

**Stress, síndrome
general de
adaptación y
enfermedades de
adaptación***

Dr. ROBERTO LLAMAS

EL TÉRMINO *stress* (estrés) no tiene traducción exacta a nuestro idioma, pero su significado puede interpretarse como: estímulo intenso o anormal que al actuar sobre el organismo puede provocar respuestas peculiares; significa también el estado, o sean las características fisiológicas o fisiopatológicas que se originan en el organismo por efecto de tal sobreestímulo.

El concepto de estrés, expresado muy ampliamente por Selye, tiene antecedentes importantes, como la noción de medio interno señalada por Claudio Bernard desde hace un siglo. Es bien sabido que Claudio Bernard estableció el concepto de que el medio interno es capaz de conservar sus constantes físicoquímicas a pesar de las variaciones que se producen en el medio externo; esta constancia es una condición indispensable para la vida celular. La noción de medio interno ha llevado, además, al estudio y conocimiento de los mecanismos que regulan las funciones orgánicas y que permiten los fenómenos de adaptación, sin los cuales el proceso vital sería imposible.

Expresado en el lenguaje de Cannon, esta propiedad del organismo de mantener sus constantes se conoce con el nombre de homeostasis, y el eminente fisiólogo norteamericano señaló, sobre todo, la importancia del sistema neurovegetativo en los mecanismos que conducen a la homeostasis y a la adaptación.

Debe recordarse que ya Leriche hablaba, desde hace años, de la *maladié post-operaoire*, o sea, del trauma quirúrgico que provoca alteraciones bioquímicas en el plasma y que constituye un ejemplo más de los procesos de adaptación del organismo.

Por lo que se refiere a los estudios de Selye, este autor expresa que

* Tema del Simposio de Stress.

en 1936, mediante una serie de experimentos en animales, pudo demostrar que el organismo responde en forma estereotipada a muy diversos factores de agresión como las intoxicaciones, las infecciones, los traumatismos, el calor, el frío, la fatiga muscular, las irradiaciones y la tensión nerviosa. Además, si bien las acciones específicas de estos agentes son de muy diversa naturaleza, poseen, por lo contrario, una característica común, o sea la de colocar al organismo en estado de estrés, es decir, que la respuesta estereotipada representa las manifestaciones somáticas del factor estresante en su aspecto no específico.

El hecho que llamó más poderosamente la atención de Selye fue el de que las manifestaciones más importantes de respuesta a los agentes estresantes aparecen en la corteza suprarrenal bajo el aspecto de hipertrofia y de signos histológicos de hiperactividad; además, se produce involución tímico-linfática con alteraciones en los elementos figurados de la sangre como son eosinopenia, linfopenia y polinucleosis. Con respecto a estas alteraciones, Symington y col. han demostrado que la imagen histoquímica de la corteza suprarrenal tiene características semejantes en los sujetos sometidos a estrés y en aquellos que han recibido inyecciones de hormona adrenocorticotrófica. Como los cambios orgánicos característicos del estrés no aparecen en el animal hipofisectomizado, se deduce que las modificaciones en la corteza suprarrenal son evidentemente secundarias al aumento en la cantidad de hormona adrenocorticotrófica producida por la hipófisis. Estas observaciones, al decir de Selye, sugieren que la naturaleza posee un mecanismo general de defensa en el cual la corticotrofina desempeña importante papel.

Investigaciones recientes han demostrado, además, que el estrés origina elevación en la producción de esteroides adrenocorticales activos, en forma semejante al aumento ocasionado por la aplicación de hormona adrenocorticotrófica (Weichselbaum, y col.; Vennin, y col.).

— La ansiedad, como factor estresante, provoca la misma respuesta, y Persky ha demostrado que en pacientes ansiosos se produce hidrocortisona con mayor rapidez que en los normales.

Otros factores de estrés, como la hipoxia y las temperaturas elevadas, son capaces de producir aumentos de 17-hidroxicorticosterona en el plasma según señalan Hale y col.

Selye manifiesta que es sorprendente el hecho de que en la respuesta al estrés todos los órganos del cuerpo muestren cambios degenerativos o de involución, con la excepción de la corteza suprarrenal que por lo

contrario se hipertrofia. Este autor dedujo, por lo tanto, que esta respuesta suprarrenal es una reacción no específica de adaptación, a la que llamó reacción de alarma.

Estudios subsecuentes mostraron que la reacción de alarma es solamente la primera etapa de un proceso mucho más prolongado al que Selye llamó *síndrome general de adaptación*, y que comprende las fases o etapas siguientes:

- a) Reacción de alarma, durante la cual la adaptación al estrés no ha sido bien adquirida.
- b) La etapa de resistencia, durante la cual la adaptación alcanza su grado máximo.
- c) La etapa de agotamiento, durante la cual la adaptación adquirida vuelve a perderse.

Por lo que se refiere al mecanismo de el llamado síndrome general de adaptación, Selye puntualiza los siguientes hechos:

1º Las ratas adrenalectomizadas, sujetas a la acción de agentes estresantes, no tienen involución tímicolinfática, ni cambios en los elementos figurados de la sangre.

2º Las ratas adrenalectomizadas tratadas con extractos corticales impuros (los únicos disponibles en ese tiempo), sí presentan involución tímicolinfática y cambios en los elementos figurados de la sangre cuando son sometidas a la acción de agentes estresantes.

Estos experimentos ponen de manifiesto la importancia de la corteza suprarrenal en la respuesta al estrés.

En 1937, se demostró que la hipofisectomía es la única intervención quirúrgica que impide la respuesta suprarrenal y ésto permitió asegurar que el estrés estimula dicha corteza a través de una hormona adrenocortical conocida ahora como hormona adrenocorticotrófica.

Las manifestaciones, tanto de la reacción de alarma como del síndrome general de adaptación propiamente dicho, son muy diversas y las más importantes y frecuentes son:

- 1º Resistencia específica o no específica al agente estresante (adaptación).
- 2º Hipertensión arterial.
- 3º Perturbaciones metabólicas de la glucosa (hiperglucemia).
- 4º Balance negativo de nitrógeno.
- 5º Perturbaciones electrolíticas.
- 6º Linfopenia.

Las características anatomopatológicas observadas experimentalmente en el animal por Selye están constituídas fundamentalmente por la hipertrofia e hiperplasia de la corteza suprarrenal ya mencionada, por involución pancreática durante la reacción de alarma, por pérdida de granulación de las células eosinófilas de la hipófisis y, a veces, por hiperplasia de las células basófilas, por involución y después hiperplasia del tiroides, y, finalmente, por atrofia gonadal.

Si bien el síndrome general de adaptación constituye un proceso útil que permite al organismo adaptarse a estados anormales, puede, por otra parte, conducir a las llamadas enfermedades de adaptación como la nefroesclerosis, la hipertensión arterial, la periarteritis nodosa y otras, provocadas experimentalmente por Selye mediante la aplicación a ratas de mineralocorticoides, particularmente de desoxicorticosterona. Otros padecimientos producidos experimentalmente por esta hormona son necrosis hialina de las arteriolas y alteraciones articulares del tipo de la fiebre reumática y de la artritis reumatoide.

Señaló, además, que la exposición de los animales a un agente estresante no específico, como el frío, produce marcada hipertrofia adrenocortical y modificaciones orgánicas muy similares a las originadas por la administración de mineralocorticoides. En resumen, el estrés conduce al síndrome general de adaptación y esto puede dar lugar a las enfermedades de adaptación, que se deben al exceso de producción de los mineralocorticoides del tipo de la desoxicorticosterona.

Selye acepta el hecho de que algunos extractos impuros de hipófisis provocan la misma respuesta orgánica que los mineralocorticoides, o sea, que son capaces de estimular la corteza suprarrenal y de elevar la producción de estas hormonas corticales.

El efecto definitivamente corticotrófico de estos extractos, capaces de hipertrofiar la corteza y de aumentar la excreción de mineralocorticoides, fué atribuída por Selye a su riqueza en hormona somatotrófica, o sea que, según los puntos de vista de este investigador, el exceso de actividad hipofisiaria, las alteraciones suprarrenales concomitantes, así como sus ulteriores consecuencias, sobre todo las enfermedades de adaptación, se deben al aumento de producción de somatotrofina.

Para puntualizar aún más estos hechos, Selye expresó que en cuanto se dispuso de hormona adrenocorticotrófica se hizo evidente que estos efectos patológicos de los extractos impuros no pueden ser debidos a la mencionada hormona adrenocorticotrófica, puesto que ésta no las reproduce, señalando, además, el hecho de que dosis altas de hormona

somatotrófica pura son capaces de producir lesiones cardiovasculares y renales idénticas a las producidas en los animales mediante el uso de los corticoides llamados flogísticos.

En la actualidad se sabe que la desoxicorticosterona se encuentra en muy pequeña cantidad en los extractos suprarrenales, y probablemente es la sustancia precursora de otras hormonas cortirrenales activas que se producen en la glándula, entre ellas la progesterona, la 17-hidroxicorticosterona y la aldosterona, conceptuada esta última en la actualidad como la verdadera hormona mineralocorticoide, cuyo efecto sobre los electrolitos, sodio y potasio, es por lo menos veinte veces mayor que la de la desoxicorticosterona. Se sabe, además, que la hormona de crecimiento carece de influencia importante sobre la secreción de aldosterona, y en estudios hechos en acromegálicos la cantidad de aldosterona se encuentra normal y no se modifica después de la hipofisectomía.

Por otra parte, y aceptando que no fuera la somatotrofina la hormona que se produce en exceso durante el estrés, ni la responsable de la hipertrofia suprarrenal característica, habría que señalar diversos hechos en relación con los mineralocorticoides; efectivamente, la pituitaria anterior ejerce poca influencia sobre la producción de aldosterona y, si se provoca retención de sodio y depleción de potasio cuando su producción aumenta, o cuando se suministra experimentalmente, esto se debe sobre todo a la capacidad mineralocorticoide de los glucocorticoides, o sea, de la hidrocortisona y de la cortisona, cuya secreción está regulada por la hormona adrenocorticotrófica.

Según Farrell, la atrofia suprarrenal originada por la administración de 17-hidroxycorticosterona y de cortisona, consecuencia de la acción inhibitoria de estas hormonas sobre la producción de hormona adrenocorticotrófica, provoca, a su vez, disminución en la secreción endógena tanto de 17-hidroxycorticosterona como de cortisona y atrofia de las zonas internas de la corteza, sin que se produzca atrofia de la zona glomerulosa, que es en donde se elaboran los mineralocorticoides; en ocasiones, esta zona, por lo contrario, aumenta ligeramente de espesor.

La influencia del estrés sobre la secreción de aldosterona es muy discutible y así, por ejemplo, Vennin y col. señalan que en tres pacientes la gastrectomía fué seguida de aumento inmediato en la excreción de 17-hidroxycorticoides y de aldosterona; el ascenso de los primeros, sin embargo, se mantuvo durante varios días y el de la aldosterona solamente uno. En general, estos hechos se interpretan como

prueba de que la secreción de aldosterona es regulada por mecanismos diferentes a los que regulan la producción de otros esteroides corticales y es importante sobre todo el que se refiere a las modificaciones en la concentración del sodio plasmático y del volumen sanguíneo.

Por lo anterior, es difícil aceptar los mecanismos señalados por Selye como responsables del síndrome general de adaptación y de las enfermedades llamadas también de adaptación, y consideramos importante exponer otros hechos significativos señalados por Ingle y Baker:

Primero. Los anatomopatólogos no están de acuerdo en que las modificaciones bioquímicas e históricas, producidas experimentalmente por Selye en los animales mediante la desoxicorticosterona o por extractos hipofisarios impuros, sean análogas a las encontradas en las enfermedades llamadas de adaptación.

Segundo. La producción experimental de estas enfermedades requiere condiciones no naturales: nefrectomía unilateral e ingestión de cantidades altas de cloruro de sodio, y, recordamos nosotros, dieta rica en proteínas. Además, el hipercorticalismo clínico, o sea la enfermedad de Cushing, o el exceso en la administración de corticotrofina o de esteroides cortirrenales, produce cambios patológicos que en nada se parecen a los de las llamadas enfermedades de adaptación.

Tercero. No se ha demostrado en forma satisfactoria que los agentes estresantes no específicos sean capaces de causar enfermedades de adaptación en los animales de laboratorio en condiciones normales.

Cuarto. Los corticoides llamados flogísticos, o sean la 11-desoxicorticosterona y la 17-hidroxycorticosterona se producen en muy pequeña cantidad en la corteza suprarrenal. Sin embargo, señalamos nosotros, la aldosterona se origina normalmente en la corteza y su actividad mineral o corticoide es mucho mayor que la de la desoxicorticosterona.

Quinto. Por lo que se refiere a la hormona de crecimiento, poco se sabe acerca de si aumenta durante el estrés y, además, agregamos nosotros, no está demostrado que dicha hormona estimule en forma importante la producción de mineralo corticoides.

Sexto. En los pacientes con enfermedades de las llamadas de adaptación aparecen muy pocos signos de disfunción suprarrenal o hipofisaria y se interpretan como efecto y no como causa de tales enfermedades.

Las enfermedades llamadas de adaptación, por lo tanto, obedecen a otros factores independientes en la actividad del eje hipofisosuprarre-

nal, capaces de provocar las modificaciones bioquímicas histológicas que le son características.

Creemos que el concepto de estrés continúa siendo válido y, evidentemente, durante este período existe sobreactividad cortical por aumento de estímulos hipofisarios que provienen del hipotálamo, con aumento en la producción de esteroides del tipo de la cortisona y de la hidrocortisona y debe puntualizarse que las principales manifestaciones señaladas por Selye como características de la reacción de alarma y del síndrome general de adaptación como la hipertensión arterial, la hiperglucemia, el balance negativo de nitrógeno, las perturbaciones electro-líticas y la linfopenia, son efectos bien conocidos de los glucocorticoides.

REFERENCIAS

- Farrel, G. L.; Banks, R. C., y Koletsky, S.: The effect of corticosteroid injection on aldosterone secretion. *Endocrinology*. 58: 104, 1956.
- Ingle, D. J., y Baker, B. L.: A consideration of the relationship of experimentally produced and naturally occurring pathology changes in the rat to the adaptation diseases. *Recent progress in hormone research*. 8: 143, 1953.
- Hale, H. B., y Col.: Blood adrenocorticotrophic hormone and plasma corticosteroids in men, exposed to adverse environmental conditions. *J. Clin. Invest.* 36: 1643, 1957.
- Persky, H.: Adrenocortical function in anxious human subjects; the disappearance of hidrocortisone from plasma and its metabolic fate. *J. Clin. Endocrinol and Metab.* 17 : 60, 1957.
- Scyle, H.: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.* 6: 117, 1946.
- Scyle, H.: *Stress Acta Inc. Medical Publishers. Montreal, Canada, 1950.*
- Scyle, H.: *Second annual report on stress acta. In. Medical Publishers. Montreal Canada. 1952.*
- Symington, T.; Duguid, W. P., y Davidson, J. N.: Effect of exogenous corticotrophin on the histochemical pattern of the human adrenal cortex and a comparison with the changes during stress. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 16s 580, 1956.
- Venning, E. H.; Dyrenfurth, I., y Giroud, C. J. P.: Aldosterone excretion in healthy persons. *J. Clin. Endocrinol and Metab.* 17s 1005, 1957.
- Venning, E. H., y Col.: *Metabolism. Aldosterone excretion following trauma.* 7 : 293, 1958.
- Weichselbaum, T. E.; Elman, R., y Margraf H. W.: Study of potentially active adrenocortical steroids in peripheral human plasma after various stress. *J. Clin. Endocrinol and Metab.* 17: 1158, 1957.