

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 21829.

Editorial Científico-Médica.

TOMO XXIII

31 DE DICIEMBRE DE 1946

NUM. 6

REVISIONES DE CONJUNTO

LA INSUFICIENCIA AGUDA SUPRARRENAL EN EL CURSO DE LAS INFECCIONES (*)

M. DÍAZ-RUBIO

Clinica Médica de la Facultad de Medicina de Cádiz.
Catedrático: Dr. M. DÍAZ-RUBIO.

Si se prescinde de la clínica, por lo general bien lograda, de las enfermedades infecciosas agudas, todo nuestro anhelo de conocimientos ha girado en torno de su epidemiología, de la patogénesis y del hallazgo del agente causal. Tales derroteros, fructíferos en extremo y de capital importancia, enriquecidos por nuestras adquisiciones en el terreno de la inmunidad y de la alergia, más las aportaciones anatómicas, han edificado el más sólido pedestal de esta rama de la Medicina Interna, sin duda alguna la más compleja e interesante, por abarcar a toda ella.

Sin embargo, ello no basta. Las alteraciones que la violenta agresión infecciosa supone, modifican en forma tal las condiciones de trabajo del organismo todo, que en la situación fisiopatológica creada radica, sin duda alguna, el porvenir del enfermo. Absorbidos por el criterio localista, dado el tropismo preferente hacia determinadas estructuras por parte de cada agente y de su modo de actuar, e influídos por las secuelas que el internista ve tras la infección aguda determinante ya yugulada, no se ha prestado la atención merecida a las variaciones que en el rendimiento funcional del organismo total se imprimen durante el acmé de aquella. Y, sin

embargo, su importancia es suma, aunque sea mucho lo que se desconoce de ello. La inundación que el organismo sufre por el germen y sus productos, la formación por éste de sustancias tóxicas de acción directa o sensibilizante, la liberación de metabolitos bacterianos y de productos de destrucción celular o tisular merced a la acción de aquéllos sobre las estructuras orgánicas, con la acción local y general de los mismos, no sólo inhiben a todo aquél, sino que modifican sus condiciones de trabajo, aun al margen de la agresión directa. En efecto, si ello para determinados órganos puede suponer la parálisis funcional por sí o a través de la lesión orgánica, y para otros el estímulo directo o reaccional como consecuencia de las condiciones creadas a distancia, el corolario será el cambio en el modo de trabajo, el cual dependerá muy mucho de las condiciones previas del mismo. En ello es a todas luces evidente que el sistema endocrino ha de participar, y en forma saliente, no ya sólo como substrato afectado y por su relación íntima con el sistema fermentativo, sino ante todo en cuanto que por su categoría y función constituye el rector humorar de la coordinación, la cual es tanto más que preciso que esté asegurada en el momento en que se vive la agresión. Su apagamiento global bien sabemos lo nefasto que es para el pronóstico y evolución de las infecciones agudas, como nos lo denuncia la caquexia hipofisaria. No obstante, adelantémoslo ya, es preciso insistir a este respecto en la independencia de dicho sistema respecto al mecanismo inmunitario, ya que éste se encuentra perfectamente asegurado sin el concurso de aquél. Es cierto que una alteración endocrina previa puede modificar la situación de inmunidad, como nos lo demuestra la extirpación del tiroides, pero no por ello, repitámoslo, fracasa la for-

(*) Conferencia dada en el Hospital Municipal de Infecciosas, de Barcelona, el 1 de junio de 1946.

mación de las distintas sustancias humorales que participan en aquélla. Otro tanto puede decirse respecto a la defensa celular, y aun de la misma resistencia local, ya que si bien la acción hormonal participa en la misma, no constituye ni mucho menos la base de ella.

Pero, como antes decíamos, en las enfermedades infecciosas, sobre todo en las agudas, no lo es todo en modo alguno el problema de la resolución del conflicto creado por la agresión, y que la producción de sustancias defensivas yugulará. Interin esto sucede, las modificaciones creadas en las condiciones de trabajo del organismo, constantemente cambiantes según el momento, o modificables según ulteriores lesiones, exigen para ser resueltas una serie de procesos de respuesta y de adaptación sobre la base de una correlación vegetativa equilibrada y correcta. Precisamente de su cumplimiento o no, y mucho más que de las condiciones antedichas, será la resultante la curación, el exitus o la reliquia perecedera.

La alta significación fisiológica de las suprarrenales, ante todo de la corteza, su importancia vital, el pronóstico gravísimo de las infecciones agudas en el Addison y lo que conocemos del sucedido fisiopatológico al menos en determinadas de entre éstas, da un realce especial al estudio de la función suprarrenal en estos procesos, y más a la luz de los nuevos conocimientos sobre la función de esta glándula.

* * *

No es en modo alguno moderna la idea de un fracaso suprarrenal en el curso de las infecciones agudas. No obstante ello y la vasta experiencia de la significación de las infecciones crónicas para la aparición de síndromes típicamente addisonianos, tal idea no ha sido, al menos por parte de muchos, asimilada en absoluto. Y así autores, como COSGRIFF, dudan actualmente del carácter suprarrenal de síndromes como el de Waterhouse-Friderichs en (W. F.), cuadro en el cual parece firme la existencia de un intenso fracaso adrenal. El problema no deja, pues, de ser un asunto discutido, que merece meditación amplia y detenida, ya que de concluir en una u otra dirección se derivan consecuencias prácticas y del más alto valor conceptual. Discutiremos, pues, qué bases y qué argumentos tenemos para adoptar una u otra postura.

El estudio anatómico de las suprarrenales en las infecciones agudas nos revela la enorme frecuencia del hallazgo de alteraciones, si bien la naturaleza del proceso infeccioso preside las más de las veces su intensidad y modalidad. Tales alteraciones es indudable por de pronto que afectan con predilección a la corteza, aunque en ocasiones se extiendan a la totalidad de la glándula. Su carácter puede ser muy distinto: desde genuinos fenómenos inflamatorios, verdaderas suprarrenalitis, menos frecuentes no

obstante que en ciertas enfermedades de curso crónico, cual la lúes y la tuberculosis, hasta alteraciones francamente atróficas, se ofrecen modalidades diversas. No obstante, dos tipos de alteración son con mucho los más frecuentes: uno, la existencia de alteraciones celulares, principalmente de la corteza, en la que se aprecia desaparición de los lipoides y fenómenos de degeneración celular, modificaciones las cuales nos hablan junto a su naturaleza tóxica, de un trastorno profundo en el trabajo de la glándula. El otro, la aparición de fenómenos de edema y ante todo de hemorragia, la cual puede abarcar a veces a la totalidad prácticamente de la glándula, cual sucede en la mal llamada apoplejía suprarrenal del infante, siendo en otros casos de intensidad menor y de distribución distinta. Sin embargo, es evidente el que, con ser sumamente llamativas tales hemorragias suprarrenales e indiscutible su posible aparición en el curso de las infecciones agudas graves, su frecuencia no es alta, como lo denuncia la amplia estadística de DIETRICH y SIEGMUND sobre 1.000 casos de hemorragia suprarrenal de etiología diferente. El mecanismo de producción de tales hemorragias en los procesos infecciosos agudos sería, según tales autores, diverso: consecutivo a veces a fenómenos de trombosis, sería la causa en otras ocasiones la simple alteración toxoinfecciosa. En el primer caso, sería dado observar ya la trombosis de la vena central, generalmente de tipo progresivo y acompañada de pronunciada infección bacteriana, o ya la de los capilares de la capa interna de la corteza y sustancia medular, generalmente de tipo bilateral y de curso clínico violento, o bien procesos embólicos bacterianos en los capilares de la corteza y mucho más raramente en las grandes arterias. La trascendencia asimismo de las hemorragias que para dichos autores reconocen como causa una alteración toxoinfecciosa, es diversa, como se comprende si se considera el que las mismas tanto pueden localizarse en los intersticios, sin destruir el tejido, aunque sean de volúmenes distintos, como pueden llevar consigo destrucciones intensas y aun constituir un saco de sangre que sustituye a la totalidad de la glándula.

Tales alteraciones masivas no puede en modo alguno negarse, y más dada su bilateralidad, el que han de llevar consigo un trastorno intenso de la función, cuya significación se alcanza, y más dada su preferencia por la corteza; ello derivará en trastornos con traducción clínica de gran alcance y de similaridad absoluta a los que en el terreno de la endocrinología conocemos como asuprarrenalismos agudos por hemorragias de otra índole, y cuya significación clínica será posteriormente discutida. Mas como quedó dicho, y la estadística de DIETRICH y SIEGMUND lo demuestra, tales hemorragias no son en modo alguno hecho de gran frecuencia, ya que tales autores, si bien es verdad que las hallan en aproximadamente el 10 por 100 de

casos de sepsis estafilocócica llegados a la sección, sólo las observaron en alrededor del 4,5 por 100 en la sepsis estreptocócica y en poco más de un 1 por 100 en la neumonía. Se plantea, pues, al enjuiciamiento la significación que alteraciones de índole diferente, cual el edema, la atrofia, la inflamación y ante todo la tan frecuente observación de los fenómenos degenerativos celulares y la desaparición de los lipoides corticales podría suponer. Aun cuando no lleven necesariamente implícito un acusado fracaso funcional los tres primeros tipos de alteración indicados, es obvio el afirmar la repercusión que tendrán sobre el rendimiento del órgano. Nuestro conocimiento de la patología glandular y de los distintos órganos en general, bien nos dice de cómo tales tipos de trastorno anatómico implican un rendimiento bajo, lo que, aparte de poder imprimir rasgos clínicos de tal órgano, supone una incapacidad de reacción adecuada ante unas exigencias determinadas.

Más dudosa quedaría la interpretación del último de los indicados trastornos, o sea, la desaparición de los lipoides corticales. En el proceso descrito por SEYLE con el nombre de "reacción de alarma", producido en el animal tras estímulos anormales e intensos de índole diversa, se observa en las primeras horas, y aparte de otras alteraciones, desaparición de los lipoides corticales y de la sustancia cromófila, para posteriormente reaparecer aquéllos a la par que las células cromófilas son distendidas por vacuolas. Coinciendo con ello, y entre otras modificaciones, es de interés la presentación de una hipoglicemia junto a hipocloremia, las cuales desaparecen al restituirse a lo normal la estructura histoquímica de la corteza. Si para INGLE no todas las alteraciones que se producen en la "reacción de alarma" en los distintos órganos, ante todo endocrinos, son consecuencia de la insuficiencia adrenal que se establece, ya que, según dicho autor, es dado observarlas a pesar de la administración de extracto cortical o de 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona, ello no deniega, y este mismo autor lo acepta, la existencia en la "reacción de alarma" de una insuficiencia cortical relativa. Esta última sería, en el concepto de SEYLE, el hecho fundamental, para quien el cuadro no sería sino un síndrome de adaptación. Pero interprete así o bien como INGLE acepta, como alteración tóxica producida por la acción determinante, dos hechos son evidentes, y son: el uno, la insuficiencia cortical existente coincidiendo con la desaparición de los lipoides de la corteza, quizá porque las exigencias son superiores a las posibilidades de subvenir a las exageradas demandas a ellas, o por lesión tóxica de las adrenales, y el otro, la transitoriedad y carácter reversible de tal fenómeno. El carácter de permanencia con que dicha alteración histoquímica se ofrece en el curso de las infecciones agudas y que se acompaña en los casos avan-

zados de degeneración de las células corticales, fenómeno el cual no se da en la denominada "reacción de alarma", y sí, en cambio, en otras situaciones clínicas al margen de la infección, en las que no cabe la menor duda de la existencia de un fracaso suprarrenal, hacen, pues, valer de forma al parecer firme la presencia de éste en el curso de aquéllas, contempladas las cosas desde este punto de vista.

Con ser, pues, de gran valor los hechos anatómicos señalados, deben, sin embargo, ser considerados con el criterio anatómico-funcional que el pensamiento sobre el trabajo de todo órgano debe de presidir, y más en el terreno endocrinológico. Quizá a este respecto las aparentemente mínimas alteraciones observadas en ciertos casos, ya al margen de la desestructuración bioquímica señalada, no nos dice en modo alguno el que el rendimiento funcional sea correcto. La endocrinología es sobre este punto bien demostrativa de la tan frecuente ausencia de paralelismo entre la situación anatómica y funcional; valga el ejemplo de la ausencia de sintomatología clínica en muchos casos de caseosis suprarrenal, aún intensa pero de localización preferente medular, frente al marcado colorido clínico de casos crónicos con alteraciones anatómicas más que discretas. Es, pues, y siendo sumamente importante el grado de alteración anatómica, hecho al abrigo de toda crítica la existencia de alteraciones funcionales, en ocasiones intensas, aun con anatomía aparentemente normal. Las exigencias acusadas que, como veremos más adelante, ponen a prueba en las infecciones agudas la función suprarrenal, bastan, pues, para desenmascarar insuficiencias, al menos relativas, aun al margen de la alteración anatómica, pero con su evidente traducción clínica y fisiopatológica no exenta de significación, ya que llevan implícita una correlación imperfecta. De ahí el que el alcance de las mismas sea el problema a discutir.

* * *

Muchos *hechos clínicos* sucedidos en las infecciones agudas ponen en evidencia la participación suprarrenal en el cuadro, y en ocasiones en forma llamativa. Su conocimiento no es en modo alguno moderno, ya que, dejando a un lado la primitiva descripción de MARCHAND en 1880, de un caso de hemorragias suprarrenales bilaterales y agudas en un infante, y la de VOELCKER, catorce años después, de un niño muerto con el cuadro de la insuficiencia suprarrenal aguda de curso fulminante, en el que en la sección existían hemorragias extensas en ambas glándulas, fué en 1898 cuando STILL pone en relación la importancia genética de determinadas infecciones para la aparición de cuadros suprarrenales agudos. Años después, una serie de observaciones de distintos autores en diversos países, concuerdan sobre la existencia de un síndrome de cierta frecuencia en la

práctica pediátrica, pero en modo alguno exclusivo de ella, caracterizado por su violencia, su aparición brusca sin pródromos y su curso fatal, en el plazo máximo de cuarenta y ocho horas, en el que en la sección se encuentra como lesión fundamental una extensa hemorragia bilateral de ambas suprarrenales, que llega a convertirlas en dos sacos de sangre, con anulación de su estructura histológica y destrucción de la misma. Tal síndrome, conocido con el nombre de MARCHAND-WATERHOUSE-FRIDERISCHEN, por la importante aportación de tales autores, posee rasgos clínicos llamativos. La elevación brusca de la temperatura hasta la hiperpirexia, el color pálido cianótico del enfermito, los gritos, el intenso estado de agitación e inquietud, los frecuentes espasmos, las contracciones tónico-clónicas, la situación de semiinconsciencia, los vómitos, las diarreas, los dolores abdominales, la respiración rápida y superficial, a veces del tipo de Cheyne-Stokes, y a menudo estertorosa, el pulso irregular e intensamente rápido, la debilidad de tonos cardíacos y las lesiones dérmicas, ya de aspecto petequial o de tipo del exantema morbiliiforme, con sufusiones hemorrágicas o no y de asiento en cara y tronco y muy típicamente en la palma de las manos, caracterizan sobradamente al síndrome. Con su evolución desaparecen finalmente los reflejos pupilares y los propios del músculo, la hipotonía vascular y muscular se acentúa, aparecen intensos fenómenos de shock y ya en situación de coma tiene lugar el exitus. Su etiología infecciosa, demostrada por primera vez en forma definitiva en 1906 por ANDREWES, en su caso de sepsis meningocócica, está completamente asegurada merced a multitud de trabajos y sin discusión hoy día. Y asimismo el que sin ser privativa de un germen determinado, como por alguien se ha pretendido, ya que, como LITHANDER señala en su perfecta revisión, puede encontrarse tal síndrome en conexión con las infecciones más variadas, cual la disentería, escarlatina, difteria, sarampión, gripe, tifoidea, etcétera, son, sin embargo, los gérmenes responsables más frecuentes el estafilococo, el estreptococo hemolítico, el neumococo tipo I y, ante todo, el meningococo tipo B y D (BAMATTER, SACKS, CAREY, KAMBER, etc.).

El que en el síndrome de W.-F. estamos delante de una insuficiencia aguda suprarrenal, o mejor de un asuprarrenalismo agudamente establecido, en virtud de una sepsis hiperaguda, es un hecho no dudado por nadie y al abrigo de toda crítica, como ya lo hace más que probable las lesiones hemorrágicas y destrutivas que en su totalidad ofrecen las glándulas adrenales. Las objeciones, aunque parciales, de ciertos autores, como COSGRIFF, no tienen validez si se consideran las condiciones de presentación del cuadro. Es cierto que tal síndrome es mucho más rico y esplendoroso que el ofrecido en virtud de hemorragias adrenales similares sucedidas por causas distintas no infecciosas,

cual, por ejemplo, el de la apoplejía suprarrenal abacteriana o seudo-neumonía del recién nacido y de ciertos asuprarrenalismos agudos que se ofrecen en el adulto, pero no hay que olvidar el que dentro de estos últimos el síndrome no es siempre el mismo y el que la etiología bacteriana tiene obligadamente que darle al síndrome de W.-F. unas peculiaridades inherentes a la sepsis hiperaguda. Sin género de duda alguna es evidente que dentro del síndrome de W.-F. es preciso separar tres órdenes de fenómenos que, aunque interdependientes, no siempre van estrictamente paralelos, pero que cada uno por su parte participa en el cuadro clínico. Uno, los síntomas dérmicos, correspondientes a una púrpura fulminante independiente en sí de la situación suprarrenal, aunque sólo hasta cierto punto, pero sí en íntimo nexo de unión con la sepsis hiperaguda. Otros, los fenómenos dependientes directamente del estado séptico violentísimo, al margen del estado adrenal, y, finalmente, los debidos al fracaso suprarrenal. Así escindidos los síntomas de tan complejo síndrome, estamos autorizados para hacer depender del asuprarrenalismo la hiperpirexia, la apatía, los cambios en el color de la piel, los disturbios gastrointestinales, como la anorexia, diarrea y vómitos, los trastornos respiratorios, la sintomatología nerviosa y el coma. Los síntomas correspondientes al shock, que GOLDZIEHER y GORDON separan, haciéndolos depender directamente de la pérdida de sangre, en virtud de la hemorragia adrenal, es evidente que, aunque sea éste un factor fundamental, contribuyen a su producción el fracaso de la regulación vasomotora y la alteración vascular originadas por la violencia de la infección y el fracaso suprarrenal mismo, y más dado el papel de estas glándulas en este último orden de fenómenos.

Un apoyo firme a la interpretación adrenal de los mencionados síntomas nos lo da la igualdad que resulta de su comparación con los ofrecidos, no ya sólo por el animal adrenalectomizado, sino con el enfermo en brote agudo de enfermedad de Addison y, ante todo, con los asuprarrenalismos agudos de otro origen observados en la clínica. Ello se extiende asimismo al terreno metabólico ofreciendo un comportamiento bioquímico similar. En efecto, y aunque tales datos en el síndrome de W.-F. son escasos, son, no obstante, suficientemente demostrativos. La dificultad de obtención de sangre en tal estado en virtud de su espesamiento, la hemoconcentración existente, la frecuencia de hallazgos de cifras altas de hematíes y, ante todo, de leucocitos, aunque en ocasiones éstos puedan ser normales, tiene ya gran interés. Para GLANZMANN, y también para MUHL, sería característico del síndrome de W.-F. el descenso de las plaquetas, así como para MAGNUSSON, la prolongación del tiempo de sangría, fenómenos que no dejarían de estar en relación con el mecanismo hemorrágico en sí. Pero del mayor interés es la conducta bioquímica; con excepción

ción de dos casos de BAMATTER, en los que observó hiperglicemia, los restantes autores que la estudiaron, como MAGNUSSON, BAUMANN, WAHLGREN, RUTISHAUSER, BABEY, etc., siempre encontraron hipoglicemia, en ocasiones sumamente acusada, con respuesta pobre o nula a la adrenalina. Asimismo, y aunque por excepción se hayan visto cifras normales de nitrógeno no proteico, la norma ha sido el hallazgo de cifras altas, pudiéndose considerar esto como sumamente característico. Finalmente, y aunque estos casos los datos respecto a la conducta de los electrolitos, ha sido señalado, ante todo por BAUMANN, un aumento del potasio hemático, hiperpotasemia, vista asimismo por HOLMES y COWAN en sus casos de síndrome de W.-F. en el adulto, hiposodemia (COSGRIFF, entre otros), y descenso de la cloremia, fundamentalmente por BAMATTER, RUTISHAUSER y BABEY, alteraciones, pues, todas concordantes en absoluto con el concepto asuprarrenal del síndrome.

Por último, la superposición clínica y metabólica entre el síndrome de W.-F. y el ofrecido por el animal sometido a inyección de toxinas microbianas al objeto de producirle lesiones suprarrenales similares, es absoluta, como lo han demostrado los trabajos de ROSENTHAL, SCHWENTKER y NOEL, SCHUMANN, DELAFIELD, LITHANDER, etc. Y ello, tanto más en cuanto que si en el animal esto se logra merced a la inyección de toxinas distintas, a condición de dosis y nivel elevado de ellas, las circunstancias que concurren en el síndrome de W.-F. de ausencia de gérmenes en las adrenales, con el carácter hemorrágico y necrótico de sus lesiones, sin fenómenos inflamatorios conjuntos, hace presumir y así se conceptúa actualmente, el que tal alteración de la clínica humana se debería no a la anidación microbiana, sino a la agresión por las exotoxinas y toxoplasminas de los gérmenes.

Vemos, pues, que en el síndrome de W.-F. pueden considerarse como hechos totalmente ciertos y al abrigo de toda crítica, primero: su indiscutible génesis infecciosa, apareciendo en aquellos casos de sepsis hiperaguda, de naturaleza diversa, pero fundamentalmente neumocócica y estreptocócica, y ante todo, y en primer lugar, meningocócica; incluso existen casos en los que el germe productor fué el Eberth y aun los mismos disentéricos. Segundo, la existencia en el mismo de una sintomatología amplia y compleja, de la cual si la responsabilidad en parte está determinada por una toxicosis capilar y de los órganos hemoformadores, a más de por la acción directa de la situación hipertóxica, el resto del cuadro, incluído el metabólico, con su curso gravísimo y fulminante, está determinado a través del asuprarrenalismo agudo que en él se establece. Trátase, pues, de una afición adrenal aguda, con su cuadro clínico y metabólico consiguiente, engendrada en virtud de una infección aguda y violenta.

Para el problema que se plantea ahora res-

pecto a la frecuencia, modalidad clínica y significación del asuprarrenalismo agudo y de la insuficiencia adrenal en el curso de las infecciones agudas, al margen del síndrome de W.-F., es del mayor interés la valoración del hecho harto insistido de considerar a éste como típico de las primeras edades de la vida. Es evidente que, dada la consideración pediátrica que al mismo se ha dado, ha sido descuidada su búsqueda y análisis en las infecciones del adulto, olvidando bien ciertamente el que el primer caso en el que fué valorada la responsabilidad del meningococo fué precisamente el de ANDREWES en un hombre de cincuenta y tres años. En efecto, si bien las más de las descripciones de dicho síndrome es tributo que debemos a la clínica pediátrica, no faltan, sin embargo, las publicaciones de casos en adultos, como las de WAHLGREN, CAREY, BICKEL, GRACE, HARRISON y DAVIE, HOLMES y COWAN, COSGRIFF, etc., siendo de señalar el que, según SACKS, los casos ofrecidos en adultos representan el 10 por 100 del número total de los publicados.

Se trata, pues, ahora de discutir qué argumentos clínicos poseemos para hablar de *asuprarrenalismos* o insuficiencias adrenales, al margen del síndrome de W.-F., en el curso de las infecciones agudas. Ya STILL, en 1898, refiere dos casos con síntomas clínicos de intensa insuficiencia suprarrenal aguda, pero sin el cuadro del síndrome de W.-F., en los que en la sección demostró lesiones intensas y recientes en ambas cápsulas, apareciendo ello en el curso en uno de una bronconeumonía y en el otro de una tuberculosis aguda. No obstante la atención prestada a estos y otros casos similares, ha sido prácticamente nula, a pesar de sucederse hasta hoy descripciones aisladas sobre el fracaso suprarrenal que en grado distinto puede ofrecerse en infecciones distintas. La postura frente a ello no es unánime, y ello a pesar de las eloquientes lesiones anatómicas antes señaladas. Su razón estriba, a nuestro juicio, entre otros motivos, en la pretensión del hallazgo de un cuadro similar al que caracteriza a la enfermedad de Addison, hecho sobradamente erróneo, ya que las circunstancias que concurren en la insuficiencia crónica adrenal son muy distintas. El fracaso lento de la función que permite la puesta en marcha de mecanismos de adaptación y compensación, los distintos matices en el grado de rendimiento, la aparición de síntomas que sólo pueden expresarse tras un período determinado de tiempo y la cooparticipación del resto del sistema endocrino en el cuadro, hacen que su carácter clínico sea muy diferente, salvo en los brotes de agudeza, del que reviste el asuprarrenalismo agudo. Mirando éste desde un punto de vista netamente endocrinológico, nosotros sabemos, merced a los trabajos de EWALD, EBSTEIN, SERGENT, PENDE, BAUER, BERNARD, CASTELLINO, etc., el que al margen del factor etiológico de la infección, y como consecuencia de factores causales distintos, pue-

de adoptar tal asuprarrenalismo agudo formas clínicas diferentes. Desde la muerte súbita, aparentemente inmotivada, hasta la aparición de cuadros con síntomas distintos, pero de marcha rápida hacia el exitus, existe una variedad muy basta. Tal, por ejemplo, la denominada *forma coleriforme o gastrointestinal*, en la que los dolores abdominales, los vómitos, las intensas y rebeldes diarreas en unión a signos colapsoideos o genuino colapso, con sudor frío y viscoso, hipotensión, hipotermia, taquicardia, palidez, adelgazamiento, etc., son los signos dominantes en el cuadro. Asimismo los casos de *forma seudoperitonítica*, con dolor abdominal localizado o difuso y siempre violento, meteорismo, defensa muscular, vómitos, hipo y colapso terminal; aquellos otros en los que se habla de asuprarrenalismo *apoplectiforme*, en los que la pérdida súbita de conocimiento con el coma subsiguiente, interrumpido por delirio y acompañado de accesos convulsivos, permiten la confusión con los procesos más distintos y más raramente aquellos de *tipo encefalopático*, en los que el síndrome meníngeo, las convulsiones de tipo epileptiforme, tetanoide o mioclónico, con delirio y generalmente fiebre elevada, pueden inducir a errores diagnósticos. Por último, y del más alto interés, son aquellos casos de asuprarrenalismo agudo, mal llamados de *forma miocárdica*, en los que el cuadro clínico no es otro que el del colapso vascular periférico, aparecido en forma aguda más o menos violenta, hasta abocar al exitus sin causología precisa. Tales cuadros en forma pura u ofreciendo conjuntamente dos o más formas de las indicadas, se ofrecen súbitamente en las circunstancias más variadas; su naturaleza adrenal la denuncia claramente no ya sólo las alteraciones bioquímicas de la sangre, superponibles en un todo a las del animal adrenalectomizado, sino las intensas y recientes lesiones que en las suprarrenales se encuentran en ellos. Su causología puede ser diversa: unas veces consecuentes a intervenciones quirúrgicas o traumas de otra índole; otras a quemaduras intensas y extensas, en ocasiones a intoxicaciones distintas, cual el arsénico, cloroformo, sublimado, etc., pueden en otros casos deberse a infecciones diversas. A este respecto es de señalar el papel adjudicado a éstas por autores como WIESEL, ROLLESTON, NETTER, MARAÑÓN, PENDE, BLAKER y BAYLEY, ANDREWES, HABS, etc., así como las observaciones de LOEPER, LIAN, SASTRE y CASTELLINO, de asuprarrenalismos agudos tras la vacunación antitífica, y, finalmente, la opinión de NAAME, para quien el cólera no sería en el fondo sino una afunción adrenal aguda.

Considerados así los hechos desde el ángulo endocrinológico, requieren una contemplación similar desde el terreno de la infección aguda, tratando dentro de estas de recoger e interpretar los cuadros análogos que en su curso pueden ofrecerse, con la consiguiente comprobación bioquímica, y más dadas las alteraciones anató-

micas que en ellas se ofrecen en las adrenales. En efecto, en el curso de las infecciones agudas, no es extraño ni mucho menos la aparición de cuadros similares a los señalados, apareciendo a título complicativo y que si en ocasiones pueden ser solventados, las más de las veces conducen a una terminación fatal. Su interés es tanto mayor en cuanto que en la sección no se encuentran en ocasiones las lesiones correspondientes en los órganos sobre los que se proyecta el síndrome, y que explicarían lo sucedido, y sí las indicadas lesiones suprarrenales, en unión de las alteraciones denotadoras del fracaso de la función de éstas. Observaciones de tal naturaleza han sido referidas, a más de por los autores antes señalados, por STENGER, NITSCHKE y KRATSCHELL, THADEA, HABS y nosotros mismos en un caso de fiebre tifoidea, con muerte rapidísima tras cuadro aparentemente perforativo, pero en el que la sección no confirmó perforación alguna y sí, en cambio, una extensa hemorragia suprarrenal bilateral.

El interés de todo lo anterior es inmenso, y no ya sólo para la interpretación correcta de contingencias de tal índole que pueden surgir en el curso de las infecciones agudas, sino para una conceptualización fisiopatológica mejor. Pero su interés sube si consideramos el que la existencia de tales asuprarrenalismos agudos permite con motivo mayor la existencia de cuadros de insuficiencia aguda suprarrenal, de intensidad distinta y, por consiguiente, con un cierto grado de rendimiento funcional, pero cuya significación será diferente dependiendo de las circunstancias que concurren. Mas la interpretación clínica tropieza aquí con dificultades marcadas.

La existencia de *insuficiencias suprarrenales medias y menores*, en este caso último, un llamado *addisonismo*, en el curso de las infecciones agudas es inobjetable y avalado, aparte de por argumentos de otra índole, como anatómicos, experimentales, etc., por razones de índole clínica. Su característica fundamental de orden evolutivo sería su carácter reversible y la recuperación más o menos lenta con la terminación del proceso causal, si bien en determinadas ocasiones pudiese quedar una permanencia de las mismas, o engendrarse a partir de ellas los cuadros de asuprarrenalismo arriba indicados. Sería un marcado error de concepto endocrinológico el tratar de despistar en la clínica tales insuficiencias suprarrenales agudas, que, por serlo, permiten un cierto grado de función a través de la captación de los rasgos que caracterizan a la enfermedad de Addison, y ello por las razones arriba señaladas, que hacen tan diferente un cuadro crónico, y de las peculiaridades de éste, del deparado por la situación hipofuncional aguda en grado distinto. Asimismo sería erróneo el tratar de buscar como expresión de ésta las características clínicas señaladas para el asuprarrenalismo agudo, por lo cual el clínico exento de armas objetivas patolog-

mónicas no puede hacer sino sospecharlo. Síndromes como los descritos para la adrenal, ofrecidos en forma minimizada, sin base local objetivable, harán probable su despiete, así como el acentuamiento de ciertos síntomas generales, cual el adelgazamiento, la intensa anorexia, la adinamia, la prolongación de un síndrome gástrico inmotivado, la hipotensión intensa y la hemoconcentración, signos todos cuya raíz o al menos participación suprarrenal debe de ser considerada. Ya por diversos autores, como por THADEA, MENDEL y SAIBEL, CAMMERER, STENGER, BIRO, etc., es considerada la raíz suprarrenal de ciertos de los síntomas fundamentales y comunes a las más diversas infecciones, como la hipotonía vascular, el frecuente corazón en gata, las alteraciones electrocardiográficas, la positividad de la prueba de Schellong, la adinamia, la anorexia y ciertos síntomas digestivos, como la pirosis, náuseas, tendencia al vómito, molestias abdominales, amenorrea, perturbaciones pigmentarias, la anemia, la hipo o anacidex gástrica, la disminución y aun carencia de pepsina en el jugo gástrico, la aumentada sensibilidad a la histamina traducida en una rápida y profunda caída de la presión arterial tras la inyección de dosis mínimas de ésta, etcétera. Tal consideración peca, no obstante, quizá de parcial; son muchas las circunstancias sobre todo de orden neurohormonal y de trastornos de contenido y correlación vitamínica en la situación creada por las infecciones agudas, capaces de explicar, y más si se considera la alteración inflamatoria o tóxica de los distintos órganos, y muy fundamentalmente el estado de rendimiento hepático, muchos de aquellos síntomas sin necesidad de recurrir al pensamiento de un fracaso suprarrenal como causa fundamental que los explique. Mas a pesar de esto, su colorido suprarrenal es indiscutible, lo que junto a los datos anatómicos experimentales y aun a los mismos terapéuticos, hace colocar en un primerísimo plano al mencionado fracaso para su determinismo. En efecto, como luego veremos, las alteraciones bioquímicas y las pruebas de exploración de función adrenal, con sus resultados francamente recordatorios de la enfermedad de Addison, aproximan a tales situaciones estrechamente. Por otro lado, la acentuación que tales síntomas experimentan con motivo de la infección en aquellos pacientes con constitución y fórmula endocrina previa del tipo del tono de trabajo adrenal bajo, frente al comportamiento distinto del tipo endocrino opuesto, y, finalmente, la mejoría de tales síntomas en virtud de la administración de extractos activos de corteza adrenal o de la hormona en cuestión, como ha sido observado por nosotros, al igual que por muy distintos autores, realza el papel del fracaso adrenal en su génesis, si bien ésta no puede ser considerada de manera tan parcial.

El estudio bioquímico y citológico de la sangre es aquí de valor en cuanto que nos pone

en evidencia la existencia de tal insuficiencia suprarrenal en muchos de estos casos, permitiéndonos su diagnóstico. No obstante, es preciso considerar el que no siempre se encontrará un trastorno en tal sentido, y ello aparte de la indemnidad con que la función puede cumplirse, como en muchos casos sucede, por la razón de que en discretas alteraciones del rendimiento de tales glándulas, tales trastornos pueden ser mínimos y aun no expresarse, como la misma enfermedad de Addison nos enseña; en cambio, en aquellos casos en los que tal estado adrenal es marcado, y ello coincidiendo con las situaciones clínicas señaladas y habitualmente permitiendo un pronóstico peor, la experiencia de muy diversos autores es definitiva en el sentido del hallazgo de alteraciones bioquímicas profundas. Así en ocasiones, tales alteraciones se exteriorizan de una manera evidente, merced al espesamiento de la sangre, traduciéndose éste en el aumentado número de hematíes y de la cifra de hemoglobina, con elevada hiperproteinemia, datos a los que ciertos autores, como NITSCHKE y KRASKELL, HABS, STENGER, etc., dan gran valor para el diagnóstico de tal estado adrenal en diversas infecciones, como la difteria, la disentería, estados sépticos, etc. Asimismo, y junto a ello no es infrecuente, no sólo en la difteria, en la cual ha sido fundamentalmente estudiado, sino en las diversas infecciones, el hallazgo de cifras hipoglicémicas, como han observado LEREBOULLET, MARIE y LEPRAT, HECTOR, THADEA, RITTERSKAMP, BECK, ELKELES, HEIMANN, BIRO, etc., así como el aspecto plano de la curva de glicemia tras la inyección de adrenalina, y la presentación de una creatinuria de intensidad distinta en los diversos casos (THADDEI, BIRO, HABS, etc.). Un valor muy superior, y más en estas circunstancias, tiene para el diagnóstico las alteraciones en el equilibrio nitrogenado y electrolítico. Un aumento del nitrógeno no proteico no es infrecuente de hallar en la difteria (DIECKHOFF y LAURENTIUS, BAMBERGER, THADEA, NITSCHKE y KRATSCHELL, POINSO, etc.), con la particularidad de su normalización tras la hormona cortical, así como en otras infecciones diversas, cual la sepsis, la disentería, tifus exantemático, fiebre tifoidea, etcétera (STENGER, BIRO, BROCH, ZWEMMER y SULLIVAN, etc.). Alteraciones simultáneas en los electrolitos en tales estados y traducidas por disminución de las bases totales del suero, con hipopotasemia, hiposodemia e hipocloremia, son referidas por MACLEAN, NITSCHKE y KRATSCHELL, STENGER, BLASZO, BAMBERGER, DIECKHOFF y LAURENTIUS, TESPAL, WINKLER y CRANKSHAW, LAUTROP y MADSEN, BIRO, BROCH, entre otros.

Todo lo anterior nos pone de manifiesto el que existen sobrados argumentos de orden clínico y metabólico para hablar de la existencia, en determinados casos y momentos, en las infecciones agudas de un fracaso suprarrenal, que si en su grado máximo puede traducirse por cuadros violentos de curso fulminante hacia el

exitus, es en otras ocasiones discreto y aun mínimo, pero no por ello exento de significación, y más ante las exigencias que a la regulación impone la perturbación producida por el proceso infeccioso agudo. Hay más, es más probable, y muchos hechos lo hacen sospechoso, el que una insuficiencia larvada en tales estados sea con mucho muy frecuente, sólo despiitable entonces tras una muy detenida exploración de sobrecargas, pero capaz igualmente y en forma espontánea de expresarse ante cualquier contingencia surgida. A este respecto señala BIRO en las infecciones más variadas, como en aquellos casos en los que espontáneamente no se ofrecen las alteraciones de los electrolitos antes señaladas, ellas pueden ser desenmascaradas merced a las pruebas de sobrecarga. Dicho autor estudia para tal fin el comportamiento de sus casos tras la prueba de la Clínica Mayo, y recomendada también por ZWEMER, de la sobrecarga con potasio, previa dieta desprovista de CINA, complemetándola en días posteriores con la prueba de Cutler, observando prácticamente en todos los casos una conducta patológica, la cual pone de manifiesto una insuficiencia adrenal en aquellos en los que previamente no podía ser afirmada ésta. En relación con ello no hay que olvidar en cuántas ocasiones en el Addison, sobre todo cuando éste es leve, el comportamiento bioquímico no difiere prácticamente del normal, y, sin embargo, cómo una contingencia a veces aparentemente banal puede precipitar el brote agudo de gravedad intensa; por ejemplo, una amigdalitis catarral, buena prueba de las exigencias que a tales glándulas imponen las infecciones agudas, por discretas que parezcan. No son en modo alguno privativas dichas insuficiencias suprarrenales y estados de asuprarrenalismo de una u otra de las infecciones agudas; en todas ellas pueden manifestarse, dependiendo ello muy mucho de las circunstancias que concurren, aunque es innegable que determinadas de entre aquellas manifiestan una lesividad mayor hacia estas glándulas o determinan unas mayores exigencias; tal, por ejemplo, la difteria, la sepsis, el cólera y la disentería; pero esto será analizado más adelante.

* * *

Complemento de lo anterior son ciertos *hechos terapéuticos*, los cuales hablan también en pro de la existencia de una insuficiencia suprarrenal en el curso de las infecciones agudas. La experiencia de muy diversos autores es en este punto concordante respecto a la mejoría que aquellos síntomas, aun acusados, los cuales, dentro de las infecciones agudas, son atribuidos a dicha génesis, experimentan en virtud de la hormona cortical. La experiencia lograda a este respecto con desoxicorticosterona en la difteria tóxica es sobradamente demostrativa. En ella la terapia conjunta por hormona cortical, vitamina C y cloruro sódico es capaz de mejo-

rar profundamente el pronóstico, experimentando un cambio notable el cuadro clínico, según las observaciones de *varios* diversos autores, como BAMBERGER y NEVER, THADDEA, BAMBERGER y ZELL, NITSCHKE y KRATSCHELL, DIECKHOFF y LAURENTIUS, BIRO, etc. Tal actuación sería similar asimismo en las restantes infecciones agudas, según la experiencia de ciertos de los autores indicados. A este respecto es también de interés la mejoría y desaparición que algunos síntomas tan distintos, como el hipo y la anacidex gástrica y la hipotensión arterial experimentan, merced a la administración de hormona cortical, según señala BIRO. Este autor observa cómo la curva de tensión arterial prácticamente plana después de la inyección de adrenalina se normaliza, alcanzando valores normales tras el tratamiento previo con Percorten, hecho el cual se ajusta a nuestra experiencia.

En armonía con todo lo anterior está asimismo la normalización que en su virtud experimentan las alteraciones bioquímicas antes señaladas. Ya antes hicimos mención de este hecho por lo que al nitrógeno no proteico se refiere, quedándose ahora por señalar la influencia que sobre el trastocado metabolismo de los carbohidratos ejerce, normalizando la glicemia (THADDEA, SEEMAN, NITSCHKE y KRATSCHELL, BIRO, BLASZO, MARCHI y RONCALLO, etc.), y el alterado equilibrio de los electrolitos. Finalmente BIRO consigue negativizar los resultados obtenidos tras las pruebas de sobrecarga en sus casos estudiados y antes aludidos, en virtud asimismo de la administración de desoxicorticosterona.

Sin embargo, y aunque de gran valor los datos señalados, no pueden considerarse como definitivos, y en modo alguno deben de prejuzgar el que el problema de las alteraciones clínicas y bioquímicas señaladas encuentren su solución de manera tan sencilla, ni el que con ello quede resuelto en la clínica el tan grave problema de la insuficiencia adrenal en las infecciones agudas. No hay que olvidar el que si bien parecen existir argumentos sobrados en pro del papel fundamental del fracaso adrenal en la génesis de aquéllas, otros factores toxoinfecciosos locales en los más diversos órganos y las alteraciones experimentadas en el resto del sistema neurohormonal y en el metabolismo vitamínico juegan un papel de importancia, sobre los cuales sólo en una forma muy limitada pueden actuar las hormonas corticales, aunque si bien la administración de éstas, compensando el trastorno fundamental, supondrán un avance de extremo interés. Pero, como decimos, todos los ensayos han sido en este sentido tras el empleo de doxa, lo que presupone una terapia sustitutiva sumamente parcial. Sobre ello es de la mayor importancia el que NITSCHKE y KRATSCHELL, en sus casos de difteria tóxica, con vómitos intensos, adinamia, trastornos circulatorios, etc. y alteraciones bioquímicas, tales como hipertotassemia, hiponatremia e hipocloremia,

si bien observan una normalización de ellos tras la administración de desoxicorticosterona, tal normalización no es completa, ya que queda sin modificación alguna el aumento de potasio, el cual consigue, en cambio, descender con extractos de corteza preparados por ellos. Observaciones aisladas similares han sido referidas por algún otro autor, lo que hace considerar aquí a las restantes hormonas corticales y muy principalmente a los 11 y 17 corticoides y ante todo a la fracción amorfa de acción reguladora sobre los electrolitos. Una terapia sustitutiva, pues, debe de abarcar a la totalidad de las hormonas corticales, y más dada su distinta función, lo que explicaría el efecto no totalmente convincente que en determinadas ocasiones se logra con el empleo de la desoxicorticosterona sola.

Si la terapia, pues, de las infecciones agudas por la hormona cortical, cuando ésta es intensiva, supone, pues, una actuación fisiopatológica de enorme valor en las mismas, con su traducción clínica y metabólica, como nosotros, al igual que diversos autores, hemos podido apreciar, no hay que olvidar, sin embargo, lo parcial de tal actuación, así como la dependencia del éxito de su empleo, de la gravedad del trastorno. En efecto, si para los más de los casos la reversibilidad más o menos total de la alteración suprarrenal, una vez apagado el proceso infeccioso, permite una cierta compensación del trastorno por la hormona cortical durante la existencia de aquél, las cosas difieren cuando se trata de un asuprarrenismo agudo, bien del tipo de los habitualmente ofrecidos, o bien del síndrome de W.-F. En este último caso, y como ya decíamos, el factor asuprarrenal no es sino uno de los elementos determinantes de la voluminosidad, gravedad y curso fulminante del cuadro, por lo cual es fácil comprender lo incompleta que resulta la terapia por la hormona cortical, incapaz de resolver, por consiguiente, dicho problema clínico. Asimismo, y en los casos de asuprarrenismo agudo, no obstante ser este el factor fundamental y prácticamente único responsable del exitus, las alteraciones anatómicas aquí existentes, al igual que en el síndrome de W.-F., explicarían la inutilidad de tal medida terapéutica. Recordemos que en ambos casos es la norma el hallazgo en la sección de extensas hemorragias bilaterales, que convierten prácticamente a ambas glándulas en dos sacos de sangre, lo que equivaliendo a una extirpación total, impide una restauración absoluta y definitiva. No obstante, y para tales asuprarrenismos, es evidente que una medida profiláctica de primer orden supone la administración previa de hormona cortical, ya que en su virtud las exigencias que el proceso infeccioso determina a las adrenales es menor.

De ello se deduce el que el fracaso de la hormonoterapia cortical en ciertos casos en los que clínicamente puede sospecharse un estado hipo o asuprarrenal, dentro de las infecciones

agudas, no supone en modo alguno una objeción seria al concepto de existencia del mismo. Hay argumentos terapéuticos demostrativos más que sobrados, y más junto a los ya examinados de orden clínico y anatómico, para hablar de una insuficiencia adrenal en el curso de las infecciones agudas; pero ellos mismos nos indican, y ya como medida de orden práctico, la necesidad del empleo precoz de los preparados corticales en el curso de las mismas y la conveniencia de administración de extractos más completos.

* * *

La *experimentación animal* ha aportado datos de gran interés al problema que estudiamos. Trabajando ante todo en conejos y empleando toxinas distintas y aun bacterias, autores diversos, como ROSENTHAL, DIECKHOFF, SCHWITTER y NOEL, SCHUMANN, DELAFIELD, RIGDON, LITHANDER, BAUMANN, etc., logran cuadros de insuficiencia suprarrenal de evolución fatal, con hallazgos en tales glándulas en la sección de graves y extensas lesiones, como necrosis y amplias hemorragias, unido a una desaparición de los lipoides. Los animales así tratados ofrecen un cuadro de anorexia, intensa pérdida de peso, astenia muscular, calambres, cianosis, respiración superficial a veces del tipo de Cheyne-Stokes, contracciones tonicoclónicas, diarreas, hipotermia, colapso venoso, hipotensión, espasmo de la sangre y coma. Junto a ello, reducción de la cantidad de plasma, aumento de los hematies, de la hemoglobina y del valor hematocrito, leucocitosis intensa, superior a la correspondiente al espesamiento de la sangre, hipoglicemia, disminución del contenido de glucógeno hepático hasta su desaparición, aumento del nitrógeno no proteico, disminución de la sodemia e hipocloremia.

Tales resultados logrados empleando toxinas distintas, fundamentalmente la diftérica, meningocócica, estafilocócica y estreptocócica, son uniformes prácticamente en todos los casos, variando sólo la intensidad e intervalo de latencia en la aparición de los diversos síntomas y la duración de la evolución. Es criterio uniforme su violencia y precocidad de aparición cuando las dosis de toxina han sido elevadas, así como el menor esplendor y latencia mayor cuando se emplean cantidades pequeñas, siendo curioso el que de entre todas la más activa es siempre la diftérica. La producción, pues, no ya sólo de lesiones suprarrenales intensísimas, sino de un cuadro clínico y metabólico completamente superponible por un lado al del animal adrenalectomizado y por otro al ofrecido en el síndrome de W.-F. y a los distintos asuprarrenismos agudos y estados de insuficiencia suprarrenal media, es indiscutible. Asimismo la dependencia de estos cuadros de la clínica humana de la agresión por las exotoxinas y toxoplasmas microbianas parece ser asegurado no sólo por la habitual ausencia de bacterias en tales

casos en las suprarrenales, sino por los hechos experimentales antes referidos.

Tal tipo de alteraciones puede ser impedido y estar anuladas merced a la administración simultánea con la toxina de hormona cortical. BERGER señala cómo aquellos animales a los que se extirparon las adrenales presentan un notable aumento de sensibilidad a la inyección de toxina diftérica, la cual puede ser normalizada en virtud de la administración conjunta de vitamina C y hormona cortical, y HERBRAND, cómo esta última puede hacer ineficaz a la dosis letal mínima de toxina diftérica. Resultados similares han sido también referidos por otros autores, como FRITZMAIER, THADDEA, EBEL y MAUTNER, etc.

Sin embargo, quedaría un hecho pendiente de discusión, y es el que siendo experimentalmente la toxina diftérica la de elección para la producción de dichos cuadros, el síndrome de W.-F., aunque en ocasiones se ofrezca en la difteria maligna, sería característico y con mucho de los cuadros de sepsis microbiana hiperaguda, ante todo estreptocócica, neumocócica y, en primísimo lugar, meningocócica. Su explicación debe de buscarse, como la misma experimentación demuestra, en la dosis de toxina que inunda el organismo. Aunque el mecanismo de agresión en la difteria es sin duda merced a las exotoxinas microbianas, es innegable que su nivel, salvo casos excepcionales, dista mucho del que en las sepsis hiperagudas se ofrece. Por otro lado, y aunque el síndrome de W.-F. no sea característico de la difteria, constituye hoy por hoy un hecho indiscutido el déficit de función suprarrenal que en su curso se ofrece, y ello hasta el punto de haber constituido dicha enfermedad la base de partida para el conocimiento del problema que tratamos.

De la mayor importancia en tales trabajos experimentales, tras inyección de toxinas, son los hallazgos anatómicos no ya sólo en las suprarrenales, sino en otros órganos, tales, por ejemplo, y aparte la hiperemia del hígado y riñones sin lesiones histológicas ostensibles, las pequeñas hemorragias en la piel, y ante todo los que tienen lugar en la pared intestinal y mesenterio, así como las lesiones tóxicas del miocardio (DIECKHOFF y LAURENTIUS, THADDEA, LITHANDER, ROSENTHAL, etc.). La inyección combinada de hormona cortical con vitamina C no sólo puede impedir o al menos reducir notablemente dichas alteraciones en la intoxicación experimental por toxinas, sino impedir el cuadro clínico y bioquímico en tales animales, según lo observado por dichos autores y antes señalado.

* * *

Si todo lo anterior no fuera ya más que suficiente para la aceptación y reconocimiento de cuadros de asuprarrenalismo agudo y de insuficiencias adrenales de grado distinto en el curso de las infecciones agudas, el conocimiento ac-

tual de las funciones suprarrenales, ante todo de la corteza, suponen para ello un firme apoyo.

Así, si bien, como al comienzo señalábamos, es preciso tener presente el que el mecanismo inmunitario es algo completamente ajeno en el fondo e independiente en su establecimiento del estado funcional de las glándulas endocrinas, no hay que olvidar el que un trastorno de éstas puede influir sobre el mismo. A este respecto es un hecho completa y totalmente establecido la importancia de la corteza adrenal para la conservación y aumento de la capacidad de resistencia del organismo a las infecciones, como muy bien insiste THADDEA. Hoy sabemos que una de las funciones esenciales de la corteza suprarrenal, como señala LONG, lo es la provisión de un mecanismo de resistencia ante ciertas agresiones, cual las toxinas bacterianas, la histamina, el shock, el descenso de temperatura, la baja provisión de oxígeno, etc. El mecanismo por el cual dicha función se establece es complejo y difícil de perfilar en sus peculiaridades, pero la que paralelamente tiene sobre el recambio de los electrolitos y del agua y sobre las distintas facetas del metabolismo proteico y de los carbohidratos, así como su colaboración e interdependencia con los distintos biocatalizadores, debe ser incluida en el mismo. Los trastornos histopatológicos e histoquímicos, como la desaparición de los lipoides y de la sustancia cromófila de las adrenales, en los primeros momentos de la denominada por SEYLE "reacción de alarma", ante las agresiones antes señaladas, serían una expresión de las exigencias determinadas por dichas contingencias.

La trascendencia del alterado control del equilibrio de los electrolitos y del metabolismo del agua, función genuinamente cortical, que las lesiones adrenales presentes en las infecciones agudas hacen en justicia presumir y que se objetivan en las variaciones hemoquímicas producidas no sólo en la experimentación animal tras la inyección de toxinas, sino también en ciertas situaciones en el curso evolutivo de aquéllas, como hemos visto, podría explicar no ya sólo muchas de las manifestaciones clínicas señaladas, sino su evolución fatal y el carácter de ciertos síndromes. En efecto, si sobre la base de las lesiones adrenales de varia intensidad que tienen lugar en las infecciones agudas, meditamos sobre las exigencias que éstas imponen a aquéllas, comprenderemos cuán fácilmente se provocará un fracaso funcional de tales glándulas, y aun sin necesidad de aquéllas, dada la reiteración de exigencias. Sumemos a ello la deshidratación que la pérdida acuosa y de electrolitos, fundamentalmente de sodio, producen merced a la por lo general intensa sudoración los vómitos, las diarreas y la hiperpnea, y comprenderemos aún mejor la extraordinaria sobrecarga funcional impuesta a dichas glándulas, y más dado su papel rector del metabolismo del agua y del sodio. Si las condiciones crea-

das por estas circunstancias son, pues, las más adecuadas para la producción del síndrome de la deshidratación con natropenia, con la hemocencentración consiguiente, es evidente que ello se engendrará con tanta mayor facilidad en cuanto que la función suprarrenal sea incapaz de compensar el trastorno. Si a ello, por último, sumamos la acción directa que, según HARTMANN, tendrían las hormonas corticales sobre la permeabilidad capilar, es obvio que las condiciones creadas serán las más aptas para la aparición de trastornos de la máxima importancia, no ya sólo para la función de los diversos órganos, sino muy fundamentalmente para la regulación del volumen plasmático, y en su virtud, para la aparición del colapso vascular periférico, y más en colaboración con otros factores determinantes del mismo. A este respecto no deja de tener interés, y aunque ello no haya sido confirmado por ciertos autores, la desaparición de las modificaciones electrocardiográficas en la difteria, merced a la inyección de hormona cortical, señalada independientemente por BERNHARDT y THADDEA, así como la anulación de las lesiones degenerativas miocárdicas de la difteria experimental, en virtud de la misma.

* * *

Finalmente, y siendo, a nuestro juicio, de acuerdo con numerosos autores totalmente indiscutible la aparición en el curso de las infecciones agudas de cuadros de asuprarrenalismo o de grados distintos de insuficiencia adrenal aguda, aunque otras veces la función se cumpla correctamente, no obstante las exigencias y agresiones establecidas, se plantea ahora el problema del *condicionalismo causal*, determinante de aquellos estados. Como de lo anterior se desprende, es precisa aquí la valoración de factores distintos. Por un lado la importancia de la violencia de la infección no sólo se deduce de lo anterior, sino que lo revela la clínica, el elevadísimo nivel tóxico en las formas de sepsis hiperaguda, con la liberación de grandes cantidades de toxinas y el tipo de germen determinante serían a valorar; por otro, el tipo mismo de la infección en sí, como lo demuestra la experimentación y la clínica, y al margen ya de ésta de las características clínicas que aquella imprima, ya que sus exigencias serán distintas dependiendo de la presencia o no y del grado en aquel caso de la sudoración, la hiperpnea, los vómitos, diarreas, etc. Más junto a lo anterior, factores constitucionales de orden geno y fenotípico ocupan un lugar preeminente.

Ya la frecuencia muy superior del síndrome de W.-F. en las primeras edades de la vida, precisamente en la época de la involución postnatal de las adrenales, para irse haciendo más raro en el decurso de los años, nos explicaría tal susceptibilidad ligada al estado suprarrenal. Y asimismo la malignidad y frecuencia de los cuadros de asuprarrenalismo, cuando cualquie-

ra de las infecciones agudas recae en la mujer embarazada en el primer período de la gestación, momento en el que si en la mujer normal se verifica una hipertrofia compensadora de la corteza, frente a las mayores exigencias que el embarazo determina no siempre se logra en la medida necesaria, originándose insuficiencias suprarrenales relativas, responsables de muchos de los síntomas de ese momento. El addisonismo latente, sin alteración anatómica glandular alguna, pero con tono de función adrenal por bajo del normal, crearían asimismo una susceptibilidad, que sería aún más acusada en aquellos casos de lesiones larvadas y aun intensas, aunque su clínica sea previamente muda o mínima, como tantas veces sucede con la fímea y la esclerosis adrenal. En estos casos es sabido cómo puede aparecer un cuadro violento de asuprarrenalismo agudo de una u otra forma clínica, ya en virtud de una intoxicación, una intervención quirúrgica, un trauma o una infección. El mejor y más llamativo exponente de ello lo tenemos no ya sólo en la gran susceptibilidad que los enfermos de Addison tienen para cualquier infección, sino en la gravedad y violencia que éstas tienen en tales enfermos, determinando la aparición de brotes agudos de asuprarrenalismo en pacientes que antes se encontraban en compensación, y ello hasta el punto de ser la infección una de las causas fundamentales de las que les ha de conducir a la muerte a través del fracaso adrenal absoluto.

La disposición que el status timicolinfático crea no sólo para el síndrome de W.-F., según las observaciones de BAUMANN, MAGNUSSON, BAMATTER, AEGERTER, SACHS, etc., sino también para la gravedad y frecuencia de aparición de los cuadros antes descritos en el curso de las infecciones agudas, estaría con toda probabilidad ligada a la interrelación existente entre timo y corteza adrenal. Como se sabe, la hipofunción de ésta va siempre ligada a la hiperplasia tímica (JAFFE y MARINE, etc.), siendo posible hacer desaparecer ésta, tanto en el hombre como en el animal, merced a la inyección de hormona cortical.

Del mayor interés para la creación de una susceptibilidad y facilidad de producción de tales cuadros hiposuprarrenales en el curso de las infecciones agudas es la dieta previa del individuo, y más dada la acción de ésta sobre las adrenales. Ya desde antiguo se conoce la disminución de la capacidad de resistencia a las infecciones y la difusión y gravedad de éstas, que la hipoalimentación y la hiponutrición proteica determinan. La razón de este fenómeno, desconocido en su esencia, es sobradamente compleja para discutirlo ahora, pero en modo alguno atribuible ni mucho menos en forma exclusiva a la carencia de los distintos factores vitamínicos, aunque la significación de éstos sea indiscutible y hartamente demostrada; la hipofunción suprarrenal que tal condición determina es innegable, lo que hace pensar en su

responsabilidad para el problema que tratamos, y más dado lo antes dicho. En otro lugar hemos expuesto detenidamente este problema, llegando a la conclusión de que, aunque por vías y mecanismos distintos, un rasgo endocrino de los más fundamentales de entre los creados por la hiponutrición y las distintas situaciones carenciales es no otro que la insuficiencia funcional suprarrenal. Si en el beri-beri es habitual el encontrar hipertrofias corticales, no es menos cierto el indiscutible significado compensador de las mismas; no obstante, la compensación no siempre se logra—siendo de suma importancia para ello su previa situación funcional—, creándose, por tanto, situaciones hipofuncionales relativas, y aun cuando aquélla se alcance es completamente cierto el que a la larga la descompensación funcional será la consecuencia, y más si una circunstancia intercurrente aumenta las exigencias. Pero la expresión más clara de fracasos funcionales sin compensación anatómica la tenemos en el escorbuto y en las carencias del complejo B₂. En el primero, las hemorragias intraparenquimatosas en las adrenales y el fracaso de la íntima colaboración de las hormonas corticales con la Vit. C nos explican todo. En la carencia del complejo B₂, y aunque la experimentación realizando carencias unilaterales nos diga de la producción de hipertrofias adrenales, que en modo alguno debe de suponer función superada y ni siquiera normal, la clínica, en su expresión más clara, en la pelagra, nos informa de lo contrario. En efecto, en la pelagra es normal el hallazgo de atrofias suprarrenales, ante todo corticales, como por la literatura se conoce y nosotros tuvimos ocasión de estudiar en Madrid en número muy elevado de casos durante nuestra guerra civil. Tal alteración anatómica, que a nuestro juicio se engendraría fundamentalmente por vía primitiva diencéfalohipofisaria, y por la carencia de factores de acción directa mantenedores de la función y de su trofismo, iría no sólo acompañada, sino precedida de profundos trastornos de su función. Pero aún hay más, y es el que el estudio detenido de los individuos sometidos a aquella dieta por aquel entonces, no ya en situación prepelagrosa, sino aun en estado de mudez clínica subjetiva, revelaba la existencia de rasgos suprarrenales indiscutibles. No puede, pues, extrañarnos, y más tras todo lo expuesto, la susceptibilidad que a las distintas enfermedades infecciosas se observó entonces, así como su violencia y gravedad, acentuando intensamente los rasgos suprarrenales ante todo cuando recaían en sujetos prepelagrosos o pelagrosos propiamente dichos. La muerte con cuadros de tipo de asuprarrenalismo agudo en la pelagra, provocados las más de las veces por una infección, en ocasiones aparentemente banal, puede considerarse, a nuestro juicio, como la norma y la causa habitual de exitus en estos pacientes; sobre ello podríamos citar un sinnúmero de ejemplos.

El problema de la importancia de cada uno de los distintos factores del grupo B₂ para el problema que discutimos, no puede ser contestado con certeza. Para cada uno de ellos existen argumentos que les avala, adjudicándolos importancia si no decisiva, sí significativa; pero en modo alguno concluyente. A este respecto es del mayor interés el resultado de la carencia de ácido pantoténico en la rata, la cual produce, entre otras alteraciones anatómicas, acusada hiperemia de las suprarrenales, con hemorragias localizadas fundamentalmente en las zonas reticularis y fasciculata y desaparición absoluta de los lipoïdes, según las observaciones de DAFT y colaboradores, SALMON y ENGEL, MILLS y colaboradores, FOY y CEREcedo, ELVEHJEM, JUTGENS y PFALTZ. Tales alteraciones completa y totalmente similares a las encontradas en el síndrome de W.-F. y en ciertas intoxicaciones e infecciones del adulto, hacen pensar en la significación de una carencia de tal tipo para estas últimas, y ello tanto más en cuanto que ella determina una notable disminución de resistencia a las infecciones en tales animales, y se acompaña, al margen de éstas, de manifestaciones clínicas comunes. Tal, por ejemplo, el espesamiento de la sangre, el aumento de hemoglobina y de hematíes, la elevada cifra de leucocitos superando la hemoconcentración y el cuadro clínico con el que tales animales mueren. En efecto, el exitus tiene lugar a los catorce o quince días de estar sometidos a la carencia, con síntomas de asuprarrenalismo agudo aparecidos violentamente y que recuerdan en extremo a los del síndrome de W.-F.

* * *

Existen, pues, argumentos no ya sólo derivados de nuestro conocimiento de la función de las glándulas adrenales, ante todo de la corteza, sino de muy diverso tipo, que avalan el papel jugado por éstas en las infecciones agudas. La anatomía e histoquímica de las suprarrenales en ellas, ciertas manifestaciones clínicas y ante todo determinados cuadros agudos aparecidos en su curso, cuya naturaleza cortical parece ser más que evidente, las alteraciones bioquímicas y resultados de ciertas pruebas funcionales, los logrados con el empleo de extractos corticales y los datos experimentales, éstos muy llamativos y brillantes, permiten afirmar la existencia no ya sólo de un fracaso en grado distinto en los diversos casos del trabajo adrenal en las infecciones agudas, sino su significación e importancia para el curso del proceso y gravedad del mismo.

No obstante sería una contemplación muy limitada y parcial el tratar de considerar dicha alteración endocrina, o como base para el pronóstico en la clínica, o como eje en el sucedido del complejo fisiopatológico y patogénico en ellas. No es sino un sucedido más, aunque de la más alta significación dentro de ellas; pero el

carácter vital de tales glándulas, con su importante y compleja función ante las agresiones más varias sufridas por el organismo, coloca a tales fracasos funcionales en un plano de gran interés. Condiciones diversas dependientes de edad, constitución, dieta previa, etc., determinan

una vulnerabilidad mayor o menor de ellas, lo que podría explicarnos en parte ciertas particularidades de la clínica. Su valoración, pues, en cada caso y en sus diversos aspectos no puede hacerse sino bajo una contemplación justa, a la cabecera del enfermo.

ORIGINALES

DIABETES Y LESIONES PANCREATICAS

(*Ulterior crítica de la "teoría pancreática" de la diabetes.*)

C. JIMÉNEZ DÍAZ y J. L. RODRÍGUEZ MIÑÓN

Instituto de Investigaciones Médicas, y Clínicas del Hospital General y Facultad de Medicina. Madrid. Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La relación entre la diabetes y la enfermedad del páncreas comenzó por considerarse como una posibilidad, sobre todo desde la observación de CAWLEY, en 1788, de coincidencia de diabetes con litiasis pancreática, y después, en virtud de las observaciones de FRERICHS, que halló atrofia pancreática en 5 casos entre 9 diabéticos autopsiados; LANCEREAUX llegó a distinguir, como es notorio, una "diabetes magra", posiblemente de origen pancreático, aunque se trataba de una suposición no suficientemente basada. Pero dada la poca intensidad de las lesiones pancreáticas en las autopsias de diabéticos humanos, que exigen aún hoy, para ser reveladas, un cuidadosísimo estudio de detalle, es lo más verosímil que tales y similares hallazgos hubieran pasado desapercibidos, considerándose o como coincidencia o como una posible, rara, causa de diabetes, a no ser por el famoso descubrimiento de V. MEHRING y MINKOWSKY de la diabetes que se produce en el perro por la extirpación total del páncreas. Este seguro hallazgo se ha visto reforzado años después, cuando BANTING y BEST descubren la insulina, con lo cual pareció cerrarse el ciclo de la hipótesis, considerándose ya seguro el origen pancreático de la diabetes humana. Algunos autores han sostenido y sostienen que "toda diabetes se debe a una lesión del páncreas", y otros, en cambio, han aceptado que ésta es la más frecuente realidad, pero que hay diabetes en las que cabe otro origen. Se ha partido para esto de argumentos principalmente clínicos, pero también experimentales.

En la clínica, una de las formas de diabetes más frecuentes al lado de las corrientes sin caracteres especiales, son las que acompañan a los tumores hipofisarios, ya señalada por LOEB en 1884, y ulteriormente comprobada por todos los clínicos con gran frecuencia en la acromegalia, y también en los casos de síndrome basófilo de Cushing. Al lado de esta "diabetes hipofisaria" hay que recordar el cuadro diabético que acompaña a ciertos casos de enfermedad de Basedow, y a estados de verosímil hiperfunción suprarrenal, así como los casos, siempre de interpretación dudosa, de diabetes secundarias, y posiblemente debidas a lesiones de los centros nerviosos. En la morfología de los diabéticos o en su exploración funcional se advierten, por otra parte, peculiaridades que hacen pensar en un posible origen mixto de la diabetes en tales casos, como son el metabolismo basal aumentado, o el hábito basedowide o basófiloide, o el acromegaloidismo (EHRMANN, KATSCH, etc.); existiría en tales casos una constelación etiológica endocrina.

Por otra parte, el estudio de la sensibilidad a la insulina denota (HIMSWORTH¹) que al lado de casos en los que la respuesta hipoglucémica es la normal, hay otros hipersensibles, como son los de la diabetes infantil del tipo MAURIAC², y nosotros³⁻²², o hiposensibles, como los hiper-tiroideos o acromegálicos, en los cuales la irradiación respectivamente del tiroides o de la hipófisis puede restablecer una normal sensibilidad a la insulina. Este sería otro argumento clínico en pro de la diversa naturaleza de estos tipos de diabetes, que podría, y ha sido interpretada, según unos como radicalmente distinta, y según otros considerando que todos los casos son de diabetes pancreática, aunque el cuadro se modifique en sus características por la coincidencia de otros factores de disfunción endocrina.

La demostración de la diabetes hipofisaria por YOUNG⁴ ha constituido una prueba de que la diabetes en el hombre también podría derivar directamente de una hiperfunción hipofisaria.