

CONCEPTO ETIOLOGICO DE LA IRRITACION

C. ARANGÜENA GARCÍA-INÉS.

Cirujano del Hospital de Barrantes.

Burgos.

Cuando a finales del siglo pasado fueron descubiertos los microbios patógenos, pareció aclararse completamente la etiología y patogenia de las enfermedades infecciosas; estos conocimientos han imperado en las primeras décadas del siglo actual; no obstante los trabajos de los últimos años sobre la patogenia de las enfermedades, han demostrado los puntos débiles de muchos conceptos.

Para apreciarlo, voy a exponer el concepto de una enfermedad infecciosa, la fiebre tifoidea—por ejemplo—, según la definición clásica: La fiebre tifoidea es una enfermedad infecciosa aguda, generalizada, producida por el *Bacillus typhosus*, descubierto por EBERTH en 1880, y que se caracteriza anatomopatológicamente por atacar de manera preponderante al tejido linfático, provocando una hiperplasia y ulceración de las placas de Peyer y una esplenomegalia moderada.

Como se ve, en esta definición toda la fisiopatología de la fiebre tifoidea está relacionada con la infección por el bacilo de Eberth. Pero en unos años, estos conceptos tienden a modificarse completamente. ¿Que es lo que ha pasado? Pues que científicos de varios países, sin contacto entre sí, por distintos caminos, han llegado a conclusiones semejantes, siendo dos las direcciones que en el pensamiento médico contemporáneo quieren explicar el proceso etiológico de la enfermedad inflamatoria: las teorías nerviosas de SPERANSKY, REILLY y HUNEKE y la tesis hipofisopararrenal de H. SELYE.

TRABAJOS DE REILLY Y SU ESCUELA.

Observó REILLY que si en un conejo se practica una excitación farádica muy ligera y muy corta del esplácnico se provoca lo que todos los fisiólogos han visto: una vasoconstricción; si en este animal se practica prudentemente, es decir, sin tirar sobre el nervio, una sección franca del esplácnico, se produce una vasodilatación. Pero si se ejerce sobre el esplácnico del conejo una excitación farádica mas fuerte y más prolongada, se produce un fenómeno nuevo que REILLY ha denominado "irritación nerviosa". Las vísceras del territorio del esplácnico son asiento en algunos minutos de una vasodilatación enorme, pronto se producen hemorragias profusas, los ganglios y placas de Peyer se inflaman, las orinas contienen albúmina y a menudo sangre y el animal muere. Los fe-

nómenos de irritación son diferentes de los fenómenos de parálisis.

Es esta irritación del esplácnico la que ha permitido a REILLY distinguir los fenómenos de irritación de los fenómenos de excitación y de parálisis. Esta irritación puede ser provocada por agresiones diversas; los resultados son idénticos ya se deposite en contacto del nervio sustancias tan diferentes como toxinas microbianas, alcohol, nicotina, sales de plomo, de níquel, de cobalto; una simple acción física provoca los mismos fenómenos: el simple frotamiento del nervio con un hilo de lino, o el paso tres veces repetida de una corriente farádica durante treinta segundos. En todos los casos, las manifestaciones observadas durante la vida del animal y las lesiones observadas de la autopsia son las mismas.

No obstante, si la variedad del agente irritante no modifica los resultados obtenidos, las reacciones individuales cambian de una especie a otra y dentro de la misma especie la respuesta es distinta, en intensidad, en unos casos de otros.

Después de una serie considerable de trabajos experimentales, REILLY y su escuela llegan a las siguientes conclusiones:

1.^a La irritación nerviosa provoca efectos inexplicables con los conocimientos de fisiología clásica, es decir, lesiones irreversibles que la simple excitación o la simple parálisis son imposibles de producir. Estas lesiones son:

- a) Dilatación extrema de capilares, edema y hemorragia.
- b) Tumefacción de las células endoteliales.
- c) Degeneración de las células parenquimatosas.
- d) Llegando a la esclerosis cuando la evolución es suficientemente prolongada.

2.^a Las estructuras nerviosas sobre las que la irritación provoca lesiones irreversibles pueden ser simpáticas, parasimpáticas o sensitivas, pero todas contienen fibras sensitivas. Por lo que les parece probable que la irritación actúe sobre las fibras sensitivas, produciéndose un reflejo anormal, patológico, desconocido de la fisiología clásica.

3.^a La irritación nerviosa produce sus lesiones características no solamente en el territorio de la formación nerviosa irritada, sino también en zonas muy alejadas y algunas veces en el organismo entero. Siendo imposible, ante una lesión determinada, saber qué región nerviosa ha sido irritada. La patología de la irritación es una patología de reflejos.

SÍNDROME DE IRRITACIÓN GENERALIZADA GRAVE.

Los estudios de MÁRQUEZ y los de la señorita LADET han permitido señalar la unidad clínica de las enfermedades infecciosas graves.

Así, en la fiebre tifoidea grave, en la difte-

ria, en la escarlatina, en la tos ferina maligna y en otras muchas infecciones, han encontrado la misma sintomatología. Trastornos de la conciencia, estupor, torpeza, estado tífico; cuando la conciencia está relativamente conservada, han encontrado una astenia considerable; también se observa en algunos casos alteraciones del sistema nervioso de relación, afasia, parálisis oculares, hemiplejía, etc.

Una fiebre elevada es habitual. Trastornos vasculares y cardíacos, deshidratación, trastornos respiratorios y renales, hemorragias difusas, trastornos digestivos y trastornos tróficos.

En la autopsia se encuentran la hiperemia de la casi totalidad de las vísceras y mucosas digestivas y tumefacción de las formaciones linfoides abdominales.

Cuando se hace la descripción del síndrome maligno de las enfermedades infecciosas, se ve que muchos de sus síntomas han sido tenidos hasta el presente como específicos de la fiebre tifoidea; así el tifus, las hemorragias intestinales, la diarrea, la fiebre, la albuminuria, la tendencia al colapso, la deshidratación, la tumefacción de las placas de Peyer y de los ganglios del mesenterio. Pero esto, que no es más que en la fiebre tifoidea, se da esta sintomatología abdominal con mayor intensidad que en otras infecciones: más adelante explicaré el motivo.

EL SUBSTRATUM CLÍNICO COMÚN.

El hecho de que muchas enfermedades llegadas a un cierto estado de su evolución se manifiesten por trastornos que les son comunes, es conocido desde hace muchísimo tiempo; ya fueron observadas por LABORDE y descritas en su tesis la *Maligné dans les maladies*.

La irritación del sistema nervioso vegetativo juega un papel esencial en la constitución del síndrome maligno de las enfermedades infecciosas. Este substratum clínico común conviene analizarle siempre con precisión para formar el pronóstico del estado del enfermo; en efecto, cualquiera que haya sido la etiología, llega un momento en que la terapéutica específica ha sido superada y donde el pronóstico se hace de manera semejante, cualquiera que haya sido la causa desencadenante de la enfermedad. Este síndrome clínico común se corresponde con un síndrome anatómico también común. Estas alteraciones no habían llamado la atención de los anatomopatólogos, que las describían como lesiones banales de congestión y edema.

Las lesiones viscerales consisten en una congestión intensa de todas las vísceras y los endotelios vasculares están tumefactos. Trombosis e infartos, hemorragias de tipo diapedético, a menudo los órganos linfoides, están tumefactos. Estas alteraciones afectan al hígado, al riñón, al pulmón, etc.

REPRODUCCIÓN EXPERIMENTAL DEL SÍNDROME DE IRRITACIÓN GENERALIZADO GRAVE.

A pesar de las diferencias de detalle, que junto con la historia permiten hacer un diagnóstico etiológico en las enfermedades infecciosas, REILLY ha demostrado que las causas más diversas pueden realizar el mismo síndrome de irritación generalizado grave con las mismas alteraciones anatómicas de los centros nerviosos y de las vísceras y las mismas alteraciones anatómicas pueden ser producidas por el depósito de sustancias irritantes en contacto de las formaciones vegetativas diencefálicas, medulares o periféricas.

De donde se deducen dos hechos:

- a) Un mismo síndrome anatomoclínico se observa con etiologías diferentes.
- b) Este síndrome puede ser provocado por reflejos de irritación.

Las experiencias de REILLY han demostrado que las toxinas microbianas que inyectadas a fuertes dosis por vía general reproducen el síndrome maligno observado en clínica, le provocan también cuando ellas son depositadas en cantidad ínfima en contacto con las formaciones vegetativas periféricas.

En la tesis de la señorita LADET se recogen los resultados de las experiencias efectuadas con la endotoxina tífica, con la endotoxina del bacilo de Bordet-Gengou y con toxina diftérica, las cuales, inyectadas a nivel del sistema neurovegetativo periférico, desencadenan las mismas lesiones.

Hay algunos puntos que interesa resaltar:

1.º Solamente las toxinas de gérmenes que producen el síndrome maligno observado en clínica, provocan experimentalmente las lesiones del síndrome de irritación. La toxina tetánica depositada sobre el esplácnico, no determina ningún trastorno; la experimentación confirma los hechos clínicos, pues el tétanos produce una sintomatología y alteraciones anatómicas muy diferentes a las del síndrome maligno de las enfermedades infecciosas.

2.º Las dosis utilizadas por vía periesplácnica son mínimas, contrastando con la gravedad de los efectos observados.

3.º Cuando se inyecta suero antitóxico, por ejemplo, el suero antidiftérico, media hora antes de la inyección por vía general de toxina diftérica, no se produce ningún accidente. Pero en cambio la inyección de antitoxina no impide los accidentes cuando la toxina se deposita en contacto del esplácnico.

Los fenómenos de irritación observados por REILLY y cols. cursan habitualmente en forma aguda, falleciendo los animales al cabo de poco tiempo; por ello no ha habido tiempo para constituirse lesiones anatomopatológicas: es la forma de la llamada "irritación aguda"; en cambio, la evolución es más prolongada en los enfermos que padecen el síndrome maligno de las enfer-

medades infecciosas, dando tiempo para formarse las lesiones anatomopatológicas de los diversos parénquimas: es la forma de "irritación crónica".

SÍNDROME DE IRRITACIÓN GENERALIZADO BENIGNO.

La irritación de una formación nerviosa no provoca siempre un síndrome grave o mortal: puede motivar alteraciones generales menos graves o benignas que terminan por la curación. Como ejemplo, tenemos las molestias postoperatorias, denominadas por LERICHE "l'inconfort de l'opère", caracterizadas por sed, deshidratación, hipotensión moderada, modificaciones térmicas, insomnio, dificultad de la micción, meteorismo, y en la convalecencia suele observarse inapetencia, fatiga, debilidad y adelgazamiento. Este mismo síndrome se observa en muchas enfermedades agudas.

SÍNDROME DE IRRITACIÓN LOCALIZADO.

La irritación de una formación nerviosa no tiene siempre una acción general: las lesiones que ella provoca pueden quedar limitadas a una viscera o a una región del cuerpo. Como ejemplo, vamos a exponer la fisiopatología de las formas puramente abdominales de la fiebre tifoidea, según las experiencias de REILLY, RIVALLIER, CONPAGNON, LAPLANE y DE BUIT, que son ocasionadas por una irritación de las terminaciones del nervio esplácnico por la endotoxina del bacilo tífico. Las experiencias que les han llevado a esta conclusión son las siguientes:

1.^a La infección tífica tiene su punto de partida en las formaciones linfoides del intestino. Es suficiente inocular cantidades mínimas de bacilos para determinar en numerosas especies animales una septicemia; la lisis de estos bacilos se produce en los ganglios linfáticos mesentéricos, liberándose la endotoxina que entra en contacto con las terminaciones del esplácnico. La llegada de los bacilos a los ganglios mesentéricos es la condición necesaria para iniciarse las lesiones intestinales de la fiebre tifoidea. Pero no es necesario que sean bacilos de Eberth, pues si artificialmente se produce una difteria mesentérica inyectando bacilos de Klebs-Löffler en los ganglios del mesenterio, se provocan todas las lesiones linfointestinales de la fiebre tifoidea igual que con el bacilo de Eberth.

2.^a La endotoxina tífica tiene una particular afinidad por el nervio esplácnico. Si se inyecta por vía intracardiaca endotoxina tífica, los filetes simpáticos del mesenterio se rodean de una zona inflamatoria, esta reacción está limitada a los nervios y no se observa alrededor de los vasos. Pero además la endotoxina tífica tiene afinidad selectiva por las formaciones nerviosas vegetativas y, dentro de ellas, por el esplácnico, de tal forma que a iguales dosis de-

termina accidentes en el esplácnico y no ocasiona ningún trastorno inyectada alrededor del vago o del simpático cervical.

3.^a La endotoxina tífica provoca la irritación del esplácnico. Una dosis mínima de endotoxina tífica, inyectada en contacto del esplácnico, provoca una irritación de este nervio, irritación cuyas consecuencias no tienen ninguna especificidad; las lesiones observadas son las que se presentan después de toda irritación del esplácnico, las que se observan en el curso del síndrome maligno de cualquier enfermedad infecciosa. Que estas lesiones sean habituales de la fiebre tifoidea y no reservadas como en otras etiologías a las formas malignas, no es más que el resultado de la facilidad que tiene el bacilo de Eberth para atravesar la barrera intestinal pudiendo llegar a los ganglios mesentéricos. Experimentalmente se pueden reproducir todos los grados de lesiones en la mucosa intestinal variando la virulencia de la endotoxina inyectada en contacto del esplácnico, desde la simple tumefacción de las placas de Peyer hasta la hemorragia profusa y la necrosis masiva de la mucosa.

El colapso tífico se explica por la lisis masiva de bacilos tíficos, que provocan una irritación intensísima del esplácnico.

Como vemos según los trabajos de REILLY y colaboradores, la respuesta fisiopatológica del organismo es frecuentemente la misma, aunque varíe la etiología. Aunque preferentemente han estudiado los mecanismos nerviosos de las enfermedades, reconocen que existen otros, hormonales y tisulares, que colaboran con el nervioso para producir la enfermedad.

TRABAJOS DE SPERANSKY.

SPERANSKY, discípulo y sucesor de PAWLOW en la dirección del Instituto Experimental de Leningrado, después de una larga serie de experiencias en animales, llega a su conclusión fundamental: "Sin sistema nervioso central no existirían enfermedades tóxicas ni infecciosas." La etiología del proceso es una irritación tóxica o infecciosa que después de un período de incubación, "factor tiempo", desarrolla el cuadro clínico que él llama "neurodistrofia". Concede una importancia extraordinaria a la irritación, tanto en la etiología como en el tratamiento: "Tanto la enfermedad como su curación parten de una acción excitante", siendo lo menos interesante la clase de excitante. Una influencia local desencadena simultáneamente una acción generalizada sobre aparatos próximos o remotos que reaccionan en unidad funcional, el estímulo local da lugar a una respuesta general, el sistema nervioso central, periférico y simpático, ha de ser considerado siempre como una red unitaria y múltiplemente anudada. Los microorganismos pueden representar en la enfermedad el papel de inicia-

dores, su capacidad específica es la irritación desacostumbrada que producen, desencadenando en el sistema nervioso la puesta en marcha de determinados mecanismos; las lesiones de los órganos internos han de ser consideradas como síntomas secundarios de los trastornos de inervación.

Entre los múltiples experimentos de SPERANSKY voy a citar algunos que considero más demostrativos. Si simultáneamente a la inyección de virus rábico se excita un nervio periférico con la instilación de unas gotas de formalina, el desarrollo de la rabia se hace mucho más tardío que en el animal de control, al que sólo se le inyecta el virus.

Concede SPERANSKY en sus experimentos gran importancia al bombeo del líquido cefalorraquídeo, que consiste en la extracción y reinyección, varias veces repetida, del líquido cefalorraquídeo, consiguiendo con ello una excitación de la médula y creándose una nueva situación biológica demostrándolo en el siguiente experimento: a los diez minutos de haber inyectado a un lote de conejos una dosis mortal de toxina diftérica, les hace un bombeo de líquido cefalorraquídeo, y cuarenta y cinco minutos después les inyecta antitoxina por vía intravenosa: estos conejos viven; en el segundo lote de conejos sigue la misma pauta de las inyecciones, pero sin bombeo: en este lote mueren todos los conejos.

Al sistema nervioso se le puede estimular mediante el "bombeo" o administrando el medicamento por vía intrarraquídea como el siguiente experimento: después de la inyección de antitoxina diftérica por vía intrarraquídea, los animales toleran dosis letales 100/250 veces mayores que cuando se ha inyectado por vía intravenosa.

Estos experimentos demuestran la participación del sistema nervioso en las enfermedades.

Al alejarse el proceso neurodistrófico de la periferia, afecta en primer lugar al segmento medular correspondiente, que abarca la médula y la zona simpática extramedular de aquel nivel. Si se inyecta azul tripán por vía intravenosa a un animal de experimentación, y después se excita o secciona un nervio periférico, se encuentran la meninge y el segmento medular correspondiente coloreado, pero ésta es más intensa en los ganglios simpáticos.

TRABAJOS DE HUNEKE.

Pero no ha sido sólo en el campo experimental donde se ha valorado la importancia de la irritación como agente etiológico de la enfermedad; también en el campo de la clínica HUNEKE ha llegado a parecidas conclusiones, observando que:

- 1.º Cualquier zona del organismo puede transformarse en un centro de irritación.
- 2.º A partir de cualquier centro de irritación

pueden afectarse todas las regiones del organismo.

3.º Los trastornos a distancia son debidos en todos los casos a un sólo centro de irritación.

TRABAJOS DE HANS SELYE.

Trabajando en 1936 HANS SELYE con ciertas hormonas ováricas, observó que en los animales de experimentación ocurrían una serie de alteraciones en diversos órganos y sistemas que eran semejantes a las producidas por el calor o frío excesivo, el esfuerzo muscular, las intoxicaciones, etc. No tardando SELYE en comprobar que esta respuesta era una reacción inespecífica a los agentes citados, que se pone de manifiesto junto con su acción específica. Este conjunto de cambios inespecíficos por el influjo de estímulos nocivos es lo que constituye el síndrome general de adaptación. La palabra "stress" significa una situación en la cual—debido a función o daño—extensas regiones del organismo se desvían de su estado normal de reposo. En el "stress" se entremezclan manifestaciones de lesión y de defensa. El síndrome general de adaptación cursa en tres fases: de alarma, de resistencia y de agotamiento. Jugando en estas reacciones un papel fundamental el lóbulo anterior de la hipófisis y la corteza suprarrenal, cuyas hormonas tendrían acciones distintas en cada una de las fases de la reacción. En general, el ACTH y los glucocorticoides tendrían una acción inhibitoria de los mecanismos de inflamación en el tejido, mientras que la hormona somatotropa y los minerocorticoides ejercen una acción estimulante. El perjuicio que puede causar un determinado estímulo o causa "stressante" depende del tipo de reacción desencadenada por el conjunto hipófiso-córtico-suprarrenal y de su acción en los tejidos. Las hormonas segregadas a consecuencia del "stress" dirigirían, pues, la patogenia del síndrome resultante, en correlación con la capacidad reactiva de los tejidos, determinando el "síndrome de adaptación resultante". Así, pues, cada organismo reaccionaría a las causas productoras de "stress", según un mismo mecanismo fundamental, independientemente de la clase de agente "stressante". Este mecanismo reactivo es denominado síndrome general de adaptación y los trastornos producidos por esta reacción son las enfermedades de adaptación.

Desde el punto de vista hormonal, la respuesta típica al "stress" está caracterizada por una desviación hormonal de la hipófisis con aumento de la secreción ACTH.

CONCEPTO ETIOLÓGICO DE LA IRRITACIÓN.

Como acabamos de ver, REILLY, SPERANSKY, HUNEKE y SELYE coinciden en el aspecto etiológico de la irritación como origen de la enfer-

medad inflamatoria; pero, entendámonos, no es que se niegue la importancia de los gérmenes patógenos en las enfermedades infecciosas que vemos en clínica, pero ha variado completamente el concepto patogénico.

Se admitía hace unos años que la fiebre tifoidea, por ejemplo, era producida por la invasión del organismo humano por el bacilo de Eberth, dando lugar a una infección de la mucosa intestinal, placas de Peyer, ganglios linfáticos, etc., siendo estas lesiones infecciosas.

Actualmente, según las experiencias de REILLY y su escuela, la patogenia de la fiebre tifoidea ha variado completamente de la forma siguiente: el organismo humano es infectado por los bacilos de Eberth, ordinariamente por ingestión de alimentos o bebidas contaminadas. En el aparato digestivo los bacilos de Eberth atraviesan la barrera intestinal sin destruirse, propiedad del bacilo tífico, llegando a los ganglios linfáticos del mesenterio, donde los bacilos tíficos son destruidos, liberándose la endotoxina tífica, que se pone en contacto con las fibras nerviosas del esplácnico; esta endotoxina es enormemente irritante para el esplácnico, dando origen al síndrome de irritación generalizado grave con su sintomatología de fiebre, estupor, estado tífico, trastornos cardíacos, vasculares, intestinales, tumefacción de las placas de Peyer, hemorragias intestinales, etc. Es decir, todas las lesiones que se tenían por características de la fiebre tifoidea, que según REILLY son síntomas del síndrome de irritación generalizado grave y que son ocasionadas no por el bacilo de Eberth, sino por la irritación del esplácnico, siendo estas lesiones secundarias a los trastornos de inervación.

Vemos cómo ha variado el concepto patogénico de la fiebre tifoidea; etiológicamente, el síndrome clínico sigue siendo producido por el bacilo de Eberth, pero este bacilo no produce la infección e inflamación de las paredes intestinales y dentro del intestino se comporta como un saprofita; ahora bien, el bacilo atraviesa, sin destruirse, la pared intestinal, llegando a los ganglios linfáticos del mesenterio, donde es destruido, liberándose la endotoxina tífica, que al ponerse en contacto con las fibras del esplácnico determina el síndrome de irritación generalizado grave.

La propiedad del bacilo de Eberth de atravesar sin destruirse la pared intestinal constituye una característica muy importante y el motivo patogénico de que sea el bacilo de Eberth el que en la clínica provoque el síndrome de irritación generalizado grave, que hasta ahora se estimaba como propio y característico de la fiebre tifoidea.

MECANISMO ÍNTIMO DE LA IRRITACIÓN.

¿Cómo puede la irritación de un nervio provocar las lesiones vasculares y parenquimatosas del síndrome de irritación?

El mecanismo es aún muy oscuro, siendo varias las teorías que se han dado para explicarle.

a) El reflejo de Axon (LANGLEY, ANDERSON y TINEL). La irritación de una fibra sensitiva determina un reflejo de Axon, en el que la vía centrípeta y la vía centrífuga son igualmente sensitivas. Desencadenando a nivel de las terminaciones sensitivas en los vasos la formación de histamina, hormona vasodilatadora, que provoca la dilatación patológica de los capilares.

b) El fenómeno de Riker. 1.º El estímulo directo o reflejo de todas las fibras simpáticas que inervan la unidad vascular, causa inicialmente el espasmo de la arteria, capilares y vena. 2.º Este espasmo de la unidad vascular entraña la lentitud circulatoria en los vasos distales, produciéndose la anoxia y la dilatación de los capilares.

c) REILLY distingue, como hemos visto más arriba, los síndromes de excitación, parálisis y de irritación nerviosas.

En el síndrome de irritación se produce primero, e inmediatamente, una vasoconstricción, a la que muy rápidamente sucede una vasodilatación. Pero esta hiperemia, una vez desencadenada, no tiene ninguna tendencia a desaparecer, formándose un círculo vicioso que la exagera y la hace persistir.

¿Cuál de estas teorías es la verdadera? Los conceptos de RIKER y REILLY son muy parecidos: ambos admiten un primer estado de vasoconstricción seguido de una vasodilatación. TARDIEU y TARDIEU, discípulos de REILLY, piensan que en la vasodilatación del síndrome de irritación puede haber un componente sensitivo histaminérgico provocado por un reflejo de Axon. Como vemos, las tres teorías se completan entre sí, siendo aún un problema objeto de discusión el mecanismo íntimo de las lesiones de irritación.

CONCEPTO PERSONAL DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA IRRITACIÓN.

Hace varios años que he expuesto en distintos trabajos un criterio personal sobre la fisiopatología del dolor, siendo posible con mi teoría explicarse de una manera bastante lógica el "fenómeno de Lemaire" y el dolor referido. Creyendo que mi concepto sobre el dolor proyecta un poco de luz en la oscura fisiopatología del "fenómeno de Lemaire", que hasta ahora no había encontrado explicación satisfactoria con ninguna de las teorías del dolor.

Pensando que mi concepto sobre el dolor sirve también para explicar la fisiopatología de los fenómenos de irritación, pues ambos son producidos por una modificación de los reflejos vegetativos.

Opinando que los fenómenos de irritación se desarrollan del siguiente modo: Cuando en el organismo se produce por cualquier motivo etio-

lógico una irritación intensa de un nervio sensitivo, simpático, parasimpático y más preferentemente del esplácnico, esta irritación es transmitida por los nervios sensitivos a los ganglios y astas posteriores, formándose en la médula un "foco de excitación", partiendo de este "foco de excitación" una serie de impulsos vasomotores eferentes hacia la zona irritada, determinándose una vasoconstricción que posteriormente, por los mecanismos arriba señalados (TINEL, RIKER y REILLY), se convierte en vasodilatación. Estas alteraciones pueden quedar localizadas en el órgano en el que nace el estímulo, difundirse a distancia o a todo el organismo (difusión de los reflejos vasomotores de Ramson y Billinsley).

Estas alteraciones, una vez desarrolladas, tienen tendencia a persistir, creándose un círculo vicioso, en el que la excitación crea la fijación del trastorno mientras una acción terapéutica no la rompa.

* * *

Una modificación tan completa de los conceptos fundamentales de la Medicina es natural que haya suscitado muchas críticas. En su reciente publicación, FERDINAN HOFF critica a SPERANSKY y a SELYE su visión unilateral de la Medicina, manifestando que sólo la síntesis de los diversos puntos de vista pueden darnos una visión aproximada de lo vivo. También HENSCHEN critica la obra de SPERANSKY, considerando que las condiciones experimentales son irreales y la obra falta de madurez; no obstante, reconoce que ciertas ideas merecen ser consideradas, como la del neurismo central de SPERANSKY, que tiene gran semejanza con la del neurismo periférico de RIKER.

CONCEPTO DE IRRITACIÓN Y ANTIBIÓTICOS.

Para algunos, el éxito de los antibióticos en las enfermedades infecciosas es un argumento en contra del aspecto etiológico de la irritación; pero en mi concepto esto no es una objeción, sino que más bien corrobora el concepto de irritación. Para demostrarlo vamos a estudiar la evolución de la fiebre tifoidea tratada con cloromicetina.

Las primeras observaciones del tratamiento de la fiebre tifoidea con la cloromicetina de SMADEL y de WOODWARD eran muy optimistas; hoy, reconociendo el gran avance que en el tratamiento de la fiebre tifoidea ha representado la cloromicetina, tenemos que admitir, como hace F. LAHOZ NAVARRO, que la toxemia y la fiebre ceden por lisis al tercero o cuarto día y el enfermo entra entonces en franca convalecencia aunque persistan las lesiones intestinales durante algún tiempo; por ello y para evitar, dentro de lo posible, la hemorragia y perforación, hemos de seguir durante unos diez o

quince días con los cuidados de índole general, como son reposo y alimentación blanca. A veces, en el comienzo del tratamiento, se produce un fracaso circulatorio periférico, verdadero shock médico, interpretado (MOLLARET y REILLY) como fenómeno de intoxicación por la endotoxina tífica ante la lisis microbiana, que también sería responsable de esos tres o cuatro primeros días con fiebre hasta que se consigue la apirexia (KNIGHT).

Por lo que llevo expuesto, se deducen las siguientes conclusiones:

- 1.ª Acción espectacular de la cloromicetina sobre la fiebre y la toxemia.
- 2.ª Esta acción se acompaña en algunos casos de un fracaso circulatorio periférico.
- 3.ª Evolución independiente de las lesiones intestinales.

Lo que demuestra la activa acción de la cloromicetina sobre el bacilo de Eberth, al destruir los bacilos, dejan en libertad endotoxina, que en criterio de KNIGHT daría lugar a la fiebre de los primeros días del tratamiento. También esta endotoxina puede producir un colapso circulatorio, por una irritación intensa del esplácnico, es el mismo mecanismo de REILLY.

Es muy importante señalar la gran influencia de la cloromicetina sobre el cuadro tóxico e infeccioso y su fracaso ante las lesiones intestinales, que continúan evolucionando. Hay aquí una disociación que creo indica que las lesiones intestinales son independientes del proceso infeccioso de acuerdo con los conceptos de REILLY y SPERANSKY, es decir, estamos ante un síndrome de irritación de Reilly o ante un estado neurodistrófico de Speransky, que evoluciona independientemente de la enfermedad, o agente etiológico que los desencadenó.

Pero hay más; WOODWARD ha tratado siete enfermos de fiebre tifoidea con cortisona solamente con dosis de 300 mg. el primer día, 200 miligramos al segundo día y 100 mg. el tercero, consiguiendo una mejoría clínica y la apirexia a las cien horas en seis pacientes, incluso con hemocultivos negativos en tres casos, y los coprocultivos siguieron siendo positivos en todos los casos. Tuvieron una recidiva y una melena. Estos resultados conseguidos con la cortisona los interpreta debidos a una acción de la cortisona sobre el huésped, ya que la cortisona no tiene poder antibacteriano.

Esta actividad de la cortisona sobre la fiebre tifoidea, sin tener ninguna acción sobre el bacilo de Eberth, tiene una gran trascendencia científica por los siguientes motivos:

- 1.º Desde el descubrimiento de los antibióticos, los médicos nos hemos olvidado del huésped y de la fisiopatología de la inflamación.
- 2.º La cortisona es el tratamiento de las enfermedades de adaptación, consiguiendo modificar la reacción del organismo ante un "stress".
- 3.º En la fiebre tifoidea el "stress" son las

endotoxinas del bacilo de Eberth, produciendo una irritación del sistema nervioso; si nosotros modificamos la reacción del organismo ante esta irritación, podemos hacer esta irritación inofensiva.

4.º En mi concepto, la cortisona consigue esta acción por un fenómeno de inhibición, del que ya me he ocupado en un trabajo anterior.

Del somero análisis que he efectuado del tratamiento de la fiebre tifoidea por la cloromicetina, vemos que no hay oposición entre el concepto de irritación y la acción de los antibióticos en las enfermedades infecciosas; es más, la acción de los antibióticos al hacer desaparecer los gérmenes pone de manifiesto el síndrome de irritación o neurodistrófico.

ORIENTACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE TIFOIDEA.

Este concepto etiológico de la irritación tiene una grandísima importancia al marcar las grandes líneas del tratamiento de las enfermedades, y ya que me he detenido en el aspecto etiológico de la fiebre tifoidea, creo que este trabajo quedaría incompleto si no reseñase las consecuencias que en el orden terapéutico se deducen de este criterio etiológico; lo haré resumidamente, pues tengo en preparación un trabajo sobre el aspecto terapéutico de la irritación.

Por lo que llevamos dicho, son cuatro las orientaciones que se pueden seguir en la terapéutica de la fiebre tifoidea.

1.ª Suprimir la irritación del esplácnico y del sistema nervioso.

2.ª Hacer esta irritación inofensiva.

3.ª Tratamiento del síndrome de irritación o del estado neurodistrófico.

4.ª El problema epidemiológico.

1.º Siendo la fiebre tifoidea una enfermedad ocasionada por la irritación del sistema nervioso por las endotoxinas del bacilo de Eberth, es lógico emplear un medicamento como la cloromicetina, que destruye los bacilos; claro que su acción nos expone durante unos días a la provocación terapéutica de un síndrome grave de irritación del esplácnico, pudiendo llegar hasta a determinar un colapso.

2.º Podemos modificar el terreno del enfermo haciéndole impasible ante la irritación: creo que la beneficiosa acción de la cortisona en la fiebre tifoidea se debe a este mecanismo.

3.º Tratamiento del síndrome de irritación. TARDIEU y TARDIEU han estudiado en el laboratorio de REILLY la terapéutica del síndrome de irritación generalizado grave experimental, provocando en 150 perros una necrosis hemorrágica del pedúnculo cerebral por medio de una inyección de cantaridato potásico, lesión constantemente mortal, obteniendo resultados bastante medianos. Claro que en estos casos experimentales se ha provocado un síndrome de

irritación irreversible. En la clínica, las cosas suceden de otra forma más benigna habitualmente.

Las terapéuticas del síndrome de irritación son: novocaína intravenosa, piroterapia, vacuna T. A. B., piramidón, bloqueos novocáinicos del simpático, etc.

Creo que las terapéuticas arriba propuestas no actúan por sus características farmacológicas específicas, que se estudian en las obras de terapéutica, sino con un carácter inespecífico, pues todas ellas, en el concepto de SPERANSKY y VISCHNIEVSKY, son "irritantes o estímulos".

Ahora bien, el concepto moderno de "estímulo" es distinto de la estimuloterapia antigua, en el sentido de aumento de las defensas. El concepto moderno de la estimuloterapia es de producir un cambio neurohormonal que modifique la reacción del organismo obteniéndose una nueva situación biológica.

El mecanismo íntimo de la estimuloterapia inespecífica es aún muy oscuro; es muy posible que actúe por un estímulo del lóbulo anterior de la hipófisis, provocando un aumento de la secreción de ACTH y posteriormente de las hormonas corticales.

Recientemente se está demostrando que medicamentos que se creían de acción específica actúan como "estímulos". Según CHAMPY, DEMAY, KELEMEN y BERTOLANY, las reacciones biológicas e histológicas que en el organismo producen los salicilatos son en todo semejantes a las encontradas por SELYE con altas dosis de cortisona o ACTH. PELLOJA en 1952, como resultado de sus experiencias en ratas, afirma que el efecto antihialuronidasa de los salicilatos se ejerce a través de un mecanismo hipofisoadrenal por un "estímulo" que los salicilatos realizan sobre estas glándulas para la secreción de ACTH y cortisona.

Medicamentos tan clásicos como el piramidón se está viendo que modifican las propiedades reaccionales de los tejidos frente a estímulos químicos o microbianos (VELÁZQUEZ).

En trabajos anteriores me he detenido en el concepto que sobre la novocaína mantienen SPERANSKY y VENDENSKY, actuando en los bloqueos anestésicos como "irritante", produciendo un cambio en la reacción del organismo.

Pienso que unido a este estímulo hormonal se produce un "fenómeno de inhibición" sobre el "foco de excitación medular", más arriba descrito, de acuerdo con el siguiente principio de la fisiología: "La excitación de un nervio sensitivo inhibe la actividad de un centro nervioso anteriormente puesto en juego por otro excitante". Por ello deja de actuar el "foco de excitación medular", cortándose el círculo vicioso que mantenía la persistencia de las lesiones del síndrome de irritación. Pero para que esta inhibición sea posible, es necesario que haya desaparecido el motivo etiológico que desencadenó el síndrome. En mi concepto, ésta es la expli-

cación de los pobres resultados obtenidos por TARDIEU y TARDIEU en el síndrome de irritación experimental irreversible.

4.º El problema epidemiológico. Es un problema en cuyo fondo no quiero entrar, pero sí diré dos palabras de una nueva orientación que en la lucha contra la fiebre tifoidea puede emprenderse. Hasta ahora se han obtenido magníficos resultados con la vacunación específica. Pero ante el nuevo concepto de la irritación puede emprenderse otro camino, orientado a conseguir modificar la reacción de grandes masas de la población ante la toxina tífica. Este pensamiento en la hora actual es quimérico; pero teniendo en cuenta los avances de los últimos años y que ya se ha conseguido modificar la reacción orgánica ante la agresión, como lo han logrado REILLY, SELYE y LABORIT, bien es verdad que de una manera individual y por breve tiempo, es posible pensar que pueda llegar un día en que sea factible modificar la reacción del organismo ante la toxina tífica en grandes masas de la población y por un tiempo bastante largo.

SIMILIA SIMILIBUS CURANTUR.

He analizado en el curso del trabajo el aspecto de la irritación como agente etiológico de la enfermedad y acabamos de ver que también una excitación o irritación inespecífica es el tratamiento del síndrome de irritación. Hay muchos fenómenos clínicos que parecen dar la razón a SPERANSKY confirmando uno de sus principios: "Tanto la enfermedad como su curación parten de una acción excitante, siendo lo menos interesante la clase de excitante."

Parece realmente extraño que en una época en que la Medicina occidental ha realizado los grandes avances de estos últimos años, al analizar el mecanismo de acción de muchos medicamentos nos encontremos con una acción inespecífica de "estímulo" muy parecida o igual a la conseguida por la Medicina oriental con "estímulos" físicos como en la acupuntura.

Cuando las dos culturas médicas, la oriental y la occidental, parecían encontrarse en posiciones antagónicas, empezamos a ver que la base terapéutica es la misma en muchos casos: un "estímulo". Creo que tiene razón LUZUY viendo la posibilidad de una mutua comprensión entre ambas culturas médicas como fruto de los trabajos de LERICHE y REILLY.

RESUMEN.

Se analizan los conceptos de irritación de REILLY y HUNEKE, el de neurodistrofia de SPERANSKY y el de "stress" de SELYE, coincidiendo los cuatro autores en la inespecificidad etiológica. Se expone la patogenia del síndrome de irritación de REILLY y la patogenia de las for-

mas abdominales de la fiebre tifoidea, ocasionada por la irritación de las terminaciones del esplácnico por la endotoxina del bacilo de Eberth, siendo las lesiones intestinales debidas a los trastornos de inervación.

Algunos ven en la acción de los antibióticos una objeción formal al concepto etiológico de la irritación; se demuestra cómo son compatibles y en algunos casos cómo en el tratamiento de la fiebre tifoidea con la cloromicetina se pueden observar disociadas la infección y el síndrome de irritación. El concepto etiológico de la irritación sirve para marcar la pauta del tratamiento de las enfermedades. Haciendo consideraciones sobre el mecanismo de la acción de la cortisona en la fiebre tifoidea, parece confirmarse el principio de SPERANSKY de que "tanto la enfermedad como su curación parten de una acción excitante". Muchos medicamentos actúan provocando un "estímulo" inespecífico neurohormonal muy parecido al "estímulo" físico de la acupuntura de la Medicina oriental, creyendo próxima una mutua comprensión entre las culturas médicas oriental y occidental.

BIBLIOGRAFIA

- ARANGÜENA, C.—*Medicamenta*, 20, 5, 1951.
ARANGÜENA, C.—Com. al quatorzième Congrès de la Société Internationale de Chirurgie. Paris, sept. 1951.
ARANGÜENA, C.—Com. al VIII Congreso Internacional de Cirugía. Madrid, mayo 1952.
BAÑUELOS, M.—*Manual de Patología Médica*, 1941.
FERDINAN HOFF.—*Klinische probleme der vegetativen regulation und der neuralpathologie*. Thieme, Stuttgart, 1952.
HENSCHEN, C.—Ponencia. Congreso de la Sociedad Internacional de Cirugía. Paris, sept. 1951.
HUNEKE, F.—*Terapéutica neural y fenómeno instantáneo*. Duesseeldorf.
LABORIT, H.—*Reaction organique a l'agression et choc*. Masson, 1952.
LADET, M.—*Le syndrome malin au cours des toxi-infections*. Tesis. Paris, 1937.
LAHOZ, F.—*Orientaciones terapéuticas actuales*. Madrid, 1953.
LASSMANN, G.—*La doctrina patológica de Speransky*. Viena.
LÓPEZ LORENZO.—*La vesicación cap. mon. en la terapéutica del doctor VELÁZQUEZ*. Madrid, 1953.
LUZUY, M.—*Les infiltrations du sympathique*. Masson, Paris, 1950.
MARQUEZY y LADET.—*Rapport au Congrès des Pédiatres de langue française*, 1938.
PARRA LÁZARO.—*Rev. Clin Esp.*, 50, 138, 1953.
PASCUALINI.—*Stress. Enfermedades de adaptación*. El Ateneo, 1952.
PERIANES CARRO, J.—*Orientaciones terapéuticas actuales*. Madrid, 1953.
REILLY.—*Ann. Med.*, abril 1935.
RICKER, G.—*Allgem. Pathophys von Speransky*. Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1948.
SELYE.—*J. Allergy*, 17, 1946.
SMADDEL.—*Science*, 106, 418, 1947.
SPERANSKY.—*A Basis for the Theory of medicine*. International Publishers Co. Inc. 1943. *Grundlagen der Theorie der Medizin*. Deutsche Uebersetzung durch K. R. von Roques. Berlin, 1950.
TARDIEU y TARDIEU.—*Le système nerveaux végétatif*. Masson, Paris, 1948.
VELÁZQUEZ, L.—*Formulario*, 1952.
VELÁZQUEZ, L.—*Terapéutica*, 1953.
VILLA, E. M.—*Prensa Médica Argentina*, enero 1952.
WOODWARD, HALL, DIAS RIVERA, HIGHTOWER, MARTÍNEZ y PARKER.—*Ann. Int. Med.*, 34, 10, 1951.

SUMMARY

An analysis is made of the concepts of irritation of Reilly and Huneke, neurodystrophy of Speransky and stress of Selye. The four

writers coincide in the etiological non-specificity. The pathogenesis of the irritation syndrome of Reilly and the pathogenesis of the abdominal forms of typhoid fever caused by irritation of the splanchnic nerve-endings by the endotoxins of Eberth's bacillus are described. Intestinal lesions are due to disturbances in the innervation.

Some writers regard the action of antibiotics as a serious objection to the etiological concept of irritation. It is demonstrated that both views are compatible and that in some cases, such as in the treatment of typhoid fever with chloramphenicol, the irritation syndrome and infection may be dissociated. The etiological concept of irritation is of assistance in the course of treatment of those diseases. Many drugs act by inducing a non-specific neuro-hormonal stimulation extremely similar to the physical "stimulus" of acupuncture in eastern medicine. For this reason it is thought that a mutual understanding may exist between eastern and western medical cultures.

ZUSAMMENFASSUNG

Man analysiert die Reizkonzepte von Reilly und Huneke, das der Neurodystrophie von Speransky und das vom "stress" von Selye, wobei die vier Autoren uebereinstimmen, was die aethiologische Unspezifizitaet anbetrifft. Man bespricht die Pathogenese des Reizsyndroms von Reilly und die Pathogenese der abdominalen Formen des Typhus, welcher durch eine Reizung der Endigungen des Splachnicus durch das Endotoxin des Eberthschen Bazillus entstanden ist, wobei die Darmlaesionen eine Folge von Inervationstoerungen sind.

Einige Verfasser sehen in der Wirkung der Antibiotica einen formellen Widerspruch gegen die aetiologische Auffassung von der Reizung; es zeigt sich aber, dass beide Auffassungen miteinander zu vereinigen sind und dass bei

einigen Faellen die Behandlung des Typhus mit Chloromycetin die Infektion und das Reizsyndrom dissoziiert sind. Die aethiologische Auffassung von der Reizung dient dazu, das Schema zur Behandlung der Krankheiten festzulegen. Viele Medikamente wirken dadurch, dass sie einen unspezifischen neuro-hormonalen "Reiz" hervorrufen. Dieser aehnelt dem physikalischen "Reiz" der Akupunktur in der orientalischen Medizin, weshalb angenommen wird, dass vielleicht ein stillschweigendes Verstaendnis zwischen den aerztlichen Kulturen des Orients und Occidents besteht.

RÉSUMÉ

On analyse les concepts d'irritation de Reilly et Huneke, celui de neurodystrophie de Speransky et celui de "stress" de Selye; les quatre auteurs coïncident dans la non spécificité étiologique. On expose la pathogénie du syndrome d'irritation de Reilly et la pathogénie des formes abdominales de la fièvre typhoïde produite par l'irritation des terminaisons du splanchnique par l'endotoxine du bacille de Eberth, les lésions intestinales étant dues aux troubles d'innervation.

Certains auteurs voient dans l'action des antibiotiques une objection formelle au concept étiologique de l'irritation, mais on démontre leur compatibilité, et dans certains cas, comme dans le traitement de la fièvre typhoïde avec la chloromycétine, on peut observer l'infection et le syndrome d'irritation dissociés. Le concept étiologique de l'irritation, sert pour marquer la ligne de conduite à suivre dans le traitement des maladies. Bien de médicaments agissent en provoquant un "stimulus" non spécifique neuro-hormonal, très semblable au "stimulus" physique de l'acupuncture de la médecine orientale; voilà pourquoi on croit qu'il existe peut être une compréhension mutuelle entre les cultures médicales orientale et occidentale.