

alcalina muy aumentada (32 unidades), con gran deformidad torácica (tórax en pichón, rosario raquítico), vértebras en pescado (como demostraban las radiografías de una manera evidente), en una enferma que medía 1,33 metros y que tenía las escleróticas azules.

Cuando iniciábamos los estudios metabólicos de esta enferma, siempre orientados hacia una enfermedad ósea, falleció inesperadamente, encontrándose en la necropsia una neoplasia gástrica.

No tratamos ahora de relacionar el cuadro clínico de esta enferma con su proceso neoplásico; en cualquier caso, hemos de admitir que no se pudo recoger ningún dato (toda su sintomatología digestiva era de que un día tuvo ruidos intestinales y diarrea que desaparecieron a las veinticuatro horas) que nos orientara hacia el diagnóstico de su proceso gástrico.

COMENTARIO.

El primer hecho que resalta ante el estudio de estos enfermos es que uno solamente (caso I)

presenta el cuadro que pudiéramos llamar típico de Ca de estómago. Cabría preguntarse hasta qué punto se puede llamar típico a un cuadro que solamente se ha visto en uno de siete enfermos que han sido vistos.

Dos casos más (casos II y III) podrían ser orientadores, pero orientadores solamente si consideramos a cualquier enfermo con sintomatología gástrica como un posible canceroso.

El caso IV corresponde a una historia típicamente ulcerosa; por tanto, hasta aquí han de llegar nuestras sospechas.

Los casos V, VI y VII parecen, desde luego, ajenos a cualquier proceso digestivo y, sin embargo, ya vimos cómo también ha hecho su aparición en enfermos con neoplasia gástrica, correspondiendo, bien a las alteraciones generales de la neoplasia (caso V), o bien a sus metástasis (caso VI), o a no sabemos qué relación con ella, si es que hay alguna (caso VII).

REVISIONES TERAPEUTICAS

EL MOMENTO PRE Y POSTOPERATORIO DESDE EL PUNTO DE VISTA FISIOPATOLOGICO Y TERAPEUTICO. LA ENFERMEDAD POSTOPERATORIA

A. SÁEZ CAUSILLAS.

Agregado del Gran Hospital de la Beneficencia General del Estado en los Servicios del Profesor-Decano-Jefe: L. CAMARÓN Y CALLEJA.

RESPUESTA DEL ESPECTRO PROTEICO DEL PLASMA Y DEL METABOLISMO GENERAL DE LAS PROTEÍNAS AL IMPACTO ANESTESIA-INTERVENCIÓN.

Introducción.—El acto quirúrgico y su régimen satélite, a diario lo demuestra la clínica, sitúan al organismo —haciendo las oportunas salvedades— en circunstancias superponibles a ciertos trabajos de la “medicina experimental”. Ciertamente, algunos datos recogidos a la cabecera del operado pueden equipararse a otros experimentales de la Fisiología Aplicada, como sucede, por ejemplo, con diversos frutos cosechados en los estudios clásicos sobre metabolismo de los principios inmediatos y de los “oligoelementos”. Pero, sin embargo, estos y otros parecidos emprimas se nos muestran cada día menos suficientes a la hora de interpretar determinados fenómenos de la clínica pre y postoperatoria, o los síndromes colaterales aparecidos “a distancia” de operaciones formales. Y es del reconocimiento de tal

insuficiencia, que el cirujano y el clínico se vean obligados a profundizar, en cuanto es posible, y a través del control del metabolismo por sustancias “marcadas”, y ya tomando al hombre directa y preconcebidamente como campo experimental, en la inteligencia de la coligación funcional entre el hígado, el sistema retículo endotelial y el eje diencefalo hipofisario suprarrenal, y en la actuación de los enzimas y correlaciones hormonales, etc., y en otras cuestiones, de cuyo averiguamiento derivarán probablemente para un futuro quizá no lejano, atinadas versiones patogénicas acerca de síntomas hoy de impropia explicación.

Generalidades sobre proteínas.—Como sabemos, el metabolismo de los principios cuaternarios se basa en el movimiento intraorgánico de moléculas de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno, a veces ligadas con metaloides —iodo, fósforo, azufre, etc.—, en conjunto integrantes básicos de los alimentos proteicos, valorados para el normal equilibrio derivado del consumo energético en un gramo de proteínas por kilogramo de peso corporal¹ y ². Es requisito indispensable para el mantenimiento del balance normativo, la presencia entre ellos de péptidos capaces de acarrear un grupo de diez aminoácidos (lisina, triptófano, histidina, fenilalanina, leucina, isoleucina, treonina, metionina, valina y arginina), denominados “esenciales” por ROSE y “clave” por SCHOENHEIMER³ y ⁴, en virtud de su inexcusable actuación en la síntesis endógena de los proteidos.

Cuando las proteínas alimentarias son desintegradas por los jugos digestivos —enteroquinasa, erep-

sina, nucleasa; proteinasas o peptidasas de GRASMAN—, se produce la liberación de sus integrantes más sencillos o aminoácidos, los cuales, a través de la reabsorción "porta" y paso por el hígado, donde sufren transformaciones esenciales, transbordan a la circulación general (aminoacidemia normal: 40 miligramos por 100), siendo reabsorbidos a nivel de los túbulos del riñón en la cuantía de un 98 por 100 de su concentración hemática⁵.

Importancia de su especificidad en cirugía.—Existen una absoluta especificidad—algunos autores piensan que sólo relativa— respecto a la composición proteica de los distintos organismos, mantenida merced a la singularidad metabólica de los respectivos protoplasmas tisulares, genuinamente representados por el mesénquima, sistema reticuloendotelial, formaciones linfáticas, hígado, bazo y médula ósea. La participación normal⁶ de los huesos en la génesis de las proteínas se ha confirmado en la hiperproteinemia a cuenta de la gamma globulina y de la albúmina de BENCE-JONES, nosocráticas del mieloma múltiple^{7, 8, 9 y 10}.

La especificidad constante de las proteínas del organismo se fundamenta en la reaccionabilidad de sus moléculas en una "doble dirección"¹¹, según la cual, las cadenas de péptidos se abren y cierran continuamente, pasando nitrógeno de unos a otros aminoácidos a favor de enzimas específicos, parcialmente identificados en la "transminasa" e insustituibles en la síntesis proteica y fundamentales puentes de unión entre el metabolismo muscular y hepático (conversión de los actuantes ácido glutámico-ácido pirúvico, en ácido acetoglutarico y alanina)^{12, 13, 14 y 15}.

Según hace notar ELMAN¹⁶, después de una hemorragia se demuestra la mutabilidad recíproca de las proteínas tisulares y plasmáticas, por la rápida reposición de la proteinemia a expensas de los tejidos. Algunos autores¹⁶ justifican esta reciprocidad defendiendo la existencia de un péptido almacenado en el hígado y caracterizado arquitectónicamente por contener todos los aminoácidos "clave", circunstancia que, en un momento dado, le permite subvenir las necesidades orgánicas, actuando a manera de polipéptido "nodriza". No obstante, y a pesar de ello, BROWE¹⁷, PETERS¹⁸ y otros, en casos quirúrgicos con pronunciadas pérdidas de proteínas (hemorragia, infección, diarrea intensa, deshidratación, fístula biliar o pancreática, etc.), observan un notable retraso en la positivación del balance, aun mediando la administración oral o parenteral de proteínas. De este hecho se ha deducido que la demora en la hemorragia proteinica, puede obedecer a diversos factores: insuficiencia hepática, déficit de aminoácidos, excesiva contrarregulación hormonal, inactivación tóxica^{72 y 73}, etc., capaz cualquiera de ellos de bloquear el intercambio molecular de nitrógeno entre

las proteínas intra y extracelulares; como dice ELMAN¹⁹, esta situación del plasma hipoproteico, sin embargo, circuido de prótidos, es comparable a la del naufrago sediendo rodeado de agua por todas partes y sin poseer ni una gota que beber.

Almacenes proteicos del organismo.—Los depósitos proteicos del organismo—alrededor de 5.050 gramos— están representados: 1) por las proteínas musculares; 2) proteínas del plasma; 3) proteína de la molécula hemoglobínica, y 4) por las proteínas del hígado y S. R. E.

1. LAS PROTEÍNAS MUSCULARES.—*Su importancia en la enfermedad postoperatoria.*—Representan el 30 por 100 del peso del cuerpo; es decir, unos 4.000 gramos. La depleción de este arsenal se hace más notoria en las situaciones de inedia y, por lo tanto, en el ayuno del inmediato postoperatorio, según lo evidencia la pérdida de peso corporal y la reducción de volumen de algunas masas musculares, sobre todo de los lomos, de la cintura escapular y de las piernas. Dicho gasto excepcional puede estimarse equivalente a un 13 por 100 de prótidos y a un 87 por 100 de grasas de la totalidad del organismo^{20 y 21}. A juzgar por los trabajos de algunos autores, en estas circunstancias, y sin tener ahora en cuenta la inhibición hormonal, una parte de la combustión de la cuota de prótidos se lleva seguramente a cabo a través del ciclo: glucosa—esterificación—que por el fósforo inorgánico y a expensas de una coenzima, conduce a la síntesis del "adenosintrifosfórico"^{22 y 23}, aun cuando KREBS²⁴ suscita en investigaciones llevadas en colaboración con FLEKENS-TEIN, serias dudas respecto a la importancia del trifosfato de adenosina en el metabolismo muscular. Mas sea de esta cuestión lo que fuere, es obligado admitir la utilización de las proteínas musculares en la gluconeogénesis, o en otros procesos del recambio interno a deducir no sólo de datos experimentales, sino también de múltiples hechos reportados por observaciones clínicas—diabetes, caquexia hipofisaria, enfermedad de Basedow, miastenia gravis, etc.—, que demuestran las relaciones entre la síntesis de las proteínas, de los glúcidos y del trabajo muscular, y en las que actúan de intermediarios el hígado, las glándulas de secreción interna e incluso el sistema nervioso.

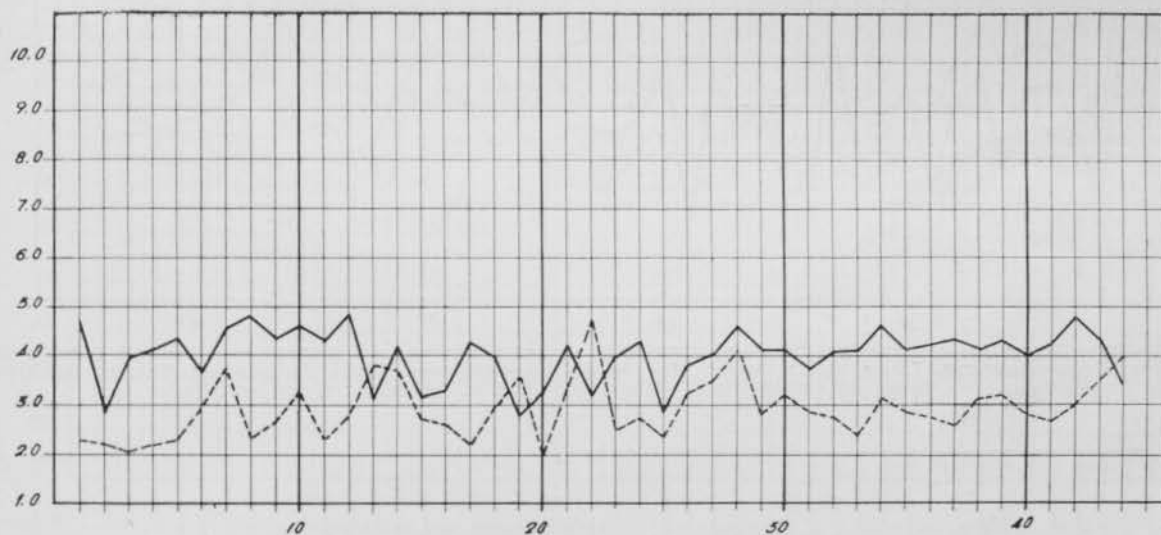
2. LAS PROTEÍNAS DEL PLASMA.—*Su importancia en la enfermedad postoperatoria.*—Puesto que en el adulto normal existen unos 3.500 c. c. de plasma y la concentración proteica es de unos 7 gr. por 100, puede calcularse en unos 245 gr. las proteínas de la fase extracelular. Siguiendo a MARPLE—del Departamento de Química-Física de la Universidad de Harvard—, los componentes del espectro proteico conocidos y de mayor significación son los siguientes:

Fracción I	5 por 100 de las proteínas totales y un 70 por 100 ²⁵ en fibrinógeno.
Fracción II	95 a 99 por 100 en gamma globulina, a su vez ²⁶ el 14,6 por 100 de las proteínas totales.
Fracción III-0	Esteroides.
Fracción III-1	Globulina beta o "siderofilina" por su afinidad con el hierro; a ella debe el suero su color amarillento. Constituye el 3 por 100 de las proteínas totales.
Fracción III-2	Protrombina.
Fracción III-3	Plasminógeno.
Fracción IV-1	Albúmina. Lipoproteínas. Globulinas alfa-1 y alfa-2. Constituye el 10,10 por 100 de las proteínas totales.
Fracción IV-4	Hormonas y enzimas. Globulinas alfa y beta. Las fracciones IV-1 y IV-4 equivalen al 4,90 por 100 de las proteínas totales.
Fracción V	Albúmina, 66,6 por 100.
Fracción VI	Seroalbúmina.

Recaen las acciones de mayor importancia, atendiendo a las vicisitudes del espectro proteico en la enfermedad postoperatoria: a) sobre las albúminas (fracciones IV-1 y V), por su papel en el mantenimiento de la presión osmótica y del equilibrio hidrosalino —el 85 por 100 de la presión coloidal se debe a la albúmina—; b) sobre la hemoglobina (alianza del pigmento con la globina, fracción III-1), por su inclusión entre los sistemas amortiguadores o sustancias "puffer", por su contribución al mantenimiento del volumen de plasma y por su decisiva gestión en el transporte del oxígeno; c) sobre las hormonas y fermentos (fracciones III-0 y IV-4), por el juego que realizan en la coordinación orgánica; d) sobre el fibrinógeno y protrombina (fracciones I y III-2), por su intervención en los fenómenos de la

Como se desprende del protocolo de los enfermos estudiados por mí, la cifra de albúminas cae en el 90,90 por 100 de los casos después de la operación, elevándose, por el contrario, las globulinas en el 86,06 por 100 de ellos, mientras que, en definitiva, las proteínas totales descienden con respecto al preoperatorio en el 86,36 por 100 (gráficas I, II y III).

Estas oscilaciones se justifican: a) por influencias hormonales; b) por la neoglucogénesis postagresiva; c) por sobrecarga y a veces insuficiencia de la función hepática; d) por pérdidas con el exudado de la herida —en algunos casos desdeñables, pero en otros muy dignas de tener en cuenta—, y f) por transmontar su habitual emplazamiento intravascular merced a las alteraciones de la membrana capilar²⁹.



Gráfica I.—Estudio gráfico comparativo del comportamiento de las albúminas del plasma en el tiempo preoperatorio (trazado lleno) y en el tiempo postoperatorio (trazado de puntos). Ordenada: Albúminas, gramos por ciento. Abscisa: Casos estudiados.

coagulación de la sangre; e) sobre el plasminógeno (fracción III-3), por su actuación como fermento precursor en la fibrinólisis, y, por último, f) sobre la gamma globulina (fracción II), por constituir base inmunológica, y lo que es más importante en la enfermedad postoperatoria, por regular la permeabilidad de los capilares a lo largo de una serie de reacciones entre su formación y el metabolismo proteico, movimientos del ácido ribonucleico y síntesis de los enzimas flavonoides en general³⁴.

La pérdida de un tanto por ciento de las albúminas plasmáticas alcanza en el tiempo postoperatorio suma trascendencia. WEECH²⁸ ha demostrado que, durante el ayuno, su depleción con respecto a las del resto del organismo guarda una relación constante de 1 a 30. Este déficit, ahondado por la suma de varios factores, se hace primordialmente gravativo sobre la presión osmótica y sobre el pH, puesto que las albúminas del plasma en forma de proteinato débilmente ácido, son capaces de combinar en la sangre una cierta cantidad de base sódica. Por eso tiene tanta significación en las primeras fases del postoperatorio, cuando el organismo tiende a la acidosis y más necesita de sus resortes homeostáticos, la pérdida de una cierta cantidad de sustancias "puffer", sobre todo teniendo en cuenta, además, que precisamente por la influencia perjudicial de la hipoalbuminemia, la situación se agravará por la deserción de las moléculas de menor peso específico a favor del aumento de la permeabilidad de los capilares.

HINRICHS y MARGGRAF³⁰ han encontrado en su estudio por electroforesis muy pequeñas variaciones sobre el perfil normal del espectro proteico; a lo sumo ligero descenso de la albúmina en el postoperatorio y discreta elevación de las globulinas alfa y beta.

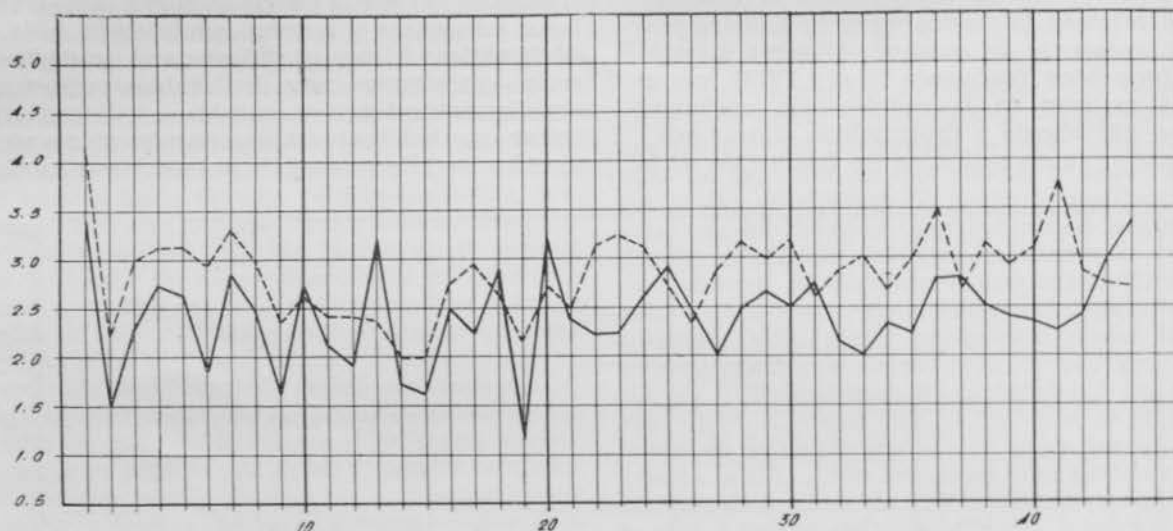
3. LA PROTEÍNA DE LA MOLÉCULA HEMOGLOBÍNICA.—Su importancia en la enfermedad postoperatoria.—Como en un sujeto de 70 kg. de peso existen unos 6,500 c. c. de sangre, y puesto que el 45 por 100 de este volumen son glóbulos, podemos calcular, tomando como base fisiológica un contenido de hemoglobina del 15 por 100, que normalmente habrá unos 438,75 gr. de cromoproteína, repartidos en 17,55 gramos de pigmento (4 por 100) y 421,20 gr. de proteína (globina o prótido intracelular en la fase líquida intravascular).

Si incluimos la hemoglobina en el estudio del comportamiento de las proteínas en la enfermedad postoperatoria, no es por su ascendente sobre el balance de las mismas, que por el cálculo anterior se infiere ha de ser nimio, sino obedeciendo al propósito de resaltar la significancia de su devaluación en los procesos de la respiración interna, a deducir: a) de la narcointoxicación; b) de la desvirtuada concentración de los gases en la sangre "alveolar", periférica o esplácnica, en casos de anestesia mal inducida, o de shock operatorio, o de colapso, etc.; c) de la obstaculizada eliminación de los productos de desecho, en virtud de la inhibición funcional de los emunctorios naturales; d) del desequilibrio en el re-

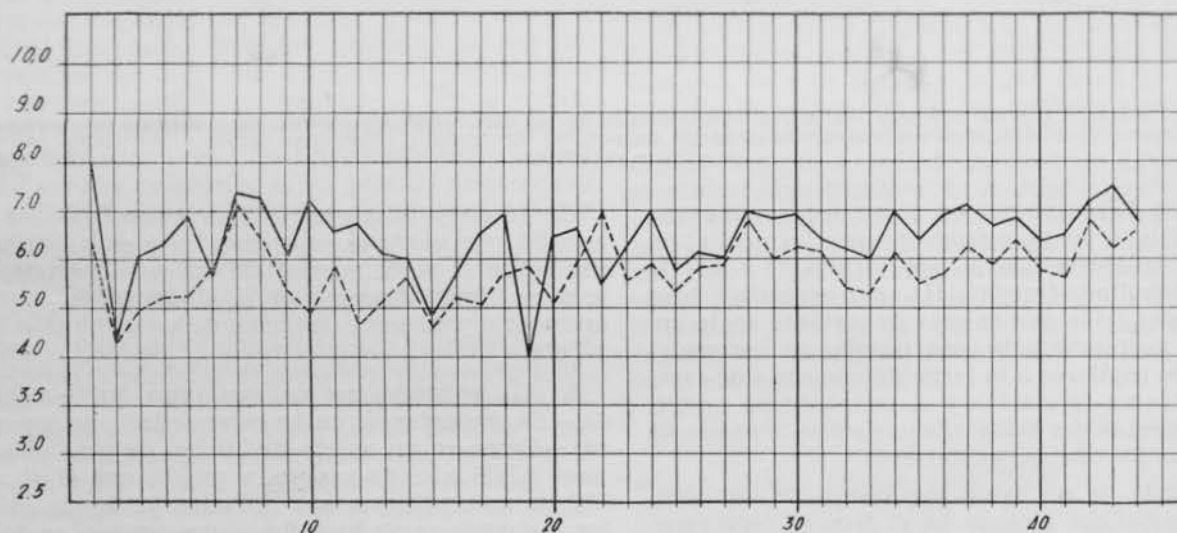
parto de los oligoelementos en las "fases" extra e intracelulares, consecutivo a la ruptura del equilibrio hídrico, etc., etc.

Ante nosotros, la importancia interpretativa de la hemoglobina en su papel de pigmento "transportador" se subraya considerando que, según veremos en el capítulo dedicado a la "clínica", los casos peores de la enfermedad postoperatoria arrancan por lo ge-

diando la colaboración del ácido ribonucleico. Este autor, en unión de sus colaboradores, ha demostrado que la perturbación del "movimiento" del ácido ribonucleico (incorporado al nucleolo y mitocondrias del eritroblasto), detiene la construcción de las proteínas ferroporfirínicas e inhibe el desarrollo celular^{36, 37 y 38}. Por lo tanto, dicha ponderación de la hemoglobina y "ad latere" de los pigmentos afines



Gráfica II.—Estudio gráfico comparativo del comportamiento de las globulinas del plasma en el tiempo preoperatorio y en el tiempo postoperatorio. Línea llena: Valores del tiempo preoperatorio. Línea de puntos: Valores del tiempo postoperatorio. Ordenada: Globulinas, gramos por 100 c. c. Abscisa: Casos estudiados.



Gráfica III.—Estudio gráfico comparativo del comportamiento de la proteinemia total en el tiempo preoperatorio (línea llena) y en el tiempo postoperatorio (línea de trazos). Ordenada: Proteínas totales, gramos por 100 c. c. Abscisa: Casos estudiados.

neral, o de un shock quirúrgico secundario, o lo que es de mayor trascendencia por el riesgo de pasar inadvertidamente, de un shock "terciario" o subclínico, estados fácilmente abocables a una situación irreversible de anoxia tisular³¹, según determinados indicios^{32 y 33}, por rotura de alguno o algunos de los *eslabones* de la respiración interna. Y dado que los biocatalizadores, afectados verosíblemente por la influencia anoxemiante y disiónica de los submúltiplos del síndrome reaccional postagresivo, antes enumerados, son en parte personificables en los flavoprotidos, estamos autorizados a sospechar alteraciones en la síntesis de la *hematina*, toda vez que el metabolismo de los colorantes tetrapirrólicos se efectúa en sus primeros pasos, y en opinión de TORELL³⁵, me-

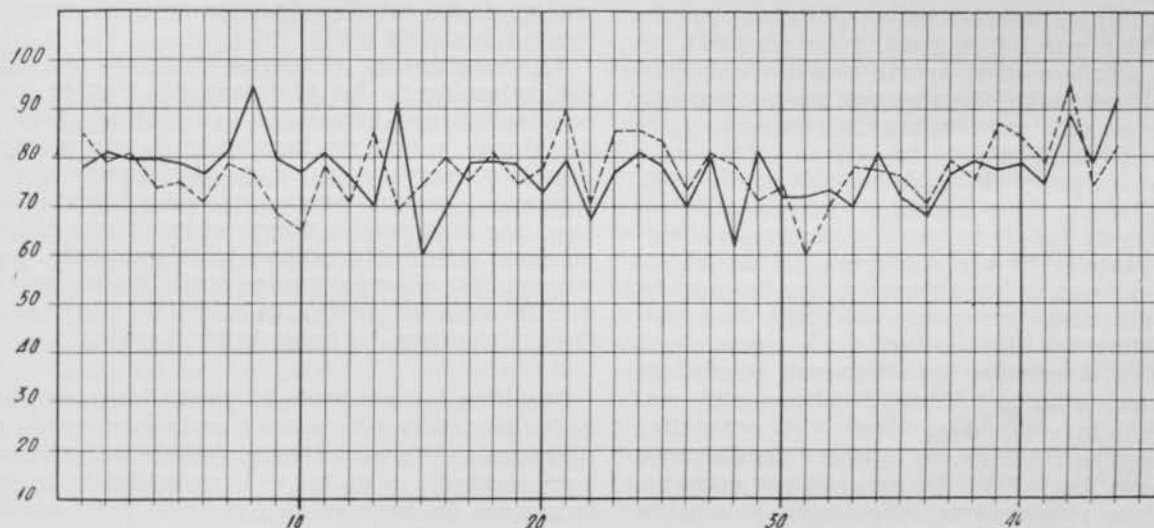
y de ciertos enzimas, se basa en la estrechísima vinculación metabólica del ácido ribonucleico con los pigmentos flavínicos, porfirínicos, de la hemoglobina e incluso de la propia sustancia protoplásmica.

En fin, aquella genética de las alteraciones de la respiración interna importa tanto más si con SZENT-GYORGYI y otros autores³⁴ reconocemos la intervención de los "flavonoides" en los procesos reguladores de la permeabilidad capilar, conjuntamente, reafirmando el interés del argumento con otros fermentos al estilo del citocromo, ácido ascórbico, factor PP, quercitín rutinósido de SEVIN, etc., y justifica, de otro lado, la utilización de la riboflavina y de otras vitaminas del grupo B en la profilaxis empírica de los fenómenos anóxicos del postoperatorio.

De hecho, el estudio de los cromoproteidos y "flavonoides" constituye en la actualidad un punto insoslayable en las investigaciones sobre proteinogénesis, hemopoyesis, síntesis de fermentos³⁹ y ⁴⁰ y catalasas, virugénesis, carcinogénesis, etc., etc. Y nosotros ya hemos comentado su intervención en los mecanismos reguladores de la permeabilidad capilar, de cuya alteración y significado patológico en los disturbios de la enfermedad postoperatoria, en anterior capítulo hicimos la debida apología.

Abundantemente, si no la hemoglobina, sí en íntima relación con ella, hace ya tiempo que había sido apreciada la función estimulante de los tetrapirroles sobre los centros diencefálicos y sobre los procesos vitales —de ahí la empírica utilización de la hemato-

ca IV), mientras desciende en el 45,04 por 100, permaneciendo igual en el 4,54 por 100 de los mismos. Mas, como puede advertirse en el trazado, las oscilaciones se producen dentro de un margen muy estrecho. El aumento, pensamos, debe atribuirse a la hemoglobina aportada con las transfusiones de sangre, o también al estímulo de la médula ósea y S. R. E. y a la movilización de los depósitos de hierro en virtud de mecanismos neurohormonales —no se olvide la siderosis encontrada por algunos autores en ciertos casos de "stress"⁸¹ y ⁸²—. Por el contrario, las oscilaciones negativas son atribuibles a la pérdida de sangre, a influencias tóxicas ejercidas sobre el sistema retículo-endotelial, y en determinados enfermos, a la depresión del sistema cardiocircula-



Gráfica IV.—Estudio gráfico comparativo del comportamiento por ciento de la hemoglobina vehiculada por los hematíes en el tiempo preoperatorio y en el tiempo postoperatorio. Línea llena: Valores del tiempo preoperatorio. Línea de trazos: Valores del tiempo postoperatorio. Ordenada: Hemoglobina por ciento. Abscisa: Casos estudiados.

porfirina en las fases depresivas de la psicosis circular, etc.—, y lo que es más enfáticamente recalcar, la influencia intrínseca de estos cuerpos sobre el nivel hemático del potasio¹²³.

Considerando el problema en otro aspecto, existen numerosos trabajos demostrativos de la necesidad de los albuminoides en la síntesis de la hemoglobina. Desde HEATH⁴¹ y otros sabemos que el descenso o aumento de un 10 por 100 de hemoglobina requiere el consumo de unos 80 gr. de proteínas, y se han aportado observaciones clínicas como la de DAVIES⁴², que ponen fuera de duda esa relación. Este autor ve aparecer edema de hambre en un sujeto con anemia perniciosa, mal nutrido que, sin embargo, estaba siendo intensamente tratado con hierro, extracto hepático y vitamina B; la regeneración de hematíes y hemoglobina, sin el concurso de proteínas exógenas, rompió el equilibrio electrolítico por combustión de las albúminas del plasma. Y por contraste, el invocado papel proteinogénico de la hemoglobina se reafirma en la observación de CALLOWAY y MOWREY⁴³, que aprecian la positividad del balance del nitrógeno, luego de una transfusión de hematíes aislados.

Para terminar, la hemoglobina es una fracción porcentualmente muy poco afectada por las vicisitudes del operado; sin embargo, en los casos de terminación fatal, suele aumentar en el acmé de la enfermedad, descendiendo muy por debajo de los valores normales en los últimos momentos. Yo encuentro en el postoperatorio aumento del pigmento en el 50 por 100 de los casos estudiados (ver gráfi-

torio, que a favor de la dilatada estasis de la sangre en los tejidos, consiente su extrema reducción y desintegración molecular.

4. LAS PROTEÍNAS DEL HÍGADO.—*Su importancia en la enfermedad postoperatoria.*—En una persona de 70 kg. de peso, el hígado, con unos 1.500 a 2.000 gramos de parénquima, apenas reporta arriba de 350 gr. de proteínas. Ahora, si bien para las situaciones de "urgencia" el órgano carece de significación, en cuanto al aporte de prótidos se refiere, su eutrofia funcional, en cualquier caso, es de vital interés para el normal metabolismo y regulación porcentual de los componentes proteicos del plasma.

Así lo confirman las experiencias realizadas por JIMÉNEZ DÍAZ y su escuela⁴⁴, demostrativas de que la insuficiencia hepática es capaz por sí misma de imprimir un balance negativo proteico, ratificándose el órgano en sus funciones, cuando es insuficiente, hasta el punto de invalidar la administración de aminoácidos, que son eliminados por la orina sin modificar. Pero también sucede a la inversa: en la desnutrición proteica crónica se ha visto provenir la consunción del parénquima hepático, sacrificado a las necesidades metabólicas hasta un tercio de su peso normal, llegándose hasta el fracaso de sus específicos sistemas enzimáticos (disminución de las catalasas, etc.).

Por otra parte, los resultados de nuestros autores coinciden plenamente con los de otros muchos. Así, por ejemplo, McMASTER⁴⁵, MILLER⁴⁶, SEIFTER y colaboradores⁴⁷, SCHNEIDER⁴⁸, WILLIAMS y ELVE-

HEJEM⁴⁹, etc., con estudios biopsicos sobre sujetos en inanición, demuestran el concatenamiento metabólico de las proteínas con la función hepática y la síntesis de fermentos (adenosintrifosfatasa, citocromo, hidroquinasa, etc.), hasta el extremo —y aquí el problema se nos muestra doblemente apasionante por relacionarse con los trabajos de TORELL—, que SCHNEIDER, separando por ingenioso artificio las tres siguientes fracciones tisulares: "libre", "nuclear o mitocondrial" y "residual", encuentra en los animales en ayuno o hipoproteicos la ausencia del sistema fermentativo, precisamente en la fracción mitocondrial.

Desde nuestro punto de vista la determinación cuantitativa de las albúminas del plasma representa el medio más práctico para estimar el estado funcional del hígado; un descenso de las albúminas por debajo de 3,5 gr. por 100 (normal, 4 gr. por 100), indica serio déficit, o en el aporte proteico alimentario, o en el trabajo del órgano, que necesariamente, sobre todo en este caso, habrá de reflejarse en la síntesis proteica, señalando las cifras inferiores a la indicada un profundo quebranto de su función. Al efecto, JIMÉNEZ DÍAZ llega a la conclusión de que la valoración de las albúminas del plasma es al metabolismo proteico lo que la glicemia al de los hidratos de carbono, y por extensión, que la tasa del nivel proteico es fiel exponente del grado de actividad enzimática del hígado: tan pronto como declina su función, descienden las albúminas, elevándose correlativamente las globulinas, desplazamiento responsable de la inversión del cociente A/G, cuya cifra media normal de 2,3 llega, en la grave insuficiencia, en algún caso, hasta 0,61. De acuerdo con estas reflexiones debe considerarse indeclinable prueba en el estudio del preoperatorio la determinación cuantitativa de las proteínas parciales y una albuminemia inferior a 3,5, severa contraindicación para el acto quirúrgico, en tanto la oportuna terapéutica no restaure el nivel proteico de la sangre a la normalidad y revalide por añadidura las posibilidades funcionales del hígado.

Guiándonos de estos principios, y ateniéndonos a nuestra experiencia^(*), recientemente hemos confirmado en una cistectomía total, por carcinoma, y previa irradiación, con injerto de uréteres a piel (cirujano, Dr. PORTILLO), la solidez pronóstica de aquella en cierto modo ecuación clínica, pues apoyados en la cifra de albuminemia (3,85 gr. por 100), y a pesar de la gravedad del proceso, hemos visto superarse el conflicto sin otra alteración que la precoz infección de la herida, por cierto expresivamente dominada sin el concurso apenas de antibióticos, tras una infusión venosa de plasma (Dr. ROS).

La trascendente reciprocidad entre el metabolismo de las proteínas y la eutrofia hepática quedó sancionada hace ya algún tiempo a lo largo de los conocidos trabajos de GODSCHMIDT⁵⁰, KERR⁵¹, MESSINGER⁵², MILLER⁵³, FOSTER⁵⁴ y sus asociados, que empleando arsenicales, cloroformo y otros tóxicos, demostraron cómo de las reservas proteicas del or-

ganismo depende la integridad del hígado⁵⁵. Recientemente, VENNART⁵⁶, en la misma trayectoria experimental, demuestra el papel protector de la "homocistina" en el hígado del perro intoxicado por el cloroformo. Y aun cuando los trabajos hayan sido dirigidos con otra intencionalidad, de igual modo las experiencias de NIEHANS⁵⁷ vienen a confirmar la importancia de la integridad funcional del hígado frente a las intoxicaciones. Sus seguidores han probado que la inyección parenteral de extractos hepatocelulares frescos o desecados, procedentes de un animal sano, impiden en los sometidos a la acción del salvarsán la degeneración del órgano homónimo, a diferencia de lo que acontece en los animales testigos; otras deducciones, y a expensas de acciones hormonales —"stress" nosocrático—, podrían extraerse de los estudios de estos autores, pero ahora caerían fuera de lugar.

En resumen: en el preoperatorio es obligada la determinación de las proteínas del plasma, porque nos facilita una idea sobre la capacidad fisiológica del hígado, y una vez terminado el acto quirúrgico —en la primera oportunidad que el cuadro clínico lo sugiera—, porque gracias al conocimiento de su tasa, nos será posible prever el inminente riesgo de un desequilibrio hidrosalino y, en todo caso, porque nos autoriza a prejuzgar las posibilidades generales de respuesta del sujeto, en atención a la magnitud de las funciones del noble tejido hepático.

Significación especial del paralelismo metabólico de las proteínas y del potasio en la enfermedad postoperatoria.—En los casos graves de la enfermedad postoperatoria es un hecho la coincidencia de las alteraciones del metabolismo proteico y del equilibrio electrolítico. Esta simultaneidad no hace otra cosa sino acentuar el relieve de la relación: "metabolismo de las proteínas-movimiento del potasio", pero sobre todo el papel de este metal, dada su indispensable intervención en diversas actividades. Según vemos nosotros el problema, en una y otra de aquellas desviaciones, no es precisamente de la menor importancia el excesivo gasto de potasio, en virtud del ayuno, de la intensidad funcional postagresiva del eje diencéfalo-hipofisario-suprarrenal —*disendocrinia postoperatoria*—, y, muy especialmente, del singular comportamiento del sistema nervioso "autónomo", pues que abolida la conciencia bajo el efecto de la narcosis, no obstante, evidentesimamente el organismo continúa intensa vida vegetativa, durante la cual tiene lugar un gasto de energía nerviosa y una todavía no bien conocida aceleración de algunos procesos metabólicos intracelulares, que funcionalmente dirigidos por las fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas, lleva, a través de su excitación, a la liberación de acetilcolina e inmediatamente después a una descarga de iones potasio⁵⁸.

De otro lado, esta sucesión fenomenológica que, naturalmente, debe arrastrar en pos de sí a los glúcidos, constituye una justificación de la tendencia del organismo a la acidosis⁵⁹ y ⁶⁰ en las fases precoces del postoperatorio, a cuenta de los penúltimos eslabones catabólicos fósforo inorgánico y ácido láctico, procedentes de la activación del trifosfato de adenosina y fosfato de creatina.

De lo expuesto se puede coleccionar un "círculo energético" interfásicamente eslabonado por el metal potasio, cuya pérdida cabe estimar como el accidente responsable de las alteraciones del equilibrio hídrico, del metabolismo de las proteínas, de los glúcidos,

(*) Adquirida a nuestro paso por la Escuela de Patología Digestiva de Santander, Director, Dr. MANZANOS; por el Hospital de las Minas de Riotinto, Huelva, Director, doctor N. PUERTA; por el Equipo Quinto de Urología del S. O. de E., Madrid, Jefe, Dr. RODERO, y por las salas de cirugía del Gran Hospital de la Beneficencia General de Estado, Madrid, Profesor-Jefe, Dr. G. DUARTE —a quien desde aquí reiteramos las más expresivas gracias por habernos permitido obtener en sus Servicios la base clínico-experimental del presente trabajo—.

etcétera, mucho más verosimilmente, teniendo en cuenta: 1) su consumo en la formación de la hemoglobina y de otros fermentos respiratorios; 2) su apremio a solicitud del gasto de energía nerviosa; 3) su gastamiento en la neoglucogénesis; 4) su decantación por la orina a consecuencia del hipercorticismismo postagresivo, y 5) su incidental pérdida por vómitos, aspiración gástrica, etc., etc.

El papel de enlace atribuible al potasio en el círculo anteriormente delimitado se reafirma y destaca claramente si recordamos, como fué establecido desde los trabajos de CANNON, FRAZIER, HUGUES, SMITH¹¹⁴ y tantos otros autores, que la formación de las proteínas no puede llevarse a cabo normalmente cuando no existe la adecuada proporción de potasio, tanto más trascendente si consideramos que su déficit o su bloqueo en la fase líquida intersticial, por consecuencia de la deshidratación o de los otros motivos enumerados, podrá interrumpir el adecuado movimiento de los sistemas "oxidoredux", o fermentos respiratorios, que necesitan de su colaboración para formarse.

Partiendo de este punto de vista, y considerando los posibles efectos de la hipokaliemia esbozados en líneas anteriores, surge plenamente justificado el propósito de atenuar los resortes defensivos desvirtuados por el "impacto anestesia-intervención", como lo hicieron LABORIT y HUGUENARD⁶¹ por medio de la hibernación artificial, "anestesia general sin anestésico" o "anestesia neurovegetativa", concisamente facultada para inhibir el síndrome reaccional⁶², en último término caracterizado por la salida del ión potasio de las células y entrada compensadora de sodio en las mismas.

GÉNESIS DEL BALANCE PROTEICO NEGATIVO POSTOPERATORIO.

El balance negativo del nitrógeno en la enfermedad postoperatoria es el producto de varios factores, a saber: a) imposición de la dieta absoluta alimentaria⁶³ y ⁶⁴; b) influencia coercitiva de los esteroides suprarrenales¹¹³; c) neoglucogénesis a expensas de la cual se hunden aún más las reservas protídicas del organismo; d) acciones depletoras achacables a la enfermedad o indicación quirúrgica (obstrucción intestinal, peritonitis, osteomielitis, empiema pleural, ascitis, shock traumático, quemaduras, etc.)⁶⁵, ⁶⁶, ⁶⁷ y ⁶⁸; e) del propio acto quirúrgico (shock secundario, hemorragias⁶⁹, etc.); f) de complicaciones de la operación (fistulas, exudación de plasma a través de la herida, infecciones, etc.), y de otro lado, g) de influencias tóxicas⁷⁰ y ⁷¹. Los trabajos de HIMSWORTH⁷² y ⁷³ sugieren que el balance proteico negativo de algunos pacientes puede ser el resultado de un fenómeno de "intoxicación constante" (estados febriles, heridas, quemaduras, traumatismos, operaciones quirúrgicas, etc.), en el curso de la cual, el tóxico determinante fija y nulifica la acción de alguno o algunos de los aminoácidos "clave", interrumpiéndose con tal motivo la síntesis proteica. Es decir, ateniéndonos al sentido de los trabajos de HIMSWORTH, y refiriéndonos a los casos graves de la enfermedad postoperatoria, la propia condicionalidad del impacto anestesia-intervención, por su capital disturbio, la anoxia hística, es susceptible de originar sustancias nocivas filiables como productos de proteólisis —aminas anafilactizantes de DUBRULLE y DEWAELE⁷⁴ y ⁷⁵—, capaces de actuar antimetabólicamente, inhibiendo la función proteínogénica del hígado.

Determinación del balance proteico en el tiempo postoperatorio.—El grado de combustión proteica se halla multiplicando 30, número constante, por la cantidad de nitrógeno eliminado con la orina. A veces, según algunos autores⁷⁶, pueden eliminarse por la orina hasta 40 gr. de N en veinticuatro horas, lo que significa la destrucción de unos 1.200 gramos de tejido muscular. Desde luego, no es ninguna cosa excepcional que un operado pierda el primer día de la intervención entre dos y tres kilogramos, a cuenta de líquidos y grasas, y muy trascendentalmente, de proteínas. De otro lado, tendría interés averiguar la conducta seguida por el N. N. P. —urea, creatina, creatinina y ácido úrico—, en atención a las desviaciones sufridas por el metabolismo general; pero esta cuestión no es ahora de nuestra incumbencia.

En obsequio a la trascendencia de los estados de ayuno, y aun cuando los términos de la comparación, desde luego, no sean exactos, merece la pena transcribir aquí los hallazgos de LAMY y colaboradores⁷⁹, ⁸⁰ y ⁸¹, que encuentran en necropsias de sujetos "carenciales" procedentes de campos de concentración, atrofia de las glándulas endocrinas, hipereosinofilia hipofisaria, siderosis del S. R. E. y evidentes signos patomorfológicos de nefrosis, etc., más que nada al objeto de valorar aleccionadoramente y en todo su alcance la hipoproteinemia de algunos operados, coincidente en los casos de *extrema gravedad* del síndrome postagresivo con un grupo de signos y síntomas definidos por marcada oliguria, orinas de alta densidad, con albúmina, cilindros, cristalluria y pigmentos biliares; elevación de la urea en sangre, eliminación por la piel de una mezcla de sustancias de consistencia "glicerinoide" y obnubilación más o menos profunda de la conciencia, etc., sobre todo teniendo en cuenta que, entre este conjunto sindrómico, adscribible sin reservas al de la nefrosis de nefrona distal y el que intuitivamente advertimos, debió sustraer en el riñón las lesiones anatomopatológicas, encontradas por aquellos autores, existe, cuando menos, el nexo común de una dieta protéica deficitaria en proteínas, a veces prolongada en el tiempo postoperatorio más allá de lo obligado, por inadvertencia o por complicaciones de la enfermedad.

COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA RETÍCULO ENDOTELIAL FRENTE AL IMPACTO ANESTESIA-INTERVENCIÓN.

En las alternativas adversas de la enfermedad postoperatoria, la participación del S. R. E. se pone de manifiesto: a) por su mediación en los "cambios locales", es decir, en la reparación de la herida quirúrgica; b) por su colaboración en los fenómenos defensivos de índole inmunitaria; c) por su ingerencia en las manifestaciones de la proteólisis sustantiva de los "cambios generales", condicionados por la progresión del "sistema fermentativo", movilizado inicialmente en la *lesión celular* traumática o bioquímica; d) en las reacciones de tipo anafiláctico o anafilactoide, y e) y entrando de lleno en el punto de vista de SELYE⁸², en la aparición de formas especiales del "síndrome general de adaptación" (enfermedad de Addison, reacciones "cashinoides", diabetes, reacciones hipertiroideas, queloides, etc.), surgidas a distancia de meses o años de la operación causal.

a) *Mediación del S. R. E. en los "cambios locales".*—El comportamiento del sistema retículo en-

otelial en la reparación de la solución de continuidad de los tejidos, ha de adaptarse a la respuesta del C. D. P. H., y por lo tanto, a la influencia de la corticotropina y de los esteroides suprarrenales, bien del tipo de la DOCA u 11-desoxi-corticosterona, bien del grupo de los 17-oxi-11-desoxicorticosteroides, o bien del grupo de los 11-oxiesteroides; es decir, a la acción de estas hormonas sobre los factores "vascular" y "celular" de los "cambios locales", clásicamente definidos por la anatomía patológica de la inflamación en sus fases alterativa, exudativa y productiva. Dicho en otras palabras: la conducta seguida por el aparato vascular y por el colágeno, por los elementos fijos del tejido conectivo y por las células procedentes de otros tejidos, pero sobre todo de la sangre, dependerá del hiper o hipocorticismismo del sujeto operado. Si como es lo más frecuente en el síndrome postoperatorio grave y ampliamente desarrollado, el sujeto ha respondido con desusada actividad del C. D. P. H., de un lado, y a expensas de las hormonas antiflogísticas (corticotropina, cortisona, etc.), aun cuando estimulan la mielo y eritropoyesis, tendrá lugar la depresión funcional del sistema retículo endotelial en su vertiente celular (inhibición de los linfocitos, eosinófilos y fibroblastos), y de otro modo, y a expensas de la corticosterona u hormona proflogística se activará el factor vascular, la diapedesis y la inhibición de los ácidos hialurónicos de la sustancia fundamental⁸³ y⁸⁴, cohibiéndose con ello el proceso de la cicatrización y ocurriendo en los casos extremos la dehiscencia de las suturas.

b) *Colaboración del S. R. E. en los fenómenos defensivos.*—El sistema retículo endotelial desempeña importantes misiones defensivas por su capacidad fagocítica y por llevar en sí la fuente productora de anticuerpos frente a las bacterias, o de antígenos ante las sustancias alergizantes. Existen en la actualidad infinidad de hechos probatorios de sus relaciones con el eje diencéfalo-hipofisario-suprarrenal (E. D. I. H. S.) y más concretamente de la influencia inhibidora ejercida sobre él por los esteroides suprarrenales del tipo de la cortisona⁸⁵. Ya hemos visto cómo se tiene la convicción de que la gamma globulina procede esencialmente de la lisis de los linfocitos³⁶,³⁷ y³⁸, y cómo en el "stress" operatorio, el aumento de los 17-cetosteroides en la orina coincide con descenso de los linfocitos, traduciendo la relación de dependencia entre las funciones hormonales y las del S. R. E.⁸⁶.

c) *Injerencia del S. R. E. en los fenómenos de proteolisis y de la tromboembolia.*—Antes de pasar adelante es preciso advertir de la correspondencia entre la actividad de los elementos formes del S. R. E., la elaboración y transformación de sus enzimas y fermentos y el ajuste hormonal del organismo para un momento dado, magistralmente argumentado por TONUTTI⁸⁷, según hemos visto al estudiar la unitaria regulación de los "cambios locales" y de los "cambios generales", habidos en la enfermedad postoperatoria.

En la intervención del S. R. E. en el síndrome postagresivo debemos distinguir dos órdenes de accidentes: unos que hacen referencia a los fenómenos de anafilaxia y proteolisis y otro que es compendiador de los procesos de la coagulación de la sangre y a cuya cuenta han de endosarse las reacciones de fibrinogenia y fibrinolisis.

En el primer caso tomaremos en consideración el alcance de la proteolisis removida en virtud de la

lesión celular traumática y bioquímica, desatinadamente lanzada por intermedio del esquema de UNGAR⁸⁸ y de la ulterior liberación de las sustancias "H", condicionantes de la expansión trifásica⁸⁹ vasodilatación-estasis-aumento de la permeabilidad de los capilares, a la crítica situación de *anoxia*, o punto obturatriz del "círculo lesivo celular", responsable en último término de los "cambios locales" y de los "cambios generales", de esencial naturaleza inflamatoria o anafiláctica, cosa que no siempre es posible cualificar estrictamente.

En segundo término debemos reputar el papel de la coligación funcional del "hígado-E. D. I. H. S. R. E.", a través de la acción del tripsinógeno y de las catalasas, submúltiplos fundamentativos de la tromboembolia; una de las complicaciones más temidas del síndrome postoperatorio.

La coagulación de la sangre es un fenómeno complicado que requiere el concurso de diversos elementos, unos procedentes del "continente" y otros del "contenido" del sistema hemodinámico. En esencia se trata de una reacción reversible de fibrinogenia y de fibrinolisis, que viene a tener efecto siguiendo la "ley de acción de las masas", según se ha demostrado mediante la inyección intravenosa rápida de tripsina, o por su inducción más lenta y concentrada⁹⁰ y⁹¹. Dicho en otras palabras: la formación de un trombo tiene lugar a través de la conversión de la protrombina en trombina y del fibrinógeno en fibrina. En este punto, el interés de la cuestión estriba en señalar que es en la última de estas fases cuando el fibrinógeno, proteína lineal constituida en uno de sus extremos por cuatro tirosinas y dos ácidos glutámicos, merced a la activación catalásica del tripsinógeno, pierde los dos ácidos glutámicos y se convierte en fibrina⁹²,⁹³,⁹⁴ y⁹⁵.

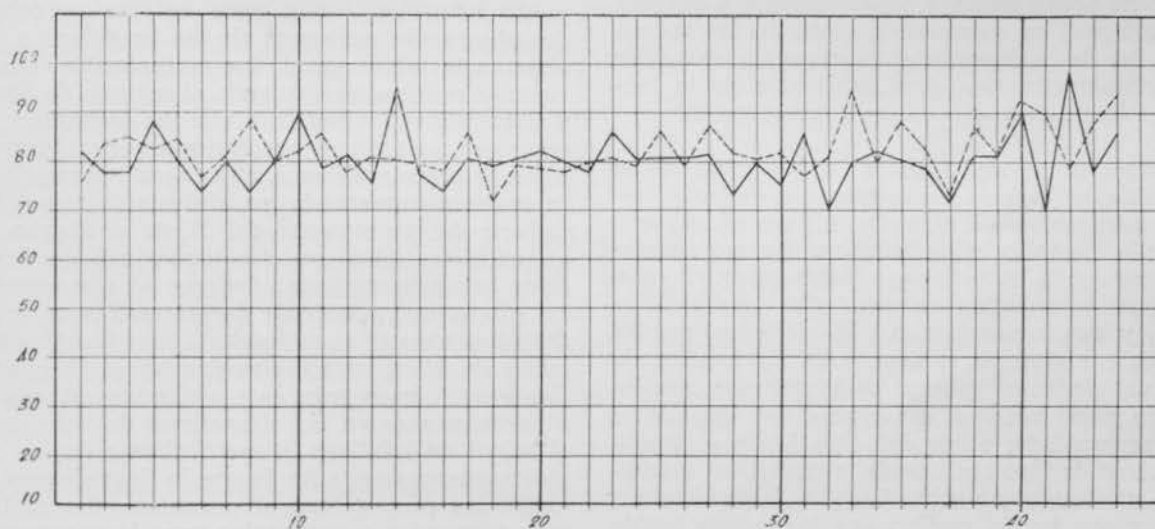
Posiblemente la frecuencia con que vemos la aparición de accidentes tromboembólicos en la clínica del postoperado, obedece a la sumación de varios factores, determinantes, por un lado, de la disminución de las catalasas, y de otro, del aumento de ciertos hidrometabolitos, sobre todo del peróxido de hidrógeno¹⁰⁵. Dichas circunstancias adversas pueden centrarse: 1) en la deficiente función emunctorial de las primeras etapas del postoperatorio; 2) en la estasis circulatoria periférica y esplácnica, consecutiva a los estados de shock secundario o "terciario"; 3) en la oxigenoterapia deficientemente conducida; 4) en las desviaciones del recambio interno, por obra de la especial fórmula endocrina del síndrome postagresivo¹⁰²; 5) en circunstancias derivadas de la propia enfermedad quirúrgica —tumores malignos, etcétera¹³¹—; 6) en los efectos colaterales de la terapéutica empleada¹⁰¹; 7) en la eclosión de una insuficiencia hepática, y 8) en estados carenciales, etcétera, etc., circunstancias unas y otras que promueven el aumento del H₂O₂, o bien la disminución de las catalasas y de otros fermentos transportadores de hidrógeno, o la paralización o inhibición de dichos enzimas. De hecho, los estudios de JACQUES y BELL⁹⁶ han establecido una relación de causa a efecto entre el aumento o acúmulo de peróxido de hidrógeno y la predisposición a la tromboembolia. Podría aducirse en contra de este punto de vista, que DIANZANI⁹⁷ encuentra en los traumatismos aumento de las catalasas, pero en la enfermedad postoperatoria *ampliamente desarrollada*, entre los factores aumentativos y diminuyentes del nivel de catalasas hay necesariamente una notable diferencia a favor del segundo, tanta, como los puntos anteriormente reseñados. Claro está que en determinados casos

será suficiente la activación del tripsinógeno por un aumento de las catalasas, por ejemplo, merced a la acción de las sustancias histaminoides⁹⁸ o del aumento del peróxido de hidrógeno⁹⁹, para que, a través del doble condicionamiento: acción "per se" de las catalasas y mayor desprendimiento de oxígeno, tenga lugar en un sector la formación del trombo. Por otra parte, y volviendo al primer planteamiento, no debemos perder de vista que los más idóneos candidatos a las complicaciones tromboembólicas son aquellos sujetos de mayor labilidad de sus sistemas enzimáticos, como los arteriosclerosos¹⁰⁰ y los hipertensos¹⁰¹, habida cuenta de que en ellos se hace sentir más rigurosamente el impacto anestesia-intervención, y que en su virtud es en estos pacientes, dada su gravedad, sobre los que nos veremos

mento en la frecuencia de los accidentes tromboembólicos¹⁰⁷.

Nosotros encontramos aumento de la protrombina en el 61,36 por 100 de los casos estudiados, descenso en el 34,09 por 100 y una cifra igual que en el preoperatorio en el 4,54 por 100 de los mismos (véase gráfica V.)

d) *Intromisión del S. R. E. en las reacciones anafilácticas o anafilactoides.*—La ingerencia del S. R. E. en los fenómenos de naturaleza anafiláctica, presentes con alguna asiduidad en la enfermedad postoperatoria, se justifica por la participación de sus estructuras —fibras, células y enzimas— en las maniobras defensivas del organismo, activadas o inhibidas por el juego de las hormonas.



Gráfica V.—Estudio gráfico comparativo del comportamiento de la protrombinemia en el tiempo preoperatorio (línea llena) y en el tiempo postoperatorio (línea de trazos). Ordenada: Protrombina por ciento. Abscisa: Casos estudiados.

obligados a desplegar una amplia gama del moderno arsenal terapéutico, ni mucho menos exento de riesgos, pues tanto los antihistamínicos⁹⁸, como la adrenalina, noradrenalina, arterenol¹⁰², acetato de corticosterona, cortisona¹⁰³, sulfamidas¹⁰⁴, etc., facilitan el acúmulo de peróxido de hidrógeno, por inhibir la acción de las catalasas, actuando en igual sentido el encharcamiento de los tejidos anóxicos, al que tan peligrosamente están abocados los enfermos sometidos a la administración intensiva e indiscriminada de sueros por una y otra vía, como si con este "ariete" de agua se pretendiera arrastrar, impotentes o incapaces de hacer otra terapia más eficaz la amenaza que pesa sobre ellos.

En resumidas cuentas: la disminución de las catalasas hepática y eritrocítica, y el aumento en los tejidos del peróxido de hidrógeno o de otros hidrometabolitos¹⁰⁵, tendrán la litigiosa valencia de activar la tripsina del suero y, por lo tanto, la degradación del fibrinógeno a fibrina, y la subsiguiente formación del trombo. A seguida, y en virtud de la reversibilidad de la reacción "proteolisis-antiproteolisis", se formarán productos líticos responsables del embolismo, y otras sustancias tóxicas o histaminoides¹⁰⁶ capaces por sí de provocar el grave cuadro de algunos operados, que de otro modo no podría explicarse por el tamaño comprobado (embolotomía) o supuesto del trombo, y menos por la inherente claudicación territorial. La génesis del proceso parece confirmarse en la paralela evolución nicotemeral de la disminución de las catalasas y del au-

Podemos distinguir en la mediación del S. R. E. una marcha trifásica, en la que las dos primeras fases: a) reacciones proteolíticas inducidas por el "stress", y b) acción lítica de los enzimas sobre el colágeno, están influidas por la tercera, es decir, por la adaptación hormonal^{108, 109 y 110}. En otros términos: las reacciones tisulares a los estímulos anafilácticos^{87 y 88}, transcurren como un conjunto de fases fenoménicamente capacitadas, para liberar sustancias "H" al final de la colisión entre la "proenzima tisular" y su antagónica "enzima proteolítica" o "kinasa". Parecida versión de este desarrollo la tenemos en la conocida correspondencia: anticuerpo-radical histaminoide-antígeno^{111 y 112}. En estado de latencia, el anticuerpo celular aparece ligado al radical histaminoide, neutralizado en su otra fase con el antígeno. Pero dicho esquema puede ser alterado por el "stress", al producirse en virtud del aumento del peróxido de hidrógeno, o del hipercorticismismo del operado, o de interferencias farmacológicas, etc., la fijación del antígeno al anticuerpo, en cuyo instante quedará libre el radical histaminoide.

En nuestro caso, y en forma equivalente, puede producirse la activación de las enzimas proteolíticas, suceso de mayor trascendencia si pensamos que son capaces de favorecer por efecto hialuronidásico la desintegración de las mucoproteínas, y por lo tanto, de aumentar la permeabilidad de los capilares, contigiblemente a cargo de la propia histamina. Este proceso, que encuentra condensada su semblanza, a pequeña escala, en el fenómeno de la "triple res-

puesta de la piel", fundamenta, una tan sólo, de las posibles formas de reacción anafiláctica o anafilatoide de algunos operados.

He aquí que en evitación de esas manifestaciones alérgicas —nunca estamos seguros cuál puede ser el antígeno desencadenante—, despunta una justificación más de los métodos de "anestesia neurovegetativa". Efectivamente, LABORIT y HUGUENARD utilizan en la "anestesia potenciada" —que nada tiene que ver con la hibernación artificial—, los antihistamínicos de síntesis, capacitados para apresar por alguno de sus radicales el cuerpo histamínico, neutralizándolo, con el primordial objeto de ahorrar al síndrome postagresivo la sobrecarga de las reacciones anafiláticas, a veces muy difícilmente deslindables de signos y síntomas ajenos a ellas por entero. Tales fenómenos, como ha demostrado SELYE, tienen una base de predisposición constitucional y endocrina, dependiendo su desenvolvimiento de las hormonas del tipo de la desoxi-corticosterona y extractos frescos antehipofisarios, y si inhibición de la hormona corticotropa y esteroides suprarrenales.

e) *Intervención del S. R. E. y del colágeno en la aparición de formas especiales del síndrome general de adaptación.*—Entrando de lleno en el punto de vista de SELYE, y supeditándose las variaciones del *substrato a la disendocrinia postoperatoria*, después de una terapéutica quirúrgica determinada, el S. R. E., y más concretamente el colágeno, pueden tomar parte activa en el desarrollo de formas especiales del síndrome general de adaptación, abriéndose paso unas veces a reacciones del tipo de la artritis reumatoide, otras del tipo hiper o hipotiroideo, otras de tipo cashinoide, o diabético, o adisoniano, y otras, como sobre todo es dable observar en sujetos que por el motivo que fuere han tenido que soportar varias intervenciones del tipo del hipopituitarismo (progerie, magrosis, Simmonds, etc.). En otros casos las reacciones se limitan a las específicas de los "cambios locales"; es decir, a la aparición de cicatrices hipertróficas o queloideas, revelándose en forma tan patente y clara la participación del conectivo y de su asignación vascular, que en ciertos pacientes se puede observar cómo la cicatriz de una primera operación vuelve a tomar un carácter hipertrófico y congestivo en las semanas siguientes a un segundo "stress" quirúrgico, hasta que en el decurso del tiempo una y otra señales adquieren el aspecto definitivo de toda lesión cicatricial, a medida que vase apaciguando la "marejada" hormonal, producida por el impacto anestesia-intervención.

Hasta aquí encontramos las reacciones precoces o tardías al acto quirúrgico, que podríamos considerar en paralelo con algunas del síndrome general de adaptación; pero también es posible hallar otras inespecíficas, dependientes o inherentes a complicaciones de la finalidad misma operatoria, de igual modo matizadas por la singular respuesta del S. R. E. o del colágeno propiamente dicho. Pero no es éste el momento de analizar la cuestión.

COORDINACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS PRINCIPIOS INMEDIATOS Y DEL FUNCIONAMIENTO DE LOS SISTEMAS RETÍCULO ENDOTELIAL Y EJE DIENCÉFALO HIPOFISARIO SUPRARRENAL.

Según se deduce de todo lo que hemos venido exponiendo, el "impacto anestesia-intervención", en el síndrome postagresivo, tiene la potestad de aflorar

a la luz de la clínica una serie de hechos acreditativos del interfuncionalismo existente entre el hígado, el sistema retículo endotelial, el eje diencéfalo-hipofisario-suprarrenal y el metabolismo de los principios inmediatos. A continuación, y en obsequio a su interés, revisaremos con algún detalle los factores hormonales reguladores de la relación.

A) *Coordinación a través de los glucocorticoides: inhibición de la proteinogénesis.*—Tras el impacto anestesia-intervención, el ajuste de los mecanismos defensivos interpretados por el "metabolismo de las proteínas-funciones del hígado-y del S. R. E.- y E. DI. H. S.", se pone de manifiesto por intermedio de las hormonas 11-oxisteroides.

El balance negativo del nitrógeno en el postoperatorio, independientemente de las causas en otro punto aducidas, según unos autores se debe a la desintegración acelerada de las proteínas y, según otros, a la inhibición de los aminoácidos. Las experiencias realizadas siguiendo el método de SPRINSON y RITTEMBERG¹¹⁴ sugieren que los esteroides suprarrenales, con oxígeno sustituido en el carbono 11, inhiben la proteinogénesis, aun cuando paradójicamente parezca aumentada su síntesis intrahepática, a deducir del incremento del N en el hígado de los animales tratados con el compuesto F de KENDALL; claro que esto pudiera obedecer al almacenamiento del nitrógeno procedente de las moléculas proteicas desintegradas en el curso de la neoglucogénesis. Tal punto de vista parece confirmarse en la opinión de CANNON¹¹⁵, pues para este autor los esteroides son hiperincretados en las situaciones de "choque", con el móvil de labilizar el metabolismo de los principios cuaternarios, a fin de que la degradación de sus moléculas proporcione al organismo los materiales más adecuados y necesarios para la recuperación o mejor conservación de la homeostasis.

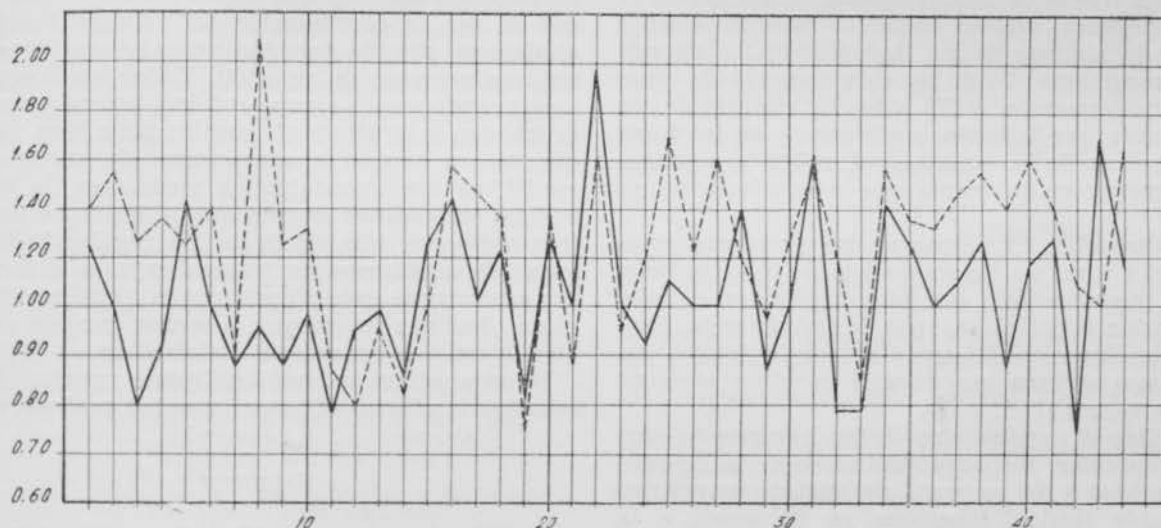
B) *Coordinación a través de los glucocorticoides: neoglucogénesis.*—La neoglucogénesis se lleva a cabo bajo la influencia de la concentración plasmática de los 17-hidroxi-corticosteroides, a su vez controlada por la hiperincreción de la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis¹¹⁶ y bajo el denominador común de la utilización de los esteroides elaborados en el hígado¹¹⁷, gracias a la síntesis de la colesiterina, cuya integración es verosímil tenga lugar, de un lado, a favor de los fenoles liberados en la demolición de los aminoácidos, y de otro, merced a la cooperación del ácido acético y del ácido pantoténico¹¹⁸. Parece razonable que las cosas ocurran de esta forma si tenemos en cuenta que, en los sujetos sometidos a "stress", el contenido de colesiterina en las cápsulas suprarrenales sobrepasa bastante el 5 por 100 de su peso normal, y que, por el contrario, como han demostrado HARRIS, DEMOLLE y FABRE¹¹⁹, el déficit de ácido pantoténico en la dieta hace disminuir la colesiterina en las citadas glándulas. En igual sentido, QUINTILLIANI y ANGÉLICO¹²⁰ demuestran cómo la carencia de este ácido produce alteraciones citológicas y muy baja concentración de corticoides glucoactivos en el parénquima suprarrenal. Efectivamente, por el control del carbono radiactivo se han confirmado las relaciones mantenidas entre el metabolismo de los aminoácidos y el de los hidratos de carbono, a través de la vitamina hidrosoluble ácido pantoténico¹²¹. Esta su importancia de engarce metabólico podría explicar el beneficioso efecto de su administración parenteral en la paresia intestinal o íleo paralítico de los

postoperados¹²², que desempeñaría bajo una supuesta activación del metabolismo glicídico y proteínico, a su vez estimulante de la conducción nerviosa vaginal. Otro tanto ha conseguido KREMER¹²³ utilizando "porfidyna", quizá por hiperkaliemia reactiva¹²⁴, resultancia que viene a confirmar el criterio respecto al papel del potasio como metabolito de engarce, que nosotros apoyamos en el "círculo energético" anteriormente descrito.

En el postoperatorio se advierte la neoglucogénesis, aun no empleando suero glucosado y contando con la dieta absoluta del sujeto, gracias a la determinación de la glicemia, por lo general aumentada entre 0,40 cgr. y 1 gr. por 1.000. Yo la encuentro elevada con respecto al preoperatorio en el 72,72 por 100 de los casos estudiados (véase grá-

prueba, al sugerirse, para el tratamiento de ciertos pacientes ascíticos¹²⁰, la práctica de la suprarrenalectomía total, habiéndose obtenido en los primeros resultados alentadores una confirmación de la supuesta destrucción en el hígado de varias hormonas y de su poder regulador en el recambio mineral.

A mayor abundamiento, la decisiva intervención del hígado en el metabolismo mineral se confirma en el análisis protocolario de autopsias practicadas (postcolecistectomías), en casos que han dado en llamarse de "muerte hepática postoperatoria". El estudio necrópsico de estos operados demuestra una profunda desorganización de la hepatona, asimilable a la de la "inflamación serosa". Este hecho es muy significativo si tenemos en cuenta que, en ella, encuentran EPPINGUER y colaboradores una disminu-



Gráfica VI.—Estudio gráfico comparativo del comportamiento de la glicemia en el tiempo preoperatorio (línea llena) y en el tiempo postoperatorio (línea de trazos). Ordenada: Glucosa en sangre, gramos por mil. Abscisa: Casos estudiados.

fica VI). La explicación radica, naturalmente, en la acción de las hormonas glicogénicas, según TINTERA y GOLDMAN¹²⁸ inyectadas en dosis equivalentes a 50 y 100 mgr. de cortisona, incluso, opinan ellos, en casos de "cirugía menor".

C) *Coordinación a través de los esteroides por su acción sobre el S. R. E.*—De otro lado, las correlaciones del "equipo funcional" hígado-S. R. E.-E. DI. H. S.-metabolismo proteico, aparecen ligadas en el síndrome postagresivo por los esteroides suprarrenales, eficaces a la inhibición sérica de la hialuronidasa¹²⁶ y de los fibroblastos, eosinófilos y linfocitos. Por añadidura, y para subrayar la trascendencia del interfuncionalismo aludido, no debemos menospreciar la posible movilización del ácido ribonucleico presente en las células de Kupfer, teniendo en cuenta su intervención en la proteinogénesis³⁵.

Desde un punto de vista patomorfológico, la coligación funcional se ratifica en la degeneración amiloídica del S. R. E. de órganos importantes, hallada en las enfermedades del colágeno¹²⁷.

D) *Coordinación a través de los esteroides por su acción sobre el hígado.*—El papel del hígado en este enlace funcional, entre otros hechos se demuestra a partir de una interpretación nosológica, en la normalización del cociente A/G de algunos enfermos hepáticos, al ser tratados con hormonas suprarrenales¹²⁸. Por otra parte, la relación del hígado con las cápsulas suprarrenales ha sido sometida a dura

ción del potencial eléctrico entre la sangre y los tejidos, según STROEBE¹³⁰, implicativa de una notable pérdida de las energías puestas al servicio del recambio mineral, y por lo tanto, inductora de la transmineralización del sodio y del potasio, y subsecuentemente de las alteraciones del metabolismo de los glicídicos y del agua.

E) *Coordinación "fermentativa".*—Nos referimos a las correlaciones funcionales del "E. DI. H. S.-S. R. E.-hígado-metabolismo general" con la síntesis de los cromoproteidos, flavoprotidos, catalasas, etcétera, entre cuyos tan dispares elementos debemos admitir la existencia de un nexo pluripotencial, aún no bien conocido, excepto quizá en cuanto se refiere a su directa proporcionalidad con el ajuste aglutinante del metabolismo proteico, tan comprometido en el postoperatorio de curso tormentoso.

En verdad, ya desde BLUMENTHAL¹³¹, ROSENTHAL¹³², GREENSTEIN¹³³ y otros, se había observado la coincidencia del catabolismo de los protidos, en determinadas "enfermedades disenzimáticas", con un descenso de las heminas en general¹³⁴ (hemoglobina, citocromo C, catalasas, etc.). Y juzgamos atrayente comentar esta concordancia factorial, si relacionadamente con la enfermedad postoperatoria tomamos en consideración, de un lado, la simultaneidad del balance negativo del nitrógeno, de varios síntomas como la anemia, disminución de las catalasas, frecuentes accidentes tromboembólicos, etc., y de otro, advertimos el parentesco estructural de estos fer-

mentos (núcleo porfirínico y una proteína en las catalasas y globina y "hem" en la hemoglobina), su mismo origen mitocondrial y la común alternancia de sus desviaciones con las del metabolismo proteico, porque si ahora paramos la atención en el papel del ácido ribonucleico en la síntesis de los proteidos ferroporfirínicos y enzimas flavonoides, y en la íntima conexión de este eslabón de la cadena del recambio interno con la neoformación de los prótidos y metabolismo de los glúcidos, a través del ácido pantoténico, y en la validez de estos cuerpos en la génesis de los esteroides —sin pretender hallar en la comparación otro significado particular—, necesariamente habremos de caer en la cuenta de la importancia que alcanzan en el postoperatorio los *agentes tóxicos, anoxemiantes, etc.*, causales de la *hipoproteinemia*, puesto que ellos, por un bloqueo selectivo a través de una profunda inhibición de la síntesis proteica, podrán impactar delectéramente 1) sobre la síntesis de los flavonoides; 2) síntesis de la hemoglobina; 3) de las catalasas; 4) de otros enzimas y fermentos, y 5) sobre la síntesis de los esteroides, y, por lo tanto, a ultranza y en las fases irreversibles de la enfermedad, sobre el metabolismo general, en la forma que a continuación se expresa:

1) Sobre el metabolismo de las proteínas, interrumpido a nivel de los oxiácidos, de los fenoles y del NH_2 incombustible, que al coincidir con el fallo de la función hepática, incapaz de formar urea, dará lugar a la elevación del amoníaco en la sangre, según algunos autores, responsable en otros procesos del coma terminal ¹³⁵.

2) Sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y muscular, responsabilizándose de la hipoglucemia preletal y del aumento del fósforo inorgánico y del ácido láctico, incapaces ya de servir a la resíntesis del trifosfato de adenosina.

3) Sobre el metabolismo de las grasas, detenido en la fase de cetosis por insuficiencia de la neoglucogénesis, aumentando los ácidos beta-hidroxibutírico y acetoacético, pues, como bien sabemos, los lípidos únicamente se metabolizan de manera adecuada en el fuego de los hidratos de carbono.

4) Sobre el aumento de los hidrometabolitos, y concretamente del H_2O_2 a expensas del déficit en la síntesis de los transportadores de hidrógeno, perhidrogenasas, flavonoides, catalasas, etc.

5) Sobre la coagulación de la sangre, por activación del tripsinógeno del suero y a consecuencia del aumento de los hidrometabolitos, facilitándose las complicaciones tromboembólicas, de pésimo augurio la inmensa mayoría de las veces; y

6) "Finis corona opus", sobre la activación de los fenómenos anafilácticos y de proteólisis, última fase de un desarrollo catastrófico culminante en la desviación descompensada del pH de la sangre del lado ácido, incompatible con la vida.

APÉNDICE.

a) *Coordinación funcional con el páncreas.*—Por la frecuencia del empleo de sueros glucosados en el postoperatorio, no debemos soslayar el comentario respecto a las relaciones entre el metabolismo de los glúcidos y la secreción interna del páncreas y de la médula suprarrenal.

La inyección de suero glucosado, en determinados pacientes, puede despertar una crisis de hipoglucemia ^{136, 137 y 138}, que tiene su explicación en el hecho de que la glucosa, para metabolizarse, necesita

de la fosforilación, lo que no puede hacer si no es con el concurso, primero, de la insulina, y después, de la adrenalina. La crisis de hipoglucemia puede aparecer de este modo, puesto que la insulina produce una rápida respuesta de hiperincreción adrenal, con depleción de los depósitos de glucógeno. Secundariamente se produce un aumento de los corticoides, que por neoglucogénesis, tienden a la restauración de los niveles de glucógeno a expensas de las proteínas ¹³⁹. Este mismo resultado puede promoverse por la inyección de glucosa, cuando la respuesta pancreática o adrenal resulta excesiva. Actualmente, para obviar este inconveniente se utilizan las soluciones de fructosa, más sencillamente metabolizables, pues no requieren la previa fosforilación.

b) *Coordinación funcional a través del sistema nervioso periférico.*—Por último, como no podía menos de ser, la coordinación del "equipo funcional" aludido se efectúa también en colaboración con el sistema nervioso de relación. Todos los traumatismos, cuando son de alguna entidad, hemos visto cómo propenden a la hipoproteinemia; pues bien, ésta es aún mayor, según observaciones de varios autores ¹⁴⁰, en los traumatismos medulares, lo que se explica teniendo en cuenta que la lesión de los centros nerviosos deja sin la debida regulación trófica, según la metamera correspondiente, a determinadas estructuras que, privadas de la coordinación nerviosa, declinan en mayor o menor medida en sus finos e íntimos procederes metabólicos.

En el próximo artículo tendremos oportunidad de estudiar la clínica de la enfermedad postoperatoria.

RESUMEN.

a) En el sexto punto de las consideraciones patogénicas de la enfermedad postoperatoria se estudia el comportamiento metabólico de las proteínas.

b) En las condiciones del sujeto que ha recibido el "impacto anestesia-intervención", el cambio de materia proteica y de energía entre el organismo y el medio exterior se caracteriza por un manifiesto predominio catabólico.

c) Esta situación, traducida por un balance negativo de nitrógeno, glosa el gasto excepcional de moléculas proteicas de los músculos, de la hemoglobina, del plasma y del hígado y S. R. E.

d) El signamiento ordenativo del fenómeno corresponde a la sumación de varios factores, de entre los cuales debe destacarse el hipercorticismismo post-agresivo, precisado en los esteroides con oxígeno sustituido en el carbono "once".

e) La hiperincreción de este grupo de esteroides tiene por misión labilizar el metabolismo de los principios cuaternarios, promovidos sus integrantes moleculares a la neoglucogénesis y a otras teleológicas necesidades no bien precisadas del "medio interno".

f) La inestabilidad del "medio interno" preceptúa las vicisitudes de un *círculo energético*, eslabonado por los iones de metal potasio e inclusivo del metabolismo de las proteínas, de los glúcidos en colaboración con el ácido pantoténico, de los cromoproteidos y flavonoides y de la síntesis de la colestestina.

g) De la rotura del aludido *círculo energético* se hacen derivar las alteraciones de la permeabilidad de los capilares, del equilibrio electrolítico, del metabolismo de los glúcidos y de ciertos enzimas, y la sobrecarga funcional del hígado.

h) Finalmente, y sobre esta base, se hacen las

pertinentes consideraciones nosogénicas, respecto a las reacciones de proteólisis específicas del "círculo lesivo celular", de los fenómenos anafilácticos y de la relativa frecuencia de las complicaciones tromboembólicas de la enfermedad postoperatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. CHITTENDEN, R. H.—Physiological economy in nutrition. Stokes, Nueva York, 1907.
2. BEARD, H. H.—Am. J. Physiol., 82, 577, 1927.
3. SCHÖNHIMER, R.—The Dynamic State of Body Constituents. Harward, Univer. Press., Cambridge, Mass., 1942.
4. SCHÖNHIMER, RATNER, RITTEMBERG y HEIDELBERG.—J. Biol. Chem., 144, 545, 1952.
5. LATHAM, BAKER y BRADLEY.—Amer. J. Med., 18, 2, 1955.
6. MAGNUS LEVY (JIMÉNEZ DÍAZ, loc. cit., Lec. Pat. Méd., 111, 225, 1946).
7. SNAPPER.—J. Am. Med. Ass., 133, 157, 1947.
8. LEWIS, L., y PAGE, I.—Amer. J. Med., 17, 5, 1954.
9. OSSERMAN y LAWLER.—Amer. J. Med., 18, 3, 1955.
10. LAYANI y cols.—Presse Méd., 63, 3, 12-1, 1955.
11. BERGMAN, M.—J. Mt. Sinai Hosp., 6, 171, 1939.
12. WRÓBLEWSKI y DUE.—J. Am. Med. Ass., 160, 13, 1956.
13. DE RITIS, CLOTORTI y GIUSTI.—Minerva Med., 46, 1, 207, 1955.
14. DUE, WRÓBLEWSKI y KARMEN.—Science, 120, 497, 1954.
15. DUE y WRÓBLEWSKI.—Circulation, 11, 871, 1955.
16. EDITORIAL.—Gen. Pract. Clin., 6, 10, 1949.
17. BROWNE, J. S. L.; SCHENKER, V., y STEVENSON, J. A. F.—J. Clin. Invest., 23, 932, 1944.
18. PETERS, J. P.—Fed. Proc., 3, 197, 1944.
19. ELMAN, R.—La alimentación por vía parenteral en cirugía. Espasa-Calpe, Madrid, 1948.
20. LUSK, G.—Specific Dynamic Action of Various food Factors. J. Nutrition, 3, 519, 1930.
21. CATHCART, E. P.—Physiol. Rev., 5, 225, 1925.
22. EGGLETON, P.—Biol. Rev., 8, 46, 1933.
23. FISKE, C. H., y SUBBAROW, J.—Bull. Chem., 81, 629, 1929.
24. KREBS, H. A., y cols.—Biochem. J., 30, 1, 380, 1936.
25. KUHN, W. J.—Amer. Pract., 6, 901, 1955.
26. GRAS, J., y SALAZAR, M.—Laboratorio, 13, 201, 1952.
27. STARLING, E. H.—J. Physiol., 19, 312, 1895-1896.
28. WEECH, A. A.; WOLLSTEIN, M.; GOETTSCH, E.—J. Clin. Invest., 16, 719, 1937.
29. KORNBERG, DAPT, SEBRELL, KEYS, TAYLOR y MIKELSEN.—Science, 103, 669, 1946 y 2, 682, 646, 1946.
30. HINRICHS, K., y MARGHEAF, W.—Bruns. Beitr., 184, 315, 1952.
31. HALDANE (WRIGTH, S.).—Fisiol. Aplic., 596, 1944.
32. GOVIER, W. M.—J. Pharm. Exper. Ther., 77, 40, 1943.
33. SAYERS, G., y SAYERS, M., y LIANG y LONG.—Endocrinol., 37, 96, 1945.
34. SZENT-GYORGI, BISKIND y MARTIN.—Conferencia sobre Bioflavonoides y los capilares. Nueva York, 11-1955 (Edit. Internat. Rec. Med., 168, 292, 1955).
35. TORELL.—Act. Med. Sand. Supp., 250, 1954.
36. HUERGA y POPPER.—J. Lab. Clin. Med., 34, 877, 1949; idem, 35, 459, 1950.
37. HUERGA, POPPER, FRANKLIN y ROUTH.—J. Lab. Clin. Med., 35, 465, 1950.
38. STEIGMANN, POPPER, HERNÁNDEZ y SHULMAN.—Gastroenterology, 13, 9, 1949.
39. FIALA, S.—Biochem., 67, 318, 1948.
40. BRINGOLD, K.—Z. Krebsf., 57, 1952.
41. HEATH y TAYLOR.—J. Clin. Invest., 15, 411, 1936.
42. DAVIES.—Brith. Med. J., 4, 384, 45, 1945.
43. CALLOWAY, N. O., y MOWREY, F. H.—J. Am. Med. Ass., 152, 777, 1953.
44. JIMÉNEZ DÍAZ y cols.—Lec. Pat. Méd., VI-1948.
45. Mc MASTER, P. D.—J. Exper. Med., 34, 75, 1921.
46. MILLER.—J. Biol. Chem., 172, 113, 1948.
47. SEIFTER, HARKNESS y RUBIN.—J. Biol. Chem., 176, 1, 371, 1948.
48. SCHNEIDER.—J. Biol. Chem., 165, 585, 1946.
49. WILLIAMS y ELVEHJEM.—J. Biol. Chem., 181, 559, 1949.
50. GODSCHMIDT, S.; VARS, H. M., y RADVIN, I. S.—Clin. Invest., 18, 277, 1939.
51. KERR, W. J.; HURWITZ, S. H., y WHIPPLE, G. H.—Am. J. Physiol., 47, 379, 1919.
52. MESSINGER, W. J., y HAWKING, W. B.—Am. J. Med. Sci., 199, 216, 1940.
53. MILLER, L. L., y WHIPPLE, G. H.—Am. J. Med. Sci., 199, 204, 1940.
54. FORSTER, J.—Ztschr. J. Biol., 11, 496, 1875.
55. ADDIS, T.; PEO, L. J., y LEW, W. H.—J. Biol. Chem., 115, 117, 1936.
56. VENNART, G. P., y cols.—J. Exper. Med., 100, 2, 1955.
57. STEIN, J.—"Principios de la terapéutica celular según NEIHANS." Conferencia en el Instituto de Invest. Méd. del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ, abril 1957.
58. FELDBERG, W., y BROWN, G. L.—J. Physiol., 84, 12, 1935.
59. LEVINE, HEDDLESTON, PERSKI y SOSKIN.—Amer. J. Physiol., 141, 209, 1944.
60. SELYE, H.—The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Montreal, Canadá, 1950.
61. HUGUENARD, P.—Triángulo, 2, 217, 1956.
62. LI VOTI, P.—Pract. Med., 30, 32, 1955.
63. KHALIL, H. H.—Brith. Med. J., 4, 890, 1954.
64. BARKER, H. G.—Amer. J. Clin. Nutr., 3, 6, 1955.
65. ANDERSON, C. G., y ALTMANN, A.—Amer. J. Clin. Nutr., 3, 6, 1955.
66. SHAFFER, P. A., y COLEMAN, W.—Arch. Int. Med., 4, 538, 1909.
67. CUTBERTSON, D. P.—Lancet, 2, 433, 1942.
68. ELMAN, R.—Am. Surg., 112, 594, 1940.
69. BROWNE, J. S. L.; SCHENKER, V., y STEVENSON, J.—J. Clin. Invest., 23, 932, 1944.
70. COLLIER, F. A.; CROOK, C. E., e IOR, V.—J. Am. Med. Ass., 126, 1, 1944.
71. BRUNSCHWIG, A.; CLARKE, D. E., y CORBIN, N.—Ann. Surg., 115, 1, 091, 1942.
72. HIMSWORTH.—Proc. Roy. Soc. Med., 40, 27, 1946.
73. HIMSWORTH.—S. African. Med. J., 21, 6, 195, 198, 1947.
74. DUBRULLE.—Arch. Inter. Phar. Ther., 69, 467, 1943.
75. DEWAELE.—Arch. Inter. Phar. Ther., 69, 127, 1943.
76. FARR, L. S., y cols.—Proc. Soc. Exp. Biol. A. Med., 50, 256, 1942.
77. GOETTSCH, E.; LITTLE, J. D.; GRIM, W. M., y DUNBAR, P.—J. Biol. Chem., 144, 121, 1942; idem, 151, 149, 1943.
78. ANDERSON, C. G., y ALTMANN, A.—Lancet, 1, 203, 1951.
79. LAMY, M., y cols.—Presse Méd., 54, 60, 814, 1946; idem, 28-8, 621, 1946.
80. LAMY y cols.—Bull. Memor. Soc. Med. Hop., 62, 26, 1946; idem, 26, 435, 1946.
81. LAMY y LAMOTTE.—Presse Méd., 814, 12, 1946.
82. SELYE, H.—Amer. J. Physiol., 171, 381, 1952.
83. FINESTONE, A. J.; SCHUMAN, C. R.—Ann. Rev. Tub., 2, 630, 1951.
84. HYMAN, FRIEDMAN y FREEDLANDER.—Surg., Gyn. and Obst., 100, 5, 1955.
85. NICOL, T., y SNELL, R. S.—Nature, 4, 505, 1956.
86. SÁEZ CAUSILLAS, A.—Rev. Clin. Esp., 61, 376, 1956.
87. TENUTTI.—Chirurg., 504, 1949.
88. UNGAR, G., y cols.—J. Exper. Med., 100, 1, 1955.
89. SÁEZ CAUSILLAS, A.—Rev. Clin. Esp., 61, 383, 1956.
90. ROCHA SILVA.—Arch. Pat., 33, 387, 1942.
91. DRAGSTEDT y WELLS.—A. B. Northwestern Univ. Med. Sch., 18, 104, 1944.
92. LORAND, L.—Nature, 167, 992, 1951.
93. LORAND, L., y MIDDLEBROOK, W. R.—Bioch. Biophys. Acta., 9, 581, 1952.
94. LORAND, L.—Biochem. J., 52, 200, 1952.
95. DESNUELLE, P.—Adv. in Enzymol., 14, 261, 1953.
96. JACQUES, L. B., y BELL, H. J.—Biol. Abst., 1, 665, 1946.
97. DIANZANI, M. V.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 24, 1, 280, 1948.
98. JACOBSEN, K.—Acta Chem. Scand., 7, 430, 1953.
99. DOMONKOS y HUSKAK.—Acta Physiol. Acad. Sc. Hung., 4, 255, 1953.
100. VILLASANTE, JIMÉNEZ DÍAZ, DE LA BARREDA, MOLINA, NÚÑO.—Rev. Clin. Esp., 53, 230, 1954.
101. JIMÉNEZ DÍAZ, DE LA BARREDA, MOLINA y ALCALÁ.—Rev. Clin. Esp., 43, 373, 1951.
102. OLIVIO y MAGRINI.—Bull. Soc. Ital. Biol., 17, 626, 1942.
103. BEGG, DICKINSON y WHITE.—Can. J. Med. Sci., 31, 307, 1953.
104. LIBERMAN, D.—C. Rend. Acad. Sci., 223, 106, 1946.
105. PUIG, P.—"Los hidro-metabolitos". Argos, Barcelona, 1954.
106. LENGGENHAGER, K.—Schweiz. Med. Wschr., 80, 297, 1950.
107. TENG y HEYER.—Amer. Heart J., 49, 9, 1955.
108. KEILIN, D., y HERTREE, E. F.—Proc. Roy. Soc., 124, 397, 1938.
109. LASSER, H.—Proc. Roy. Soc., 140, 230, 1952.
110. ADAMS, D. H.—Biochem. J., 50, 486, 1952.
111. SCHWARTZ.—Nueva York, State, J. Med., 56, 570, 1956.
112. SCHWARTZ.—Nueva York, State, J. Med., 103, 115, 1956.
113. LEWIS, T.—Clin. Sci., 1, 39, 1933.
114. CHOW, B.—Symp. on Protein. Metab., Toronto, 1953.
115. CANNON, P. R.; FRAZIER, L. E., y HUGUES, R. H.—A. M. A. Arch. Path., 61, 271, 1956.
116. HOUSAY, B. A., y BIASOTTI, A.—Endocrinology, 15, 511, 1934.
117. BAYLISS, R. I. S.—Brit. Med. J., 4, 912, 26, 1955.
118. FORBES, J. C.—Amer. Pract., 6, 907, 1955.
119. HARRIS, DEMOLLE y FARRE.—Edit. Gen. Pract. Clin., 6, 10, 1, 1955.
120. ANGÉLICO y QUINTILLIANI.—Edit. Gen. Pract. Clin., 6, 10, 1, 1955.
121. EDITORIAL.—Gen. Pract. Clin., 6, 10, 1955.
122. ORECCHIA, C.—Minerva Med., 46, 1, 610, 1955.
123. KREMER, K.—Chirurg., 2, 62, 64, 1956.
124. HUNERFELD.—Klin. Wschr., 357, 1950.
125. TINTERA y GOLDMAN.—New York, J. Med., 56, 872, 1956.
126. HYMAN, FRIEDMAN y FREEDLANDER.—Surg., Gyn. and Obst., 100, 5, 1955.
127. REECE y REYNOLDS.—Amer. J. Med. Sci., 228, 5, 1954.
128. HERNÁNDEZ GULO.—Rev. Clin. Esp., 1, 1, 1956.
129. MARSON, F. G.—Lancet, 6, 843, 1954.
130. BERGMANN y STROEBE, F.—Trat. Med. Inter., 3, 2, 1943.
131. BLUMENTHAL, A.—Med. Klin., 1, 1909.
132. ROSENTHAL, E.—Deutsch. Med. Wschr., 38, 2, 270, 1912.
133. GREENSTEIN, J. P., y cols.—J. Natl. Cancer Inst., 3, 7, 1942.
134. PRADER y GORAT.—Oncologia, 1, 53, 1948.
135. BERGMAN y cols.—J. Clin. Invest., 34, 4, 1955.
136. MILLER.—J. Clin. Invest., 31, 115, 1952.
137. PEDEN, RILEY, BOND y ELMAN.—Metabolism., 4, 318, 1955.
138. WEICHELBAUM, MARGRAFT y ELMAN.—Metabolism., 2, 434, 1953.
139. FROESCH, R.—Schweiz. Med. Wschr., 85, 6, 1955.
140. FONTAINE, MANDEL, DANY, MULLER, STOLL y HOLDERBACH.—Lyon Chirurg., 49, 395, 1954.