

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

Editorial Científico-Médica

TOMO XXXIV

30 DE SEPTIEMBRE DE 1949

NUM. 6

REVISIONES DE CONJUNTO

EL SINDROME GENERAL DE ADAPTACION

M. AGUIRRE JACA

Clinica Médica del Hospital Provincial e Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Es indudable que cuando un organismo se enfrenta con un agente extraño que actúa violentamente, aparecen alteraciones más o menos ostensibles que modifican en gran medida las condiciones normales de funcionamiento del mismo, y frente a esta nueva situación el organismo responde con una serie de mecanismos que tienden a restablecer la normalidad, defendiéndose lo mejor posible frente a la violencia que sobre él actúa. Cada vez se hace más ostensible que ciertos mecanismos fisiológicos en los que el sistema endocrino juega un importísimo papel, ayudan a constituir esta resistencia frente a la violencia, independientemente de la especie del agente nocivo. Ya desde hace muchos años se conocían aspectos parciales de este mecanismo de adaptación, ya que primeramente sólo se estudiaron ciertos aspectos de este problema, sin que se lograra reconocer que eran parte integrante de una reacción generalizada del organismo. En este sentido las primeras observaciones se refieren a los fenómenos del shock traumático, que posteriormente han sido ampliadas con lo encontrado en el shock espinal, por quemaduras, rayos X y otros, para posteriormente describir BIANCHI una observación sobre la evidencia del fenómeno del contrashock, según la cual los conejos que recibían inyecciones intravenosas de extractos tóxicos de tejidos se vuelven más resistentes a subsiguientes inyecciones del mismo u otros extractos de órganos, fenómeno que en manos de CHAMPY y GLEY recibió el nombre de taquifilia, describiendo posteriormente ANCEL y colaboradores observaciones similares con el nombre de esqueptofilia, por ser una rápida reacción de defensa. TZANCK y sus colaboradores introducen el término biofilia para designar todos los mecanismos inespecíficos de defensa, concepto muy acorde con lo que CANNON llamó homeostasis. LASSA-

BLIERE, por otro lado, ve que la inyección de glucosa al 40 por 100, agua de arroz, vino, leche, etc. aumenta la resistencia de los ratones al veneno de cobra, fenómeno que denominó trofotaxia. DUSTIN hizo la observación de que ciertas drogas, que llamó cariocísticas, aumentan el número de picnosi nucleares, especialmente en órganos como el timo y los ganglios linfáticos, al mismo tiempo que disminuyen el número de figuras mitóticas, aunque más recientemente se concluyó que unas de estas drogas actúan más específicamente sobre la picnosi y otras sobre las mitosis, llamando a esta respuesta crisis cariocística. Esta reacción se ha demostrado posteriormente para otros muchos estímulos nocivos, como el shock quirúrgico y medular, el ejercicio muscular, la exposición al frío, etc. Es decir, DUSTIN no estudió la acción farmacológica de estas drogas, sino una respuesta del organismo frente a su acción nociva. Lo mismo le ocurrió al francés VIDAL y su escuela, que describieron la crisis hemocística que sucede a muchos estados clínicos, y cuyos rasgos salientes son la leucopenia, disminución del tiempo de coagulación y del índice de re-fractibilidad del suero, así como de la tensión arterial, que, como luego veremos, aparecen en todos los casos de adaptación del organismo frente a violencias, adaptación que probablemente también está estrechamente relacionada con la llamada terapéutica anespecífica. El síndrome polipeptidotóxico también pertenece a este grupo de los aspectos parciales de la resistencia general del organismo, así como la inflamación serosa descrita por RÖSSLER con aumento del contenido proteico de los líquidos intercelulares por paso de plasma a dichos espacios, que EPPINGER denomina albuminuria en los tejidos, yendo acompañada del aumento tisular de sodio, cloro y agua y de disminución de potasio y fosfatos, observándose también en algunos de estos casos la producción de lesiones del tracto intestinal. Debemos señalar que la enfermedad postoperatoria de LERICHE es idéntica a la fase de shock.

El gran mérito de SELYE ha sido el agrupar todos los cambios bioquímicos y patológicos desarrollados por agentes nocivos dentro del síndrome general de adaptación (S. G. A.), que es la suma de todas las

reacciones sistemáticas anespecíficas que siguen a las exposiciones continuadas del organismo a violencias, lo que es distinto de la reacción adaptativa específica a un determinado agente, como los fenómenos inmunológicos, etc., reacciones que confieren al organismo un extraordinario grado de resistencia frente al agente a que previamente ha sido expuesto, que es estrictamente específica de dicho agente, ya que en el síndrome de que tratamos las manifestaciones aparecidas son siempre las mismas, independientemente de la naturaleza específica del agente desencadenante.

El S. G. A. resultante de la exposición constante del organismo a cierto tipo de violencias se desarrolla en tres distintos estadios llamados reacción de alarma, estadio de resistencia y período de agotamiento. Sobre el primer período se ha escrito mucho, y por algunos autores se han considerado similares los términos S. G. A. y reacción de alarma, cosa totalmente falsa, ya que la última no es sino el primer período del síndrome.

La reacción de alarma, como una entidad separada y claramente definida, fué primeramente descrita en 1936, cuando fué visto que la respuesta del organismo a una gran cantidad de agentes se hace mediante el mismo conjunto de síntomas que representa, valga la frase, una llamada a las armas de las fuerzas de defensa, observándose posteriormente que la reacción consta de dos distintas fases, que a veces se superponen en sus manifestaciones, no pudiendo en estas ocasiones ser totalmente separadas. Unos de estos fenómenos son pasivos y representan la primera fase, de shock, mientras los otros son signos activos de defensa frente al shock y constituyen la fase de contrashock. En el caso que la violencia actúe con no mucha intensidad, siendo posible la recuperación, la mayoría de los signos de shock aparecen antes que los de defensa. Por el contrario, si la exposición al agente nocivo no es muy brusca o su acción es relativamente de poca intensidad, los fenómenos de contrashock pueden hacerse evidentes sin que se pueda apreciar la aparición de una fase precedente de auténtico shock, que es un estado de desarrollo brusco, intenso y con manifestaciones generalizadas. El shock puede aparecer de dos maneras, una casi instantánea, la otra tras unas pocas horas, por lo que algunos autores distinguen entre shock primario y secundario como debidos a diferentes mecanismos, lo que no debe ser verdad, ya que los cambios aparecidos son los mismos en ambos tipos, pudiéndose explicar este diferente comportamiento por la existencia del contrashock, ya que en los casos de shock secundario el período libre es el equivalente de esta fase de contrashock, que al final resulta insuficiente para luchar contra el agente provocador y conduce al shock fatal. Son características de la fase de shock, como luego veremos más detenidamente, la taquicardia, disminución del tono muscular y de la temperatura orgánica, hemoconcentración, anuria, edemas, baja del cloro sanguíneo, acidosis, aumento de la glucemia que se sigue de disminución, leucopenia, descarga de adrenalina y formación de úlceras en el tracto gastrointestinal, pudiendo durar desde pocos minutos a veinticuatro horas, según la intensidad del agente provocador, siguiéndose, a no ser que el sujeto muera antes, por el contrashock, en el que aparecen invertidas todas las características antes señaladas, existiendo además un aumento de la corteza suprarrenal e involución aguda del timo y otros órganos linfáticos. Así, pues, la reacción de alarma es la suma de todos los fenómenos

anespecíficos aparecidos tras exposiciones a estímulos a los que el organismo no está adaptado.

Si continúa el contacto con el estímulo provocador de la reacción de alarma, la fase de contrashock se sigue del estadio de resistencia, durante el cual la mayor parte de las alteraciones descriptas regresan y la resistencia desarrollada por el organismo frente a los estímulos llega a su más alto valor, presentando tal estadio la suma de todas las reacciones sistemáticas anespecíficas que aparecen tras la exposición prolongada a estímulos para los que se ha adquirido adaptación como resultado de tal exposición continua, estando caracterizada por una aumentada resistencia frente al agente a que ha sido expuesto el organismo, con resistencia disminuida frente a los otros tipos de agentes nocivos. Es decir, parece como si durante este período la adaptación a un agente fuera alcanzada a expensas de la resistencia frente a otros.

Ahora bien, un organismo, aun perfectamente adaptado, no puede mantenerse indefinidamente en estadio de resistencia, ya que si continúa la exposición a condiciones anormales, la adaptación desaparece, haciéndose patentes nuevamente las manifestaciones aparecidas durante la fase de reacción de alarma y surge el período de agotamiento, durante el cual el organismo sucumbe, ya que la aparición de ulterior resistencia se hace imposible. Este estadio de agotamiento es, pues, la suma de todas las reacciones anespecíficas sistemáticas que aparecen finalmente como resultado de la exposición muy prolongada del organismo a agentes frente a los cuales se ha desarrollado un estado de adaptación, que no puede continuar por más tiempo.

Los cambios demostrables en el S. G. A. son provocados por una extensa gama de agentes que han recibido el nombre de estímulos alarmígenos por provocar la presentación de la reacción de alarma. Algunos de ellos, como, por ejemplo, la amputación de un miembro, que sólo originan un trastorno local, son estímulos alarmígenos relativamente suaves, mientras aquellos otros cuya acción se hace por un mecanismo más generalizado, como la exposición al frío, aun moderado, las radiaciones solares, etc., son estímulos alarmígenos violentos que se siguen de respuestas adaptativas muy intensas, dando lugar a la producción de síntomas que demuestran la aparición de una muy severa reacción de alarma. En el caso de los estímulos alarmígenos suaves, las reacciones de alarma aparecidas son también de poca intensidad, y no es posible observar shock típicamente constituido, observándose simplemente taquicardia, leucocitosis o hiperglucemia, que pueden ser los únicos síntomas detectables. Por el contrario, los estímulos alarmígenos potentes dan lugar a la aparición de reacciones de alarma íntegramente constituidas, con todas las alteraciones de que luego hablaremos. Ahora bien, estos dos casos son los extremos de una escala muy amplia, que va desde el proceso adaptativo-fisiológico a los esfuerzos y violencias de la vida ordinaria hasta las más severas reacciones de alarma, que causan la muerte del individuo en la fase de shock.

Se han descrito como estímulos alarmígenos una gran serie de agentes como shock traumático, anestésico, por la gravedad, o nerviosos, radiaciones solares, de rayos X o del radium, hemorragia, exposición al frío, oclusión vascular temporal, baja tensión de oxígeno, quemaduras, drogas, entre las cuales la colchicina ocupa un lugar primordial; enfermedades infecciosas, toxinas bacterianas, dosis altas de estrógenos naturales y sintéticos, conmoción-

nes nerviosas funcionales, como la ira o el espanto, el ayuno, etc., etc. Ya hemos dicho antes, y ahora lo repetimos, que las alteraciones aparecidas en el S. G. A. son totalmente inespecíficas, y muchas de las lesiones que antes se creían debidas a la acción específica de ciertos estímulos son ahora reconocidas como manifestaciones componentes de la reacción de alarma y síndrome de adaptación resultantes.

Los cambios que aparecen durante la reacción de alarma que sigue a la exposición del organismo a un agente nocivo que actúa como estímulo alarmígeno afectan a toda la esfera de la economía del individuo. Así se observa una disminución del volumen de sangre circulante, que sube por encima de lo normal en la fase de contrashock, el tiempo de coagulación muestra una pronunciada disminución, acelerándose marcadamente el número de plaquetas, lo que quizás sea la causa de la frecuente aparición de trombosis tras operaciones y quemaduras, interviniendo posiblemente también la aparición de fibrinógeno B en estas circunstancias, y el tiempo de coagulación está asimismo disminuido. Hallazgos diferentes a éstos son los habidos en el caso del shock anafiláctico y peptónico, en los que se observa disminución de plaquetas en un 2-20 por 100 del valor inicial a los dos-diez minutos de provocar el shock, que vuelven a aumentar hasta llegar al nivel normal al recuperarse el animal, aumentando paralelamente a la baja de plaquetas el tiempo de coagulación, sin que la heparina injectada antes del shock ni la esplenectomía sean capaces de ejercer ninguna acción, no debiéndose tampoco este cambio a la liberación de histamina, de tanta importancia en el desarrollo de este tipo de shock, siendo, pues, desconocidos los factores responsables de esta trombopenia.

La tensión arterial se eleva durante un corto espacio de tiempo, tras el cual sigue un período de hipotensión pronunciada que, como es natural, desaparece durante la fase de contrashock, pudiendo, durante la misma, alcanzar valores superiores a lo normal. Aparecen también durante la fase de shock vasoconstricción, taquicardia, sudoración y estupor mental, así como inmovilidad total de la pupila. La temperatura corporal desciende durante este período, mientras en el de contrashock puede haber fiebre.

El metabolismo basal disminuye durante el shock, para volver luego a la altura normal.

Aparecen alteraciones muy marcadas en el metabolismo de los hidratos de carbono, ya que la glucemia aumenta siguiendo inmediatamente a la exposición a un agente alarmígeno, pero, posteriormente cae, a veces mucho, a valores subnormales, especialmente en los animales en estado de ayuno, en los que las cifras de hipoglucemia son muy marcadas, siendo esta respuesta influenciada si el estímulo tiene un efecto específico sobre la altura de la glucemia, y de esta manera, en el caso de la provocación de la reacción por el ejercicio muscular, el acné hiperglucémico es relativamente bajo y la hipoglucemia es muy pronunciada, ya que gran cantidad de la glucosa disponible es usada para dicho trabajo muscular. En hombres que se someten a ejercicios musculares muy intensos aparece un aumento inicial transitorio, seguido por la disminución de la glucemia, lo que acontece asimismo en el síndrome tóxico agudo de los niños que sigue a quemaduras, exposición a rayos X, etc. En los casos de shock traumático, la hipoglucemia inicial es

muy pronunciada y dura mucho tiempo, aunque en algunos casos, los menos, aparece una fase bien marcada de hipoglucemia, coexistiendo, simultáneamente a la hiperglucemia, disminución del glucógeno hepático. MASSON cree, por el contrario, fundado en sus investigaciones sobre ratas, que el período inicial es de hipoglucemia y aparece durante la reacción de alarma, tras el cual sigue un segundo de hiperglucemia, cuya aparición se hace cuando se ha adquirido un cierto grado de adaptación y el organismo entra en la fase de resistencia. Además, en el curso de la reacción de alarma se aprecia una pequeña y a veces insignificante disminución de la acción hipoglucémica de la insulina, lo que se acompaña de un marcado aumento de la acción hiperglucemianta de la adrenalina y de la glucosa administrada oralmente. Estos cambios se transforman en el estadio de resistencia, y así la acción hipoglucémica de la insulina y la respuesta hiperglucémica alimenticia sufren un considerable aumento, mientras la sensibilidad adrenalínica muestra más bien cambios irregulares. De la comparación de estos hallazgos con los datos existentes sobre la acción de violencias agudas y crónicas sobre la respuesta glucémica a la insulina, glucosa y adrenalina, resulta que los cambios en la respuesta a estos agentes no son el resultado de una acción específica, sino, como para los demás aspectos del síndrome de adaptación, la resultante de dicha adaptación al efecto nocivo anespecífico de tales agentes. El contenido en ácido láctico sanguíneo y muscular aumenta tras la exposición a agentes nocivos, en animales inadaptados, ya que los adaptados no sufren estos cambios o son muy pequeños.

El metabolismo de las grasas también sufre alteraciones, ya que es dable observar la aparición, en ocasiones bruscas, de depósitos, a veces intensos, de lípidos en el hígado en el curso de una reacción de alarma, mientras que simultáneamente la grasa tisular involuciona en tal forma, que se ha pensado en su transporte desde los tejidos al hígado. Coexiste con tales alteraciones una disminución de la cantidad de lípidos totales en sangre. La colesterina sérica puede permanecer normal, aunque en ocasiones se ha señalado su disminución, casi siempre siguiendo a la exposición a violentos agentes alarmígenos. Los cuerpos cetónicos aumentan en el curso de la reacción de alarma.

Las actividades enzimáticas juegan probablemente un importante papel en los fenómenos catabólicos que aparecen durante la reacción de alarma, de tal forma, que es bien conocido el aumento brusco de la actividad peptidásica de la linfa que desagua de la extremidad quemada o traumatizada de un animal, y tanto es así, que este hallazgo ha dado base a la idea de que ciertos síndromes patológicos asociados con injurias celulares pueden ser el efecto terminal de la liberación de productos tóxicos de la proteolisis por la acción de esta actividad enzimática.

El metabolismo proteico está también severamente alterado durante la reacción de alarma, existiendo un pronunciado aumento del nitrógeno no proteico de la sangre, que alcanza su nivel máximo durante la última parte de la fase de shock, lo que puede explicar el aumento en el nitrógeno no proteico total y en el ácido úrico que aparecen tras la exposición a estímulos nocivos. Estas mismas alteraciones, en el sentido de aumento, se encuentran con relación a la urea sanguínea, aminoácidos y polipéptidos sanguíneos, haciéndose marcadamente negativo el balance nitrogenado, siendo estos cambios

probablemente debidos al marcado efecto catabólico que posee la fase de shock. El contenido de la sangre en globulinas aumenta a expensas de las albúminas, pareciendo hoy día muy probable, como luego veremos y se deduce de las experiencias sobre todo de WHITE y DOUGHERTY, que una fracción importante de las globulinas, especialmente la gammaglobulina, se origine en los órganos linfáticos y como consecuencia de la destrucción de tejido linfático que aparece en estos momentos, se vierte a la sangre.

La excreción urinaria de creatina se hace muy patente, como resultado de la reacción de alarma.

La diuresis disminuye durante la fase de shock, pero posteriormente vuelve a la normalidad, y aun se hace mayor durante o poco después de la aparición del contrashock.

Uno de los cambios más constantes durante la fase de shock es la baja de cloruros sanguíneos, que da paso, en la fase de contrashock, a una marcada hipocloremia, siendo esta disminución más marcada en el valor de cloruros de los hematies que del plasma. Esta hipocloremia no puede ser atribuida a una aumentada excreción, ya que no se ha demostrado su eliminación por la orina, lo que viene corroborado por el hecho de que la doble nefrectomía no logra impedir este cambio. El contenido en cloro de los tejidos también sufre una disminución, menos en músculos y cerebro, en los que aumenta, a veces muy por encima del nivel normal, aun cuando este aumento no nos sirve para explicar la hipocloremia y seguramente lo que sucede es que una gran parte de los cloruros sanguíneos y tisulares son vertidos a los trasudados pleurales y parietales que aparecen en estas condiciones, o al área traumatizada en su caso, lo que se confirma porque el músculo traumatizado es muy rico en cloruros y por la observación experimental de la alta concentración en cloruros que presentan los edemas aparecidos en las regiones inyectadas con formalina. El ejercicio muscular da lugar a la aparición de una hipocloremia casi inmediatamente, lo que seguramente se puede explicar por que los fenómenos de contrashock son rápidamente desarrollados por este tipo de estímulo alarmigeno, por otro lado muy fisiológico.

El sodio sanguíneo sufre alteraciones en el mismo sentido y acompañando a las de los cloruros.

Por el contrario, y como era de esperar, el potasio sanguíneo sufre un aumento durante la fase de shock, aunque en este caso existe una pérdida simultánea de potasio tisular y aumentada excreción por orina. Seguramente la hipertotasemia sea debida a la descarga del potasio tisular hacia la sangre.

El contenido en fosfato sanguíneo aumenta en el período de shock, tendiendo posteriormente a disminuir hasta un nivel por bajo de lo normal. Aquí, como en el caso anterior, la hiperfosfatemia parece debida a la suelta tisular y existe, durante la recuperación de dicha fase, fosfaturia.

El pH sanguíneo no ha sido estudiado experimentalmente en estos estados, pero la observación indica que durante el shock existe acidosis, que se sigue de alcalosis durante la fase de contrashock.

Con gran frecuencia aparecen, durante la fase de shock, ulceraciones del tracto gastrointestinal, más frecuentes en el estómago e intestino delgado, que van usualmente acompañadas de hemorragias más o menos masivas en dicho tracto. Aparecen más rápidamente en animales suprarreanectomizados y son comparables a las erosiones agudas gastrointestina-

les que el hombre padece durante el shock, explicando los vómitos "en posos de café" aparecidos en tales ocasiones. En este aspecto, estos fenómenos fueron observados por WOLFF en un paciente con fistula gástrica, en el que se pudo seguir fácilmente los cambios emocionales producidos en la mucosa del estómago, que en algún momento llegaron a la aparición de erosiones. En algunos casos de violencia de relativa intensidad se ha visto la afectación específica de la porción del ciego de rata correspondiente al apéndice humano, con la aparición de un edema hemorrágico muy similar al observado en los primeros estadios de la apendicitis aguda, y de ahí que posiblemente ciertos casos de apendicitis agudas del hombre puedan ser debidos a una reacción generalizada del organismo, correspondiente a una reacción de alarma, más bien que a causas locales. Es interesante, a este respecto, que la histamina, cuya liberación desde los tejidos dañados puede, según algunos autores, causar los síntomas de shock, se muestra de gran efectividad para producir tales lesiones agudas apendiculares.

Se observa también durante la reacción de alarma la aparición de hiperemia de los pulmones, que a menudo se acompaña de edema y aun neumonía, señalándose con gran frecuencia la aparición de trasudados pleurales, especialmente abundantes si la reacción de alarma aparece por intervenciones peritoneales.

El hígado generalmente sólo muestra disminución del tamaño, que algunos explican por la disminución del volumen sanguíneo, aunque puede mostrar una extensa atrofia y cambios degenerativos, con necrosis focales, que algunas veces van acompañadas por extensa infiltración grasa, como más arriba dijimos.

Por parte del riñón, no se observan en el primer momento de la reacción de alarma cambios muy ostensibles, pero cuando existe un shock intenso y grave, aparecen los riñones pálidos, edematosos, con estriás rojas y morenas, apareciendo los túbulos con aspectos degenerativos, descamación y hasta necrosis, apareciendo cilindros hialinos y masas de pigmento oscuro, que espectroscópicamente corresponden a mioglobina. En relación con este cambio son importantes anotar los hallazgos de TRUETA y colaboradores, que han estudiado los cambios aparecidos en la circulación renal durante el shock, observando alteraciones de la misma entre la corteza y la médula, que reflejan la influencia que sobre un mecanismo vascular normal destinado a mantener el balance fluido del organismo, puede ser ejercida por medio del sistema nervioso vegetativo, directamente o como resultado de liberación hormonal hipofisaria o suprarrenal. Estos autores han observado en casos de shock disminución del calibre de la arteria renal y diversión del flujo sanguíneo desde la corteza a la médula, creyendo estos autores que tales cambios se deben, al menos en parte, a reflejos neurovasculares despertados a partir del terreno agredido, pero no se puede desechar la idea de que en gran parte tal trastorno se deba a la acción de las hormonas liberadas en estos momentos, que actuarían directamente sobre los vasos renales. Desde luego, la anoxia cortical juega un papel importante en el fracaso renal que aparece en tales estados de shock, comprendiéndose perfectamente la anuria aparecida en estos momentos al observar la isquemia renal y congestión medular, junto a la disminución del volumen sanguíneo, de la circulación renal y de la filtración glomerular existente. La hipertensión arterial aparecida en los primeros mo-

mentos se debería a la puesta en marcha del mecanismo que a continuación señalamos por la acción de esta desdistribución de la sangre renal, que daría lugar a la aparición de fenómenos de defensa en relación con el S. G. A.

ZWEIFACH y CHAMBERS han estudiado la circulación periférica en ciertos casos de shock experimental y traumático, encontrando un estado inicial de hiperactividad con contracción del músculo liso de mesoarterias y precapilares destinada a mantener un nivel básico de aporte a los tejidos, asegurando al mismo tiempo un adecuado retorno venoso, que fué seguido, en los que evolucionaron mal por una baja actividad del mismo músculo, que descompensaría este estado haciendo que la sangre se marchara a los tejidos y se estancara en ellos. Se sospecha que en esta reacción existiría una participación de factores humorales que han sido investigados por varios autores, que llegan a la conclusión de que la circulación periférica distal está controlada por dos factores vasotrópicos que han sido denominados vasoexcitador y vasodepresor, habiéndose demostrado recientemente que la última es una proteína, la ferritina o su fracción apoferritina. El factor vasoexcitador es producido en la corteza renal en condiciones anaerobias, y es inactivado quizás por esta misma corteza renal y quizás también por el hígado cuando existe un buen aporte de oxígeno a estos órganos. La sustancia vasodepresora es producida principalmente en el hígado, pero también se forma en el bazo y músculo esquelético en condiciones anaerobias, siendo inactivada por el hígado solamente. En los primeros momentos de la fase de shock la relativa reducción del flujo sanguíneo hace que la corteza renal sea privada de oxígeno, mientras el hígado aún recibe este elemento, con lo cual se produce el factor vasoexcitador, pero no el depresor, mientras que, por el contrario, en la fase de shock constituido todavía se sigue produciendo sustancia vasoexcitadora, pero el flujo sanguíneo renal está demasiado disminuido para ser capaz de llevarlo a la circulación general, mientras que la reducción que sufre el aporte de oxígeno al hígado da como resultado la aparición de una gran cantidad de sustancia vasodepresora. Es decir, que en los primeros momentos del shock predominan las sustancias vasoestimulantes y en la segunda fase las vasodepresoras.

La sustancia vasoestimulante da lugar al aumento de frecuencia y amplitud de la actividad constrictora vascular con una buena distribución sanguínea, mientras que la vasodepresora disminuye la reactividad de la musculatura de las arterias y precapilares con estancamiento venoso y falta de retorno venoso, y como cada vez, por este fallo arterial el aporte de oxígeno se hace menor, aumenta la formación de sustancia vasodepresora, mientras cesa el mecanismo encargado de destruir tal sustancia y el shock se hace irreversible.

Parece ser que se necesita una cierta cantidad de factor depresor que actuando sobre la corteza suprarrenal haga poner en marcha el mecanismo de la producción de vasoestimulante, sustancia que se ha demostrado ser distinta de la renina por ser termoestable y dializable.

La reacción inicial del riñón al shock dará los estados de hipo o anoxia necesarios para la producción de factor vasoestimulante, que indudablemente ayuda a erigir resistencia del organismo, quizás por mediación de la corteza suprarrenal, que parece ser la que pone en marcha este mecanismo.

Es interesante señalar que durante los estadios

de resistencia y agotamiento aparecen nefroesclerosis y en ocasiones nefritis agudas, especialmente en los animales previamente sensibilizados por nefrectomía unilateral y dieta con mucho sodio, cambios renales que se acompañan de hipertensión y a veces periarteritis nodosa amplia, apareciendo asimismo nódulos cardíacos que se parecen en gran medida al nódulo de Aschoff de la enfermedad reumática. Estos cambios aparecen también por la administración de Doca o extractos crudos de lóbulo anterior hipofisario.

El cristalino presenta durante el shock una pronunciada nubosidad que desaparece al recobrarse el animal.

El páncreas sufre una aguda involución durante la reacción de alarma, que afecta principalmente al tejido acinar, cuyas células quedan descargadas de sus gránulos, al mismo tiempo que disminuye de tamaño, pudiendo llegar a necrosarse, mientras en la vecindad se suele conservar el parénquima aparentemente normal, haciéndose el órgano de consistencia muy blanda, de color parduzco y translúcido. A veces los islotes de Langerhans, que conservan los halos de parénquima relativamente normal, muestran un aumentado número de picnosi nuclear, y en ocasiones parece existir neoformación activa de tejido insular a partir de los pequeños conductos o mediante la unión de muchos islotes en uno gigante. Estos cambios tan agudamente aparecidos durante la reacción de alarma no pueden ser mirados como destinados a surtir al organismo de material nutritivo, ya que al final de la fase de contrashock el páncreas recobra su aspecto normal, y esto sin necesidad de que el animal haya sido alimentado durante este período, es decir, que la recuperación se hace a partir de fuentes endógenas, por lo que es difícil comprender el por qué de estas alteraciones, a no ser que sea cierta la suposición de que el páncreas contiene sustancias útiles y valiosas que son movilizadas rápidamente ante el estado de reacción de alarma brusca, creado. RICHARDSON y YOUNG ven que un extracto hipofisario pancreótropico da lugar a alteraciones similares a las señaladas, aunque no totalmente idénticas, y SERGEYEV observó la descarga de gránulos zimógenos en animales sometidos a estimulación vagal o a administración de colina, viéndose además la permanencia de los halos de células normales alrededor de los islotes y otras muchas drogas son asimismo capaces de producir tales alteraciones, por lo cual estas alteraciones son, en contra de lo supuesto por los autores mencionados, debidas a un mecanismo anespecífico más dentro del S. G. A. Es posible que la pancreatitis aguda que se observa tras quemaduras, así como ciertos casos de necrosis pancreática aguda tengan una patogenia similar.

El tiroides, que también es afectado, muestra signos de atrofia e involución en los primeros estadios del síndrome, que algunas veces se sigue de un segundo período de hipertrofia, que quizás esté en relación con el efecto estimulante demostrado para varias sustancias, como la caseína y extractos tisulares, y con el desarrollo de una enfermedad de Basedow que sigue a violencias bruscas, habiendo publicado MEANS un cuadro con las relaciones por él observadas entre la tireotoxicosis y la reacción de alarma.

Una de las glándulas cuya participación en el S. G. A. es fundamental es la hipófisis, en la que han sido encontrados cambios consistentes en desaparición de granulaciones, especialmente de las células eosinófilas, con a veces marcados signos de

pienosis nuclear. El límite entre los lóbulos anterior y posterior puede aparecer irregular y con signos de invasión basófila, cambios por otra parte no constantes, y más recientemente se ha demostrado en la rata hipertrofia e hiperplasia de las células basófilas. Estas alteraciones histológicas son la evidencia de los cambios funcionales de esta glándula, necesarios para llegar al total desarrollo de la adaptación a los estímulos nocivos.

La otra glándula, cuya intervención es imprescindible para conseguir el desarrollo de la adaptación, es la suprarrenal, cuya corteza desde el primer momento sufre un aumento, al mismo tiempo que sus células se hipertrofian y descargan de granulaciones lipoideas. Estos cambios se pueden demostrar ya a los veinte minutos de la exposición al estímulo alarmígeno, pero no son totales hasta que los fenómenos del contrashock se hacen patentes. Los gránulos cromafines de la médula suprarrenal se descargan pocos minutos después de la exposición al agente nocivo y las células medulares aparecen vacuolizadas, observándose en algunos casos extremadamente agudos, hemorragias y necrosis bilaterales, lo que sucede especialmente, como es bien sabido, en infecciones violentas, especialmente meningoococemias.

Ya desde el principio de la integración de todos los cambios aparecidos como respuesta del organismo al ataque de estímulos alarmígenos dentro del concepto del S. G. A., se supuso que si el daño producido no es demasiado severo, permite sobrevivir, y por tanto, el desarrollo de las distintas fases, y el agente nocivo, por el mecanismo que fuera, actuaria sobre el lóbulo anterior de la hipófisis y lo estimularía a descargar hormona corticotropa, que, a su vez, estimularía a la corteza suprarrenal a producir un exceso de hormonas corticales, que, por su acción, contribuirían a levantar la resistencia del organismo, apareciendo los signos característicos del contrashock, suposición que ahora veremos cómo ha sido confirmada en su totalidad, representando el punto de vista más aceptado para explicar el mecanismo del S. G. A.

Es indudable que para el desarrollo de adaptación es necesaria la integridad del sistema diencéfalo-hipofisis y de las suprarrenales, ya que tras la hipofiso o suprarreñalectomía la fase de shock es particularmente intensa y grave y la de contrashock casi inapreciable o no aparece, aun en el caso de que el estímulo de alarma sea suave. En estos casos se presenta una marcada hipoglucemia, con casi inexistente elevación a cifras normales o hiperglucémicas, quizás porque estos animales no pueden producir glucosa a partir de fuentes endógenas. También la hipocloremia es muy intensa y no va seguida de hiperclorremia durante la fase de contrashock, como normalmente ocurre. Tampoco aparecen en estas condiciones los depósitos grasos del hígado durante la reacción de alarma. Las alteraciones sufridas por el timo y órganos linfáticos, que posteriormente señalaremos, tampoco aparecen y debemos anotar aquí el hecho de que los pacientes con *status tímico-linfático* presentan hipoplasia suprarrenal y son muy sensibles a cualquier agresión. Por el contrario, el tratamiento con hormona corticosuprarrenal o extractos de lóbulo anterior de la hipófisis, de estos animales, mejora su resistencia frente a los agentes nocivos.

Entre las muchas teorías lanzadas para explicar el mecanismo de la producción de los cambios aparecidos frente a violencias, como la expuesta por MOON de la circulación alterada, de la hiperpermeabilidad

capilar, de la deshidratación y hemoconcentración, de la intoxicación endógena, del disturbio nervioso, de la termorregulación perturbada, de la hipocloremia, de las sustancias leucopoyéticas, de la deficiencia en ciertos metabolitos, más bien que un exceso de los mismos, de la acapnia, acidosis, etc. etc., sólo son dignas de recaer sobre ellas la de la intoxicación endógena y la del disturbio nervioso, ya que las demás no hacen más que pretender explicar alguno de los aspectos de la reacción de alarma, pero sin relacionarlos con el mecanismo integral de producción del síndrome de adaptación como tal.

Según la primera, los metabolitos tóxicos liberados desde los tejidos dañados a la sangre son los mediadores entre el área que ha sufrido la agresión y el resto del organismo y entre estos hipotéticos metabolitos productores de la reacción de alarma ha merecido un gran interés la histamina desde que ABEL y KUBOTA dijeron que su liberación a partir de los tejidos traumatizados es la causa fundamental del shock de los heridos, y muchos autores lo creen muy verosímil en el caso del shock originado por traumatismos, quemaduras, frío, peptona, veneno de serpiente y abeja, toxinas microbianas, oclusión intestinal, alergia y muchos otros estímulos. Ahora bien, la histamina no es la única sustancia liberada en estas condiciones, y así se ha señalado que numerosos otros metabolitos, como los derivados adenosínicos, la acetilcolina, la leucotaxina y sustancias vasoconstrictoras, entre otras, pueden tomar parte en la producción de la reacción. KENDALL e INGLE, por otra parte, creen que el potasio sería el metabolito productor, por su elevada cantidad en la sangre de los sujetos con reacción de alarma, aun cuando contra esta hipótesis vaya el hecho de que es posible aumentar el contenido sanguíneo de potasio sin que sea dable observar la producción de una reacción de alarma, y, por el contrario, los animales con hipopotasemia por la administración de grandes cantidades de Doca, desarrollan fácilmente la fase de shock. De todas maneras, es indudable que, aunque aceptemos esto, debe existir un segundo mediador que lleve a la liberación del metabolito tóxico desde los tejidos, ya que no sólo las injurias tisulares, sino también estímulos como el frío, ejercicio muscular, etc., desarrollan una reacción de alarma con una fase de shock inicial, y en estos casos no existen grandes alteraciones de los tejidos. También se ha señalado la posibilidad de la intoxicación enterogénica, ya que, gracias a las ulceraciones gastrointestinales aparecidas pueden ser absorbidas sustancias tóxicas, pero aquí, como en el caso anterior, la existencia de estos metabolitos no explica el cuadro, ya que antes de las alteraciones a ellos debidas han aparecido los fenómenos que han provocado la formación de erosiones en el tracto digestivo. Es interesante en esta relación que la anoxia de las grandes alturas parece aumentar la permeabilidad del tracto gastrointestinal, predisponiendo así a la alergia alimenticia. Ahora bien, un hecho fundamental que va en contra de esta teoría de la intoxicación enterogénica es la posibilidad del desarrollo del shock en animales eviscerados.

La segunda hipótesis hace jugar un gran papel en el desencadenamiento del síndrome de adaptación al sistema nervioso, ya que para muchos, ciertas manifestaciones del síndrome, si no todas, son debidas a reflejos condicionados, y así, de la taquicardia aparecida en el perro por la inyección de adrenalina, puede ser posteriormente desarrollado un reflejo condicionado a la inyección y otros signos pue-

den asimismo aparecer mediante el desarrollo de tales reflejos. También el sistema nervioso vegetativo puede jugar un importante papel, especialmente mediante un sobreestímulo de la porción simpática, que puede ser la causa de la aparición de shock. Algunos signos de la reacción de alarma, por otra parte, pueden ser mediados selectivamente por nervios, y así la vagotomía, la denervación de las suprarrenales y la sección medular ejercen un marcado influjo sobre la respuesta glucémica a los estímulos alarmígenos. Por otro lado, la simpatectomía previene la liberación de adrenalina e interviene en muchas reacciones adaptativas en casos de urgencia. El shock originado por obstrucción intestinal ha sido considerado muchas veces dependiente en gran medida de la irritación nerviosa existente en tales momentos, aun cuando en gatos la exclusión completa de los nervios extrínsecos no influye el tiempo de supervivencia de tales casos. Por otro lado, tenemos el interesante hecho de la producción de shock por estímulos nerviosos de gran intensidad y puramente conmocionales, como la furia y el terror, aunque algunos autores no den gran importancia a estos factores nerviosos. Pero el que las ulceraciones gastrointestinales, derrames, etcétera, aparezcan igualmente en gatos quemados, integros o espiniales, no demuestra más que una cierta independencia de estos mecanismos respecto al sistema nervioso, pero no la indiferencia de éste en la producción de la reacción de alarma, como lo demuestra el que ciertos analgésicos y anestésicos tienen gran valor para combatir ciertos tipos de shock y el que WOLFF ha visto producirse erosiones gástricas mediante gastroscopia bajo la acción de emociones intensas. Para algunos, estas violentas conmociones nerviosas como factores causales del shock actuarían dando lugar a la sobreproducción de adrenalina con vasoconstricción e hipermeabilidad capilar, hemoconcentración y posterior caída de la tensión arterial, con lo cual se habría dado lugar a la presentación de la reacción de alarma. Es indudable que en el hombre los estímulos que convuelven violenta y agotadoramente un equilibrio lo hacen en tres planos: el orgánico, el psíquico y el ético, y un choque moral se conserva vivo en su subconsciente, y tal estímulo puede seguir actuando sustraído a la vigilancia del individuo, dando lugar, en un momento dado, a la aparición de una respuesta de alarma a tal estímulo, que también es desmedida y excesiva, hecho común a todas las respuestas orgánicas a la agresión, que para algunos se debería a una incoordinación en la inervación vascular motora. Otro argumento más a esgrimir a favor de la importancia del sistema nervioso en la aparición de una reacción de alarma, es que si la anestesia, que ya hemos visto puede inhibir la aparición del shock, es profunda, puede provocar una reacción de alarma, ya que en tales momentos actúa como un agente nocivo cualquiera, por lo que se ha de andar con cuidado para no hacer que un agente útil para prevenir la aparición del shock se convierta en un estímulo alarmígeno de más o tanta importancia como el estímulo nervioso que se pre-tende contrarrestar.

El hecho del aumento de resistencia durante la fase de contrashock de la reacción de alarma parece demostrar que la adaptabilidad del organismo es movilizada por muchos caminos. Por otro lado, tras una exposición continuada a un agente nocivo, estímulo alarmígeno, el organismo adquiere un alto grado de adaptación al mismo durante la fase de resistencia, mientras aparece irresistente e incapaz de

adaptarse a otro estímulo de alarma, lo que significa que posee solamente una limitada energía de adaptación o adaptabilidad, que es consumida mientras se adquiere la adaptación para un cierto agente y, por el contrario, sólo una mínima parte de ella es dedicada a adquirir resistencia contra otros agentes, hecho que es mantenido por la observación de que si el contacto con el agente continúa, la adaptación se hace insuficiente y el estímulo es nuevamente nocivo, sobreviniendo el período de agotamiento, lo que hace suponer que, por el uso continuo, la adaptación de que dispone el organismo se ha agotado. GAUSE supone que la adaptación más potente es la que aparece inicialmente, mientras la más débil es la posteriormente aparecida, y así se ha visto que aviadores que se habían adaptado al trabajo en condiciones de gran tensión nerviosa, pueden derrumbarse posteriormente al seguir trabajando en tales condiciones, apareciendo en tales momentos disturbios gastrointestinales y otros signos que recuerdan en gran medida al período de agotamiento del síndrome general de adaptación, hablándose en tales ocasiones del agotamiento de la reserva de energía nerviosa. Es decir, que la energía de adaptación y su agotamiento en ciertos momentos viene a contribuir al hecho incontrovertible de que la adaptación a múltiples agentes nocivos aparece en tres diferentes estadios, que, según SUNGSTROEM y MICHAELS, dependen de la hiperactividad defensiva de la corteza suprarrenal, que termina en una caída de dicha actividad hasta la anulación.

Los que defienden la teoría de la deficiencia en ciertas sustancias como causa de la aparición del shock, creen que es la falta de algo, más bien que un exceso de metabolitos, la causa primaria de este trastorno, aunque secundariamente dicha falta pueda conducir a la formación de sustancias tóxicas, y, desde luego, la interpretación, hecha por algunos autores, de dicha fase como de insuficiencia suprarrenal relativa, es una aplicación de dicha teoría de la deficiencia.

Vemos, pues, que, aunque por diferentes caminos, todas las teorías surgidas alrededor del síndrome general de adaptación vienen a confluir alrededor de lo que desde el principio hemos recalado, es decir, de la importancia primordial que para el desarrollo de la adaptación frente a un estímulo nocivo para el organismo tiene el mecanismo hormonal, al cual se llega por uno u otro camino y a su cabeza de las suprarrenales, cuya importancia, ahora lo vamos a ver, es fundamental, aunque su puesta en marcha se haga mediante la hiperfunción hipofisaria en el sentido de estimulación de la función suprarrenal.

Las interrelaciones funcionales entre los muchos órganos afectados en el S. G. A. están aún distantes para ser claramente comprendidas, aunque mucho se haya avanzado en tal camino, y uno de los principales hechos sorprendidos es tal interrelación hormonal, ya que tales secreciones juegan un gran papel en el proceso de adaptación a los estímulos. Desde luego, aún existen eslabones desconocidos en la cadena de acontecimientos, pero la mayoría de ellos son perfectamente conocidos y fuera de duda, mientras otros parecen verosímiles por los resultados experimentales encontrados. Es indudable, ya lo dijimos, que todos los cambios de la fase de shock pueden ser fácilmente desarrollados en animales hipofisio o suprarreñectomizados, y en estos casos suelen ser mucho más graves y acusados que en los animales normales, lo que indica la necesidad de un

buen juego hipofisosuprarrenal para conseguir la aparición de un síndrome de adaptación perfecto. A mayor abundamiento, los cambios de naturaleza defensiva del síndrome dependen, como luego veremos, de la integridad de tal sistema.

La hipófisis seguramente ocupa el lugar central en este sistema, ya que existe la seguridad de que bajo la influencia de los agentes alarmígenos la hipófisis produce cantidades aumentadas de hormona corticotropa. SELYE ha considerado la posibilidad de que algún tipo de agente nocivo puede originar un estado de insuficiencia cortical suprarrenal relativa, y de esta manera, la aumentada producción de hormona corticotropa puede ser mirada como una hiperfunción compensadora de tal insuficiencia, al estimular a las suprarrenales. Esta interpretación viene corroborada por el hecho de que la suprarrenalectomía también da lugar a la producción de una hipertrofia hipofisaria compensadora, y por el hecho de que los animales que han sido inyectados con esteroides corticales tienen una respuesta subnormal a los estímulos de alarma, seguramente por deficiente producción de hormona corticotropa. Además, en estos casos de adaptación a un agente nocivo la hipófisis se orienta unilateralmente a producir hormona corticotropa, siendo en estos momentos muy poco capaz de elaborar hormona de crecimiento, prolactina y hormonas gonadotropas, de tal forma, que anatomo-patológicamente se observa atrofia de las gonadas de uno y otro sexo durante el S. G. A. En el macho se ve involución del epitelio espermatogénico y de las células de Leydig, con una atrofia consecuente de los órganos sexuales secundarios, por la disminuida producción de hormona testicular. En la hembra aparecen anomalías en el desarrollo de los folículos y cuerpo lúteo, que pueden conducir a disturbios en el ciclo sexual, como ovulación sin menstruación, menstruación anovular, etc. Se inhibe el crecimiento somático y la secreción láctea de animales lactantes.

Los cambios que sufren las suprarrenales se hacen muy patentes durante la reacción de alarma, siendo menos claros en el estadio de resistencia, reapareciendo un segundo período de marcado aumento suprarrenal en la fase de agotamiento, que puede o no ir acompañado de hiperproducción de sustancias corticales. Es indudable que el aumento de las suprarrenales va acompañado de hiperproducción de hormonas corticales. Lo demuestran, por un lado, la desaparición de las granulaciones lipoideas de la corteza suprarrenal, mientras se demuestran cantidades aumentadas de colesterolina y ácido ascórbico en sangre, en tanto sus cifras bajan en las suprarrenales, y ya sabemos que la vitamina C es indispensable para la formación de las hormonas corticosuprarrenales, y así LOWENSTEIN y ZWEMER han aislado un esteroide activo, soluble, en el cual el núcleo activo va unido al ácido ascórbico. Tras la baja de la cifra de vitamina C de las suprarrenales, que es muy precoz y con un cierto período de latencia, aparece la disminución de la tasa de colesterolina suprarrenal, lo que indica que ésta sería el elemento que proveería a las suprarrenales del material necesario para elaborar las cantidades de esteroides necesarias ulteriormente, a los cuales iría unido, constituyendo un componente más, la vitamina C. Por otra parte, la eliminación de 17-cetosteroides aumenta en los primeros momentos, así como la hormona testicular, bajando posteriormente a niveles subnormales, lo que sugiere que en un primer momento estos cuerpos, presentes en la corteza supra-

rrenal, son eliminados con las restantes hormonas corticales, pero posteriormente las suprarrenales se orientan a producir más hormonas de las realmente necesarias para conseguir la adaptación.

Hoy día conocemos la gran cantidad de hormonas que producen las suprarrenales y su distinto mecanismo de acción, habiéndose descrito hormonas sexuales, unas con actividad androgénica y otras con actividad estrogénica, con actividades metabólicas sobre las proteínas, y que se han denominado hormonas N, que gobiernan la excreción total en mujeres y parcial en el hombre de los 17-cetosteroides, hormonas con actividades metabólicas sobre hidratos de carbono, grasas y proteínas, antagónicas a las anteriores, creyéndose por muchos autores que facilitan la conversión de proteínas en azúcar, inhibiendo la acción de la insulina y tomando, por ello, un gran papel en el metabolismo de los hidratos de carbono (hormona S), dando origen además a atrofia del timo y órganos linfáticos, y, finalmente, hormonas cuya acción se ejerce predominantemente sobre el metabolismo hidrosalino, y a cuya cabeza figura la Doca. Normalmente existe un equilibrio entre estas diversas hormonas y siguiendo al contacto del organismo con estímulos nocivos se demuestra un temporal aumento de estas hormonas, que conducen a los cambios encontrados en el síndrome general de adaptación. Las hormonas N y S aumentan al final de la fase de contrashock, pero el aumento de la excreción de 17-cetosteroides va seguida por una prolongada disminución con nivel subnormal, mientras la aumentada secreción de hormonas S, juzgada por la excreción de 11-oxisteroides, continúa, correspondiendo este aumento ya a la fase de resistencia. La disminución de los 17-cetosteroides parece indicar que las suprarrenales se orientan, tras una primera fase de reacción total, a producir más hormonas de las realmente necesarias para conseguir la adaptación. Esto se hace más patente al ver que animales castrados inyectados con formol al 10 por 100 sufren hipertrofia de las suprarrenales, pero no cambios significativos en el tamaño de los órganos sexuales accesorios y ciertos preparados hipofisarios corticotropos pueden estimular selectivamente la producción de 17-cetosteroides de la corteza suprarrenal, pero la producción de hormonas que influyen el metabolismo hidrocarbonado o hidrosalino no es siempre proporcionada, lo que corrobora el concepto de que durante el síndrome general de adaptación sólo está aumentada la producción de los dos últimos tipos de hormonas, que son los verdaderamente necesarios.

Durante el síndrome general de adaptación aparecen cambios, aparte de los ya mencionados, que, en la actualidad, son fácil y totalmente explicados por la acción de estas hormonas suprarrenales producidas en cantidades excesivas en estos momentos de urgencia y como respuesta a la agresión por estímulos alarmígenos.

Entre los más importantes de tales cambios, contamos con la involución aguda que sufren el timo y los órganos linfáticos, aparecida durante el período de la reacción de alarma, siendo más intensa en la fase de contrashock. En el timo aparecen señales de picnosis nuclear, que se sigue de disolución completa de los timocitos, siendo fagocitados por grandes macrófagos, mientras la porción reticular se transforma en el epitelio original, haciendo sus células redondeadas o poligonales y ricas en citoplasma, que a menudo se disponen formando verdaderos nidos celulares muy grandes con una constitui-

ción parecida a la del tejido paratiroideo y otras veces dan lugar a la aparición de vesículas llenas de coloide semejantes a las del tiroides. En casos que la involución es aún más violenta, todo el órgano se distiende, presentando edema gelatinoso. No suele haber aumento de las mitosis en tales momentos, y si aparecen, se deben más a diferencias de la intensidad de acción del agente nocivo que a su especificidad. Por parte del bazo, ganglios y otros órganos linfáticos aparecen trastornos asimismo muy intensos, aun cuando la involución no sea tan violenta como en el caso del timo.

Es muy interesante, para probar la relación de estos cambios con el aumento de hormonas corticotropa y corticosuprarrenales durante la reacción de alarma, que tales modificaciones son prevenidas, más completamente para el caso del timo que de los otros órganos linfáticos, por la hipofiso o la suprarreñalectomía, y, por el contrario, la administración de hormona corticotropa o cortical simplemente conduce, en los animales intactos, a dicha involución.

En estrecha conexión con estos cambios en los órganos antes citados, están los aparecidos en las células sanguíneas. Durante la reacción de alarma hay un aumento patente del total de leucocitos, con neutrofilia y linfopenia, que se hacen particularmente marcados en la fase de contrashock, pudiendo ir precedidos, especialmente si la agresión es intensa, de leucopenia durante la fase de shock, siendo curioso que los animales que presentan tal leucopenia durante mucho tiempo son poco resistentes y sucumben sin que se demuestre la aparición de ningún fenómeno de contrashock. Dicha leucocitosis del período de contrashock puede ir precedida de una disminución y seguida de un aumento de los eosinófilos. Estos cambios, típicos de la fase de contrashock de la reacción de alarma, han podido ser reproducidos por la administración de extractos hipofisarios corticotropos y de compuestos corticales con hormonas S, y tanto es así, que ELMADJIAN y PINCUS usan el recuento linfocitario como índice de la función cortical, observando que tras una abrupta caída en el momento de despertar del sueño, el número de linfocitos va aumentando a lo largo del día, lo que indicaría una correspondiente declinación de la actividad cortical, corroborada por la paralela disminución de la excreción de 17-cetosteroides.

Muy interesante ha sido la demostración hecha por WHITE y DOUGHERTY de que los linfocitos son un almacén de γ -globulina o inmuno-globulina, y que en animales inmunizados esta fracción proteica contiene gran cantidad de anticuerpos. Ya hemos dicho que un agente de alarma provoca, por medio de las hormonas corticosuprarrenales, la degeneración y disolución de los linfocitos, que en estas condiciones vierten gran cantidad de esta proteína a la sangre, constituyendo tal liberación de proteínas desde los linfocitos y seguramente otras células, como resultado de la alta concentración resultante de esteroides suprarrenales, un importante aspecto de la contribución que estas hormonas hacen a las reacciones inmunitarias, ya que la inyección de tales hormonas da lugar al aumento del título de anticuerpos, cuyo nivel máximo se alcanza cuando el grado de disolución linfocitaria es mayor. La producción de anticuerpos sabemos aparece como reacción del antígeno con células del sistema reticulointersticial o como resultado de la proliferación de células que, como los linfocitos, contienen anticuerpos, y así el control hipofisocortical sobre la producción de inmunoglobulina se relaciona con un

tipo específico de resistencia, la inmunidad basada sobre la formación de anticuerpos. Ahora bien, todavía no sabemos si esta relación endocrino-linfocitaria contribuye a los otros tipos de resistencia o inmunidad. Se sabe existen diferencias sexuales en la inmunidad, que, en parte, pueden ser referidas a la diversa acción de las hormonas sexuales sobre el nivel de secreción hipofisocortical, ya que las dosis fisiológicas de estrógenos generalmente aumentan la secreción de hormona corticotropa o corticotrofina, mientras las cantidades excesivas producen inhibición y, por el contrario, los andrógenos dan lugar, generalmente, a disminución de la secreción de tal hormona. También el tiroides puede contribuir en cierta medida a este tipo específico de inmunidad, ya que el crecimiento de las estructuras linfáticas es retardado si se extirpa dicha glándula. Es decir, la respuesta endocrina a una violencia puede ser muy variable y afectar de muy diversa manera a varios mecanismos que contribuyen a crear la inmunidad del organismo y su resistencia natural frente a tal agente.

La reducción en el número de linfocitos sanguíneos se debe a linfólisis en los mismos tejidos linfáticos, observando REINHART una baja del 50 por 100 de los linfocitos en el conducto torácico a los veinte minutos de la inyección de corticotrofina. Tal linfólisis, además de verter al torrente sanguíneo γ -globulina, probablemente vierte también β -globulina. El aumento total de la globulina del suero, debido casi enteramente a estas dos globulinas, ha sido demostrado por electroforesis del suero de animales así tratados.

La reacción anamnética o elevación del título de anticuerpos que sigue a la inyección de una variedad de sustancias anespecíficas distintas del antígeno original no es hoy, a la luz de los conocimientos arriba expresados, más que una parte integrante del S. G. A.

El recuento de hematíes y el valor hematocítico muestran un marcado aumento durante la reacción de alarma, especialmente en la fase de shock, que pueden ir precedidos de una disminución transitoria, coexistiendo frecuentemente con reticulocitosis.

Todos estos cambios no aparecen en animales a los que se ha extirpado la hipófisis o las suprarrenales, en los que repetimos, los demás signos son particularmente severos, yendo con mucha frecuencia estos animales a la bancarrota cuando se les pone frente a un agente nocivo. Además, la regeneración del timo y órganos linfáticos no se hace si el animal es suprarreñalectomizado. De estas observaciones tenemos un claro ejemplo en la clínica humana en el caso de status timicollinfático, en los que el aumento de tales estructuras y la hipoplasia suprarrenal se combina con una sensibilidad particular a las violencias repentina. El tratamiento por la hormona corticosuprarrenal da lugar a la involución tímica aun en animales sin hipófisis o suprarrenales al mismo tiempo que mejora su resistencia frente a los estímulos alarmígenos.

Los animales sin suprarrenales muestran hipoplasia de la médula ósea.

Es natural que al existir durante la reacción de alarma una hiperfunción de la corteza suprarrenal existan cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono, en los que tanta influencia tienen las hormonas S, y de que esto es efectivamente así dan prueba que los cambios en dicho metabolismo, desarrollados por los estímulos alarmígenos, se inhiben por la suprarreñalectomía, el que la administración de preparados como la corticosterona y la

dehidrocorticosterona, que son hormonas S, ejerce un efecto pronunciado sobre tal metabolismo, cosa que no hacen las hormonas con actividad sobre el equilibrio hidrosalino y el que aquellos animales cuya corteza suprarrenal es inactivada, bien por la hipofiso o suprarreñectomía, bien mediante una atrofia compensadora, lograda mediante sobredosificación prolongada con Doca, tienen una gran tendencia a desarrollar hipoglucemia mortal ante la presencia de un estímulo alarmígeno. Estas hormonas S promueven la formación de glucosa desde las proteínas y juegan un gran papel en el desarrollo de la resistencia, y todas las observaciones sugieren que durante la reacción de alarma están aumentadas las necesidades de glucosa, siendo para ello necesario la aumentada secreción de hormonas activas sobre dicho metabolismo, cosa comprobada en la actualidad, como ya dijimos, por la aumentada excreción de los 11-oxicorticosteroides que en tales momentos aparece. La gran producción de hormonas corticales S puede llevar a la producción de hipoglucemia, con aumento de glucosa en los tejidos y aun glucosuria si se impide la utilización del azúcar, como en el caso de anoxia. BENNET y KONEFF han señalado en ratas con diabetes aloxánica que la corteza suprarrenal aumenta de tamaño y contiene grandes cantidades de lípidos, cambios que dependen del estado diabético y no de los efectos tóxicos de la aloxana, y no es imposible, por ello, que ciertos tipos de diabetes clínica, en los que parecen jugar un gran papel las continuas violencias, puedan tener su origen en este tipo de desarreglo hormonal, con aumento de hormonas S, más bien que en una caída primaria de la función pancreática. En los cambios del metabolismo de los hidratos de carbono aparecidos en tales estados influye en gran medida el tiroides, ya que la cantidad de tal glándula lleva a un marcado y persistente aumento tras la exposición a un agente nocivo, y si los animales son sometidos a un ayuno prolongado, la hipoglucemia aparecida en la fase de contrashock se desarrolla muy rápidamente, al contrario de lo sucedido en los intacatos y nutridos que tienen hipoglucemia pronunciada durante los últimos estadios de la fase de shock.

La hipocloremia e hipertotasemia aparecidos durante la fase de shock se deben a la relativa insuficiencia corticosuprarrenal existente en tales momentos, y son asimismo mediatisados por el tiroides, ya que la tiroidectomía aumenta la severidad de tal fase e invierte la respuesta casi inmediata hiperclorémica del ejercicio muscular al tipo hipoclorémico común a todos los otros tipos de agentes alarmígenos.

Contra este modo de pensar del primordial papel jugado por las interrelaciones hormonales, y principalmente por la hipófisis y las suprarrenales, algunos autores aducen diversos argumentos. Así, unos dicen que las hormonas corticales son inefectivas para combatir el shock, pero seguramente han usado preparados hormonales poco activos o condiciones experimentales desfavorables, aunque encuentran, sin embargo, que por lo menos bajo ciertas condiciones estas hormonas pueden prevenir el shock y facilitar el desarrollo de la sintomatología del contrashock, aumentando la resistencia de los animales. Es posible que alguna de las manifestaciones sean mejor combatidas con hormonas corticales activas sobre los carbohidratos y otras con hormonas activas sobre el equilibrio hidroelectrolítico, y así SELYE ha demostrado que, en general, los extractos corticales totales y los preparados de hormonas S

son más eficaces que los activos sobre el metabolismo hidroiónico, como la Doca. En la clínica humana tal efecto beneficioso de las hormonas corticales es más difícil de probar, al menos con los preparados de que hoy día se dispone, pero, sin embargo, muchos creen que es un buen tratamiento coadyuvante de las demás medidas terapéuticas a seguir en estos sujetos, y se ha usado con mucho éxito en una extensa variedad de situaciones como enfermedad celíaca, infecciones agudas, psicosis, quemaduras, exposición al calor y frío, etc. La Doca tiene poca acción como preventiva, pero esto no es de extrañar si pensamos que la acción de este compuesto se desarrolla lentamente por lo general y que los animales previamente tratados con ella presentan una pronunciada atrofia compensadora de la corteza suprarrenal, y aun así, cuando son expuestos a un agente nocivo, muestran un pequeño aumento de la misma, que es subnormal y funcionalmente inadecuado, ya que en estas condiciones la corteza suprarrenal es casi completamente inefectiva para producir las grandes cantidades de hormonas requeridas durante la reacción de alarma, y por ello estos animales responden a los estímulos alarmígenos, como los suprarreñectomizados, apareciendo sobre todo una marcada hipoglucemia y una muy baja resistencia general frente a los agentes nocivos. Otros manifiestan que la adrenalina no tiene ningún efecto beneficioso en el desarrollo del shock, aun cuando temporalmente pueda elevar la tensión arterial, cosa que no es de extrañar, ya que la adrenalina, en estos momentos, no hace más que actuar sobre uno solo de los cambios aparecidos.

Fácilmente se rebaten estas objeciones con lo ya apuntado anteriormente, pero aún podemos aducir más argumentos a favor de la importantísima parte jugada en la adaptación por el mecanismo hormonal. El principal, como ya hemos apuntado repetidas veces, es que los animales sin hipófisis o suprarrenales son incapaces de desarrollar tal adaptación. Otro, también interesante, frente a los que piensan que si todo se debiera a la hormona cortical el tratamiento con la misma conduciría a buenos resultados, cosa que ya hemos visto no sucede con los preparados de que hoy disponemos, es que la producción de hormona cortical, aparecida en estas circunstancias, es mucho más cuantiosa que la administrada generalmente con fines terapéuticos, de tal manera, que por dosificación de la potencia hormonal de la sangre venosa de la suprarrenal se ha visto que 1 c. c. de esta sangre es 10-12 veces mayor que la presentada por 1 gr. de glándula en condiciones normales, es decir, que la diferencia es verdaderamente fabulosa. Por otra parte, los animales suprarreñectomizados necesitan grandes dosis de esteroides de mantenimiento para resistir violencias de acción rápida. También los animales no adaptados y suprarreñectomizados no pueden desarrollar una fase de contrashock normal, aunque una pequeña recuperación de la fase de shock puede ser demostrada en estos animales en los casos en que la reacción de alarma no es muy intensa y además en el caso de una exposición durante mucho tiempo a violencias de poca intensidad el período de resistencia es muy corto, cayendo rápidamente en el de agotamiento. El sistema cromafín sólo juega un papel importante en los primeros momentos de la reacción de alarma, pero no luego, y ya veremos después su importante papel, según las teorías modernas, para poner en marcha el sistema de adaptación. Desde otro punto del mecanismo hormonal se ha visto que así como los extractos de lóbulo pos-

terior de hipófisis no ejercen ningún efecto favorable, los de lóbulo anterior si tienen esta acción y ayudan a impedir los efectos catabólicos proteicos, habiéndose visto que los extractos corticotropos purificados aumentan el poder de los extractos de corteza suprarrenal para aumentar la resistencia a los estímulos alarmígenos. Aún hay más, el fenómeno de la falta de respuesta a la segunda inyección de peptona parece ser debida, como piensa UNGAR, a la aparición de un mecanismo adaptativo hipofisocortical, ya que se ha demostrado que las suprarrenales están aumentadas y la incubación de sangre de un animal normal con peptona, que normalmente da lugar a la liberación de histamina, no produce tal liberación histaminica si el animal ha sido previamente inyectado con una dosis subletal de peptona, por lo que no hay duda de que en la sangre de este animal previamente inyectado con peptona, se ha producido una sustancia que impide la nueva liberación de histamina al ponerse en contacto nuevamente con peptona. Y que esto aparece por un mecanismo hormonal no puede ofrecer duda desde el momento que los animales suprarrenalectomizados son incapaces de producir la sustancia inhibidora de la liberación de histamina, aun cuando hoy día aún se desconozca cuál es esta sustancia.

Ahora bien, ¿cómo se encadenan los hechos para dar lugar a la aparición completa del síndrome general de adaptación? Ya hemos visto antes las teorías hasta hace poco en boga para explicar los fenómenos aparecidos en estas circunstancias, pero modernamente estas teorías han sufrido una revisión, y hoy lo más comúnmente aceptado es que la exposición de un organismo a un agente nocivo da lugar en la primera fase de la reacción de alarma a la suelta a la circulación de una gran cantidad de adrenalina, como lo demuestra la deplección del sistema cromafín, que sería la sustancia que estimularía a la hipófisis a producir una gran cantidad de corticotrofina que, a su vez, sería el estímulo adecuado de la producción de hormona cortical, que ya hemos visto es la que establece la adaptación ante tales estímulos por sus muchas y variadas acciones sobre el organismo erigiendo la defensa ante tales agentes nocivos. Que esto es así no parece dudarse, ya que se ha visto que la inyección de adrenalina da lugar a la disminución de vitamina C en las suprarrenales de ratas normales, así como al aumento de hormona cortical en la vena suprarrenal, cosa que no sucede si el animal ha sido previamente hipofisectomizado. Además, existe la evidencia de que el aumento inmunitario que aparece tras la inyección de adrenalina es una manifestación de la aumentada concentración de esteroides corticales suprarrenales circulantes, como consecuencia de la capacidad que posee la adrenalina de aumentar la secreción de hormona corticotropa hipofisaria. Según VOGT, el aumento de adrenalina en sangre estimularía directamente a la corteza suprarrenal, pero ya hemos dicho que sin la hipófisis esta reacción no se produce, y de ahí que bien por el efecto directo de la adrenalina sobre la pituitaria o por sus efectos sobre la composición de la sangre que atraviesa esta glándula en tales momentos, se cierre el ciclo: agente nocivo, liberación adrenalina, estímulo hipofisario, liberación de corticotrofina, estímulo corticosuprarrenal, liberación de esteroides corticales, cambios que llevan a la adaptación (fig. 1).

Como consecuencia de todos los fenómenos aparecidos, surge el cambio funcional más importante en el curso del síndrome de adaptación, que es la

mudanza en la resistencia a los agentes nocivos, y así, si un animal es tratado continuamente con la misma dosis subletal de un estímulo de alarma, presenta una disminuida resistencia a una adicional dosis subletal del mismo agente durante la fase de shock, mientras tal resistencia reaparece si la adición de esta nueva dosis se hace en la fase de contrashock, pudiendo en algunas ocasiones hacerse aún mayor de lo normal, y en el estadio de resistencia aparece una gran adaptación específica a tal agente, pero si la exposición al mismo continúa durante un gran plazo de tiempo, esta adaptación adquirida específicamente se derrumba y desaparece, es decir, que un organismo habituado a hacer frente a un agente nocivo no es capaz de mantener la adaptación indefinidamente y bajo la influencia de un trabajo adaptativo constante, la energía de adaptación del organismo se agota y aparece la fase de agotamiento. También la resistencia anespecífica que, contrariamente a esta de que hemos tratado, que es la postura del organismo frente al tipo particular de violencia al que ha sido expuesto, es la actitud del organismo frente a violencias cualitativamente diferentes de aquélla frente a la que está adaptado, está característicamente influida por el síndrome general de adaptación, es decir, que cuando un animal adquiere resistencia frente a cierto agente, su resistencia a los otros está asimismo alterada y durante la fase de shock de la reacción de alarma disminuye aún más que la específica, mientras que en la de contrashock, por el contrario, el animal tiene gran potencia para resistir varios tipos de violencias distintos de aquellos a los que previamente ha sido expuesto, aunque, sin embargo, esta resistencia anespecífica o cruzada no es nunca tan grande como la específicamente aparecida frente al agente particular, con el cual ha sido producida la reacción de alarma. Ejemplos de esta resistencia cruzada lo tenemos en la prevención del edema de pulmón normalmente producido por la adrenalina, en aquellos animales en que previamente se ha provocado una reacción de alarma por adrenalina, ejercicio, exposición al frío, etc., etc., y en la inhibición del shock anafiláctico por proteínas en los cobayas en fase de contrashock provocada por una gran variedad de agentes. Estos y otros hallazgos, como el de KARADY, de que durante la reacción de alarma disminuye la eliminación de agua, mientras que si en el curso de tal reacción de alarma sometemos al animal al mismo u otro agente nocivo, no sólo no existe retención acuosa, sino que puede aumentar la eliminación de agua, están acordes con la idea de que dos reacciones de alarma no pueden ser desarrolladas con sucesión rápida y que una reacción de alarma producida por un estímulo aumenta la resistencia del organismo lo mismo contra este estímulo que contra cualquier otro agente de alarma, y así, ciertos tipos de resistencia anespecífica que se presumió aparecían como resultado de la desensibilización a la histamina, son ahora asimismo considerados como ejemplo de resistencia inespecífica debida al desarrollo de una reacción de alarma. De todas maneras, resulta aventurado probar en todos los casos que la resistencia cruzada es el resultado directo del síndrome general de adaptación, ya que indudablemente existen otros mecanismos que pueden provocar tal resistencia, como es el caso de la toxialepsia. Durante la fase de contrashock aumenta la resistencia anespecífica, mientras en la fase de resistencia disminuye, lo que parece indicar que la energía de adaptación es consumida para la resistencia contra un agente deter-

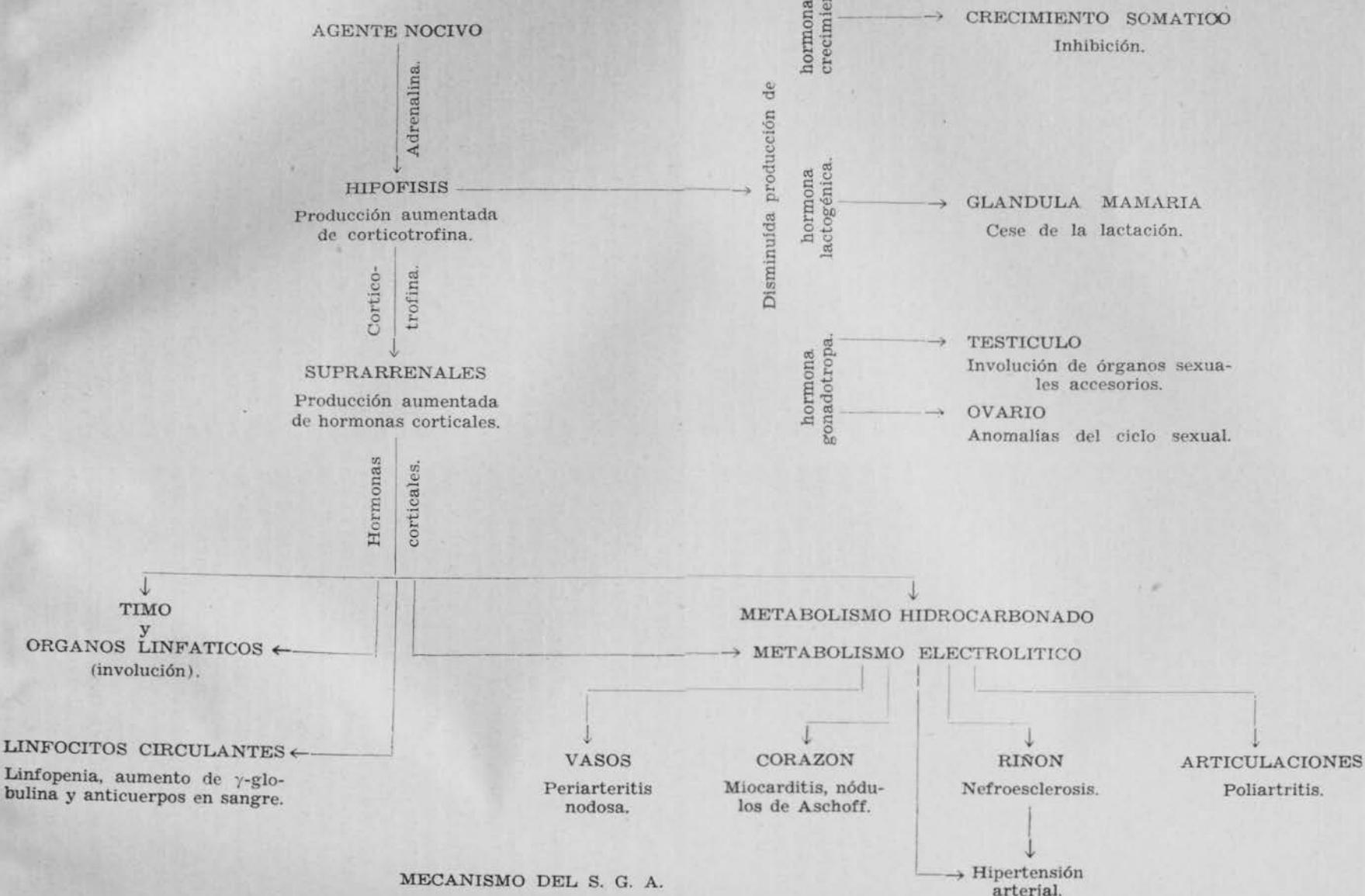


Fig. 1. (Modificada de SELYE.)

minado a costa de la que pudiera aparecer frente a otros distintos del que provocó la reacción de alarma (fig. 2).

Es decir, que uno de los factores más importantes que influyen en el curso del S. G. A. es el estado de adaptación del organismo en el momento que es enfrentado con un estímulo de alarma, y por ello, siguiendo inmediatamente a una reacción de alarma, ni el agente que la ha provocado, ni otro estímulo parecido o no, pueden producir esta reacción otra vez. Por el contrario, cuando está en la fase de adaptación y se ha adquirido un alto grado de re-

cordemos además que las acciones catabólicas proteicas son muy acusadas en ausencia de alimentos exógenos que suplan aquellos con que los tejidos necesitan ser reparados.

Otro factor que influye el curso del síndrome de que tratamos es el calor, método comúnmente practicado de combatir el shock, con la idea de mantener el calor corporal a un nivel normal, que para algunos autores no es sólo inútil, sino perjudicial. Sin embargo, en el caso de la reacción de alarma provocada por sección de la médula espinal, parece ser que el mayor factor productor del shock es

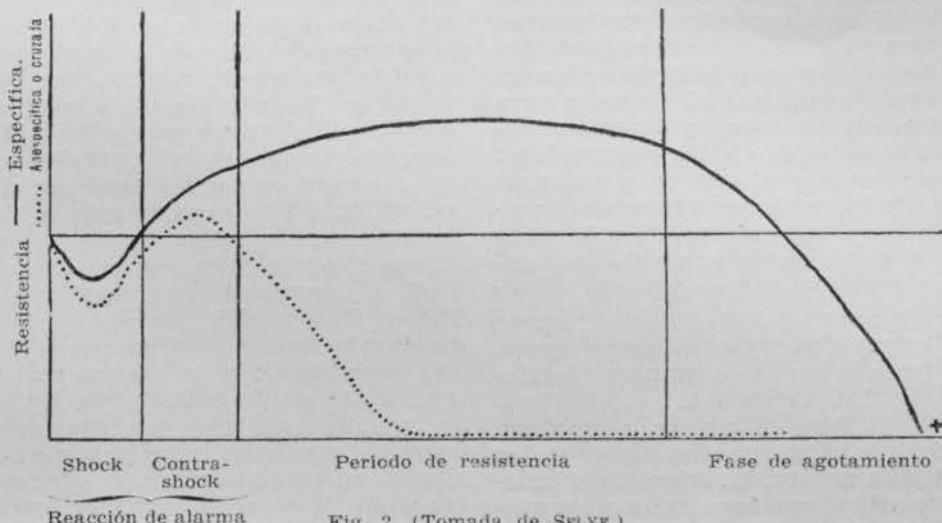


Fig. 2. (Tomada de SELYE.)

sistencia frente a un agente determinado, la exposición a otros estímulos diferentes de aquél encuentra al organismo muy irresistente, y por ello responde con una fase de shock muy intensa debida a la pérdida de la adaptabilidad del organismo frente a estos nuevos estímulos, ya que toda esta facultad se ha empleado en crear resistencia contra el que provocó la reacción de alarma. Sin embargo, tantos factores influencian la resistencia, que es casi imposible afirmar, en un caso específico, si un cambio en tal resistencia es simplemente debido al desarrollo de un S. G. A.

Entre otros diversos factores que también ejercen influencia sobre el curso del S. G. A., son de particular importancia las medidas dietéticas, ya que se ha visto que la administración de glucosa previene en muchos casos la formación de úlceras del tracto gastrointestinal en ratas en las que se provoca una reacción de alarma, aun cuando las otras manifestaciones de esta reacción no fueron influenciadas por el tratamiento con glucosa, de tal modo, que se verificó una cierta dissociación de las manifestaciones de la reacción. Por el contrario, al someter a los animales a ayuno, aumenta extraordinariamente la sensibilidad a los estímulos de alarma y las manifestaciones del catabolismo proteico, la formación de úlceras gastrointestinales, la involución del timo y ganglios linfáticos, así como la fase de hipoglucemia de la reacción de alarma son de gran intensidad y de aparición extraordinariamente rápida, sufriendo una hipertrofia también muy rápida e intensa las suprarrenales, lo que quizás se deba a que en estos animales en ayuno existe una hipofunción cortical, como se demuestra por los hallazgos de LANDAU y colaboradores de la disminuida excreción de 17-cetosteroides en tales animales. Re-

la caída de la temperatura corporal, y cuando estos animales son colocados en atmósfera caliente, las manifestaciones de la reacción de alarma fueron total o casi totalmente prevenidas.

UNGAR ha visto que la esplenectomía inhibe la reacción hipofisocortical aparecida frente a los agentes nocivos, y los extractos esplénicos contienen una sustancia activa que puede reproducir la reacción al estímulo original, que fué aislada y obtenida pura, cristalizada y ha sido llamada esplenina, que probablemente constituye una parte del sistema antienzima que protege a las proteínas contra la acción de la tripsina, y en este caso, el bazo, como órgano endocrino puede jugar algún papel en el control del metabolismo proteico, ya que, según dijimos en los primeros momentos de la injuria, hay un balance negativo de nitrógeno, que puede ser debido a una hormona antianabólica, que pudiera ser, si no en su totalidad, al menos en parte, la esplenina. Es decir, el bazo tiene una sustancia activa que se libera a la sangre por la acción de un estímulo apropiado, que, sin embargo, no es de importancia fundamental, ya que los animales esplenectomizados no presentan una resistencia disminuida frente a los agentes alarmígenos como los suprarrenalectomizados.

* * *

El interés despertado por el estudio experimental del S. G. A. ha sido incrementado como resultado de hallazgos que inclinan a pensar que algunas muy interesantes enfermedades de la patología humana pueden representar el resultado de reacciones endocrinas de las antes señaladas, como constituyentes del síndrome de adaptación, ya que la importancia clínica del síndrome no aparecía clara, excepto para

interpretar el shock, hasta que más recientemente se conoció que bajo ciertas condiciones la exposición a agentes nocivos inespecíficos, como el frío, da lugar a la aparición de nefroesclerosis e hipertensión en animales, que se acompañan de un aumento del tamaño de las suprarrenales, surgiendo entonces la pregunta de si la hiperproducción de hormonas corticales que parecía deducirse del aumento suprarrenal sería el agente patógeno de tales alteraciones renales, y, en efecto, posteriores experiencias han demostrado que el acetato de Doca puro y los extractos de hipófisis anterior se muestran muy activos para producir nefroesclerosis e hipertensión en animales. Además, con mucha frecuencia estos cambios se acompañan de lesiones miocárdicas y articulares, similares a las que presentan los enfermos de fiebre reumática. Parece ser que la hiperproducción hormonal hipofisaria y suprarrenal necesaria para aumentar la resistencia del organismo frente a violencias puede ser la causa de ciertas enfermedades cardiovasculares, renales y articulares, y así surge el concepto de que algunas de las más comunes enfermedades del hombre son enfermedades de adaptación, es decir, el resultado de anormales reacciones adaptativas a los agentes nocivos.

Uno de los fundamentos de este modo de pensar se encuentra en los cambios orgánicos aparecidos en animales sometidos a la acción de grandes cantidades de hormona cortical activa sobre el equilibrio hidroiónico, ya que la Doca da lugar a la aparición de lesiones vasculares idénticas a las vistas en los casos de periarteritis nodosa, hipertensión y lesiones miocárdicas y articulares semejantes a las aparecidas en la fiebre reumática, nefroesclerosis y aun, en algunos casos, nefritis agudas. Se podría pensar que la retención de sodio, con hipocloremia e hipopotasemia, aparecidos en estas circunstancias, especialmente la última, darian lugar a los cambios cardiovasculares y renales, pero esto es falso desde el momento que la conservación de un nivel normal de potasio mediante la administración de cantidades excesivas de CLK es incapaz, en manos de SELYE, de prevenir la aparición de estas alteraciones, pareciendo más probable que estas hormonas corticales originan dichos cambios orgánicos por su poder de retener sodio, a favor de lo cual habla el que aquellos animales a los que se administra una dieta con mucho sodio son particularmente sensibles a la acción de la Doca, y aquí recaemos sobre la importancia de las medidas dietéticas en el curso del síndrome general de adaptación, ya que las dietas ricas en sodio y proteínas y pobres en hidratos de carbono facilitan la producción de estas enfermedades de adaptación, mientras que las dietas que contienen sales acidificantes, como el cloruro amónico, sulfato amónico, nitrato amónico y cloruro cálcico, con pocas proteínas y muchos hidratos de carbono tienen un gran poder protector frente a tales enfermedades y quizás tal acción protectora de las sales acidificantes se deba a su capacidad para unir sodio a su molécula y así facilitar su excreción. Con respecto a la acción protectora de los hidratos de carbono se sabe que si una cantidad equicalórica de grasa de la dieta es sustituida por hidratos de carbono, no existe ningún cambio en la capacidad protectora de la dieta, por lo que se puede concluir que la causa de la eficacia de tales dietas se debe más que a la mayor o menor cantidad de hidrocarbonados a la escasez de proteínas. Lo que aún no se conoce es si todas las proteínas son igualmente activas o si son los polipéptidos o aminoácidos los responsables del

aumento de sensibilidad a las acciones de las hormonas hipofisaria y corticales. SELYE cree que las proteínas en general aumentan la eficacia tanto de la corticotrofina como de las hormonas corticales para producir las enfermedades de adaptación. De todas maneras, parece que el verdadero factor patogénico es la sobreproducción hormonal y los factores dietéticos no son más que accesorios, aun cuando pueden tener mucha importancia, ya que el tratamiento con dietas pobres en sodio y ricas en sales acidificantes son beneficiosas para prevenir la aparición de hipertensión arterial y las lesiones cardiovasculares y renales que siguen a la exposición a un daño anespecífico, y ya sabemos que estas medidas son útiles en pacientes con hipertensión nefrógena, lo que apoya el concepto de que estas enfermedades son debidas a la sobredosisificación endógena con hormonas que han sido presumiblemente secretadas con propósitos defensivos, aparte del hecho, hace mucho conocido, de que las enfermedades antes mencionadas aparecen en muchas ocasiones siguiendo a una exposición súbita o prolongada a violencias, como infecciones, frío, fatiga nerviosa, estados todos que sabemos, por lo anteriormente dicho, desarrollan el S. G. A y aumentan la producción de hormonas corticales. Es concebible, por ello, que la producción defensiva de hormona cortical que es útil para aumentar la resistencia a los agentes nocivos es en parte perjudicial por la toxicidad de los esteroides, que en grandes cantidades dan lugar a la aparición de estas enfermedades, y así, según certamente dice SELYE, tal reacción, al menos parcialmente, frustra su propio intento. Un ejemplo muy claro de esto lo tenemos en el caso de ciertas reacciones inmunológicas, de defensa, que son responsables de la enfermedad del suero y la anafilaxia, estados ambos que en definitiva son perjudiciales. Es posible, por ello, que las enfermedades de adaptación sean la consecuencia de una reacción endocrina desordenada o excesiva por parte de la hipófisis y sobre todo de la corteza suprarrenal, que bajo ciertos estados de violencia puede producir cantidades desproporcionadas y excesivas de los esteroides activos sobre el equilibrio hidroiónico, que dan lugar a la producción de las mismas alteraciones obtenidas con la sobredosisificación de Doca. Otra prueba a favor del mecanismo hormonal como esencial en la producción de estas enfermedades es que la Doca es incapaz de bajar la cifra de cloruros sanguíneos en ausencia de hipófisis, y en estos casos no origina o si acaso da lugar a la aparición de muy escasas lesiones morfológicas, lo que podría hacer pensar que una hormona hipofisaria por sí sola puede producir la enfermedad de adaptación, pero que esto no es así lo demuestra que los extractos hipofisarios no producen lesiones orgánicas en los suprarrenalectomizados. El mecanismo de producción de estas enfermedades puede ser: por la acción directa de la Doca y de los extractos de lóbulo anterior de hipófisis independientemente sobre los órganos, porque la Doca actúe sobre la hipófisis y la induzca a liberar una hormona que sea la que afecte directamente a tales órganos, o bien, por la acción sinérgica de las hormonas hipofisaria y cortical, y de todas ellas, la más probable es la última, pues ya hemos visto que existen muchos ejemplos de la acción sinérgica de tales sustancias, y así la atrofia del timo, típica de la reacción de alarma, se debe a la acción de la corticotrofina que, actuando sobre las suprarrenales, las conduce a segregar esteroides causantes de tal involución. Por el contrario, SELYE ha visto que las

ratas suprarrealectomizadas a las que se suministra hormona cortical no desarrollan nefroesclerosis o miocarditis al administrar preparados de lóbulo anterior de hipófisis, y como los controles, con suprarrenales intactas, si presentan tales lesiones, parece fuera de duda que la acción de los extractos de hipófisis anterior se realiza mediante su acción sobre la corteza suprarrenal, a la que impele a producir grandes cantidades de hormona, cosa que es imposible suceder en los suprarrealectomizados. Además, en contra del papel de la hipopotasemia, tenemos el hecho de que los extractos hipofisarios no producen baja de la cantidad de potasio y, sin embargo, originan las lesiones orgánicas típicas, aunque la retención de sodio si parece jugar un cierto papel, ya que su administración en exceso favorece la producción de tales lesiones.

A favor del mecanismo hormonal en la producción de estas enfermedades tenemos la influencia del tiroides, ya que se ha pensado que la impotencia para producir cambios orgánicos por la Doca en los animales sin hipófisis se debería en parte a la inactivación del tiroides que aparece en tales circunstancias, ya que la tiroidectomía tiene un efecto similar y la potencia nefroesclerótica de los extractos de lóbulo anterior también disminuye en ausencia del tiroides, mientras que, por el contrario, el tratamiento con tiroxina facilita la acción nefroesclerótica de la hipófisis anterior y Doca, observaciones todas que indican que aunque el tiroides no sea esencial para la producción de estas enfermedades, al menos su hormona facilita su desarrollo.

Uno de los fenómenos más característicos de la materia viva es su adaptación a los estímulos externos, y de ahí que no resulta sorprendente que algunas enfermedades del hombre se deban a esta adaptación, y así como el shock, las úlceras gastrointestinales aparecidas durante la reacción de alarma, etc., son signos de daño por falta de adaptación, hay otras, como la hipertensión, periarteritis nodosa, nefroesclerosis, artritis, etc., que parecen ser el resultado de reacciones adaptativas anormales o excesivas, y así se ven nefritis, fiebre reumática o úlceras gástricas agudas que pueden aparecer como resultado de una infección aguda, pero en otros casos siguen a la exposición del organismo a frío intenso, una intoxicación o un estímulo emocional intenso, es decir, a una gran variedad de agentes. Un ejemplo muy típico de esto lo tenemos en la nefritis que puede ser originada por una gran variedad de microorganismos por exposición al frío o por tratamiento con varias drogas, pero es muy frecuente en pacientes que sufren de una infección estreptocócica, como amigdalitis o sepsis, y la nefritis en este caso no es producida por el estreptococo como tal germe, sino por la respuesta somática desarrollada frente a él, que le pone en condiciones especialmente favorables para el desarrollo de la nefritis. Como otros muchos factores actúan unos aumentando la sensibilidad del organismo para producir estas alteraciones orgánicas (sodio, frío) y otros desensibilizando (cloruro amónico, glucosa, etcétera), se comprende que el mismo agente nocivo no siempre desarrolla la misma lesión orgánica.

De aquí que todas las enfermedades cuya etiología es desconocida deban ser desde ahora miradas desde este nuevo punto de vista de las enfermedades de adaptación.

Así tenemos las nefritis que aparecen siguiendo y probablemente como resultado de diversos agentes nocivos, como amigdalitis, escarlatina, gripe, otras

enfermedades infecciosas, frío, embarazo, intoxicaciones medicamentosas, etc. Es curioso que todos estos agentes dan origen a lesiones similares en todos los casos, y CHRISTIAN hace resaltar la inespecificidad de las lesiones observadas en los glomérulos, y cree que esta inespecificidad da la explicación de muchas similaridades en los síntomas de la enfermedad renal. Todo puede explicarse si, como ya dijimos, existe un mecanismo de defensa hipofisocortical contra la violencia con lo que se comprende que diversos estímulos pueden originar los mismos cambios renales.

También la enfermedad reumática puede ser incluida en este grupo si pensamos que su etiología ha sido y es discutidísima. Así LICHTWITZ dice que es una enfermedad no infecciosa, sino debida a sensibilizaciones a proteínas, pero de todas maneras admite que la reactivación que sufre la enfermedad en los individuos por ella afectados puede ser debida no sólo al antígeno específico, sino a muchos factores inespecíficos, como el frío, la fatiga, una infección intercurrente, actividad corporal aumentada, etcétera. Aun cuando hoy día no dudamos de la etiología viral, tal variedad de agentes desencadenantes de un ataque de reumatismo indica que también en el caso de que tratamos, el mecanismo de defensa hormonal excesivo da lugar a la aparición del ataque reumático, y por algunos ha sido pensado que hasta la misma artritis reumatoide puede ser puesta en marcha por un estímulo puramente emocional, lo que habría en favor de tal hipótesis.

La periarteritis nodosa aparece frecuentemente en enfermos que previamente sufrieron de enfermedad reumática, y muy a menudo se acompaña de hipertensión, habiendo sido producida experimentalmente por la administración de grandes cantidades de hormonas del lóbulo anterior hipofisario o suprarrenales, existiendo además pruebas de que tal afección puede ser desarrollada tras la exposición a gran cantidad de agentes nocivos, por lo cual esta enfermedad parece pertenecer a este grupo de las enfermedades de adaptación. FORSTER y sus colaboradores han señalado cambios en las arterias cerebrales consistentes en hialinización y vacuolización de la media, cambios degenerativos apreciables en los vasos parenquimatosos y meningeos, más abundantes en los primeros, distintos de los aparecidos en la periarteritis nodosa, tras la administración prolongada de Doca y cloruro sódico, éste en no muy grandes cantidades, creyendo tales autores se deban a la administración de estas dos sustancias, lo que iría en favor del papel primordial que juegan en la aparición de cambios vasculares, que pueden abocar a estas alteraciones de los vasos cerebrales o a una periarteritis nodosa.

Con relación a esto es interesante que la administración de Doca en grandes cantidades da lugar a la aparición de nefroesclerosis e hipertensión arterial, que se facilitan si se hace nefrectomía unilateral y se administran grandes cantidades de sodio, lesiones orgánicas que también aparecen en el caso de exposición continua a violencias que pondrían en marcha el mecanismo adaptativo hormonal, y ya sabemos que la restricción de sodio y la dieta con muchos hidratos de carbono es beneficiosa en la hipertensión humana. A favor de la idea de considerar estos casos como enfermedades de adaptación, aparte del hecho de su aparición tras la exposición a numerosos agentes nocivos, se encuentra el hecho del alto contenido en lípoides y especialmente colesterol en las suprarrenales en casos de enferme-

dad renal crónica e hipertensión, aun cuando la corteza no suele estar aumentada de tamaño, sin que se hayan visto más casos de adenomas corticales en sujetos hipertensos que en normotensos. La secreción de 17-cetosteroides está muy disminuida en los hipertensos, lo que haría palpable la evidencia, que ya citamos más arriba, de que en casos de necesidad la corteza suprarrenal se dedica a elaborar mayor cantidad de hormonas del grupo que sea necesario, disminuyendo la producción de aquellas que en estos momentos no sean útiles. La administración de Doca y preparados de hipófisis anterior desarrollan los mismos cambios orgánicos que se asocian con hipertensión arterial, que ya señalamos, y trabajos experimentales han demostrado que la corteza suprarrenal juega un papel esencial en la producción de hipertensinógeno, probablemente por estimular su elaboración en el hígado, aparte de que la presencia de las suprarrenales o el tratamiento con Doca son indispensables para mantener el nivel normal de hipertensinógeno en las ratas. Por ello es posible que las hormonas hipofisaria y corticales actúen sobre la tensión arterial directamente mediante este mecanismo y que los cambios renales sean independientes o secundarios a la elevada tensión arterial. Es decir, las suprarrenales son importantes elementos en desarrollo o mantenimiento de una hipertensión, y algunos autores creen que el efecto hipotensor de varias sustancias tóxicas e infecciones se deben a una hipofunción corticosuprarenal.

Junto a la nefrosclerosis, aparecen, tras la administración de grandes cantidades de Doca, aparte de la periarteritis nodosa, nódulos de Aschoff en miocardio, movimientos coreiformes y artritis, es decir, todos los elementos del complejo síndrome reumático. Las lesiones articulares son más frecuentes en los animales tiroidectomizados y en los sin suprarrenales, y como aparecen tras exposición a multitud de agentes, parece que, como en los casos anteriormente citados, se trata de una manifestación de hiperactividad hormonal, cayendo dentro del grupo de las enfermedades de adaptación, y seguramente las artritis reumáticas del hombre pueden ser una manifestación de tal hiperactividad, especialmente de la corteza suprarrenal. En ocasiones se observan artritis, como el reumatismo tireoprivo crónico, en casos de enfermedad de Addison y status timicofílico, así como síndromes de Cushing, apareciendo en otras ocasiones en hipertiroides, por lo cual hay que pensar que estos fenómenos no se deben a la acción de una sola glándula, sino que resultan de la imbricación de actividades de muchas glándulas de secreción interna.

Por algunos se ha pensado que la eclampsia puede pertenecer asimismo a este grupo de enfermedades, y así SMITH y SMITH vieron la similaridad de los cambios orgánicos aparecidos en animales tratados con "toxina menstrual" y los característicos de la reacción de alarma, y por otro lado encontraron que el tratamiento con extractos corticales de pacientes con eclampsia daba buenos resultados, y como ellos pensaron que la eclampsia se debería a la acción de una toxina similar a la menstrual, supusieron que el agotamiento cortical podría jugar un gran papel en el desarrollo de las manifestaciones clámpicas y hasta cierto punto la sobreactividad cortical, conseguida en cierto modo, experimentalmente, con la sobredosificación de extractos corticales, podría combatir la toxina de igual manera que lo hace en los primeros estadios de la reacción de alarma.

También probablemente existen estrechas relaciones entre las necrosis focales de la corteza suprarrenal, el síndrome de Waterhouse-Friderichsen y las enfermedades de adaptación, ya que la necrosis focal representa una reproducción en miniatura de los cambios suprarrenales vistos en el Waterhouse-Friderichsen, que tiene una gran variedad de agentes etiológicos, y de aquí que, igual que en los animales a una exposición violenta a severos tipos de agentes nocivos, sucede en ocasiones la aparición de lesiones necróticas de las suprarrenales, en el hombre cambios de este tipo de necrosis suprarrenal puedan ser debidos a las necesidades aumentadas de hormonas corticales frente a tales agentes, que conduzcan a las suprarrenales a un estímulo excesivo que las lleve a la destrucción, idea que viene apoyada por el hecho de que las lesiones corticales vistas en el Waterhouse-Friderichsen sugieren el agotamiento suprarrenal y que la administración de hormona cortical es beneficiosa en este estado.

Las úlceras del tracto gastrointestinal, en especial las erosiones gástricas agudas y las úlceras duodenales aparecen a menudo siguiendo a estímulos de alarma, especialmente quemaduras extensas, y es notable a este respecto que en muchas ocasiones tales ulceraciones aparecen conjuntamente con hemorragias suprarrenales y cambios similares a los que antes dejamos señalados siguiendo a la sobredosificación con hormona hipofisaria corticotropa o cortical. Ahora bien, no existe todavía prueba alguna que nos permita incluir las úlceras gástricas crónicas dentro de este grupo de enfermedades de adaptación.

Las apendicitis que aparecen en afectos de enfermedades contagiosas y las amigdalitis que se presentan tras muchas injurias, pueden deberse a los pronunciados cambios aparecidos en los órganos linfáticos, que ya quedaron señalados, que permitirían el ataque de estas estructuras dañadas por los microorganismos, que encuentran en estas condiciones un medio muy favorable para su desarrollo.

En relación con la diabetes, aparte de lo anteriormente expuesto, hay muchos problemas interesantes. SELYE ha observado que sus animales inyectados con extractos crudos de hipófisis curan mucho más rápidamente de las reacciones inflamatorias que aparecen alrededor del sitio inyectado si se les suministran dietas con muchos hidratos de carbono, que, ya hemos visto, en cierto modo antagonizan los efectos del extracto hipofisario o cortical sobre el riñón y el sistema cardiovascular, y de aquí que se pregunte si la mala curación de las heridas en los diabéticos se debe al fallo de utilización de los hidrocarbonados por los tejidos, y de ahí que en estos casos la administración de hidrocarbonados más insulina a los diabéticos mejoraría la tendencia cicatricial por el mismo mecanismo que lo hace en los animales inyectados con el extracto crudo de lóbulo anterior de hipófisis, es decir, por la existencia de mayor cantidad de glucosa disponible para la reparación tisular. Con esta pregunta anteriormente hecha surge otra a ella íntimamente ligada, que sugiere si la cada vez menor frecuencia de alteraciones cardiovasculares y renales en las diabetes es debida al tratamiento con dietas que contienen hidrocarbonados e insulina, que facilitan así la mayor utilización de la glucosa.

Cada vez va tomando más cuerpo la idea de que el síndrome de Cushing no sería más que una enfermedad de adaptación. Los hallazgos anatomo-patológicos habidos en esta enfermedad son de lo más va-

riado, y mientras en ocasiones se descubre un adenoma basófilo hipofisario, otras veces se encuentra un tumor suprarrenal, otras una hiperplasia tímica, otras solamente una hiperplasia de la antehipófisis y, finalmente, en otros casos, los hallazgos son nulos. Respecto a la patogenia, las ideas son asimismo múltiples, y así CUSHING habla del adenoma basófilo hipofisario, pero estudiando a fondo sus trabajos originales, se ve que, según su autor, un gran papel es jugado por las suprarrenales mediante su hiperplasia, cosa comprobada más tarde al observar enfermos de Cushing con carcinomas suprarrenales que curan al quitar estas glándulas, lo que habla en favor de la hiperfunción suprarrenal en estas circunstancias. Sean los hallazgos los que sean, el hecho es que para la producción de un síndrome de Cushing es necesaria una hiperfunción de la corteza suprarrenal, y lo que se debe dilucidar en cada caso es si tal hiperfunción es primaria o secundaria a un estímulo hipofisario. Ya sabemos que normalmente existe equilibrio en la producción de los distintos grupos de hormonas corticales, pero en el caso del Cushing habría un hipercorticalismo con respecto a las hormonas S y del equilibrio hidroiónico, habiéndose demostrado en estos enfermos un aumento de la eliminación de 17-cetosteroides, pero sobre todo una extraordinaria eliminación de 11-oxisteroides. Estos enfermos presentan trastornos humorales muy típicos, con aumento de sodio y disminución de potasio y cloro en sangre, hiperglucemia y glucosuria junto a curvas de glucemia de tipo diabetoide, que no suelen responder a las medidas dietéticas ni a la insulina, ya que la fuente endógena de glucosa es constante y no es consumida en la periferia por la acción de las hormonas S y por el efecto inhibidor de varias fracciones corticales hiperproducidas en estas circunstancias sobre la oxidación y utilización periférica de esta glucosa, osteoporosis y atrofia muscular, que se deben al predominio del catabolismo sobre el anabolismo, nefroesclerosis e hipertensión, con lo cual la similitud con el síndrome general de adaptación se hace evidente. Es curioso que en el Cushing, a pesar del hipercorticalismo existente haya una gran tendencia a padecer infecciones cuando aparentemente no debía sufrirlas, y la razón de que esto suceda es la continua secreción de hormonas que agotan el tejido linfoide, con lo cual el organismo no cuenta con reservas linfáticas necesarias para liberar γ -globulina necesaria para hacer frente a los agentes nocivos, y, efectivamente, en esta enfermedad aparece aumento absoluto y relativo de neutrófilos, con cifras muy bajas de linfocitos. Parece, pues, que el Cushing y el síndrome de adaptación son dos estados estrechamente relacionados, de tal manera, que ALBRIGHT cree que el Cushing y la reacción de alarma no se diferencian más que en el hecho de ser la reacción de alarma secundaria a una agresión, mientras que en el Cushing las alteraciones serían primitivas, pero, ¿quién nos asegura que el Cushing es primitivo? Es decir, el síndrome de Cushing se debería a una función perturbadora de la corteza suprarrenal, aun cuando existan otras lesiones en hipófisis o hipotálamo cuyo mecanismo de acción se haría a través de la corteza suprarrenal.

Hasta ciertos tipos de enfermedad de Simmonds pueden ser referidos a las enfermedades de adaptación, y así ciertos tipos de hipopituitarismo aparecidos tras el embarazo fueron supuestos debidos a agotamiento del lóbulo anterior de la hipófisis, por las aumentadas necesidades aparecidas durante la gestación. Esto es problemático, pero quizás este

aumento de producción de hormona del lóbulo anterior puede, en ciertas condiciones, originar un derribamiento del tejido hipofisario.

Ha sido sospechado a menudo que habría un estrecho parentesco entre el síndrome general de adaptación y la alergia, ya que la liberación de histamina y quizás otros metabolitos tóxicos parece jugar un gran papel en ambos estados. WILLIAMS, que ha estudiado intensamente el problema, dice que la alergia física es una perversión de una reacción normal, como es la reacción de alarma y cómo ha descubierto que las hormonas corticales pueden aliviar los síntomas de la alergia física y que estas hormonas controlan la permeabilidad celular y el metabolismo hidroiónico, y puesto que la función suprarrenal es necesaria para que la reacción de alarma tenga lugar, cree que existe una clara evidencia de que la alergia física es una alteración de este mecanismo normal de reacción ante violencias.

Estos mismos argumentos podrían aplicarse al caso de la anafilaxia, pero los estudios efectuados por nosotros con ARJONA, no nos han conducido a ningún resultado en cuanto a la intervención de las suprarrenales en el curso del shock anafiláctico del cobaya.

Ya hemos señalado anteriormente el papel jugado por el sistema nervioso en el determinismo del S. G. A., y aquí vamos a tratar de otro aspecto de este problema. En el caso del síndrome de adaptación, aparece un exceso de hormonas circulantes, mientras en las reacciones neuróticas existen actividades psíquicas no frenadas, que desbordan su finalidad, y en las que también hay una reacción desmesurada, y ya hemos dicho que en el hombre los estímulos que comueven violenta y agotadoramente un equilibrio lo hacen en tres planos: orgánico, psíquico y ético, disponiendo la psique de sus respuestas de alarma, que también son desmedidas, excesivas, rasgo común, pues, a todas las respuestas orgánicas a la agresión, que hacen que el organismo evolucione a una fase menos diferenciada, desde la cual responde con un dispendio antieconómico en sus reacciones. Es curioso que los enfermos psicóticos con astenia, síndrome de esfuerzo o corazón irritable mejoren con la administración de cloruro amónico, habiendo obtenido ANDERSON y PARMENTER muy buenos resultados en neurosis experimentales con preparados de corteza suprarrenal. Es indudable que durante el curso de la vida el hombre afronta una serie de contingencias, y para restablecer el equilibrio, adaptándose a ellas, recurre a fabricar una serie de modificaciones, entre las que están nuevas correlaciones humorales y endocrinas, no siempre reversibles, a veces persistentes, y que actúan a la larga como un importante factor patogénico, y el hombre sometido a una violencia puede sucumbir porque su organismo no haya podido reequilibrarse tras el choque o, por el contrario, porque el haberlo logrado haya sido a costa de trastornos en su estructura psíquica o en sus relaciones endocrinas, que más adelante pueden traducirse en una enfermedad crónica, y uno de estos casos es el del neurótico, por lo que estos casos quizás puedan entrar dentro de este grupo de las enfermedades de adaptación de que tratamos, mucho más si consideramos que en estos individuos ha sido demostrada una perversión en la función de las suprarrenales, ya que frente al calor los normales reaccionan con disminución de linfocitos, mientras que los psicóticos lo hacen con aumento y la medida de la función cortical a lo largo del día por el recuento linfocitario, según más arriba expusimos, también está alterada en los psi-

cóticos. Por otro lado, ya hemos visto que simplemente los fuertes estímulos emocionales son capaces de provocar la aparición de una reacción de alarma, mientras los anestésicos a dosis moderadas combaten varios tipos de shock.

Muchas otras enfermedades, aparte del Basedow, aparecido tras intensas emociones, como la necrosis focal postoperatoria de las arterias, la llamada enfermedad colágena difusa, la fibrosis, la necrosis fibrinoide, los cambios parecidos a la periarteritis nodosa de los animales tratados con suero y el síndrome de esfuerzo, tienen algún parecido con el grupo de estas enfermedades de adaptación, pero sus relaciones con el mismo no son hasta ahora perfectamente conocidas, pero no hay duda de que algunas de las enfermedades que padece el hombre se deben a procesos adaptativos anormales y excesivos por parte del sistema endocrino, cuya importancia, en tantos aspectos, va siendo cada vez más patente y clara.

BIBLIOGRAFIA

- AGUIRRE, M. y ARJONA, E.—En prensa.
- ALBERT, S.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 51, 212, 1942.
- ALBRIGHT, F.—Harvey Lect., 38, 123, 1942-43.
- ALBRIGHT, F.—J. Clin. Endocrinology, 7, 264, 1947.
- ALLISON, J. B. y COLE, W. H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 57, 21, 1944.
- ALVAREZ, F. G., ORIAS, O. y GALLARDO, J. B.—Schweiz. Med. Wschr., 70, 271, 1940.
- APPLEGARTH, A.—Endocrinology, 44, 197, 1949.
- BAKER, J.—J. Lab. Clin. Med., 29, 831, 1944.
- BARBOUR, J. H. y SEEVERS, M. H.—J. Pharmacol. Exper. Therap., 78, 296, 1943.
- BARSOUM, G. S. y GADDUM, J. H.—Cit GADDUM en Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig, 1936.
- BARSOUM, G. S. y SMIRK, F. H.—Clin. Sci., 2, 337, 1936.
- BARSOUM, G. S. y SMIRK, F. H.—Clin. Sci., 2, 353, 1936.
- BASSET, S. H., KEUTMANN, E. H. y KOCHAKIAN, C. D.—J. Clin. Endocrinol., 3, 400, 1943.
- BEALL, D. B., BYWATERS, E. G. L., BELSBY, R. H. R. y MILES, J. A. R.—Brit. Med. J., 432, 1941.
- BELLOWS, J. C. y NELSON, D.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 54, 126, 1943.
- BEST, C. H. y SOLANDT, D. Y.—Brit. Med. J., 799, 1940.
- BICKNELL, F. y PRESCOTT, F.—The vitamins in Medicine. Londres, 1946.
- BOURQUE, J. E., HATERIUS, H. O. y GLASSCO, E.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 52, 313, 1943.
- BRODIN, P.—Presse Med., 40, 1254, 1941.
- BROWNE, J. S. L., KARADY, S. y SELYE, H.—J. Physiol., 97, 1, 1939.
- BRUGER, M., ROSENKRANTZ, J. A. y LOWENSTEIN, B. E.—Amer. J. Med. Sci., 208, 212, 1944.
- BRYAN, A. H. y RICKETTS, H. T.—J. Clin. Endocrinol., 4, 450, 1944.
- BYWATERS, E. G. L. y BEALL, D.—Brit. Med. J., 427, 1941.
- CANNON, P. R.—J. Immunol., 44, 107, 1942.
- CHIRAY, M., MASCHS, H. y MOLLARD, H.—Presse Med., 49, 1254, 1941.
- CHIRAY, M., MOLLARD, H. y MASCHAS, H.—Presse Med., 50, 549, 1942.
- CHRISTIAN, H. A.—Amer. J. Med. Sci., 204, 781, 1942.
- CLARK, W. G. y BARNES, R. H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 44, 340, 1940.
- CLARKE, A. P. W. y CLEGHORN, R. A.—Endocrinology, 31, 597, 1942.
- CLUXTON, E. E., BENNET, W. A., POWER, M. H. y KEPLER, E. J.—J. Clin. Endocrinol., 5, 61, 1945.
- COBB, S., BAUER, W. y WHITING, L.—J. Amer. Med. Ass., 113, 668, 1939.
- COPE, V. Z.—Brit. Med. J., 4357, 1944.
- CROOKE, A. C.—J. Clin. Endocrinol., 7, 787, 1947.
- CUTHBERTSON, D. P.—Lancet, 242, 433, 1942.
- D'ANGELO, A.—Semana Méd., 51, 21, 1944.
- DAMARDY, E. M., SIDDONS, A. H. M., CORSON, T. C., LANGTON, C. D., VITEK, Z., BADENOCH, A. W. y SCOTT, J. C.—Lancet, 247, 809, 1944.
- DARROW, D. C.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 55, 13, 1944.
- DARROW, D. C. y MILLER, H. C.—J. Clin. Invest., 21, 601, 1942.
- DAVIS, H. A.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 43, 354, 1940.
- DAVIS, H. A.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 43, 357, 1940.
- DE LA BALZE, F. A., REIFENSTEIN, E. C. y ALBRIGHT, J.—J. Clin. Endocrinol., 6, 312, 1946.
- DÍAZ-RIVERA, R. S. y HORN, R. C.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 59, 161, 1945.
- DÍAZ RUBIO, M.—Rev. Clin. Esp., 23, 439, 1946.
- DOHAN, F. C.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 49, 404, 1942.
- DOUGHERTY, T. F., CHASE, J. H. y WHITE, A.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 57, 295, 1944.
- DOUGHERTY, T. F., CHASE, J. H. y WHITE, A.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 58, 135, 1945.
- DOUGHERTY, T. F., WHITE, A. y CHASE, J. H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 56, 28, 1944.
- DOUGHERTY, T. F. y WHITE, A.—Endocrinology, 39, 370, 1946.
- DUNN, J. S., GILLESPIE, M. y NIVEN, J. S. F.—Lancet, 549, 1941.
- EDELMANN, A., MAHANNA, D. L., LEWIS, L. A., THATCHER, J. S. y HARTMAN, F. A.—J. Clin. Endocrinol., 3, 20, 1943.
- Editorial del Journ. Am. Med. Ass., 115, 47, 1940.
- Editorial del Lancet, 238, 555, 1940.
- Editorial del Lancet, 239, 335, 1940.
- Editorial del J. Clin. Endocrinol., 3, 182, 1943.
- Editorial del Lancet, 236, 107, 1949.
- EISEN, H. N., MAYER, M. V., MOORE, D. H., TARR, R. y STOERK, H. C.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 63, 301, 1947.
- EGGLETON, M. G.—Lancet, 247, 208, 1944.
- ELMADJIAN, F. y PINCUS, G.—Endocrinology, 37, 50, 1947.
- ELMADJIAN, F. y PINCUS, G.—J. Clin. Endocrinol., 6, 287, 1946.
- ELMADJIAN, F., FREEMAN, H. y PINCUS, G.—Endocrinology, 39, 293, 1946.
- FANCONI, G.—Schweiz. Med. Wschr., 69, 921, 1939.
- FASTIER, F. N. y SMIRK, F. H.—J. Physiol., 101, 379, 1943.
- FIDDLER, E. y WATERS, E. T.—J. Immunol., 52, 315, 1946.
- FINE, J., FUCHS, F. y MARK, J.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 43, 514, 1940.
- FORBES, A. P., DONALDSON, E. C., REIFENSTEIN, E. C. y ALBRIGHT, F.—J. Clin. Endocrinol., 7, 264, 1947.
- FORSTER, F. M., CANTAROW, A., HERRUT, O. A., PASCHKIS, K. E. y RAKOFF, A. E.—J. Clin. Endocrinol., 6, 77, 1946.
- FOX, C. L.—Journ. Am. Med. Ass., 124, 207, 1944.
- FREEMAN, N. E. y SCHISTER, A. E.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 51, 29, 1942.
- GADDUM, J. H.—Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig, 1936.
- GAUNT, R.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 54, 19, 1943.
- GAUNT, R.—J. Clin. Endocrinol., 6, 595, 1946.
- GERUNDO, M. y WEBMAN, A. I.—Med. Rec., 152, 257, 1940.
- GIROUD, A. y LEBLOND, C. P.—Comp. Rend. Soc. Biol., 115, 705, 1934.
- GIROUD, A. y RATSIMAMANGA, A. R.—Presse Med., 44, 335, 1940.
- GORDON, E. S.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 2549, 1940.
- GOTTSCHALL, R. Y., DE KRIEF, P., COPE, H. E., LAURENT, D., SIMPSON, W. M., KENDALL, H. W. y ROSE, D. L.—J. Lab. Clin. Med., 29, 614, 1944.
- GREGAIRE, C. y LISON, L.—Comp. Rend. Soc. Biol., 117, 1217, 1934.
- GROLLMAN, A., HARRISON, T. R., MASON, M. F., BAXTER, J., CRAMPTON, J. y REICHSMAN, F.—Journ. Am. Med. Ass., 129, 533, 1945.
- HALL, C. E., DONTIGNY, P., BELAND, E. y SELYE, H.—Endocrinology, 38, 296, 1946.
- HIMMELSBACH, C. K.—J. Pharmacol. Exper. Therap., 73, 91, 1941.
- HOAGLAND, H., ELMADJIAN, F. y PINCUS, G.—J. Clin. Endocrinol., 6, 301, 1946.
- HOFF, H. y SHABY, J. A.—Lancet, 238, 27, 1940.
- HOTZ, H. W.—Schweiz. Med. Wschr., 70, 317, 1940.
- HUIZENGA, K. A., BRONFMAN, B. L. y WIGGERS, C. J.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 52, 77, 1943.
- HUIZENGA, K. A., BRONFMAN, B. L. y WIGGERS, C. J.—J. Pharmacol. Exper. Therap., 78, 139, 1943.
- INGLE, D. J.—Endocrinology, 31, 419, 1942.
- KABAT, H. y HEDIN, R. F.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 49, 114, 1942.
- KABAT, H. y HEDIN, R. F.—Surgery, 11, 766, 1942.
- KASS, E. H.—Science, 101, 337, 1945.
- KEATING, F. R., POWER, M. H. y RYNEARSON, E. H.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 17, 59, 1942.
- KEPLER, M., CALDWELL, G. y OCHSNER, A.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 52, 25, 1943.
- KERNOHAN, J. W. y WOLTMAN, H. W.—Journ. Am. Med. Ass., 122, 1173, 1943.
- KLEMPERER, P., POLLACK, A. D. y BAER, G.—Journ. Am. Med. Ass., 119, 331, 1942.
- KNOWLTON, A. I., STOERK, H., SEGAL, B. C. y LOEB, E. N.—Endocrinology, 38, 315, 1946.
- LACASSAGNE, A. y LOISELEUR, J.—Comp. Rend. Soc. Biol., 113, 1144, 1933.
- LACASSAGNE, A. y LOISELEUR, J.—Comp. Rend. Soc. Biol., 113, 1374, 1933.
- LAMBRET, O., DRIESSENS, J. y CORNILLOT, M.—Comp. Rend. Soc. Biol., 125, 661, 1937.
- LAMBRET, O., DRIESSENS, J. y CORNILLOT, M.—Comp. Rend. Soc. Biol., 135, 1369, 1941.
- LANDAU, R. L., KNOWLTON, K., ANDERSON, D., BRANDT, M. B. y KENYON, A. T.—J. Clin. Endocrinol., 8, 133, 1948.
- LANDAUER, W.—Endocrinology, 31, 78, 1942.
- LARGET, M. y LAMARE, J. P.—Presse Med., 49, 116, 1941.
- LARGET, M. y LAMARE, J. P. y HEREAU, M.—Presse Med., 49, 885, 1941.
- LAWRENCE, R. D., OAKLEY, W. y BARNE, I. C.—Lancet, 243, 63, 1942.
- LAWSON, H. C., CARNIE, H. O. y THIENS, C. H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 54, 327, 1943.
- Leading articles del Lancet, 236, 107, 1949.
- LEBLOND, C. P. y SEGAL, G.—Comp. Rend. Soc. Biol., 128, 995, 1938.
- LEBLOND, C. P. y SEGAL, G.—Comp. Rend. Soc. Biol., 129, 838, 1939.
- LEGER, L.—Presse Med., 49, 1252, 1941.
- LEGER, J. y MASSON, G. M. C.—Ann. Allergy, 6, 131, 1938.
- LEWIN, L.—Endocrinology, 37, 34, 1945.
- LEWIS, J. S.—Brit. Med. J., 298, 1940.
- LEWIS, T.—The blood vessels of the human skin and their responses. London, 1927.

- LI, C. H., GESCHWIND, I. y EVANS, H. M.—Endocrinology, 44, 71, 1949.
- LOEHRNER, C. A.—Endocrinology, 27, 378, 1940.
- LONG, C. N. H. y FRY, E. G.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 59, 67, 1945.
- LONG, C. N. H.—Bull. New York Acad. Med., 23, 260, 1947.
- LONG, C. N. H., KATZIN, B. y FRY, E. G.—Endocrinology, 26, 309, 1940.
- LOWENSTEIN, B. E. y ZWEMER, R. L.—Endocrinology, 33, 361, 1943.
- MAJUMDER, D. N. y WINTROBE, M. M.—J. Lab. Clin. Med., 33, 532, 1948.
- MÁRQUEZ, R. A. y LADET, M.—Presse Med., 49, 1254, 1941.
- MASSON, G.—Comp. Rend. Soc. Biol., 130, 886, 1938.
- MASSON, G.—Presse Med., 48, 658, 1940.
- MASSON, G. y SELYE, H.—Comp. Rend. Soc. Biol., 130, 883, 1939.
- MASSON, G. y SELYE, H.—Comp. Rend. Soc. Biol., 130, 1442, 1939.
- MATTHEWS, H. B.—Journ. Am. Med. Ass., 113, 1183, 1939.
- MCCULLAGH, E. P. y RYAN, E. J.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 2530, 1940.
- MILHORAT, A. T., BARTELS, W. E. y TOSCANI, V.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 45, 394, 1940.
- MILHORAT, A. T., SMALL, S. M., DOTY, E. J. y BARTELS, W. R.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 53, 23, 1943.
- MIRSKY, I. A. y FREIS, E. D.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 57, 278, 1944.
- MOON, V. H.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 1312, 1940.
- MOON, V. H.—Brit. Med. J., 4352, 1944.
- MOON, V. H., KORNBLUM, K. y MORGAN, D. R.—Journ. Am. Med. Ass., 116, 489, 1941.
- MORROS SARDÁ, J.—Journ. Am. Med. Ass., 139, 173, 1949.
- MORROS SARDÁ, J.—Bol. Int. Pat. Med., 4, 87, 1949.
- MUIRHEAD, E. E. y HILL, J. M.—J. Lab. Clin. Med., 29, 339, 1944.
- MURPHY, J. B. y STURM, E.—Science, 99, 303, 1944.
- NEUFELD, A. H. C., TOBY, G. y NOBLE, R. L.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 54, 249, 1943.
- OLITZKI, L., AVINERY, S. y KOCH, P. K.—J. Immunol., 45, 237, 1942.
- PATEY, D. H. y ROBERTSON, J. D.—Lancet, 240, 780, 1941.
- PERERA, G. A.—Journ. Am. Med. Ass., 129, 537, 1945.
- PERIANES, J. y AGUIRRE, M.—Rev. Clin. Esp., 31, 289, 1948.
- PINCUS, G. y ELMADJIAN, F.—J. Clin. Endocrinol., 6, 295, 1946.
- PLANET, N. y CARDOSO, D. M.—Comp. Rend. Soc. Biol., 112, 1509, 1933.
- POLLAK, H.—Lancet, 238, 574, 1940.
- POTTER, H. W. y BRONSTEIN, L. H.—J. Lab. Clin. Med., 29, 703, 1944.
- QUICK, A. J. y BARONOFSKY, D. D.—Am. J. Physiol., 145, 273, 1946.
- REFORZO MEMBRIVES, J.—Conferencia pronunciada en el Servicio del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ. Abril de 1947.
- REINHART, W. D., ARON, H. y LI, C. H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 57, 19, 1944.
- REINHART, W. D. y LI, C. H.—Science, 101, 360, 1945.
- REISS, M., MAC LEOD, L. D. y GOLDA, Y. M. L.—J. Clin. Endocrinol., 3, 292, 1943.
- RICH, A. R. y GREGORY, J. E.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 75, 115, 1944.
- RICH, A. A.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 77, 43, 1945.
- ROF, J.—Actas Luso-esp. Neurol. Psiq., 6, 180, 1947.
- ROF, J.—Rev. Clin. Esp., 21, 195, 1946.
- ROMERO, E.—Bol. Inst. Pat. Med., 3, 115, 1948.
- ROMERO, E.—Rev. Clin. Esp., 33, 37, 1949.
- ROOT, G. T. y MANN, F. C.—Surgery, 12, 861, 1942.
- ROWTREE, L. G.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 2526, 1940.
- RUSSELL, V.—Brit. Med. J., 232, 1940.
- SARASON, E. L.—Arch. Int. Med., 71, 702, 1943.
- SAYERS, G. y SAYERS, M. A.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 60, 162, 1945.
- SCHNEIDER, D. E.—J. Nerv. Ment. Dis., 99, 936, 1944.
- SELYE, H.—Lancet, 244, 252, 1943.
- SELYE, H.—J. Clin. Endocrinol., 6, 117, 1946.
- SELYE, H.—J. Allergy, 17, 231, 289 y 358, 1946.
- SELYE, H.—Journ. Am. Med. Ass., 139, 173, 1949.
- SELYE, H. y DOSNE, C.—Lancet, 289, 70, 1940.
- SELYE, H. y DOSNE, C.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 47, 143, 1941.
- SELYE, H. y DOSNE, C.—Endocrinology, 30, 581, 1942.
- SELYE, H. y HALL, C. E.—Amer. Heart. J., 27, 338, 1944.
- SELYE, H., HALL, O. y ROWLEY, E. M.—Lancet, 248, 301, 1945.
- SELYE, H. y STONE, H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 52, 190, 1943.
- SELYE, H. y STONE, H.—J. Pharmacol. Exp. Therap., 83, 56, 1945.
- SELYE, H., SYLVESTER, O., HALL, C. E. y LEBLOND, C. P.—Journ. Am. Med. Ass., 124, 201, 1944.
- SIMPSON, M. E., LI, C. H., REINHARDT, W. O. y EVANS, M. H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 54, 135, 1943.
- SMITH, H. W. y COBB, S.—Ann. Int. Med., 19, 873, 1943.
- SMITH, O. W. y SMITH, G. V. S.—Science, 102, 253, 1945.
- SNAITH, L.—Brit. Med. J., 276, 1940.
- SOFFER, J. L.—Bull. New York Acad. Med., 23, 479, 1947.
- SOFFER, J. L.—Bull. New York Acad. Med., 24, 32, 1948.
- SOLOMONS, B.—Brit. Med. J., 232, 1940.
- STOERK, H. C.—Endocrinology, 34, 329, 1944.
- STRICK, M. H.—J. Pediatr., 24, 675, 1944.
- TALBOT, N. B., ALBRIGHT, F., SALTMAN, A. H., ZYGMUNTOWICZ, A. y WIXOM, R.—J. Clin. Endocrinol., 7, 331, 1947.
- TAYLOR, R. D. y PAGE, I. H.—Amer. J. Med. Sci., 208, 281, 1944.
- TEDESCI, C. G.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 57, 268, 1944.
- TEPPERMAN, J., ENGEL, F. L. y LONG, C. N. H.—Endocrinology, 32, 373, 1943.
- THORN, G. W. y FIROR, W. M.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 2517, 1940.
- THORN, G. W., CLINTON, M., DAVIS, B. M. y LEWIS, R. A.—Endocrinology, 36, 381, 1945.
- TRUETA, J., BARCLAY, A. E., DANIEL, P. M., FRANKLIN, K. J. y PRICHARD, M. M. L.—Studies of the renal circulation. Oxford, 1948.
- UNGAR, G.—Nature, 154, 736, 1944.
- UNGAR, G.—J. Physiol., 103, 18, 1944.
- UNGAR, G.—J. Physiol., 103, 333, 1944.
- UNGAR, G.—Endocrinology, 37, 329, 1945.
- VARANGOT, J.—Presse Med., 48, 103, 1940.
- VARTIINEN, I. y MARBLE, A.—J. Lab. Clin. Med., 26, 1416, 1941.
- VENNING, E. H. y BROWNE, J. S. L.—J. Clin. Endocrinol., 7, 79, 1947.
- VOGT, M.—J. Physiol., 102, 41, 1943.
- VOGT, M.—J. Physiol., 103, 317, 1944.
- WALSH, M. N.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 16, 707, 1941.
- WELLS, J. A., GRAY, J. S. y DRACSTEDT, C. A.—J. Allergy, 13, 77, 1941.
- WHITE, A.—Bull. New York Acad. Med., 24, 26, 1948.
- WHITE, A. y DOUGHERTY, T. F.—Endocrinology, 36, 207, 1945.
- WHITE, A. y DOUGHERTY, T. F.—Endocrinology, 41, 230, 1947.
- WILLIAMS, H. L.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 20, 373, 1945.
- WILLIAMS, H. L.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 20, 434, 1945.
- WOLF, S. y WOLFF, H. G.—Journ. Am. Med. Ass., 120, 670, 1942.
- WOLFF, H. G.—Science, 98, 481, 1943.
- WOLFF, H. G., HARDY, J. D. y GOODALL, H.—J. Pharmacol. Exper. Therap., 75, 58, 1942.
- WOOD, D. P.—Brit. Med. J., 767, 805 y 845, 1941.
- ZECXWER, I. T.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 60, 66, 1945.