

LA FUNCION SUPRARRENAL EN EL HOMBRE DE LA ALTURA, SENSIBILIDAD AL ACTH.

CECILIA SILVA REAÑO *

INTRODUCCION **

Cuando el hombre y los animales son sometidos a los efectos de las grandes alturas, se producen una serie de profundos cambios en el organismo, ya como reacción frente a este stress, ya como el inicio de fenómenos adaptativos. Y dentro de esta cadena de sucesos son las reacciones de las glándulas suprarrenales, sin lugar a duda, unas de las más destacadas. Diferentes autores han mostrado, en trabajos ahora clásicos, la sobrecarga suprarrenal ante la injuria de la hipoxia aguda (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Hay evidencia de que la hiperactividad suprarrenal en estas condiciones es necesaria, a su vez, para una mejor captación del oxígeno por los tejidos (12). Una serie de comunicaciones han destacado los requerimientos de mayor cantidad de hormonas suprarrenales en estas condiciones y de la necesidad vital de estas glándulas para la supervivencia en las alturas (13, 14, 15, 16, 47); en las pobres adaptaciones las suprarrenales serían incapaces de suministrar los requerimientos hormonales necesarios (8, pág. 184). El

(*) La autora expresa su agradecimiento a los Drs.: Alberto Hurtado, Humberto Aste Salazar, Carlos Subauste, Ruth Aliaga y Javier Correa.

(**) Los resultados que se comunican en esta tesis forman parte del programa general de investigación del Instituto de Biología Andina. Posteriormente se hará la respectiva publicación por las personas que participaron en estos experimentos.

Este trabajo ha sido posible con la ayuda de la Escuela de Medicina de Aviación de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos, según contrato con el Instituto de Biología Andina AF 18 (600) - 174.

mecanismo que pone en acción a las suprarrenales en los estados de hipoxia y anoxia no parece ser simple, debiendo intervenir, por una parte, la disminución en la tensión de oxígeno, y por otra, los mismos cambios renales, respiratorios, la hipocapnea asociada, y aun los cambios en el metabolismo de los carbohidratos (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Se ha encontrado que la prevención de la hipocapnea evitaría el estímulo sobre las suprarrenales.

Pero si es verdad que existe una buena cantidad de estudios sobre los efectos de la hipoxia aguda en las suprarrenales del hombre y los animales, las comunicaciones sobre el estado de la función de esta glándula en el hombre que vive en hipoxia crónica son indudablemente muy escasas. En el presente trabajo comunicamos un estudio que hemos hecho de la sensibilidad suprarrenal al ACTH en los sujetos de las grandes alturas.

MATERIAL Y METODOS

A.—SUJETOS

El presente trabajo ha sido realizado en dos grupos de sujetos clínicamente normales, a nivel del mar y en la altura (Morococha, a 4,540 metros). El primer grupo estaba formado por 21 estudiantes de medicina, varones, costeños, cuyas edades han oscilado entre 21 y 29 años. El segundo grupo lo constituían 15 sujetos varones, nativos de la altura, o residentes en ella por un período de tiempo cuyo mínimo era de once meses; las edades fluctuaron entre 20 y 30 años.

Durante los días de la prueba permanecieron estrictamente controlados en nuestro laboratorio, estando sometidos a la misma dieta. En el sujeto número 15 del grupo de la altura no se pudo realizar el último día de prueba, debido a que en esa fecha tuvo un marcado stress psíquico que se consideró podía alterar los resultados.

B.—MATERIAL

Se utilizó ACTH liofilizado "Armour" para V. E., del frasco de 25 U. I. se hicieron, justo antes de la administración, soluciones que contenían 2 y 5 U. I. Se ha comunicado que 0.5 a 1 U. I. de ACTH administrada en venoclisis produce un evidente estímulo de las suprarrenales (24, 25). Algunos aceptan que la secreción de ACTH en el hombre en un período de 24 horas correspondería al equivalente de 1 a 3 U. I. (26).

Nosotros decidimos usar como mínima dosis 2 U. I. con el fin de determinar una respuesta suprarrenal, mensurable en el laboratorio.

Con el objeto de obtener un control preciso de la función suprarrenal se hicieron los tests de ACTH ciñéndose a los principios puntualizados por Renold y colaboradores (27).

1.—Se usaron las mismas dosis de ACTH a fin de poder establecer comparaciones.

2.—Todas las infusiones duraron 8 horas, ya que se ha demostrado que si la dosis de ACTH se mantiene constante y la duración de la administración es variable, la misma dosis actúa más potentemente cuando lo hace por mayor tiempo (28).

3.—Se utilizó el mismo lote de ACTH, ya que la dosificación en unidades del ACTH se halla basada en procedimientos biológicos, lo que determina una variación tan grande como el 20 % entre uno y otro lote (28).

4.—Se empleó la vía endovenosa en todos los tests para salvar, mediante ella, la dificultad que origina la "inactivación" del ACTH inyectado por vía intramuscular o subcutánea (27).

C.—ESQUEMA DE TRABAJO

Ambos grupos fueron estudiados en forma idéntica, tal como se describe a continuación:

1.—Durante 2 días consecutivos se colectaron 2 muestras de orina de 24 horas cada una, determinándose en ellas 17-cetoesteroides urinarios neutros totales y 17-hidroxi corticoides totales. De los valores hallados se obtuvo una media que representa la excreción hormonal basal. Cuando se encontraron diferencias significativas en ambas muestras de orina, se obtuvo una tercera muestra.

2.—Por 2 días consecutivos, también se inyectaron por E. E. 2 unidades internacionales de ACTH "Amour". Antes de comenzar la aplicación de cada infusión con el ACTH, se extrajo sangre para el respectivo recuento de eosinófilos. Seguidamente, y por espacio de 8 horas, se administraba en forma continua el ACTH disuelto en 500 c. c. de suero gluco-

sado al 5 %. Terminada la infusión, se obtenía una nueva muestra de sangre para el recuento de eosinófilos y se colectaba la orina correspondiente a las 8 horas que duraba la aplicación del ACTH. Siguiendo la recomendación de Renold y colaboradores (27), al tercer día de haber aplicado la segunda dosis de 2 U. I. se iniciaba la segunda parte del experimento, que consistía en la administración durante 2 días consecutivos de 5 U. I. de ACTH aplicados en forma similar a lo arriba descrito.

D.—TECNICAS

I.—Recuento de eosinófilos

Las muestras de sangre se obtuvieron por venipuntura. El recuento de eosinófilos se realizó usando el colorante descrito por Thorn (29) y la cámara especial de Speirs (30).

II.—Determinaciones hormonales

a) *Recolección de muestras.*—Se puso especial cuidado en que los volúmenes fueran exactos. Las muestras se conservaban en refrigeración, previa adición de 2.5 c.c. de una solución de timol al 1 % en ácido acético glacial..

b) *Dosajes.*—Todas las determinaciones se hicieron en duplicado y muchas en triplicado.

1. *17-cetoesteroides urinarios neutros totales.*—Se empleó la siguiente técnica, basada en la descrita por Albright (31).

Reactivos: Acido clorhídrico Q.P.; Eter sulfúrico Q.P.; Solución de NaOH 1 N; Alcohol etílico absoluto; Solución acuosa de KOH 5 N; Metadinitrobenceno, previamente purificado, en solución alcohólica al 2 %

Hidrólisis.—A 10 c.c. de orina se agrega 1.5 de ácido clorhídrico. Poner al baño maría durante 10 minutos. Enfríar.

Extracción.—Agregar 10 c.c. de éter sulfúrico. Agitar durante 15 minutos en el agitador mecánico. Centrifugar. Decantar la capa acuosa del fondo. Agregar 10 c.c. de NaOH 1N al extracto. Agitar a mano suave-

mente durante 15 segundos. Decantar la capa del fondo. Agregar 10 c.c. de agua destilada. Agitar suavemente durante 15 segundos. Centrifugar. Decantar la capa del fondo.

Evaporación al vacío.

Blank de reactivos.—En forma del todo similar a la anteriormente descrita se corre un tubo en el que, en lugar de orina se colocan 10 cc. de agua destilada.

Fotocolorimetrías.—El extracto se disuelve en 1 cc. de alcohol etílico absoluto. Por cada muestra se corren dos tubos: el "problema" y el "blank", colocándose en cada uno de ellos lo siguiente:

<i>Problema</i>	<i>Blank</i>
0.2 cc. de extracto.	0.2 cc. de extracto.
0.2 cc. de metadinitrobenceno.	0.2 cc. de alcohol etílico absoluto.
0.22 cc. de KOH.	0.2 cc. de KOH.

A partir del "blank de reactivos" se corren también dos tubos "blank A" y "blank B" en la forma que se describe a continuación.

<i>Blank A</i>	<i>Blank B</i>
0.2 cc. de extracto.	0.2 cc. de extracto.
0.2 cc. de metadinitrobenceno.	0.2 cc. de alcohol etílico absoluto.
0.2 cc. de KOH.	0.2 cc. de KOH.

Todos los tubos se colocan en bañomaría, a 25° C y en oscuridad por un período de 90 minutos. Al cabo de este tiempo se agregan 10 cc. de alcohol etílico al 75%. Las lecturas se hacen en fotocolorímetro Evelyn con filtro 490. Los tubos "problema" se leen llevando al 100 con el "blank A" y los "blank" llevando al 100 con el "blank B".

Cálculos.—Restando la lectura de "blank" a la del "problema" se obtienen los valores correspondientes a 2 cc. de orina. Bastará multiplicar esto por la mitad de volumen total de orina, para obtener la expresión de 17-cetoesteroides neutros totales en 24 horas. La respectiva curva de calibración de obtiene usando soluciones con 5, 110, 30, 40 y 60 gammas de dehidroepiandrosterona por cc..

2. *17-hidroxicorticoides urinarios totales.*—Se determinaron según el método de Reddy, Jenkins, Thorn, según modificación de Reddy (32).

RESULTADOS

Los resultados del estudio de la función suprarrenal a nivel del mar y en altura se hallan resumidos en las tablas 1 y 2.

A.—FUNCION SUPRARRENAL EN CONDICIONES BASALES.

1. *17-cetoesteroides.*—Como puede apreciarse en las tablas respectivas y en las figuras 1 y 3, la excreción de 17-cetoesteroides es mayor a nivel del mar que en la altura, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Este hecho es tanto más evidente cuanto que los sujetos de ambos grupos tenían edades similares. Cabe resaltar, sin embargo, que los valores encontrados en el grupo de la altura caen dentro de la zona de variación normal de la curva de Hamburguer (33). En el grupo de la costa la media fue de 18.79 mgr. en 24 horas, siendo los valores extremos de 7.67 y 27.29. En la altura la media fue de 12.42 mgr. en 24 horas y los valores extremos de 7.89 y 20.85.

2. *17-hidroxicorticoides.*—Los valores basales son prácticamente similares en ambos grupos (figuras 2 y 4). La diferencia existente entre ambos grupos carece de significado estadístico. En la costa la media fue de 6.54 mgr. en 24 horas, y los valores extremos de 4.25 y 9.75. En la altura la media fue de 7.72 mgr. en 24 horas, siendo los valores extremos de 1.38 y 10.38 mgr. en 24 horas.

B.—RESPUESTA AL ACTH.

1. *17-cetoesteroides.*—El análisis de los resultados pone en evidencia claras diferencias en la respuesta suprarrenal de ambos grupos, todas con significado estadístico. Con el fin de demostrar en forma más gráfica las diferencias obtenidas del estudio de ambos grupos, se expone en el siguiente cuadro los valores promedios de la respuesta suprarrenal expresado en miligramos de subida, así como los valores extremos de la misma.

17-CETOESTEROIDES

	1er. día 2UI.		2do. día 2UI.		3er. día 4UI.		4to. día 5UI.	
	Media	V. Ext.	Media	V. Ext.	Media	V. Ext.	Media	V. Ext.
COSTA	5.19	0	4.62	0	7.76	2.24	9.80	1.82
		11.08		10.94		19.05		19.69
ALTURA	2.53	0	3.13	0	3.33	0	5.82	0
		5.84		5.45		7.53		10.82

Como ya ha sido señalado por otros autores, puede decirse que, en casi la totalidad de sujetos estudiados, se encontró respuesta adrenal con las dosis usadas de ACTH. Sin embargo, se mencionan a continuación aquellos casos en los que no se obtuvo respuesta: En la costa, en el primer día los sujetos número 1 y 14 (9.52 %); en el segundo día: el sujeto número 4 (4.76 %). En la altura: ausencia de respuesta durante todos los días en el sujeto número 2 (6.66 %); durante el primer día: los números 8 y 10 (12.66 %); en el tercer día el número 6 (6.66%) y durante el cuarto día el número 7 (6.66 %)

Como era de esperarse, también, la respuesta fue mayor con 5 U.I. que con 2 U.I.; no obstante, aquí también cabe señalar algunas excepciones: En la costa el número 8 (4.76%), en la altura los números 12 y 13 (12.66 %).

En líneas generales, el segundo día de cada uno de los tests (2 y 5 U.I.) verificados en cada sujeto dio respuesta mayor, aunque esto no sucedió en los siguientes casos: en la costa los números 13 y 18 (9.52 %), en la altura los números 6 y 9 (12.66 %).

Llama también la atención que en algunos casos la respuesta es mayor el segundo día de ACTH (2 U.I.) que el tercero (5 U.I.). En la costa esto sólo se ve en los casos números 6 y 14 (9.52 %), mientras que en la altura se observa en los casos números 4, 5, 10 y 11 (25.34 %).

Las figuras 1, 3, 5 y 6 muestran en forma clara las marcadas diferencias que existen en las respuestas de ambos grupos. Cabe destacar, así mismo, el diferente ritmo de excreción observable en la figura número 3, la que nos muestra un cierto retardo en el grupo de la altura comparado con el del nivel del mar, notándose en el primero de los citados, una tendencia hacia una mayor excreción en la muestra

VALORES INDIVIDUALES EN 17 CETOESTEROIDES

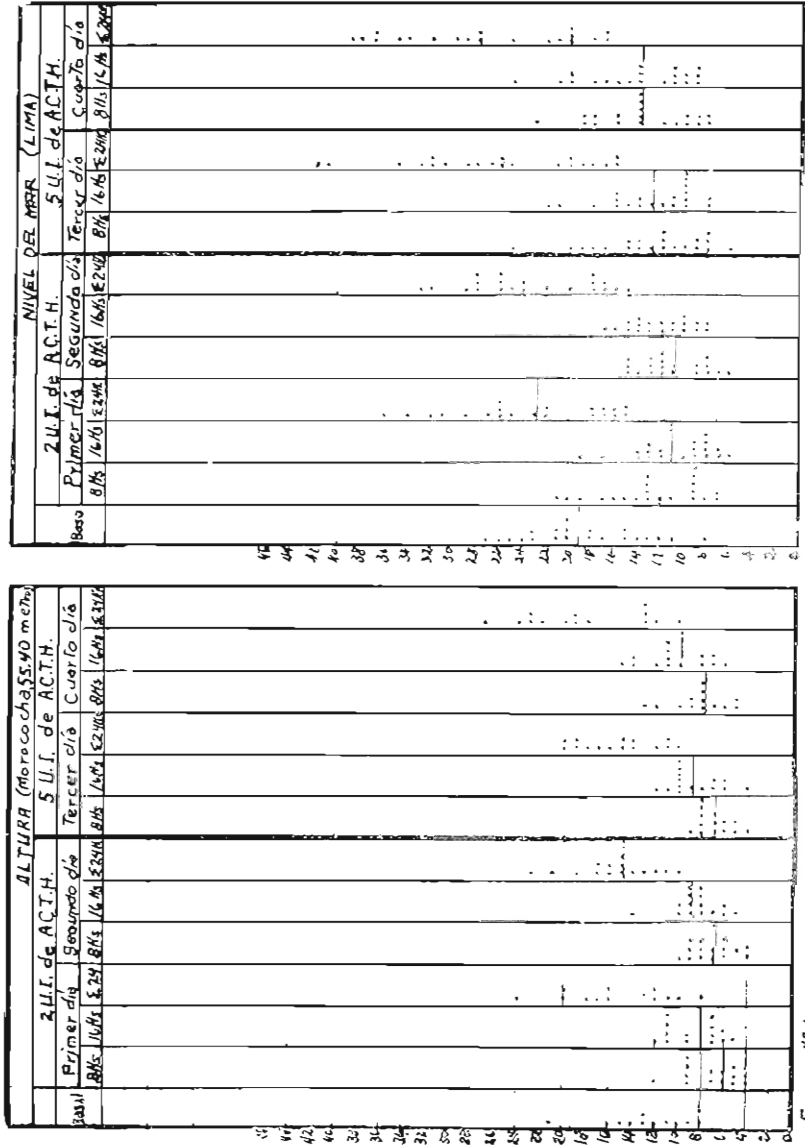


Figura N° 1

Figura N° 1.—Cada punto representa un sujeto estudiado. Se puede apreciar el mayor valor basal de los 17 cetosteroides urinarios neutros totales en el grupo del nivel del mar, así como las mayores respuestas en estos mismos sujetos con la administración del ACTH. Las líneas horizontales representan los respectivos valores medios.

VALORES INDIVIDUALES EN 17 HIDROXICORTICOIDES

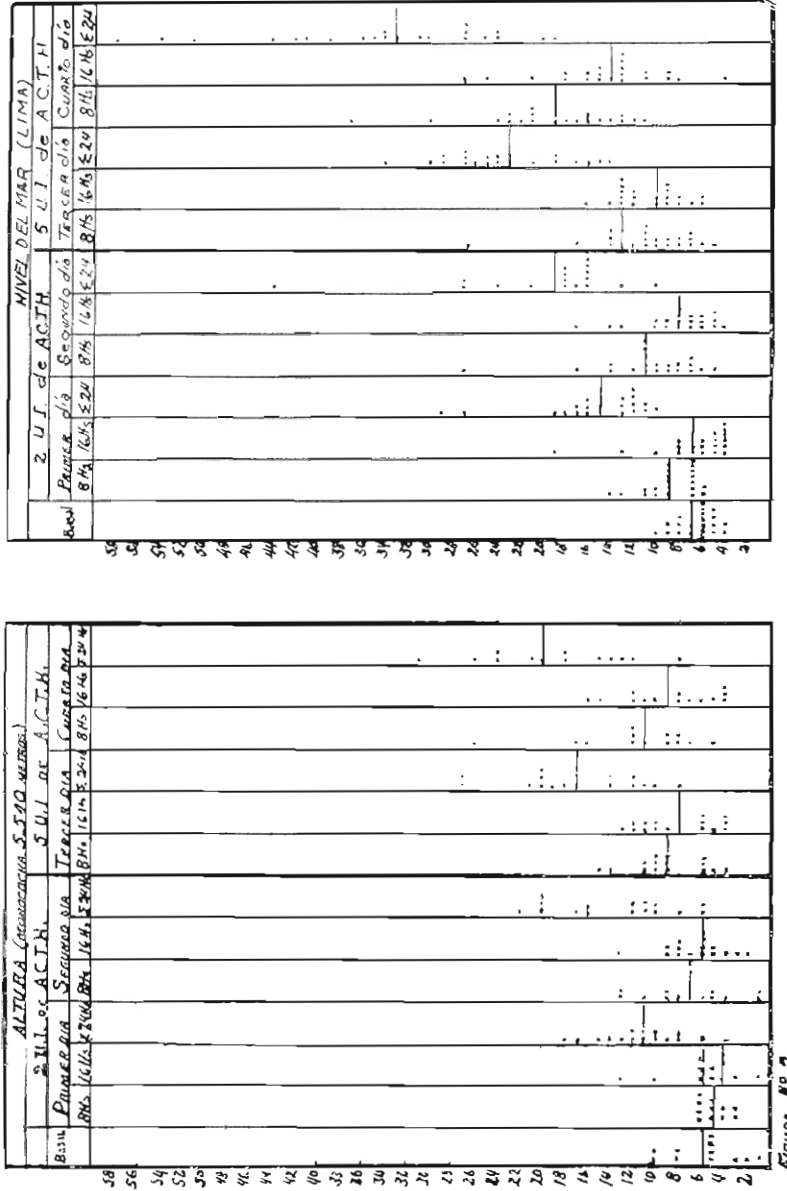


Figura N° 2.

Figura N° 2.—Cada punto representa un sujeto estudiado. Se puede apreciar que los valores basales de los 17 hidroxicorticoides urinarios totales, son similares en ambos grupos. Las respuestas al ACTH tienden a ser mayores en los sujetos del nivel del mar. Las líneas horizontales representan los respectivos valores medios.

de las 16 horas subsiguientes a la terminación de la infusión del ACTH; en el grupo del nivel del mar sucede justamente lo contrario. Este retardo y menor excreción durante las 8 horas de la infusión de ACTH aparece más claramente en la figura número 5, en la que se ha expresado en mgr. por hora la excreción hormonal durante el período de tiempo antes citado.

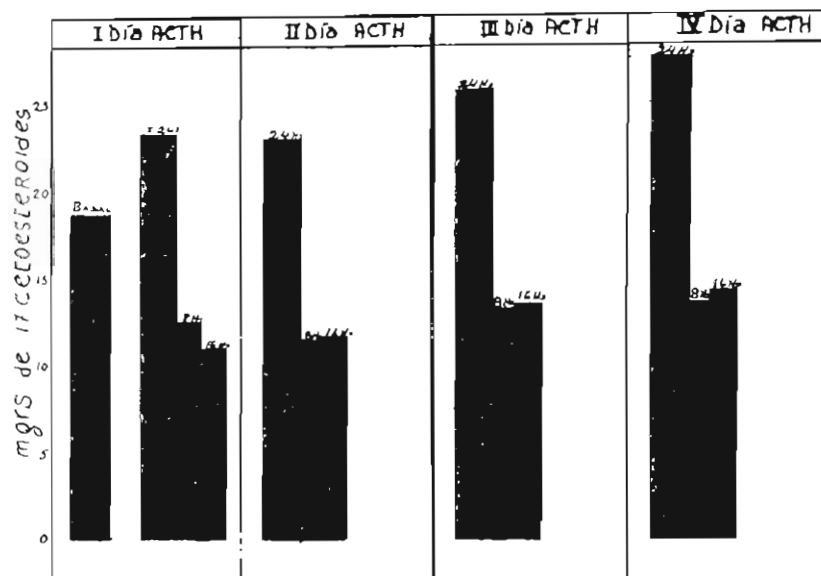
2. *17-hidroxycorticoides*.—Como puede apreciarse en las tablas 1 y 2 y en las gráficas 2, 4, 5 y 6, la respuesta de 17-hidroxycorticoides urinarios totales durante las 8 horas de infusión de ACTH en los días 1 y 2 es mayor a nivel del mar que en la altura, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.01$). En las 16 horas subsiguientes de ambos días, la diferencia entre los 2 grupos carece de significado estadístico (primer día: $P = 0.32$; segundo día $P = 0.13$). Con 5 U.I. de ACTH las cifras de 17-hidroxycorticoides son decididamente mayores a nivel del mar, teniendo todas significado estadístico. Para hacer más demostrativa la diferencia de las respuestas en ambos grupos, ponemos en el siguiente cuadro los valores promedios de las respuestas suprarrenales, en forma similar a lo ya hecho para los 17-ce-
toesteroides:

17-HIDROXICORTICOIDES

	1er. día 2U.I.		2do. día 2U.I.		3er. día 4U.I.		4to. día 5U.I.	
	Media	V. Ext.	Media	V. Ext.	Media	V. Ext.	Media	V. Ext.
COSTA	8.79	1.30	12.29	4.37	16.76	6.37	26.43	13.12
		22.25		33.75		27.62		52.62
ALTURA	5.14	0.81	7.80	0.62	11.13	4.50	14.68	6.37
		9.75		14.62		21.37		30.62

Todos los sujetos de la costa respondieron más con 5 U.I. que con 2 U.I. En la altura sólo el caso número 2 presenta una respuesta invertida (6.66 %). Se encontró una respuesta mayor durante el primer día de cada test (2 y 5 U.I.) en los siguientes casos: en la costa en los números 5, 8, 12 y 13 (19.5 %). En la altura en los números 3, 4, 6, 7 y 8 (33.3 %). Es de notar que la eventualidad antes descrita ocurre en la costa cuando se verifica el test de ACTH con 2 U.I., en tanto que esto sólo sucede con el número 3 de la altura; los 4 restantes la

EXCRECION DE 17 CETOESTEROIDES NIVEL DEL MAR (Lima)



ALTURA (Morococha, 4540 metros)

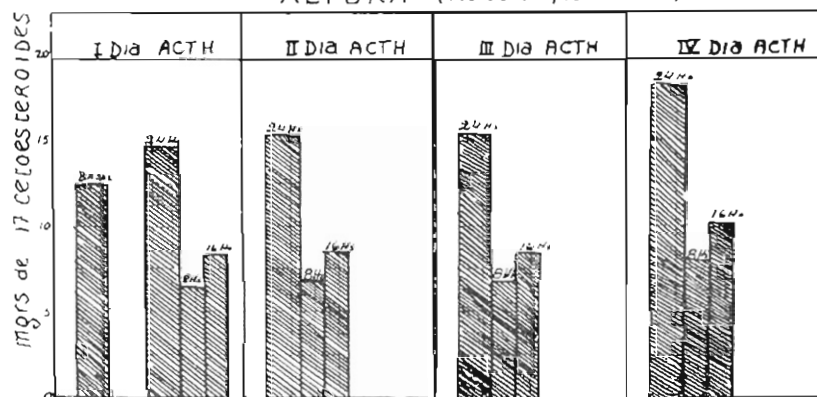
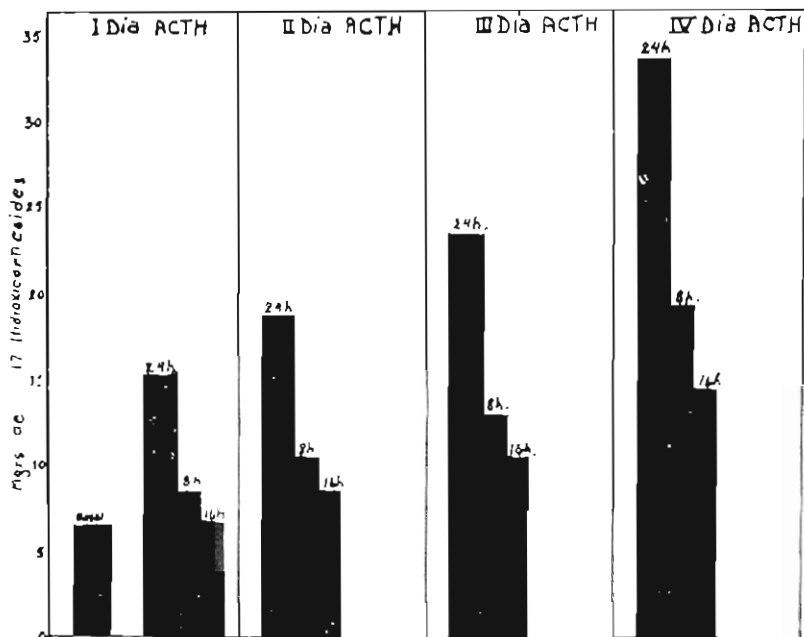


Figura No 3

Figura No 3.—Las barras indican los valores medios de 17 cetoesteroides neutros totales en ambos grupos. Las barras de las 24 horas resultan de las respectivas sumas de la excreción de 8 y 16 horas. La cifra basal es mayor en los sujetos del nivel del mar, siendo en ellos, también, mayores las respuestas con el ACTH. En la altura se aprecia una tendencia a ser más alta la excreción en las 16 horas subsiguientes a la terminación de las infusiones de ACTH.

EXCRECION DE 17 HIDROXICORTICOIDES

NIVEL DEL MAR (Lima)



ALTURA (Morococha, 4540 metros)

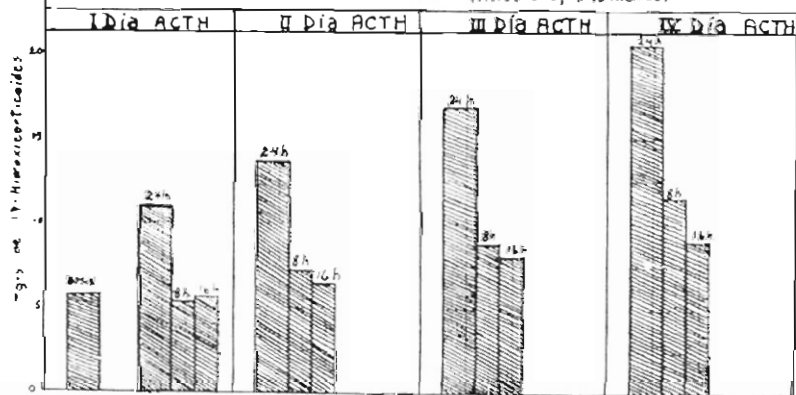


FIGURA N° 4

Figura N° 4.—Valores medios de los 17 hidrocorticoides urinarios totales en ambos grupos. Las diferencias basales no tienen significado estadístico. Se aprecia que las respuestas son mayores en el grupo del nivel del mar. En forma similar a lo que se observa en la figura anterior, los 17 hidrocorticoides en los sujetos de la altura tienden a ser mayores en las 16 horas subsiguientes a la terminación de las respectivas infusiones de ACTH.

presentan durante el uso de 5 unidades internacionales. Se constató una mayor respuesta el segundo día (2 U.I.) que el tercero (5 U.I.), en la costa en los números 2, 3 y 9 (14.29 %), en la altura en el 2, 6 y 14 (20 %). En los 17-hidroxicorticoides, al igual que en los 17-cetoesteroides, se observa un retardo en el ritmo de excreción.

3. *Eosinófilos*.—En la costa todos los sujetos respondieron con una caída de más del 50 % de las cifras basales. En la altura, durante el primer día, no bajaron más del 48 % 7 casos (46.7 %). En el segundo día no respondieron 2 sujetos (13.3 %). En el tercer día 3 sujetos (20 %) y en el cuarto día 2 sujetos (14.2 %).

Las diferencias anotadas pueden observarse en forma clara en las gráficas 7, 8 y 9.

DISCUSION

En el estudio de la función suprarrenal en el hombre uno se encuentra a cada paso con el problema de las variaciones individuales (25), que a veces hace difícil el interpretar las respectivas desviaciones; y esto que se observa en los mismos enfermos al usar los métodos de que actualmente disponemos (34), se ve especialmente en los sujetos normales. Por eso algunas interpretaciones deben hacerse con cierta cautela. En el presente trabajo, sin embargo, creemos que las diferencias entre ambos grupos estudiados son bastante claras y concordantes entre sí.

Como se puede apreciar en las gráficas aquí presentadas, las respuestas hormonales son definitivamente mayores en los sujetos de la costa, observándose también que el ritmo de excreción urinaria hormonal es más rápido al nivel del mar al administrar estas dosis de ACTH. Los valores extremos son decididamente más altos en la costa que en la altura, habiendo casos de este último grupo, como los números 13, 14 y 15, con respuestas relativamente pobres. En líneas generales, los eosinófilos concuerdan con estas diferencias, pero llama la atención que en varios casos de la altura, pese a que los 17-hidroxicorticoides subieron más de 0.5 a 1 mgr. durante un período correspondiente de 4 horas, no se produjo la respectiva caída significativa señalada por otros autores (35); considerando aún las muchas críticas que se conoce existen contra este test de estudio de la función suprarrenal (36, 37), cabría la posibilidad de la existencia de una menor sensibi-

EXCRECIÓN HORARIA DE 17-CETOESTEROIDES Y 17-HIDROXICORTICOIDES DURANTE LAS 8 HORAS DE INFUSIÓN DE A.C.T.H

■ = NIVEL DEL MAR (LIMA) ▨ = ALTURA (MOROCHOCHA 4,540 METROS)

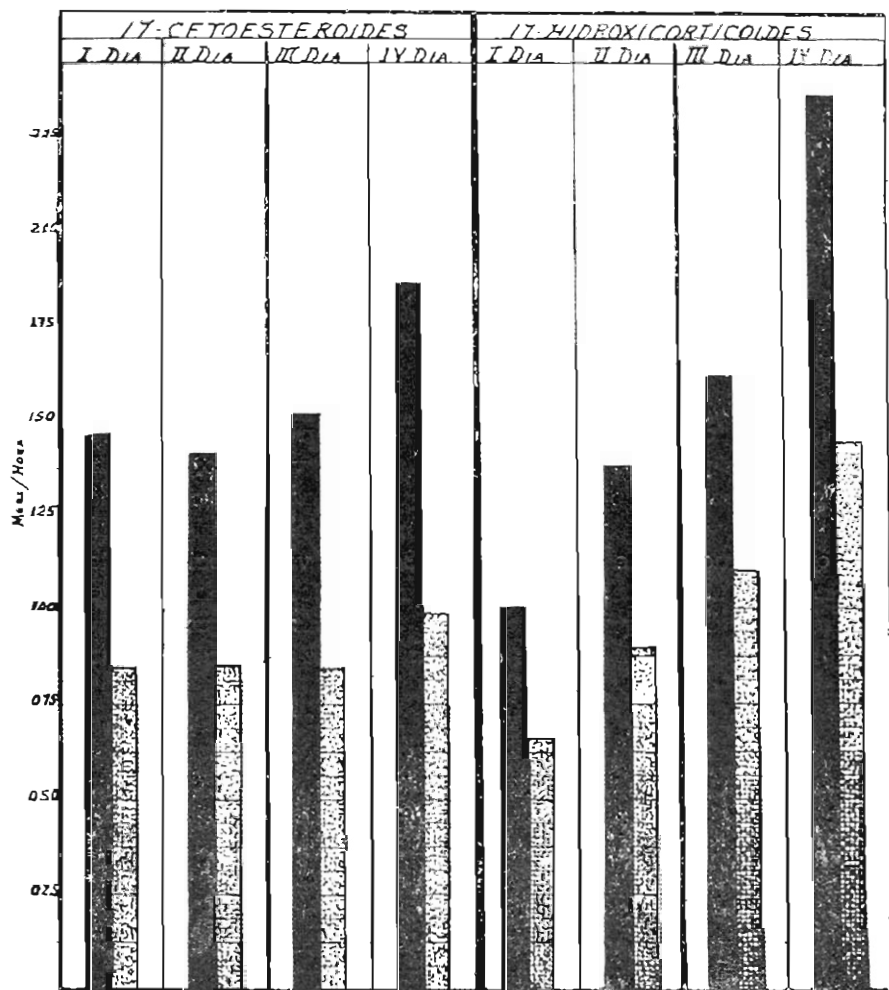


FIGURA Nº 5

Figura Nº 5.—Para obtener las cifras que aquí se representan las excreciones hormonales en las ocho horas que duró cada infusión de ACTH se dividió entre 8, valor que representa la excreción horaria. Los valores son claramente mayores a nivel del mar. Se recuerda que las primeras 5 U. I. de ACTH se administraron al tercer día de haber aplicado la segunda dosis de 2 U. I. de ACTH.

EXCRECIONES HORMONALES URINARIAS CON EL A.C.T.H.

■ = NIVEL DEL MAR (LIMA)

■ = ALTURA (MOROCOCHA, 4,540 METROS)

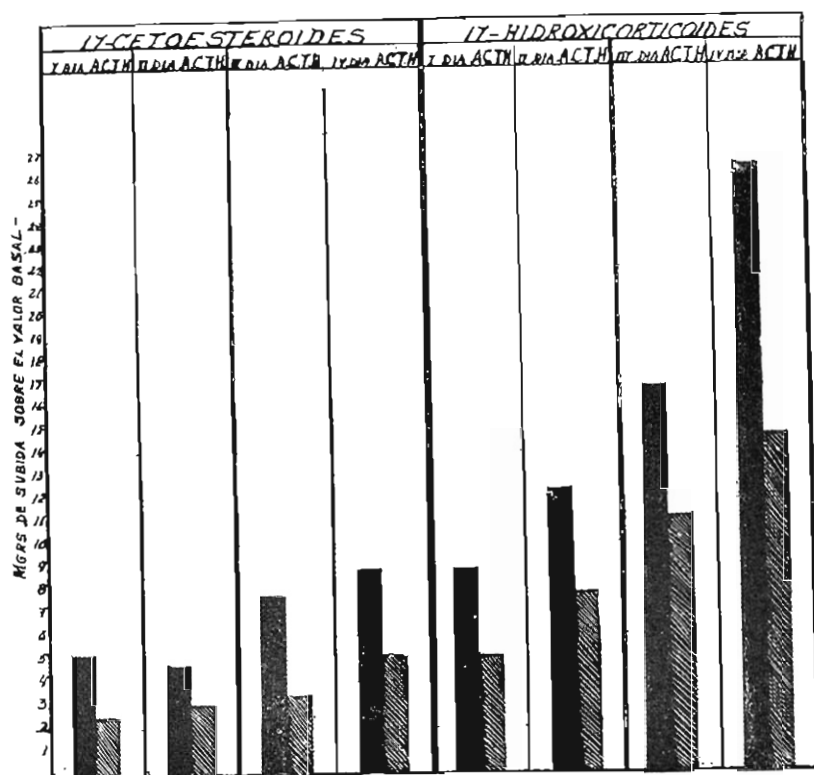


FIGURA N° 6

Figura N° 6.—Las barras representan los valores medios de subida en 24 horas de 17 cetosteroides neutros totales y 17 hidroxicorticoides totales en ambos grupos. Las respuestas son mayores a nivel del mar.

lidad de estas células a los glucocorticoides en sujetos de las grandes alturas, o de la excreción de una patente hormonal urinaria algo diferente del grupo de sujetos del nivel del mar.

Los hallazgos que aquí comunicamos no los podemos explicar por diferencias de constitución física, dado que no se observaron variaciones evidentes en peso y talla entre los sujetos de ambos grupos, y dado que esto ha sido considerado por otros autores (25). En la misma forma no los podemos explicar por el tipo de trabajo, por la

alimentación ni estado de salud; el grupo de Morococha comprendía sujetos clínicamente en buen estado de salud, habiendo participado la mayoría en otros experimentos realizados en este Instituto. Cabe, pues, explicar estas diferencias en los resultados obtenidos, en relación con la hipoxia misma en que viven estos sujetos aclimatados a las grandes alturas.

Hay varios estudios hormonales en hombres y animales bajo condiciones de hipoxia aguda. Se han encontrado aumento de los 17-cetoesteroides urinarios en sujetos sometidos a grandes alturas (38, 39), así como descenso de los eosinófilos hasta de un 40 % (40), aunque otros autores no han encontrado cambios (41), habiendo quienes, por el contrario, han hallado disminución en la excreción de 17-cetoesteroides (42, 43). Es probable que esta aparente discordancia se deba, en gran parte, a que estos fenómenos sean algo fugaces, como se aprecia en el mismo trabajo de Burrill e Ivy (42), posibilidad que también puntualizan entre nosotros San Martín y colaboradores (44). Cabría pensar que estas diferencias en los 17-cetoesteroides urinarios que nosotros encontramos, pueden vincularse con los hallazgos similares de Burrill e Ivy en sus estudios de hipoxia aguda, hallazgos que estos autores piensa se deban a una depresión de la función testicular. Es sabido, efectivamente, que en animales sometidos a la hipoxia aguda se produce gran reducción en el peso testicular, con notables cambios degenerativos en el epitelio seminal (6, 8, 10, 45). Pero no hay evidencias de que en la hipoxia crónica, especialmente en el sujeto aclimatado, suceda lo mismo. En la necropsia de 4 casos que reportan, J. Campos Rey de Castro y B. Iglesias (46), no encuentran mayores cambios testiculares ni cambios morfológicos en las células intersticiales. Es sabido, además, que el aumento de los 17-cetoesteroides después del ACTH representa los 17-cetoesteroides de origen suprarrenal solamente (27). Esto y los cambios concordantes en los 17-hidroxicorticoides, nos hace deducir que estas diferencias en ambos grupos estudiados se deben en realidad a diferentes grados de función suprarrenal. El importante rol que desempeña esta glándula comienza desde los estados de hipoxia aguda, y en animales se ha demostrado la existencia de signos histoquímicos de sobreactividad (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 16). Cabe pensar que estos efectos compensadores suprarrenales se sigan manifestando en alguna forma en la hipoxia crónica. Se ha dicho que en la hipoxia crónica estas glándulas tienden a mostrar los caracteres normales anteriores a la exposición a las grandes alturas. No hay evidencias precisas respecto a esto; por el contrario, Highman y Altland (10) en ratas expuestas a 25,000 pies durante 300

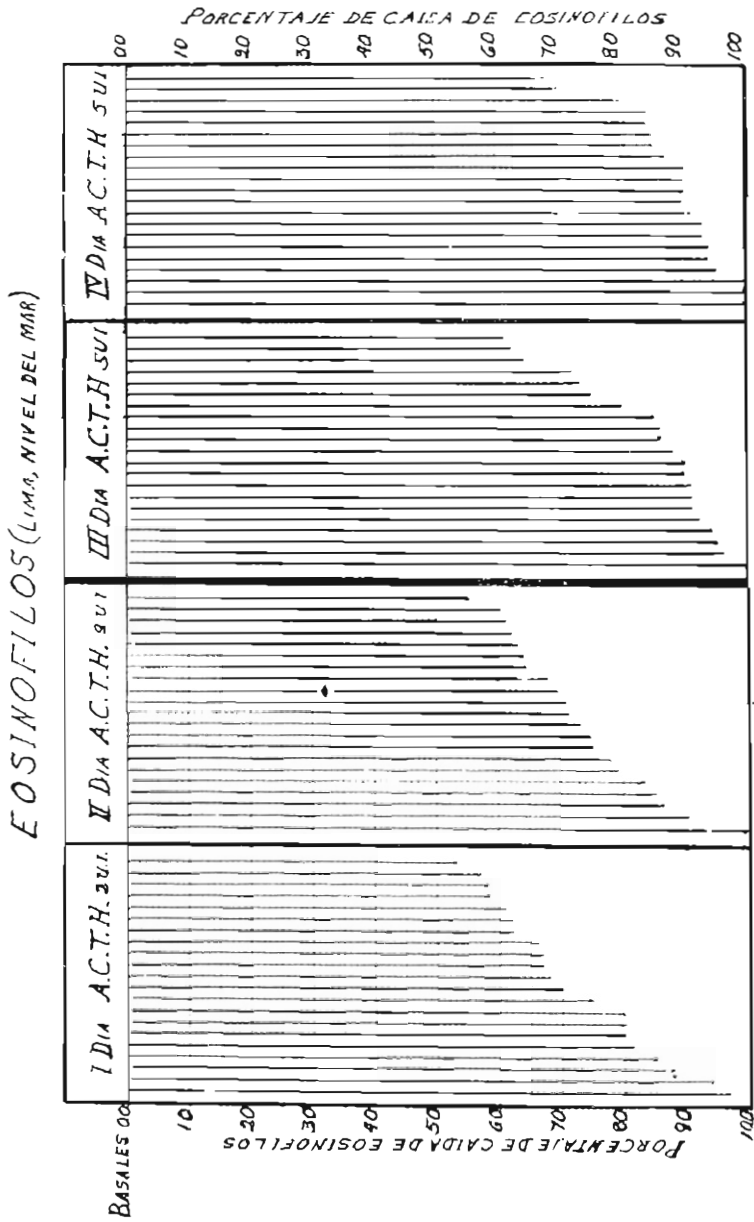


Figura N° 7.—Porcentaje de caída de los eosinófilos a nivel del mar. Cada línea representa un sujeto estudiado.

EOSINÓFILOS (Morococha, 4,540 mts.)

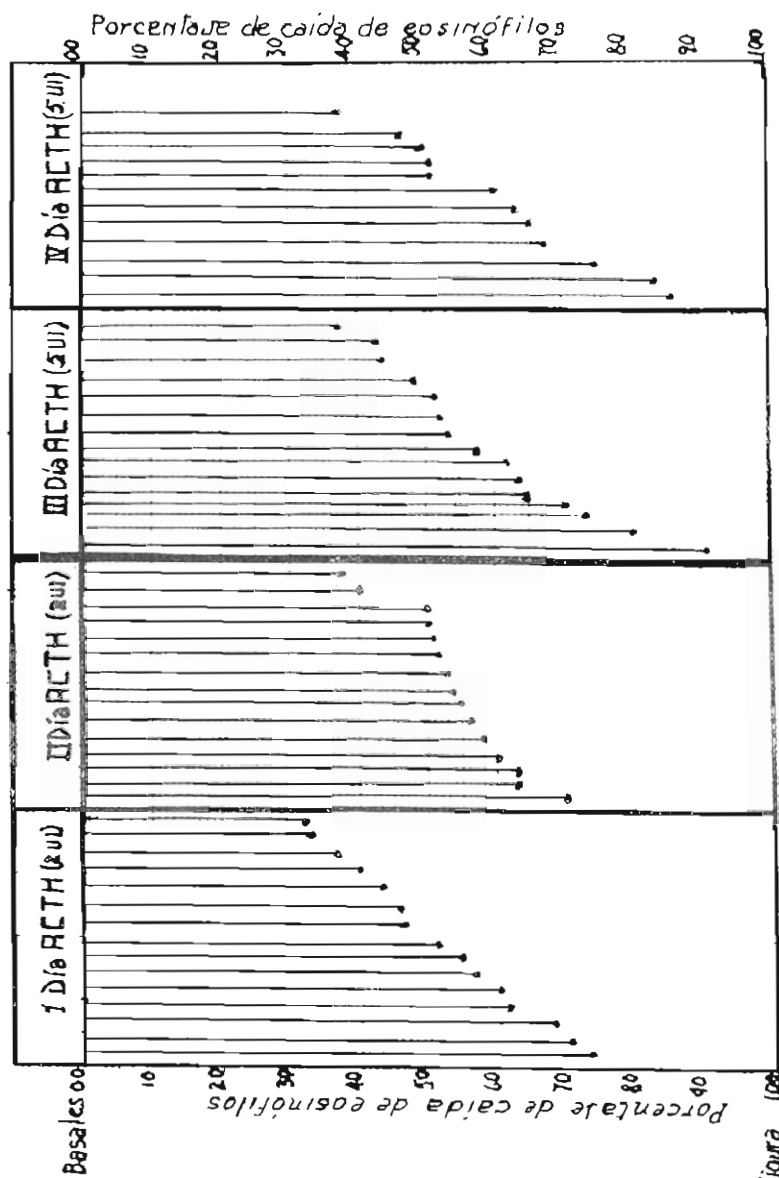
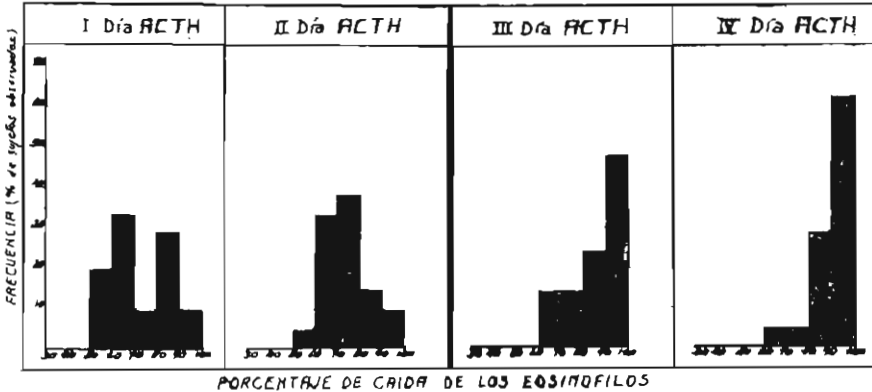


Figura N° 8

Figura N° 8.—Porcentaje de caída de los eosinófilos en la altura. Comparando con la figura anterior se aprecia que los resultados son menores en el grupo de la altura.

RESPUESTA EN LOS EOSINOFILOS AL ACTH
NIVEL DEL MAR (Lima)



ALTURA (Morococha, 4540 metros)

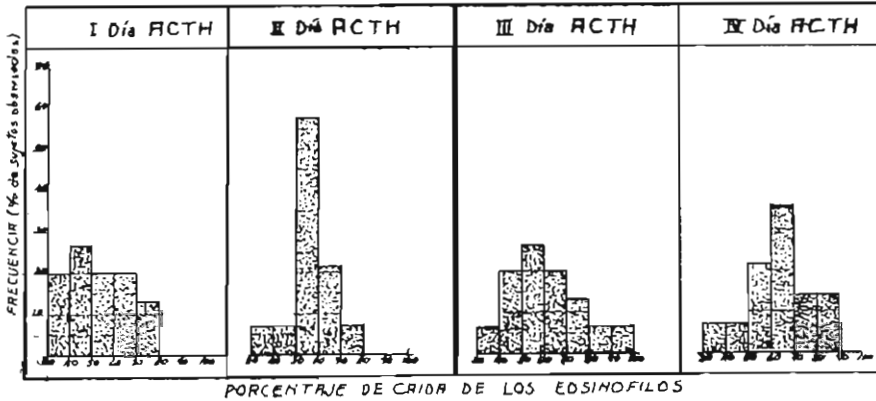


Figura N° 9.—Estudiando en conjunto el comportamiento de los eosinófilos se ve que las respuestas son claramente mayores en el grupo del nivel del mar. El mayor porcentaje del grupo de la altura tiende a colocarse a la izquierda de la gráfica, sucediendo lo contrario en el grupo de Lima.

días, por 4 horas diarias, encontraron congestión y necrosis suprarrenal con material lipóideo o menudo disminuido. Van Liere y Fedor (48) en ratas aclimatadas a la altura encuentran significativa hipertrofia suprarrenal. Campos Rey de Castro y B. Iglesias (46), en las necropsias de 2 sujetos, encuentran hipertrofia de las suprarrenales. Habría que aceptar, pues, que histoquímicamente las suprarrenales de estos sujetos de la altura han de tener un comportamiento no del todo

igual al del hombre del nivel del mar. La menor respuesta al ACTH es probable relacionarla con el respectivo suministro de oxígeno. Es conocida la necesidad de oxígeno en los diferentes pasos metabólicos de la esteroidogénesis suprarrenal (49). Hechter y colaboradores con trabajos *in vitro* demuestran la necesidad de la presencia de sangre total para el estímulo efectivo del ACTH; una posibilidad sería el aporte de oxígeno para las diferentes reacciones bioquímicas (50). Trabajos en animales, igualmente, han demostrado el incremento en el uso de oxígeno por las suprarrenales al administrarse ACTH (51). El sujeto de la altura al recibir el ACTH, o quizás otros tipos de stress, dado su aporte de oxígeno relativamente limitado, no ha de reaccionar con el mismo ritmo ni en el mismo grado que el sujeto del nivel del mar. Hurtado y colaboradores, estudiando los mecanismos naturales de aclimatación en los nativos residentes en Morococha, encuentran que a pesar de que en la altura hay una apreciable economía en la disminución de la tensión de oxígeno a lo largo de su gradiente, es decir de aire alveolar a tejidos, no alcanza, sin embargo, a igualar dicha tensión en la sangre venosa con la existente al nivel del mar, y por lo tanto los tejidos en el ambiente elevado sufren las consecuencias de una tensión disminuída (52). Creemos que lo que encuentran estos autores, y considerando lo que hemos mencionado más arriba respecto al papel del oxígeno en la esteroidogénesis suprarrenal, pueden explicar los diferentes resultados encontrados por nosotros en ambos grupos. Conocido el rol fundamental de las enzimas en la génesis de las diferentes hormonas suprarrenales (53), faltaría evaluar este aspecto al lado del aporte de oxígeno en el problema de la función suprarrenal en la altura. Es sabido que el ACTH, al igual que un stress, produce una serie de cambios histoquímicos en las suprarrenales, incluyendo aquí lo referente a las enzimas respectivas (54); dado que en animales de la altura, como fenómeno de compensación, se ha encontrado mayor cantidad de ciertas enzimas (55, 56), es muy posible que esto suceda también en las suprarrenales, aunque parece que no sería suficiente para proporcionar un comportamiento del todo similar al de las glándulas suprarrenales del hombre del nivel del mar. Las dosis de ACTH usadas por nosotros y los tipos de respuestas, hacen pensar que, en estos sujetos de la altura, la glándula suprarrenal, muy probablemente, sea menos sensible al ACTH. Quedaría por investigar, además, la posibilidad de una cierta disminución crónica en la función hipofisaria, con la consiguiente menor secreción de ACTH, como ha sido sugerido por Sundstroem y Mitchell (8, pág. 192), en trabajos experimentales en animales. La ausencia de diferencias signi-

licativas que encontrara Correa y colaboradores, se debería a que en estos experimentos, al usar 25 U.I. de ACTH, se estaba midiendo la máxima capacidad de respuesta suprarrenal, máxima capacidad de respuesta que, según algunos, se alcanza con las 20 U.I. (27) y según otros, con una dosis entre 15 y 30 U.I. (25).

Estudios que se han planeado en este Instituto, estarán destinados a dilucidar la capacidad de reserva de las suprarrenales del hombre de la altura y algunos aspectos del metabolismo de las hormonas de esta glándula. Ello contribuirá a aclarar este problema y el verdadero significado de estas diferencias hormonales en los mecanismos naturales de aclimatación a las grandes alturas.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

En 21 estudiantes de medicina de Lima, y en 15 nativos residentes de Morococha (4,540 metros), en buen estado de salud, y de 20 a 30 años de edad, se realiza un estudio de la sensibilidad suprarrenal al ACTH, administrando 2 y 5 U.I. de ACTH en la forma descrita para el test standard. Se realizan recuentos de eosinófilos y determinaciones urinarias de 17-cetoesteroides neutros totales y 17hidroxicorticoides totales. Se deducen las siguientes conclusiones:

- 1.—Se encuentra una evidente diferencia en la excreción urinaria de ambos grupos hormonales, correspondiendo los valores más bajos al grupo de la altura.
- 2.—La diferencia es más evidente en los 17-cetoesteroides.
- 3.—La eosinopenia inducida por el ACTH es también menos manifiesta en el grupo de la altura, que en el del nivel del mar. En algunos casos de la altura no se encontró una buena relación entre la caída de eosinófilos y la excreción hormonal.
- 4.—La menor respuesta del hombre de la altura sería atribuible a la hipoxia crónica.
- 5.—El hecho de existir un trabajo previo, realizado en forma similar, pero empleando el Test Standard (25 U.I. de ACTH), en el cual no se logra demostrar diferencia en la respuesta suprarrenal entre los dos grupos estudiados, hace deducir que las suprarrenales del hombre de la altura son menos sensibles al ACTH.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—R. H. RIGDON y H. G. SWANN.—Morphologic changes in the Dog's adrenal gland following anoxia. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 82: 11. 1953.
- 2.—SACERDOTE, DI PAOLO.—*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 13: 847, 1938.
- 3.—DIETRICH C., SMITH and FRANCES C. BROWN: Effects of acute decompression stress upon some blood components, specially leucocytes, in intact and splenectomized cats. *Amer. J. Physiol.* 164: 752, 1951.
- 4.—DALTON A. J., E. R. MITCHELL, B. F. JONES and V. B. PETERS.—Changes in the adrenal glands of rats following exposure to lowered oxygen tension *J. Nat. Cancer Inst.* 4: 527, 1944.
- 5.—TEPPERMAN J. H. M., TEPPERMAN, B. W. PATTON and L. F. NIMS.—Effects of low barometric pressure on the chemical composition of the adrenal glands and blood of rats. *Endocrinology* 41: 356-363, 1947.
- 6.—LEVIN L.—The affects of several varieties of stress on the cholesterol content of the adrenal glands and of the serum of rats. *Endocrinology*: 37: 34-43, 1945.
- 7.—R. A. LEWIS, G. W. THORN, G. F. KOEPF and S. S. DORRANCE.—The role of the adrenal cortex in acute anoxia. *J. Clin. Invest.* Vol. XXI: 33, 1942.
- 8.—E. S. SUNDSTROEM and G. MICHAELS.—The adrenal cortex in adaptation to altitude climate and cancer. *Memoires of the University of California.* University of California Press-Berkeley and Los Angeles 1942.
- 9.—G. EVANS.—The adrenal cortex and endogenous carbohydrate formation. *Amer. J. Physiol.* 114: 297-308, 1936.
- 10.—HIGHMAN B. and P. D. ALTLAND.—Acclimatization response and pathologic changes in rats at an altitude of 25,000 feet. *Arch. Path.* 48: 503, 1949.
- 11.—JOHN NICHOLS.—Quantitative histochemical changes in the adrenal following exposure to anoxia. *J. Aviat. Med.* Vol. 19: 171, 1948.
- 12.—MAX A. GOLDZIEHER.—The role of the adrenal glands in the utilization of oxygen. *J. Aviat. Med.* Vol 21: 153, 1950.
- 13.—L. L. LANGLEY y R. W. CLARKE.—The reaction of the adrenal cortex to low atmospheric pressure. *Yaye J. Biol. and Med.* 14: 529, 1942.
- 14.—GIRAGOSSINTZ G. y E. S. SUNDSTROEM.—Cortico-adrenal insufficiency in rats under reduced pressure. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 36: 432-434, 1937.
- 15.—CHOH HAO LI y V. V. HERRING.—Effect of adrenocorticotropic hormone on the survival of normal rats during anoxia. *Amer. J. Physiol.* 143: 548, 1945.
- 16.—G. W. THORN, B. F. JONES, R. A. LEWIS, E. R. MITCHELL y G. F. KOEPT.—The role of the adrenal cortex in anoxia: The effect of repeated daily exposures to reduced oxygen pressure. *Amer. J. Physiol.* 137: 606, 1942.
- 17.—C. T. G. KING, K. E. SHAEFER.—Adrenal pituitary response to 30 per cent CO₂ in air and in oxygen. *J. Clin. Endocrinol. and Met.* 14: 823, 1954.

- 18.—L. L. LANGLEY, L. F. NIMS y R. W. CLARKE.—Role of CO₂ in the stress reaction to hypoxia. *Amer. J. Physiol.* 161: 331. 1950.
- 19.—J. CLIFFORD STICKNEY y EDWARD J. VAN LIERE.—Acclimatization to low oxygen tension. *Physiol. Rev.* Vol. 33: 13. 1953.
- 20.—R. F. KLINE.—Role of adrenal glands in the plasma and urinary electrolyte changes during moderate and severe anoxia. *Feder. Proc.* Vol. 11: 84. 1952.
- 21.—L. L. LANGLEY, P. W. SCOKELE y J. A. WHITESIDE.—Mechanism of adrenal cortex reaction to stress. *Feder. Proc.* 11: 88. 1952.
- 22.—J. H. BOUTWELL, C. J. FARMER y A. C. IVY.—Studies on acid-base balance before and during repeated exposure to altitude, or to hypoxia and hyperventilation. *J. Appl. Physiol.* 2: 388. 1950.
- 23.—HAILMAN H. F.—The effect of preventing acapnia on adrenal cortical hypertrophy under conditions of decreased barometric pressure. *Endocrinology*: 34: 187-190. 1944.
- 24.—V. DI RAYMONDO y D. ISLAND.—Studies of the kinetics of the adrenocortical response to corticotropin. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* Vol. 15: 856. 1955.
- 25.—BLISS E. L., NELSON D. H. y SAMUELS L. T.—Effects of intravenous ACTH on blood levels of 17-hydroxycorticosteroids and circulating leukocytes. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* Vol. 14: 423-439. 1954.
- 26.—G. B. MYERS y W. Q. WOLFSON.—Corticotropin: Its pharmacologic effects in man and practical therapeutic utilization. Wayne University Press. 1955.
- 27.—A. E. RENOLD, D. JENKINS, P. H. FORSHAM y G. W. THORN.—The use of intravenous ACTH: A study in quantitative adrenocortical stimulation. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* Vol. 12: 7. 763. 1952.
- 28.—LIDDLE G. W., ISLAND D., RINFRET A., FORSHAM P. H.—Factors enhancing the response of the human adrenal to corticotropin: is there an adrenal growth factor. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 14: 839. 1954.
- 29.—THORN G. W.—The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency. 2nd. ed. Springfield 111. Charles C. Thomas. 1951.
- 30.—R. S. SPEIRS.—An improved eosinophil counting slide. *J. Lab. Clin. Med.* 39: 963. 1952.
- 31.—J. CORREA, R. ALIAGA y F. MONCLOA.—Study of adrenal function at high altitudes with the intravenous ACTH test. Air University. School of Aviation Medicine. USAF. Sept. 1956. Report 56-101.
- 32.—W. J. REDDY.—Modification of the Reddy-Jenkins-Thorn method for the estimation of the 17-hydroxycorticoids in urine. *Metabolism* 3: 489. 1954.
- 33.—HAMBURGUER C.—Normal urinary excretions of neutral 17 Ketosteroids with special reference to age and sex variations. *Acta Endocrinológica* 1: 19-373. 1948.
- 34.—H. L. MASON.—Methods for assesment of adrenocortical function (Editorial). *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* Vol. 15: 1035. 1955.
- 35.—S. RICHARDSON HILL y col.—Studies on adrenocortical and psychological responses to stress in man. *A. M. A. Arch. Int. Med.* Vol. 97: 269-298. 1956.

- 36.—D. JENKINS, P. FORSHAM, J. LAIDLAW, W. REDDY y G. THORN.—Use of the ACTH in the diagnosis of adrenal cortical insufficiency. *Amer. J. Med.* 18: 3, 1955.
- 37.—BEST W. R., MUCHREKE R. C. y KARK R. M.—Studies on adrenocortical eosinopenia: A clinical and statistical evaluation of four-hour eosinophil response test. *J. Clin. Invest.* 31: 733, 1952.
- 38.—G. PINCUS y H. HOAGLAD.—Steroid excretion and the stress of flying. *J. Aviat. Med.* 14: 173, 1943.
- 39.—M. SAN MARTIN, Y. PRATO y L. FERNANDEZ CANO.—Excreción urinaria de esteroides en la adaptación a la altura. *Rev. San. Policía XII*: 110, 1953.
- 40.—B. HALE y J. E. KEATOR.—Comparison of eosinophil responses in human subjects during flights in aircraft, decompression to 40,000 ft. and exposure to cold. *Fed. Proc.* 11: 63, 1952.
- 41.—G. W. THORN.—Studies on the adrenocortical response to stress in man. The Gordon Wilson Lecture. *Trans. Amer. Clin. and Climatol. Ass.* 179: 199, 1953.
- 42.—M. W. BURRIL y A. C. IVY.—Excretion on neutral 17-ketosteroids in human subjects repeatedly exposed to hypoxia under conditions of simulated high altitude. *J. Appl. Physiol.* Vol. 2: 437, 1950.
- 43.—NEUFELD.—Mencionado por Burril e Ivy (42)
- 44.—M. SAN MARTIN, Y PRATO, L. FERNANDEZ CANO, A. VARGAS, S. FERNANDEZ BACA, J. SALCEDO.—Algunos aspectos sobre la excreción de 17-cetoesteroides corticales y gonadales en la adaptación a la altura. *Ginecología y Obstetricia Vol. III*: 3, 162, 1957. Lima, Perú.
- 45.—C. MONGE, M. SAN MARTIN, J. ATKINS y J. CASTAÑON.—Aclimatación del ganado ovino en las grandes alturas. *An. Facultad Med. Tomo XXVIII*: 1, 15, 1945. Lima, Perú.
- 46.—J. CAMPOS REY DE CASTRO, B. IGLESIAS.—Mechanisms of natural acclimatization. Preliminary report on Anatomic studies at high altitudes. Air University. School of Aviation Medicine. USAF June 1956. Report 55-97.
- 47.—KOTTKE F. J., TAYLOR C. B., KUBICEK W. G., ERICKSON D. M. y EVANS G. T.—Adrenal cortex and altitude tolerance. *Amer. J. Physiol.* 153: 16, 1948.
- 48.—E. J. VAN LIERE y E. J. FEDOR.—Cardiac and adrenal hypertrophy in albino rats following acclimatization to altitude. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* Vol. 8: 676, 1955.
- 49.—HAYANO M., SABA N., DORFMAN R. I. y HECHTER O.—Some aspects of the biogenesis of adrenal steroid hormones. *Recent Progress in Hormone Research.* 12: 79-118, 1956.
- 50.—O. HECHTER, A. ZAFFARONI, R. P. JACOBSEN, H. LEVY, R. W. JEANLOZ, V. SCHENKER y G. PINCUS.—The nature and the biogenesis of the adrenal secretory product. *Recent Progress in Hormone Research.* Vol. 6: 215, 1951.
- 51.—JOHN NICHOLS y J. MAXWELL LITTLE.—In vitro oxygen consumption of the various zones of adrenal cortex as affected by ACTH. *Amer. J. Physiol.* 167: 341, 1951.

- 52.—A. HURTADO, T. VELASQUEZ, C. REYNAFARJE, R. LOZANO, R. CHAVEZ, H. ASTE-SALAZAR, B. REYNAFARJE, C. SANCHEZ DIAZ y J. MUÑOZ: Mechanisms of natural acclimatization. Air University School of Aviation Medicine, USAF. Report 56-1 March 1956.
- 53.—G. PINCUS.—The biogenesis of adrenal cortical steroids. Bull. New York Acad. Med. Vol. 33: 9, 587, 1957.
- 54.—SYMINGTON, W. P. DUGUID y J. N. DAVIDSON.—Effect of exogenous corticotropin on the histochemical pattern of the human adrenal cortex and a comparison with the changes during stress. J. Clin. Endocrinol. and Metab. Vol. 16: 508. 1956.
- 55.—DONALD V. TAPPAN, BALTAZAR REYNAFARJE, VAN R. POTER y A. HURTADO.—Alterations in enzymes and metabolites resulting from adaptation to low oxygen tensions. Amer. J. Physiol. 190: 1, 93, 1957.
- 56.—DONALD V. TAPPAN y B. REYNAFARJE.—Tissue pigment manifestations of adaptation to high altitudes. Amer. J. Physiol. 190: 1, 99. 1957.