STH pero solamente en presencia de condicionamiento previo con una pequeña dosis de latirus odoratus.

Para terminar quiero subrayar un aspecto del experimento previo, que probablemente vamos a discutir al hablar de aplicación clínica. Se ha argumentado muchas veces que la teoría de las enfermedades de adaptación sufre del hecho de que se deben inyectar dosis muy grandes de estas sustancias, que se podrían considerar más farmacológicas que fisiológicas, mayores aún que dosis tan pequeñas de STH que no tienen ni siquiera acción sobre el crecimiento, función principal de la hormona, bastan para producir la enfermedad.

Lo más interesante en esta serie de experimentos es constatar que si damos a un animal hipofisectomizado una dieta con latirus en con-

centración suficiente para producir evidentes manifestaciones de latirismo, no observamos desarrollo de la enfermedad. Si después de una cantidad mínima de STH, apenas la indispensable para inducir un crecimiento normal en el animal hipofisectomizado, damos tal régimen, observamos entonces la aparición de un latirismo.

Tales son las bases para el concepto de Stress y de Enfermedades de Adaptación.

Dr. Otero:

Mencionando algunas de las dificultades que el Dr. Selye planteó en un trabajo publicado en el "Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism" (14: 997-1005) en 1954, en el cual ilustraba lo experimental en la patogénesis de las enfermedades de adaptación, decía que se habían planteado algunas objeciones serias. Algunas de ellas ya las ha desarrollado en esta introducción, pero de todas maneras quisiera que nos comentara algunos puntos y por ello las voy a enumerar como estaban planteadas por el mismo Profesor Selye:

1. Es difícil comprender cómo el mismo factor, a saber, el stress sistémico, puede tanto inhibir como producir enfermedades o manifestaciones de enfermedades.
2. Aún si los corticoides inyectados pueden combatir manifestaciones de enfermedades, falta demostrar si las hormonas endógenas secretadas en respuesta al stress pueden ser efectivas en ese sentido.
3. Del mismo modo, si los corticoides inyectados pueden causar enfermedad, falta demostrar si las hormonas endógenas secretadas también en respuesta al stress pueden ser patógenas a la dosis y bajo las circunstancias en que son producidas.
4. Planteaba también el problema de las lesiones metacorticoides producidas con la DOCA y se preguntaba si podría demostrarse que las hormonas secretadas como respuesta al stress podrían ejercer el mismo tipo de acción retardada que se describía con la DOCA.
5. Finalmente, no era muy claro de qué manera podrían correlacionarse las manifestaciones sistémicas, como el shock, y las locales, como inflamación o necrosis.

Profesor Selye:

A la primera, de que es difícil comprender cómo el factor stress puede producir tantas manifestaciones distintas y producir e inhibir

una enfermedad, creo que lo he explicado con los experimentos sobre corazón.

Es evidente hoy, me parece, que hormonas producidas como respuesta al stress pueden producir enfermedades. En cuanto a la inhibición de enfermedades por hormonas endógenas, tomando un experimento como el que he mostrado sobre la inflamación anafilactoide, veremos que la enfermedad en este caso es una inflamación serosa de los labios y de las patas del animal. Pero, si el animal es previamente expuesto al stress, no desarrolla la enfermedad: probablemente las hormonas endógenas tuvieron una acción inhibitoria sobre el desarrollo de este tipo de enfermedad. Pero, ¿cómo sabemos que eran hormonas endógenas?. Esto lo podemos comprobar con el experimento de la suprarrenalectomía. En animales suprarrenalectomizados el mismo stress preparador no tiene acción preventiva. Así pues, una producción endógena de hormonas en la cantidad que normalmente la corteza suprarrenal puede producir en el estado de stress, tiene una acción inhibitoria en este experimento modelo. En la clinica todas las experiencias con lo que hemos llamado terapéuticas no específicas pueden explicarse de esta manera. Ya desde hace mucho tiempo los médicos han utilizado hemorragias artificiales, calor, frío, inyección de proteínas extrañas o de varias preparaciones metálicas coloidales para producir lo que se llamaba terapia inespecífica. Este es un stress y probablemente actúa de la misma manera. Sin embargo, es más difícil comprobarlo en el hombre que en el animal.

A la tercera pregunta: es lo contrario de lo anterior. Corticoides, STH, ACTH, pueden producir enfermedades en las cantidades que normalmente se secretan en el organismo: lo discutí en el experimento del latirismo.

En relación a la cuarta objeción, algunos años después de planteada tuvo una respuesta. Vemos que hay enfermedades (y es interesante el hecho de que son las mismas que hemos producido en animales) que dependen de una acción retardada o crónica de corticoides en exceso. Por ejemplo una hipertensión de origen cortical con un aumento de aldosterona dosificable en orina. El tratamiento con antimineralocorticoides parece ser efectivo. Subrayemos que en el primer período no se creía que la corteza suprarrenal pudiera producir una hipertensión, una nefrosclerosis o una hialinización del colágeno. Ahora, no solamente podemos demostrar que ello es así, sino que podemos tratar el paciente con sustancias antagonistas a esos mineralocorticoides. Debemos comprender que después de la acción de los mineralocorticoides se pueden desarrollar efectos retardados. Por ejemplo, una secreción excesiva pasajera de mineralocorticoides que produciría una nefrosclerosis.

rosis, daría lugar más tarde a una hipertensión arterial de origen renal. La hipertensión renal no depende ya de la estimulación por parte de la corteza suprarrenal; en este segundo período el riñón es el órgano patógeno. La lesión en el órgano patógeno fue producida en un primer período, por los mineralocorticoides. Después, aún si no se secreta más aldosterona, el riñón, en un estado de hiperfunción endocrina, produce un exceso de sustancias hipertensoras. En este período es muy frecuente no encontrar aumento alguno de la aldosterona en la orina.

Quinta pregunta. Es quizás en este campo en donde hemos realizado mayor progreso con la clasificación de los que hemos llamado el Síndrome Local de Adaptación. Todo el organismo participa en esto: el agente stressante actúa sobre el blanco, del blanco un posible mensajero químico va al hipotálamo, éste produce un poco más del "ACTH releasing-factor" (factor que no tiene un nombre particular todavía pero que estimula la hipófisis a producir ACTH); la hipófisis a su vez produce ACTH, el cual actúa sobre la corteza suprarrenal induciéndola a producir un exceso de corticoides. En el Síndrome Local de Adaptación tenemos también las características principales del General: el hecho de poder producirse con varios agentes; de tener tres fases. En este caso, la inflamación aguda con edema y presencia de polinucleares corresponde a la fase de alarma; la inflamación crónica con esclerosis a la de resistencia, y finalmente la cicatrización o la necrosis a la de agotamiento o curación. Pero, lo más importante es que cada parte del cuerpo en la cual hay un stress local (y éste no tiene que ser solamente una inflamación, puede ser el stress de la contracción excesiva de un músculo o de la secreción excesiva de una glándula) desarrolla formas más o menos marcadas de este síndrome local. Un trabajo muscular excesivo produce habitualmente solo un poco de edema, que es la primera fase, aguda, del síndrome local. El conjunto de lo que sucede en el organismo y que es stressante (para una persona, en cierto momento, puede ser stressante el hecho de que está en el frío, que tenga una infección o se añada un factor nervioso) produce mediadores químicos que hemos llamado los primeros mediadores del stress ("first mediators of stress"). Ellos mandan el mensaje de stress, de stress total, al centro en el hipotálamo. Este es el gran coordinador de la defensa no específica; es allí en donde se decide si se debe o no secretar, para el bien del organismo, más ACTH. Por ejemplo, imaginemos que el enfermo sufre al mismo tiempo una tuberculosis y una alergia. Para su alergia sería mejor que se produjera un exceso de ACTH, ya que la alergia se mejoraría con la supresión de la inflamación; pero para el paciente no: tendría el peligro mayor de activar su tuberculosis. Todo esto debe coordinarse y es en el hipotálamo en donde se produce

tal coordinación. Después, a través de ACTH y corticoides el sistema general puede actuar y adaptar la condición para el bien del conjunto.

Dr. Otero:

Gracias, Dr. Selye. Hay una pregunta de uno de los asistentes a propósito de la fotografía que mostró de la periarteritis nudosa (Fig. 7), ¿cree Ud. que en ella la hipertensión sea la causa y no el efecto de la misma?

Profesor Selye:

No quisiera decir que en la periarteritis nudosa la hipertensión sea la causa. En realidad la tensión es la causa. El experimento crucial a este respecto fue muy interesante. Pensábamos que se trataba de una excepción, que no existía agente stressante. En un experimento usamos formalina, en otro clara de huevo, en otro una infección, pero, ¿cuál era el agente stressante en la periarteritis nudosa? No hemos inyectado nada, solamente una hormona proflogística, la DOCA, y esto basta para producir la lesión, lo cual no estaba de acuerdo con el esquema original. La DOCA sola y no la constelación patógena producía la enfermedad, continuábamos pensando que se trataba de una excepción, después de 10 años de investigación. Pero, no queriendo aceptar excepciones muy fácilmente, pensé en la posibilidad de que aquí la hipersensibilización hormonal fuera tan intensa que un factor fisiológico, la presión sanguínea, pudiera actuar como agente stressante. Este era un concepto completamente nuevo que no he aceptado muy fácilmente, considerándolo en contra del pensamiento médico clásico. Reflexioné cómo podría comprobarlo. Si en los vasos del intestino delgado ponemos una ligadura parcial (por "parcial" quiero decir una ligadura que disminuye el lumen un poco) hay solamente una disminución de la presión sanguínea; luego, inyectando aldosterona o DOCA en todos los vasos se desarrollaba una periarteritis nudosa, que es verdaderamente nudosa al principio y después se convierte en tubos sólidos, inclusive en el hígado, pero antes de la ligadura: la porción post-ligadura no presentaba lesión. Esto quiere decir que hemos protegido este ramo de la arteria electivamente, bajando la presión sanguínea. Esto fue para mí un experimento muy interesante pues comprobó que no era solamente una sustancia química en la sangre, una cierta concentración de DOCA la que produce la enfermedad. La concentración de la desoxicorticosterona en la sangre después de la inyección subcutánea es la misma en todos los sitios; el único factor diferente era la presión y esto bastaba para cambiar la reacción. En-

tonces, para contestar a la pregunta: no puedo decir si en este caso era la presión normal la causa de la periarteritis, o la presión aumentada, puesto que después de cierto tiempo aumenta de todas maneras: esto no lo podemos inhibir. La situación es un poco complicada por el hecho de que la presión sanguínea es la causa de la producción de la periarteritis nudosa en este experimento, como hemos visto; pero al mismo tiempo la periarteritis nudosa puede aumentar la presión sanguínea, por lesión renal, superponiendo una hipertensión renal a lo que originalmente era una intoxicación puramente con corticoides.

Dr. Otero:

Para conservar el orden en el temario, hay otra pregunta referente al síndrome general de adaptación, que dice: "¿Los fenómenos del Síndrome General de Adaptación son idénticos en el sujeto de experimentación normal y en el anestesiado?". Yo quiero agregar a esta pregunta que algunos autores han demostrado que la anestesia sola puede inhibir o deprimir la utilización hepática de los corticoides; creo que por esto tiene principal interés esta pregunta.

Profesor Selye:

A mí me parece que aquí es muy importante distinguir entre varios agentes stressantes. Es evidente, como lo he dicho ayer en el Congreso de Anestesiología, que si un enfermo está expuesto a un stress que produce una irritación nerviosa muy dolorosa, un trauma por ejemplo, la anestesia, aún la anestesia local puede disminuir el stress, ya que éste es en gran parte un stress nervioso. En otros casos, y ha sido demostrado por Laborit y colaboradores, al disminuir la reactividad general de un organismo con la hibernación artificial se produce un efecto parecido al de la anestesia en el sentido de que la disminución en el organismo de todos los procesos, disminuye también el stress. Pero es principalmente el stress nervioso aquel sobre el cual la anestesia puede actuar específicamente, siendo disminuído. Si se produce el stress por la inyección de formalina o de otro tóxico, se disminuye apreciablemente el efecto del stress por medio de la anestesia. Es un tema que mi colaborador el Dr. Claude Fortier ha desarrollado. El distingue entre dos tipos de agentes stressantes: neurotrópicos y no neurotrópicos. Los últimos se pueden inhibir por anestesia y se pueden inhibir también por sección de la conexión entre hipófisis e hipotálamo.

Para resumir podría decir que si debo contestar a esta pregunta con una sola frase, diría que solamente se modifica el stress si el agente stressante tiene un efecto particular sobre el sistema nervioso.

Dr. Otero:

Sobre el tema de la periarteritis acaba de llegar otra pregunta que quiere aclarar un poco el concepto y dice que si en el caso de la reducción del lumen arterial no cabrían posibilidades de liberación de sustancias de la pared arterial, que influyeran en el cuadro total de la periarteritis.

Profesor Selye:

Sí, esto siempre es posible. En el análisis de experimentos de este tipo siempre se debe dar cuenta de que la teoría que discutimos es siempre la más sencilla. Hay siempre muchas teorías posibles. Voy a dar un ejemplo, una caricatura de ejemplo, solamente por ilustrar también la psicología de la experimentación. Es posible que después de la ligadura parcial algunas células hipotéticas (no tengo ninguna prueba) en el intestino delgado produzcan una sustancia que va por los linfáticos y que sea capaz de producir una inhibición. ¿Qué puedo contestar a esto? Es posible, no lo hemos eliminado. Pero si se empieza a analizar se pueden encontrar cien posibilidades. No se puede eliminar cada posibilidad mediante experimentación, por falta de tiempo. Quiero decir que la pregunta está muy bien planteada y es muy importante, pero me parece que sin refutar esta posibilidad, yo, como hipótesis de trabajo prefiero la otra, que es la cosa evidente, que puedo comprobar, que he hecho yo mismo; quiero decir, la disminución de la presión en esta parte del vaso.

Dr. Otero:

Creo que el Dr. Selye acaba de plantear un punto muy importante en la investigación, como es la influencia de la hipótesis del trabajo, en este caso su hipótesis sobre la génesis de la periarteritis, para en cierta forma eliminar, al menos temporalmente, toda serie de posibilidades que podrían caer dentro del proceso experimental.

Para continuar con el temario que nos habíamos planteado, hay una pregunta originaria de la Mesa: quisiéramos que nos ampliara un poco su concepto sobre regulación de la secreción de ACTH y aldosterona. ¿Cree Ud. que el ACTH por sí solo estimula la secreción de aldosterona o cree que existe otro factor (la llamada glomerulotrofina o el factor de Farrell) que puede tener un papel fisiológico en este aspecto?

Profesor Selye:

Me gusta mucho esta pregunta porque me dá también ocasión para discutir un poco un punto que me parece se podría discutir con mucho provecho en esta Universidad, en la cual ahora el desarrollo de la experimentación y de la parte de la investigación pura empiezan con mucho entusiasmo, estando en su primer estado. Una consideración que se presenta es la enorme diferencia con la cual un individuo, un profesor, un autor, puede hablar de cosas que ha hecho él mismo y de cosas que no ha hecho. Hay una enorme diferencia entre enseñar la fisiología tomando un libro de fisiología que otro ha escrito, o aún un libro que Ud. ha escrito pero en el cual los experimentos no son de Ud., y enseñarla con base en la propia experiencia. Recuerdo lo que me dijo mi maestro, el Profesor Bield, de Praga, cuando empecé mi carrera y debía dar una conferencia; por casualidad era sobre la calcificación con vitamina D. Yo tenía 20 años y me dijo: "Selye, ahora vas a hablar por primera vez en público sobre un asunto experimental; recuerda (yo lo he recordado) nunca hables más del 3% de lo que sabes, el 97% restante es por seguridad". Es muy difícil hablar correctamente de cualquier cosa si se dice todo que se sabe, porque la mayor parte de lo que se sabe en realidad no se sabe. Y estas preguntas las puedo contestar así, de manera académica, como quien ha leído la literatura. La literatura sobre el stress naturalmente me interesa mucho y la sigo concienzudamente, pero no he hecho nunca un experimento sobre esto, no me siento seguro. Uno dice que sí, el otro dice que no: ¿qué cosa puedo hacer con esto? En el libro de texto, en el libro de fisiología, siempre hay una solución: que tal cosa es correcta y así se debe contestar en el examen. Pero el autor ¿cómo lo sabe, si no lo ha hecho él mismo? Yo no sé qué hace secretar aldosterona; mis experimentos sencillos y primitivos nos han conducido a pensar que existen mineralocorticoides y después, que éstos podrían estar aumentados en el stress, pero yo no he hecho determinaciones de aldosterona en la sangre o en la orina. Así que no lo sé; puedo solamente confiar en la literatura. Hay descripciones por autores que me parecen dignos de fe y que dicen que después de la inyección de ACTH hay un aumento de aldosterona, pero que no es muy fuerte. Hay también observaciones bastante probables de que la STH, la hormona proflogística, produce aldosterona. Una cosa segura es que la STH no produce cortisona ni cortisol y que tiene de por sí una acción proflogística aún en el animal suprarrenalectomizado. Los experimentos de Farrell me parecen extraordinarios; me parecen los más importantes en Endocrinología desde hace 10 ó 20 años, si se confirman. Yo conozco a Farrell muy bien,

creo lo que ha hecho, sinceramente; solamente que yo no lo he confirmado, como no lo ha confirmado ningún otro autor de lo que sé de la literatura: es muy reciente, así que no se puede decir que no se confirmará. Nadie lo ha negado, es una posibilidad pero no se puede afirmar.

Dr. Otero:

Para darle un poco la vuelta a esta pregunta, ¿observa Ud. un definido efecto mineralocorticoide con ACTH?

Profesor Selye:

Cuando administro ACTH puedo obtener manifestaciones secundarias que son semejantes a las que producen los mineralocorticoides, pero en muy pequeño grado. En este sentido se puede poner en evidencia una pequeña acción. Es claro que el efecto proflogístico de la aldosterona no se puede demostrar en ese tipo de experimento: sería una imposibilidad aún teórica. El ACTH produce una gran cantidad de antiflogísticos, de tal modo que la producción simultánea de pequeñas cantidades de proflogísticos no se puede manifestar. Aún si se inyecta DOCA a un animal que se ha estimulado previamente con ACTH, no se puede demostrar acción estimulante sobre la inflamación. Pero, en el metabolismo de la sal y del agua este antagonismo no existe en condiciones normales. Así que, si uno inyecta triamcinoína que es puramente glucocorticoide y aldosterona simultáneamente, se puede obtener un efecto mineralocorticoide sobreagregado al efecto glucocorticoide. Es por esto que la industria farmacéutica se ha dado tanto trabajo en sintetizar hormonas puras, porque las secreciones mineralocorticoides en el tratamiento de enfermedades inflamatorias es una desventaja. Es verdad, como Ud. dice, que si se dá ACTH el efecto no es puramente glucocorticoide; hay siempre un efecto mineralocorticoide que podría depender de una secreción simultánea de aldosterona bajo la influencia de ACTH. Pero para terminar correctamente debo añadir esto: aún en este caso no se puede demostrar aumento de la aldosterona en la sangre. Es muy posible que no sea una secreción de aldosterona que ha traído el efecto mineralocorticoide, sino una acción del ACTH completamente distinta, que resulte en la retención de sodio por ejemplo.

Dr. Otero:

En su conferencia de ayer Ud. mencionó los efectos observados con los antagonistas de la aldosterona a nivel del túbulo renal, a saber,

las espirolactonas o aldactona. Hay una pregunta a este respecto sobre si pueden existir efectos antogonistas de la espirolactona sobre el síndrome general de adaptación.

Profesor Selye:

No hemos estudiado mucho este punto; solamente en conjunto con la hialinización y la hipertensión. Pero la literatura es muy convincente y parece que si se inyecta desoxicorticosterona, la producción de hipertensión, de nefroesclerosis y de periarteritis se puede inhibir con aldactona. En mi Instituto hemos hecho las experiencias que he ilustrado con fotografías ayer, que muestran que la necrosis del miocardio, producible con fluorocortisol junto con sales de sodio, se puede inhibir completa y regularmente con espirolactona. Hay un pequeño punto terminológico que quiero aclarar: espirolactona es el grupo químico al cual pertenecen la mayoría de las sustancias antimineralocorticoides. Hemos recibido ahora de Searle un compuesto que es derivado de la testosterona, que no es una espirolactona y que también, y en alto grado, tiene esta acción inhibidora. Así que no deben identificar espirolactonas con antimineralocorticoides. Espirolactona es el nombre oficial de la American Medical Association para el compuesto que tiene el nombre registrado de "Aldactona": éste es un nombre patentado por una casa comercial, no se utiliza normalmente en la literatura científica.

Dr. Otero:

Yo quiero hacer ahora, ante todo, una pregunta muy personal, y es si Ud. cree que el stress de estas preguntas puede continuar unos cinco minutos más, o Ud. ya ha llegado a la fase de agotamiento.

Profesor Selye:

El stress y yo somos amigos desde hace 20 años, así que no me hace mal.

Dr. Otero:

Entonces, continuamos con una pregunta que dice: si un agente stressor lo puede ser independientemente de magnitudes de tiempo, acción y frecuencia.

Profesor Selye:

No lo sé decir, pero creo que no he comprendido bien la pregunta.

Dr. Otero:

Creo que el Dr. Cortázar, autor de la pregunta, le explicará mejor.

Dr. Jaime Cortázar:

Posiblemente la pregunta es muy general, pero siempre me ha llamado la atención en todos los trabajos sobre stress, que la magnitud del agente capaz de inducirlo no está siempre muy precisa; posiblemente no aparece en la literatura. En segundo lugar, el tiempo que requiere para actuar tampoco es muy frecuentemente comentado. Y en tercer lugar, dadas magnitud ponderal o la que fuere y el tiempo necesario de acción, no aparece en estas publicaciones la frecuencia con que se usa el agente. Y la razón de la pregunta es que hay muchos fenómenos fisiológicos que podrían obviamente ponerse como permanentes stressores. En tal forma que es fácil caer en la tentación de poner casi todos los fenómenos vitales eventualmente, dentro de un cierto límite, como reacciones de alarma.

Profesor Selye:

Es un poco difícil contestar precisamente a esta pregunta, porque las transiciones en la naturaleza no son precisas. No es solamente en la interpretación o en el experimento. Si Ud. toma el gráfico clásico del síndrome de adaptación, en esta forma (Fig. 10) este es el nivel normal, la reacción de alarma, la resistencia baja, después la resistencia aumenta y después, agotamiento. Esto corresponde a una hora, corresponde a un día, a un mes, ¿a qué corresponde? Depende de la resistencia del organismo y depende del factor stressante. Es lo mismo en enfermedades que tienen una curva típica, como una crisis, como en la neumonía: no se puede decir que la crisis será en tal momento. En un paciente será algunas horas más rápido, en otro un poco menos. En general se puede decir que si uno utiliza un agente stressante que es subletal, muy fuerte pero no conduce a la muerte, este período es de 48 horas más o menos. Pero no se puede mantener un animal en reacción de alarma de ninguna manera: o se adapta y entra en la resistencia, o muere; pero el tiempo que toma la fase de resistencia puede ser un día o dos años porque depende enormemente de la resistencia del animal y de la fuerza del agente stressante. En una intoxicación muy grave con bacterias gram-negativas por ejemplo, se puede obtener una especie de Waterhouse-Fridrischen que conduce a la muerte en 72 horas. El animal pasa a través de las tres fases y muere en agotamiento en 72 horas. Si Ud. gradualmente adapta un animal al frío, puede vivir por meses y meses en una refrigeradora y parece adaptarse

completamente. Pero no lo está: finalmente entra siempre en el estado de agotamiento, que es muy semejante al estado de alarma.

No se puede contestar a esto en términos muy precisos, cuantitativos. Esta es también la mayor dificultad de la aplicación clínica del concepto en términos cuantitativos, porque no se puede medir el stress con un test particular. Los eosinófilos, la eliminación de corticoides, la presencia de corticoides en la sangre o de ACTH en la sangre y en la orina; ninguna de estas manifestaciones puede reemplazar la observación general del individuo, ya que una cosa puede estar muy notoria y otra no. Lo mismo sucede en la clínica. Por ejemplo, en la tifoidea no se puede decir que la intensidad de la enfermedad, el pronóstico y todo dependa de la fiebre, o de la erupción cutánea, o de las manifestaciones gastrointestinales: es el conjunto el que se debe considerar porque ni uno ni otro es la tifoidea, como ni uno ni otro es el síndrome de adaptación.

Dr. Otero:

Desafortunadamente, aún cuando hay varias preguntas en la Mesa y estoy seguro que habría una infinidad de preguntas para prolongar esta sesión, el tiempo se ha terminado. Yo quiero agradecer en nombre de la Sociedad Colombiana de Endocrinología y en nombre del cuerpo médico colombiano la presencia aquí del Profesor Selye, que ha constituido una iluminación, no solo desde el punto de vista de los conceptos presentes sobre síndrome general de adaptación, sino también una verdadera inspiración para aquellos que quieren hacer investigación y pensar en un futuro mejor para la medicina.