

Climaterio: fatiga o tercera etapa del síndrome de adaptación general

WILLIAM ÁLVAREZ GAVIRIA¹

RESUMEN

SE HA CONJETURADO A MENUDO SOBRE LAS RAZONES DEL CLIMATERIO y la mayoría de los autores sostiene que es un fenómeno que surge exclusivamente de la selección natural. Aquí asumimos que, aunque esa sea parte de la explicación, no es la razón primordial. Así como con la edad se da la pérdida, por ejemplo, de la capacidad proliferativa de los fibroblastos y de la sensibilidad a la insulina, el climaterio podría corresponder no más que a la fatiga o tercera etapa del Síndrome de Adaptación General. En un enfoque genético correspondería, pues, a una pleiotropía antagónica: el programa genético que ha hecho hiperactivos a los sistemas adrenérgico y corticotrópico del ser humano, evitaría también que llegara incólume al punto final de senescencia.

Las altas concentraciones de hormonas de estrés en la juventud y la edad adulta que distinguen a nuestra especie, comparada con el chimpancé, el gorila y el orangután, y las reacciones hormonales en cascada que ello puede suscitar, además de estar significativamente correlacionadas con nuestras enfermedades más conspicuas y con nuestro genotipo/fenotipo, lo están también a largo plazo con el climaterio.

PALABRAS CLAVE

ADRENALIZACIÓN

¹ MD (ORL). Investigador asociado a Biogénesis/Reproducción, Universidad de Antioquia

Fecha de recepción: 24 de septiembre de 2004

Fecha de aceptación: 16 de noviembre de 2004

CLIMATERIO
FATIGA
MENOPAUSIA
RESPUESTA DE ADAPTACIÓN GENERAL

INTRODUCCIÓN

LOS SERES HUMANOS SON PRIMATES bien singulares. Además de su andar erguido y su globuloso cerebro, presentan una hiperactividad tanto endocrino-metabólica como locomotriz y sexual. Y también presentan un climaterio más que significativo*.

Durante años, a la luz exclusiva de los principios darwinianos de la evolución, ha prevalecido la teoría de que los organismos están siempre intentando escalar picos locales en un relieve adaptativo para superar a sus competidores; de ahí que en algunos medios científicos se dé por sentado que la selección natural ha privilegiado características relacionadas con un mayor índice de encefalización como vía hacia una mayor complejidad evolutiva. Ese, por ejemplo, es el caso argüido en la hipótesis Grandmother para la menopausia (1), un modelo transcultural donde consideran que las abuelas poseen un gran valor como transmisoras de culturas y de cuidados a la cría. Pero una serie de descubrimientos que añaden una nueva dimensión, sin alterar la explicación darwinista, ha llevado a formularnos un planteamiento diferente que apenas tiene que ver con el progreso en la evolución, no solo para el fenotipo particular de la menopausia humana y su distribución, sino para un gran porcentaje del resto de características que tanto singularizan a nuestra especie.

Resulta que, pese al gran sentido que a primera vista muestra el cuerpo humano, lo que principalmente encierra es despropósito, que, entre otras, es como más evidencia discurrir la evolución en el mundo natural; pero, entenderlo, nos exige estudiar el origen de la vulnerabilidad del cuerpo humano dentro del marco contextual del Síndrome o Respuesta Simpática de adaptación general, urgidos por las palabras del evolucionista Stephen Gould: "Nuestra supervivencia es una contingencia de la simple historia".

Aunque apenas se están llevando a cabo estudios comparativos, datos epidemiológicos y fisiológicos han sugerido que la evolución, al propiciar la aparición del ser humano, no lo hizo porque haya dirigido el sistema neuroendocrino hacia el pináculo de la evolución, sino porque nuestra Respuesta de Adaptación General (RAG) o Respuesta de Estrés, además de proporcionar una pronta adaptación al enfrentarnos con ambientes desfavorables, también ha facultado la aparición de un mayor índice de encefalización, amén de un sinnúmero de noxas dependientes de la hiperactivación simpática adjunta. Una de estas, a largo plazo y como consecuencia, la constituye el climaterio, que para ajustar, bastante correlativo es al estatus social y a la distribución étnica y geográfica. Climaterio que, no obstante disminuya la capacidad funcional e incrementa la vulnerabilidad, no debe considerarse propiamente como un proceso patológico sino como un resultado concomitante adicional a los de la RAG en la expresión de ciertos genes que en la edad fértil de la vida pudieron propiciar unas respuestas adecuadas de adaptación.

La selección natural no potencia la salud; lo que maximiza es el éxito reproductor de los genes. De

* Si bien se sabe que existen características menopáusicas en chimpancés, bonobos, macacos y en una especie de cetáceos, y que la sexualidad en los primeros alcanza connotaciones casi humanas, también es cierto que en los seres humanos la intensidad tanto sexual como climática, es, con mucho, la mayor entre los animales.

ahí que factores deletéreos que se manifiesten una vez llegada la tercera parte de la vida, luego de la reproducción, como son el aumento del almacenamiento de grasa y de la resistencia a la insulina, o la disminución de las facultades atléticas y de la melanina en los folículos pilosos (fenómenos asociados también a la senescencia), no necesariamente han de estar supeditados a la presión selectiva para su eliminación. Los genes que favorezcan el tipo de éxito reproductor inmediato seguramente abundarán más, aunque a la postre, como un efecto de genes pleiotrópicos (que tienen muchos efectos), comprometan la salud del individuo como es precisamente el caso del climaterio, fase de la vida que según el Modelo de Estrés-Vulnerabilidad, mejor corresponde a la última etapa de la RAG, con sus tres etapas: alarma, resistencia y fatiga.

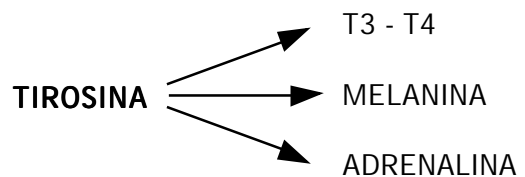
La clave para comprender las variaciones que surgen en el mundo natural, desde los organismos más simples hasta los seres humanos está en la correspondencia de la RAG a una sucesión de cambios interrelacionados que se dan tanto en el individuo como en su entorno y que van desarrollados en pos del mutuo ajuste.

Al respecto, un hallazgo interesante es que la menopausia no se distribuye al azar: en general las etnias de raza negra, que presentan un fuerte direccionamiento del metabolismo del aminoácido tirosina hacia los requerimientos de la melanización, también como infortunado estatus, han sufrido más floridamente los síntomas de la menopausia* (2-4)(Figura N° 1); otro de estos hallazgos es que la actividad simpática con el envejecimiento muestra un aumento marcado que culmina con una serie de daños colaterales que afectan, entre otros, a los sistema circulatorio y digestivo (5).

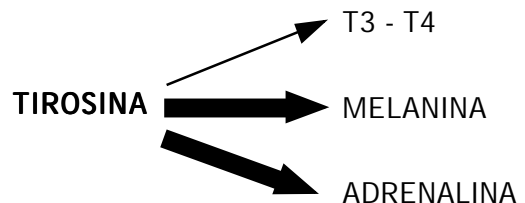
Estos hechos sugieren que existe una estrecha relación entre el código genético, la respuesta simpática al estrés y la predisposición a cierto tipo de noxas adrenérgico-dependientes. Simplemente hay que tener en cuenta que en los humanos la connotación del estrés tiene mayor relevancia, ya que además se relaciona con aspectos cognitivos muy complejos.

Figura N° 1
VÍAS DEL METABOLISMO DEL AMINOÁCIDO
TIROSINA EN FUNCIÓN DEL GRADO DE
MELANIZACIÓN Y ESTRÉS

A- Condición normal: eutiroides



B- Condición de estrés más hiper melanismo: hipotiroidismo



EXPULSIÓN DEL EDÉN Y
DIAFORESIS

LA EVOLUCIÓN DE LA TERMORREGULACIÓN o capacidad para enfrentar los cambios de la temperatura

* Excepto en la propensión a la osteoporosis, donde a tenor de que sus niveles de vitamina D son menores y mayor su actividad física, inferimos que esto último pudiera significarles dicha protección ósea.

ambiental ha estado, en el linaje humano, vinculada a la evolución de los sistemas noradrenérgico y corticotrópico, los dos principales componentes de la RAG y a la de sus efectos concomitantes a corto y largo plazo. De ahí que, no en vano están hiperactivados los sistemas noradrenérgico y corticotrópico, nuestra termorregulación paulatinamente disminuye con la edad; y no solo la termorregulación, también las funciones gonadal, tiroidea, pineal y eréctil. Esto corresponde a lo que conocemos como climaterio, nominación que abarca tanto la tríada premenopausia-menopausia-postmenopausia, como la andropausia masculina.

Ahora bien, para comprender estos procesos, es necesario hojear las páginas de la prehistoria. El linaje humano ha evolucionado como una línea independiente de primates desde hace unos siete millones de años, cuando el primer humano se separó del linaje de sus parientes más cercanos, los chimpancés. Estos han cambiado menos en el curso del tiempo, pero dan una idea de cómo debieron ser en otro tiempo la anatomía y la fisiología humanas. La piel del chimpancé está cubierta por pelos y contiene, al contrario de la de los humanos, pocas glándulas sudoríparas, lo que no es casual, ya que su principal sistema de refrigeración sigue siendo la evaporación por jadeo. Los primeros homínidos tenían una piel parecida, pero muy probablemente ocurrió primero la mutación que disparó el número de glándulas sudoríparas y después se volvieron lampiños. Pero, ¿en qué momento del pasado y por qué se disparó el número de glándulas sudoríparas y por qué ha de mermar entre otras, nuestra capacidad termorreguladora con el climaterio y la senescencia?

Hoy se sabe que los inicios de la hominización se remontan al final del Mioceno, hace unos siete millones de años cuando, completada la formación del hielo antártico, se trastrocó tanto el clima ecuatorial que de húmedo pasó a seco trayendo consigo el retroceso de la jungla y el subsiguiente avance de los primates hacia sus márgenes y claros donde se desgajó nuestro linaje. En líneas generales, acorde con el registro fósil, se admite que la estirpe ancestral de los homínidos, a diferencia de la de los póngidos (chimpancé, gorila y orangután) tendió a ocupar zonas boscosas en las que la vegetación paulatinamente era interrumpida por claros cada vez más extensos (6); ello, sin lugar a dudas, por presiones ecológico-demográficas y alimentarias suscitadas por la obliteración selvática, pero también, gracias a mutaciones posiblemente neutras al principio, pero congruentes con tal marginamiento, pues a medida que operaban como seleccionadoras, los nuevos hábitats con todo y sus avatares también podían estimular reajustes o readaptaciones, con o sin detrimento de otras características y con o sin manifestaciones concomitantes. En tales circunstancias, el reajuste corporal que mejor posibilitó la adaptabilidad correspondió al sistema refrigerante por evaporación; sistema glandular sudoríparo, el cual vía mutación selectiva (en detrimento del sistema refrigerante por jadeo) resultó bastante bien desarrollado, aunque a la vez hizo al hombre, entre todos los animales, el más menesteroso de agua y sal*.

Aunque no hay evidencias directas que avalen el que la excesiva sudoración y el hambre de sal se remontan a nuestros orígenes más lejanos, se las puede suponer, no solamente por ser los primates más ávidos de sal, evidenciado por el gran esfuerzo que significa comer con menos sal (7); o por la gran capacidad de sudoración que tenemos (2 a 5

* No solo somos los animales con el mayor número de glándulas sudoríparas, también somos los más salados, como lo atestigua el exceso de sal metabolizada por turistas en las galerías de las pirámides egipcias, y que, según Idi Amin, seamos los más gustosos y salados entre los animales comestibles.

millones de glándulas sudoríparas que producen hasta 11 litros de sudor/día, tanto en condiciones apremiantes como deportivas) (8); o por la circunstancia de que nuestro origen, al producirse en una región desusadamente rica en sales minerales y agua (el Rift Valley africano), haya sido tan correlacionado con ello; sino también por el hecho de que tal readaptación endocrino-metabólica, además de estar acorde con la muy precoz aparición de glándulas sudoríparas en el embrión humano, también lo está con las manifestaciones de nuestra muy vigente y socorrida Respuesta de Alarma Simpática: sudoración, hipertensión, taquicardia, etc. De ahí que tal sistema de enfriamiento haya sido remodelado en proporción directa en la medida en que, por las tensiones del Mioceno, nuestros ancestros, "promisorios mutantes" por decirlo así, eran expulsados del bosque umbrío hacia sus márgenes*. Por ello inferimos que este cambio en la sudoración, y no el bipedalismo, es el que más señala la separación de la línea que conduce al ser humano. Otra evidencia directa del estilo de vida de ese entonces está en las huellas fósiles del Australopiteco afarensis, como son las conservadas en Laetoli desde hace unos 3.5 millones de años.

La actividad diaria de los afarensis era bastante diferente de la de los chimpancés que hoy habitan los bosques de África, ya que el hecho de recolectar sus recursos tanto en la sabana como en el bosque implicaba que su activación conductual y locomotriz, y por ende su capacidad termorreguladora, eran mayores que las de los chimpancés que solo recolectan en los bosques. Hay incluso, indicios de que ese patrón de conducta había cambiado más precozmente. Los esqueletos del *Shaelanthropus tchadensis* y el *Orrorin*

tugenensis (9), nuestros más antiguos ancestros descubiertos hasta ahora, datados entre los 6 y 7 millones de años, pertenecen a unos bípedos de constitución más grácil que seguramente ya habían salido del nativo bosque umbrío, puesto que fueron hallados junto a evidencias que apuntan a abundante agua y a fauna propias de bosques marginales, es decir florestas con características entre bosque de galerías y sabana. Estos supuestos prehomínidos más activos también que los chimpancés por lo de su gracilidad y por lo de sus piezas dentales más parecidas a las nuestras, se enfrentaban, sin lugar a dudas, al problema de amortiguar las pérdidas de líquidos y sales minerales, y lo resolvían gracias precisamente a la explotación de los claros del bosque abundantes en dichos recursos. Pero una vez aquí, resulta que a nuestros ancestros se les planteaban imperativamente nuevos y más difíciles problemas: cómo eludir peligros y amenazas no antes vistos en el edén arbóreo.

RESPUESTA DE ADAPTACIÓN GENERAL

DADO QUE LA RAG ES UN MECANISMO DE ALARMA, resistencia y fatiga innovado por la evolución para que el organismo responda y se adapte a los cambios del entorno, es de inferir que dicha respuesta constituye un apoyo natural en la supervivencia; máxime que tal respuesta no es otra que la de lucha-huida porque la actividad en tales circunstancias, aunque seguida por lo general de reposo o compensación, puede llegar a ser muy enérgica. Constituye el mecanismo utilizado ante cualquier situación de cambio, amenaza o riesgo,

* Expulsión un tanto bíblica ya que a la vez fuimos condenados a sudar: "Con el sudor de tu rostro comerás pan hasta que vuelvas al suelo, porque de él fuiste tomado". Y no por capricho divino. Sudar en aquel Edén tropical húmedo teniendo el mayor número de glándulas sudoríparas, no solo hubiera predispuesto a enfermedades como por ejemplo la hidradenitis supurativa y el choque por calor, sino a que el sudor no se evapore y, por ende, a que la termorregulación no funcione congruentemente.

es decir, ante condiciones donde la supervivencia y la reproducción estén o parezcan estar comprometidas. Implícito, lleva pues, lograr a toda costa sobrevivir y reproducirse, lo que en consecuencia, fuera de explicar la paradójica similitud en las respuestas fisiológicas producidas tanto durante situaciones de peligro como durante la consecución de pareja, coincide con los dos grandes aspectos de los que dan cuenta la selección natural y la existencia misma: viabilidad y reproductibilidad (vivir y multiplicarse).

Al encontrarse, pues, los homínidos supeditados a nuevos y más difíciles avatares, adquirió inusitada relevancia la funcionalidad de los dos componentes principales del estrés (noradrenérgico y corticotrópico) que discurren por las vías de los ejes simpato-meduloadrenal e hipotálamo-hipófisis-adrenal; sin embargo, dicha funcionalidad no solamente ha implicado su adaptabilidad, sino también su fatiga.

Y es, en nuestra especie, la fatiga o tercera fase de la RAG la que precisamente, a la luz de la evidencia que en la presente hipótesis se presenta, devino entre otras en climaterio; es decir que este, surgido como consecuencia de los mecanismos por los que se produce la adaptación (respuesta debida y adquisición de nuevos genes), bien podría corresponder a la llamada pleiotropía antagónica que hace que alelos adoptados, por comportar alguna mejora adaptativa en edad temprana, puedan tornarse destructivos en fases tardías de la vida.

He ahí pues, que el climaterio resultante de la hiperreactividad de los sistemas nerviosos y endocrinos y de su mutua interacción no constituya más que uno de los muchos efectos concomitantes o epifenómenos que se manifiestan gracias a la peculiar RAG de los humanos.

LA CONEXIÓN CON LA CONCOMITANCIA

ASEVERACIONES DE IMPORTANCIA CAPITAL para apoyar esta hipótesis se encuentran desde hace tiempo en la literatura médica mundial. Una de ellas es el artículo de Sapolsky y colaboradores publicado en 1986 (10), en el que se demuestra la correlación entre el aumento de los niveles de cortisol y el proceso de envejecimiento; es el mecanismo de la cascada de glucocorticoides. Otra, aunque concediéndole mayor injerencia a la antinatural alimentación rica en harinas y azúcares propia de la dieta occidental, es el libro *Rejuvenecer en la Zona* publicado por Sears en 1999 (11), en el que se demuestra que junto al exceso de radicales libres de oxígeno (subproductos de la reactividad metabólica) los pilares del envejecimiento son el exceso de cortisol, glucosa e insulina en la sangre, sustancias que, además de interconectadas, son pilares fundamentales de la repuesta del estrés. Recordar que, a mayor actividad de los ejes adrenales (hipotálamo-hipófisis-adrenal y simpato-meduloadrenal), más cortisol, a más cortisol más glucosa, y a más glucosa más insulina y más resistencia a la insulina con la edad.

Pero el significado de estos hallazgos para la respuesta de adaptación, la reproducción y, por tanto, para la evolución, aunado al hecho de que el hipotálamo regula tanto la respuesta al estrés como el funcionamiento del eje reproductivo, se puso más de manifiesto cuando hubo noticias de las investigaciones en Taiwán (12), Polonia (13), Inglaterra (14), Dinamarca (15) e India (16) sobre aspectos fisiológicos de la reproducción atinentes a la anovulación e infertilidad derivadas de condiciones psicológicas, como los trastornos de ansiedad generalizada. Correlación que en nuestro campo hemos podido corroborar. Por un lado, al evaluar pacientes con síndrome adrenal congénito (ocasionado por una deficiencia enzimática que, a

tono con nuestra hipótesis, no en todos los casos es susceptible de codificar genéticamente) (17), se evidencian características anatómicas y conductuales semejantes a las que exhiben los pacientes trasplantados que reciben glucocorticoides. Tanto los unos como los otros, además de presentar trastornos de la fertilidad, expresan un fenotipo que caricaturiza, por decirlo así, nuestra adrenalizada condición: piel sudorosa y seboreica, cejas abundantes, ojos con mayor presentación escleral, aumento del panículo adiposo, ginecomastia, trastornos de ansiedad, climaterio precoz, etc. Por otro lado, es evidente el papel continuado del sistema nervioso simpático en pacientes que consultan por tinnitus, vértigo, bruxismo, tortícolis, disfonía tensional, reflujo gastroesofágico, cefalea tensional, migraña y disfunción temporomandibular (18).

Pero las evidencias más fuertes acerca del papel reiterativo del sistema nervioso simpático en la evolución de estas noxas, y de otras más por el estilo, las proporcionan estudios farmacológicos que indican cómo los fármacos antiadrenérgicos consistentemente reducen su morbilidad; así sucede también con los distintos tipos de meditación y/o relajación física y mental (19-22).

En vista de tales asertos, y aunado a las observaciones pioneras de Selye de que las glándulas adrenales luego del sometimiento a estrés crónico pueden hasta duplicar su tamaño, tanto en animales de laboratorio como en humanos (23), se plantea la hipótesis de que la excitación de los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal y simpato-meduloadrenal en el humano lo ha hecho evolucionar hasta tornarlo tal cual es, con todo y climaterio e intrínsecas noxas, como un mero

resultado contingente. Resultado que, como citamos, se inició con una mutación fundadora, la glándula sudorípara adrenérgicamente gatillada, que lo hizo más ávido de sal, pero que fue el motor tanto de su expulsión del edén arbóreo como de la actual adrenalización.

Esta última idea encontró respaldo en dos informes citados en el libro *Reactividad Simpática e Hipertensión Arterial* de Nazzaro (24). En el primero, escrito por Nilson y colaboradores en 1985, se demostraba en animales que una ingesta elevada y mantenida de sal puede aumentar significativamente la liberación de neurotransmisores por las fibras nerviosas, con un aumento consiguiente de los efectos neurogénicos sobre el sistema cardiovascular (25); en el otro, publicado por Denton y colaboradores en 1984, mediante pruebas psicobiológicas especiales se demostraba un aumento en la apetencia por la sal cuando los animales de experimentación se exponían a estímulos psicológicos molestos producidos por estrés (26).

Abundando en lo mismo, a estos datos acerca de los efectos deletéreos de la reactivación de los ejes adrenales se suman otros a los que ya la ciencia les sigue la pista muy de cerca. Son otras noxas que, por conspicuas en los humanos, considero que son intrínsecas*: susceptibilidad a adicciones e infecciones**, déficit de recompensa, enfermedades inmunodegenerativas (27), atopias cutáneas y respiratorias (28-30), obesidad (31,32), hiperlipidemias (33), hipertensión (34-36), arteriosclerosis y cardiomiopatías (37), enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, trastornos de ansiedad y fobias (38), depresión (39), trastorno disfórico premenstrual (40), trastornos somatomorfos (41), dolor crónico (39),

* Su incidencia ronda o sobrepasa muchas veces la cuarta parte de la población general.

** Las alteraciones del estrés a largo plazo se deben a estímulos adversos y se expresan a través de fenómenos infecciosos, metabólicos, autoinmunes, alérgicos o neoplásicos. El órgano afectado simplemente es el eslabón más débil.

trastornos de memoria, insomnio, sangrados uterinos disfuncionales, endometriosis (42), ovarios poliquísticos (43), condición fibroquística de mama, ginecomastia (44), neoplasias esteroideodependientes (45), contracturas musculares y cefaleas tensionales, dispepsias (46), enfermedad periodontal (47), colon irritable, osteoporosis, cataratas y calvicie; y ya por agotamiento hormonal o de receptores: canicie, degeneración macular senil* hipotensión ortostática, hiperglicemia, disfunción eréctil y disfunción gonadal, pineal y tiroidea**.

EN LA SENDA HUMANA POR LA VÍA DE LOS EJES ADRENALES

ESTABLECIDA PLENAMENTE LA CONCIENCIA de ser o autopercepción, hace poco más de cien mil años, es cuando el ser humano se encuentra, para seguir en la saga de la adrenalización, con otro nuevo desafío: es el único animal que sabe que va a morir. Bajo este signo, y desde entonces, se ha consagrado por entero al temor del mañana; por tanto, la reactividad de sus ejes adrenales ha seguido aumentando con una celeridad nunca vista en el reino animal. Para completar, el hacinamiento y la dieta "chatarra" actual han desbocado aún más los ejes adrenales, hasta el punto incluso, de que si se compara la epidemiología humana del momento actual con la de hace apenas tres décadas se ve que, además de trastornos de ansiedad generalizada, han aparecido epidemias relacionadas con reactivación simpática tales como: trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno dismórfico corporal, an-

orexia-bulimia e incidentalomas adrenales (48), entre otras.

Ahora bien, volviendo al climaterio propiamente, Yen y Jaffen en su libro *Endocrinología de la Reproducción* (49) ahondan en la conexión entre las acciones del sistema corticotrópico implicadas en la respuesta integrada al estrés y nuestros fenotipos, climaterio incluido. Establecieron allí que la secuencia de activación del eje hipófisis-hipotálamo-adrenal con una disminución de la liberación de GnRH, un incremento de la glicemia, del consumo de oxígeno y de la presión arterial, alteración de las respuestas inmunológicas/inflamatorias y excitación conductual y locomotriz, propias de la respuesta de estrés, se acompaña también de elevación de las concentraciones del mRNA, de la hormona proopiomelanocortina que es la precursora, entre otras, de la hormona adrenocorticotropa que tantas consecuencias relacionadas con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal produce a lo largo de la vida, incluida su fatiga.

Y eso no es todo; las investigaciones que han realizado Freeman (2), Manson (3), Lasley (4), y sus colaboradores han cimentado aún más el significado de la excitación adrenal. Encontraron por separado que en etnias negras la menopausia no solo es más florida sintomatológicamente, sino que se presenta con menores concentraciones hormonales de estrógenos y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), que en las mujeres de piel más clara. Ello, junto con el respaldo de una observación casual en un centro hospitalario de Medellín, Colombia (Clínica Las Américas), ayudó a aclarar que esos datos eran esenciales para dilucidar aún más la cuestión de la reactividad adrenal y sus efectos concomitantes. A seis mujeres

* Si el metabolismo del aminoácido tirosina se decanta por la vía adrenérgica, sería a expensas de las otras dos vías (melanina y tiroxina), lo que implica despigmentación que lleva a canicie y degeneración macular senil; y más aún cuando la proopiomelanocortina se decanta por la ACTH.

** Las alteraciones en los receptores producen resistencia hormonal tisular. Sin embargo, hay que considerar que las disfunciones de este tipo también se dan sin necesidad de estar en la edad del agotamiento. Es el carácter nodal que presenta la respuesta de adaptación general.

jóvenes, con exposición frecuente al sol para broncearse se les encontró, en exámenes de rutina, disminución de los niveles de hormona tiroidea. A la luz de nuestra hipótesis, el metabolismo del aminoácido tirosina se había decantado por las rutas de la melanina y la adrenalina en detrimento de la ruta de la hormona tiroidea como se expuso atrás que sucede en las mujeres menopáusicas de raza negra (Figura N° 1). Estos datos sobre la fatiga de las rutas metabólicas de la tirosina se suman a los que ya se conocen sobre los efectos nocivos de la hiperestimulación simpática en el cuerpo humano.

En el curso de esta búsqueda, y como aval directo y definitivo de que el ser humano, entre todos los simios, no solo tiene un mayor índice de encefalización sino de adrenalización, busqué datos sobre los niveles plasmáticos comparativos de hormonas interrelacionadas de los ejes adrenales. Lejos de tener acceso a muestras sanguíneas de póngidos (gorila, orangután y chimpancé) y a sabiendas de que, aun consiguiéndolas en nuestro laboratorio, las cifras hormonales usualmente pueden resultar altas por ser colectadas bajo estrés y de que la hiperfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal puede entremezclarse con concentraciones normales, incluso bajas (tal cierto caso de hipercortisolismo) (50), encontré en los artículos de Reyes (51) y Cutler (52) publicados en 1975 y 1978, respectivamente, una base de datos de tales primates con las magnitudes de las concentraciones hormonales de estrógenos, progesterona, dehidroepiandrosterona y dehidroepiandrosterona sulfato (Tablas N° 1, 2). Fue entonces cuando finalmente se logró confeccionar un modelo de Estrés-Vulnerabilidad para la evolución humana.

Las altas concentraciones de hormonas de tensión y sus hormonas interconexas, además de

correlacionarse con las noxas más conspicuas y con el climaterio humano, están significativamente correlacionadas con el genotipo/fenotipo. Al tenor de la respuesta de adaptación general, se puede postular que las características morfológicas y conductuales humanas han sido producidas de una manera contingente a expensas de los cada vez más hiperactivos ejes simpático-meduloadrenal e hipotálamo-hipófisis-adrenal y sus respectivas rutas metabólicas: las de la tirosina (adrenalina, noradrenalina, dopamina, tiroxina, melanina) y las del colesterol (cortisol, estrógenos, progesterona, andrógenos y aldosterona).

Así, la lagrimación (en principio) se relaciona con el efecto mineralocorticoide del cortisol y la aldosterona que hacen retener sodio; las cejas distintivas, el excesivo crecimiento del cabello y la mayor presentación escleral (como sucede en los pacientes que han requerido un trasplante), con el cortisol y la hormona tiroidea; la hipertrofia de grasa subcutánea (lóbulo de las orejas incluido), la piel delgada y la pubertad retardada, también con el cortisol puesto que han sido reportadas en la clínica como efecto adverso de su administración; la conducta parental, que en nuestro caso es más intensa y prolongada que en todos los primates, con la oxitocina y el cortisol; las mamas cupulares, con los estrógenos, la progesterona y el cortisol; la mayor receptividad sexual, la menstruación abundante y los caracteres sexuales hipertrofiados, con los esteroides sexuales; y el orgasmo femenino con los estrógenos, ya que estimulan en el miometrio la síntesis de receptores de oxitocina, hormona que además de predisponer a una más intensa conducta de emparejamiento y de crianza, potencia las contracciones uterovaginales; y así sucesivamente hasta dar cuenta, incluso del globuloso cerebro* y, por supuesto, de nuestro peculiar climaterio.

* Con cada vez más requerimientos a su haber, y no por eso menos susceptible de haberse innovado a partir de neurotransmisores y hormonas de tensión, y su correlato obligatorio el estrés. Hoy, por ejemplo, sabemos que su plasticidad se produce sustancialmente a expensas de noradrenalina, AMPc, glutamato y calcio, y que, fuera de que se desarrolló por un mayor recambio energético madre-cría, también lo fue por el incremento en la sociabilidad con todo y sus tensiones, amén de por amortiguar calor dada la vulnerabilidad del cerebro al estrés térmico generado en el tórrido ambiente tropical donde el ser humano fue gestado.

Tabla Nº 1
CONCENTRACIÓN DE DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHA) Y DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATO (DHAS) EN PLASMA DE GORILA, ORANGUTÁN Y HUMANO

Especie	Edad	Sexo	DHA (ng/dl)	DHAS (µg/dl)
GORILA				
1	15.5	M	385	21
2	20	M	162	5
ORANGUTÁN				
1	10.8	M	594	17
2	20	M	160	5
3	20	F	172	
H. SAPIENS				
1	20	M	180-1.250	125-619
2	20	F	130-980	

Fuente: Cutler GB, Glenn M, Bush M, Hodgen GD, Graham CE, Loriaux DL. Adrenarcho: A survey of rodents, domestic animals and primates. *Endocrinology* 1978; 103: 2.112-2.118.

Tabla Nº 2
RANGOS GESTACIONALES DE ESTEROIDES SEXUALES SÉRICOS EN CHIMPANCÉ, M. RHESUS Y HUMANO

	Estrona (ng/100ml)	Estradiol (ng/100ml)	Estríol (ng/100ml)	Progesterona (ng/100ml)
CHIMPANCÉ	180-300	500-800	400-1.000	49-120
HUMANO	700	550-3.000	550-2.000	45-210
M.RHESUS	15-40	20-70	NO DETECTABLE	2-10

Fuente: Reyes FI, Winter ISD, Faiman C, Hobson WC. Serial serum levels of gonadotropins, prolactin and sex steroids in the nonpregnant and pregnant chimpanzee. *Endocrinology* 1975; 96: 1.447-1.445.

CONCLUSIONES

EL SER HUMANO NO PRESENTA UNA TENDENCIA al progreso sino más bien, como todos los organismos

pluricelulares, a la fatiga, tanto como individuo y como especie.

Gracias a este análisis de la capacidad potencial en los seres humanos de los ejes adrenales hiperreactivados (simpático-meduloadrenal e hipotálamo-hipófisis-adrenal y sus respectivas rutas metabólicas: las de la tirosina y las del colesterol) se entiende mejor el climaterio como fatiga o tercera etapa relacionada con la Respuesta de Adaptación General, y por tanto con dichos ejes. Al tenor de la respuesta o Síndrome de Adaptación General, se postula que en gran proporción las características morfológicas y conductuales humanas así como el climaterio han sido producidos de una manera contingente a expensas de los cada vez más hiperactivos ejes simpático-meduloadrenal e hipotálamo-hipófisis-adrenal que nos singularizan en todo el reino animal.

SUMMARY

CLIMACTERIC: FATIGUE OR THIRD STAGE OF THE GENERAL ADAPTATION SYNDROME

The origin of climacteric has been subject of debate. Most opinions agree in that it arises exclusively from natural selection. In this paper the author argues that, besides this reason there is another, even more important; for him, climacteric is the final response to fatigue or the third stage of the general adaptation syndrome, just as in elderly people there is a loss of the capacity of proliferation of fibroblasts and lack of response to insulin.

From a genetic point of view, this corresponds to an antagonistic pleiotropy: the genetic program that has made the human adrenergic and corticotropic systems hyperactive, has also caused that they do not reach senescence intact. High concentrations of stress hormones during youth and adulthood

in humans, as compared to chimpanzees, gorillas and orangutans, and the hormonal cascade reactions elicited by them are meaningfully related to our most conspicuous illnesses, our genotype/phenotype and, in the long term, with climacteric.

KEY WORDS

ADRENALIZATION

CLIMACTERIC

FATIGUE

MENOPAUSE

GENERAL ADAPTATION SYNDROME

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HAWKES K, O'CONNELL JF, BLURTON JONES NJ, ALVAREZ H, CHARNOVS EL. Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1.336-1.339
2. FREEMAN EW, GRISSO JA, BERLIN J, SAMMEL M, GARCIA-ESPAÑA B, HOLLANDER L. Symptom reports a cohort of African American and white women in the late reproductive years. *Menopause* 2001; 8: 33-42
3. MANSON JM, SAMUEL MD, FREEMAN EW, GRISSO JA. Racial differences in sex hormones levels in women approaching the transition to menopause. *Fertil Steril* 2001; 75: 297-304.
4. LASLEY PL, SANTERO N, RANDOLF JF, GOLD EB, CRAWFORD S, WEISS G, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3.760-3.767
5. SEALS DR, DINENNO FA. Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 1.895-1.905.
6. CORDÓN F. La naturaleza del hombre a la luz de su origen biológico. 3ª ed. Barcelona: Anthopos; 1991: 46 p.
7. REICHHOLF JH. La aparición del hombre. Crítica, 1ª ed. Barcelona: Grijalbo Comercial, S.A., 1994.
8. BROUNS F, KOVACS EM, SENDERN JM. Effect of different rehydration drinks on post-exercise electrolyte excretion in trained. *Int J Sport Med* 1998; 19: 56-60.
9. HAILE-SELASSIE Y. Late Miocene hominids from the Middle Awash, Ethiopia. *Nature* 2001; 412: 178-181.
10. SAPOLSKY RM, KREY LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Rev* 1986; 7: 284-301.
11. SEARS B. The anti-Aging Zone. 1ª ed. New York: Regan Books Harper Collins Publishers; 1999.
12. LEE TY, SUN GH, CHAO SC. The effect of an infertility diagnosis on the distress, marital and sexual satisfaction between husbands and wives in Taiwan. *Hum Reprod* 2001; 16: 1.762-1.767.
13. HOLAS P, RADZIOW M, WOJTOWICZ M. Niepłodność a zaburzenia psychiczne (Infertility and mental disorders). *Psychiatr Pol* 2002; 36: 557-566.
14. SCHEINER E, SCHEINER EK, POTASHNIK G, CAREL R, SHOHAM-VARDI I. The relationship between occupational psychological stress and female fertility. *Occup Med (Lond)* 2003; 53: 265-269.
15. SCHMIDT L, HOLSTEIN BE, BOIVIN J, TJORNHOJ-THOMSEN T, BLAABJERG J, HALD F, et al. High ratings of satisfaction with fertility treatment are common: findings from the Copenhagen Multicentre Psychosocial Infertility (COMPI) Research Programme. *Human Reprod* 2003; 18: 2.638-2.646.
16. DHALIWAL LK, GUPTA KR, GOPALAN S, KULHARA P. Psychological aspects of infertility due to various causes. Prospective study. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49: 44-48.
17. NIMKARN S. Congenital adrenal hiperplasia (21-hidroxilase deficiency) without demonstrable genetic mutations. *J Clin Metabol* 1999; 84: 378-381.
18. MANFREDINI D, DI POGGIO AB, CANTINI E, DELL'OSO L, BOSCO M. Mood and anxiety psychopathology and temporomandibular disorder: a spectrum approach. *Journal Of Oral Rehabilitation*, 2004; 31: 933-940
19. MACLEAN CR, WALTON KG, WENNEBERG SR, LEVITSKY DK, MANDARINO JP, WAZIRI R, et al. Effects of the

transcendental meditation program on adaptative mechanisms: changes in hormone levels and responses to stress after 4 months of practice. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 277-295.

20. SCHNEIDER RH. Altered responses of cortisol, GH, TSH and testosterone to acute stress after four months' practice of transcendental meditation (TM). *Ann N York Acad Sci* 1995; 746: 381-384.
21. DEARBLE HL, FIDD E, DILLENKOFFER RL. The use of relaxation and hypnosis in lowering blood pressure. *Am J Clin Hypnosis* 1973; 16: 75-83.
22. STONE RA, DE LEO J. Psychotherapeutic control of hypertension. *N Engl J Med* 1976; 294: 80-84.
23. SAPOLSKY RM. El estrés en los animales. *Investigación y Ciencia* 1990; 162: 68-75.
24. NAZZARO P. Reactividad simpática e hipertensión arterial. 1ª ed. Harcourt Brace de España, S.A. Barcelona. 1998.
25. NILSON H, ELY DL, FRIBERG P, KARLSTROM G, FOLKOW B. Effects of low and high diets on the resistance vessels and their adrenergic vasoconstrictor fibre control in normotensive (WKY) and hypertensive (SHR) rats. *Acta Physiol Scand* 1985; 125: 323-334.
26. DENTON DA, COGHLAN JP, FEI DT, MCKINLEY M, NELSON J, SCOGGINS B, et al. ACTH, salt intake and high blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 1984; A6 (1&2): 403-415.
27. MILLER LE. Norepinephrine from synovial tyrosine hydroxylase positive cells is a strong indicator of synovial inflammation in Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 427-435.
28. STUBER UP, GRUBER D, BERGER LTE, TBTH J, MARKS B, HUBER J, et al. The influence of female sex hormones on nasal reactivity in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 865-871.
29. KILPELAINEN P. Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 256-263.
30. GUPTA MA, GUPTA AK, SCHORK NJ, ELLIS CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* 1994; 56: 36-40.
31. LOTTEMBERG SA, GIANNELLA-NETO D, DERENDORF H, ROCHA M, BOSCO A, CARVALHO SV, et al. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 501-505.
32. ROSMOND R, DALLMAN MF, BJONTORP P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1.853-1.859.
33. FRASER R, INGRAM MC, ANDERSON NH, MORRISON C, DAVIES E, CONNELL JMC. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. *Hypertension* 1999; 33: 1.364-1.368.
34. JULIUS S, PASCUAL AV, LONDON R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971; 44: 413-418.
35. GOLDSTEIN DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hipertensión* 1983; 5: 86-99.
36. SHAPIRO AO. Psychological factors in hypertension: an overview. *Am Heart J* 1988; 166: 632-637.
37. MCDUGALL JM, DEBRONSKI TM, SLAATS S, HERD DJ, ELIOT RS. Cardiovascular effects of stress and cigarette smoking. *J Human Stress* 1983; 9:13-21.
38. DEMYTTENAERE K, NIJS P, EVER S, KIIIEBOONS G, KONINCKX P. The effect of a specific emotional stressor on prolactin, cortisol and testosterone concentrations in women varies with their trait anxiety. *Fertil Steril* 1989; 52: 942-948.
39. BLACKBURN-MUNRO G, BLACKBURN-MUNRO RE. Chronic pain, chronic stress and depression: Coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 1.009-1.023.
40. GIRDLER SS, PEDERSEN CA, STRANEVA PA, LESERMAN J, STANWYCK CL, BENJAMIN S, et al. Disregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1998; 81: 163-178.
41. RIEF W, SHAW R, FICHTER MM. Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome. *Psych Med* 1998; 60: 198-203.
42. DIZEREGA GS, BARBER DL, HODGEN GD. Endometriosis: Role of ovarian steroids in initiation, maintenance and suppression. *Fertil Steril* 1980; 33: 649-653.

43. POLSON DW, WADSWORTH J, ADAMS J, FRANKS S. Polycystic ovaries. A common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-872.
44. NUTTAL FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 338-340.
45. HENDERSON BE, SPENCER FH. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 427-433.
46. LEVENSTEIN S, ACKERMAN S, KIECOLT-GLASER JK, DUBOIS A. Stress and peptic ulcer disease. *JAMA* 1999; 281: 10-11.
47. BREIVIK T, OPSTAD PK, GJERMO P, THRANE PS. Effects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity on periodontal tissue destruction in rats. *Eur J Oral Sci* 2000; 108: 115-122.
48. GRIFFING G. AIDS: The new endocrine epidemic (Editorial Comment) *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1.530-1.531.
49. YEN SC, JAFFEN R. *Reproductive Endocrinology*. 2a ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1986.
50. SAYOMI I, NAKAMURA Y, FUJII H. A patient with hypocortisolism and Cushing's syndrome-like manifestations: Cortisol hiperreactive syndrome. *J Clin Metabol* 1990; 70: 729-737.
51. REYES FI, WINTER ISD, FAIMAN C, HOBSON WC. Serial serum levels of gonadotropins, Prolactin and sex steroids in the nonpregnant and pregnant chimpanzee. *Endocrinology* 1975; 96:1.447-1.455.
52. CUTLER GB, GLENN M, BUSH M, HODGEN GD, GRAHAM CE, LORIAUX DL. Adrenarche: A survey of rodents, domestic animals and primates. *Endocrinology* 1978; 103: 2.112-2.118.

