

FARMACOLOGIA

Dr. Reinaldo Miño V.

Dr. Jorge Isaac Sánchez P.

Exploración Funcional de las Suprarrenales con Acth y Aplicación de esta Hormona en los Procesos Reumáticos

(Continuación)

CAPITULO I

EVOLUCION DEL CONOCIMIENTO SOBRE LAS SUPRARRENALES

A lo largo del siglo II de nuestra era, se extendió la vida de Galeno que tanto influjo imprimió a la Medicina, influjo que perduró mucho tiempo y que fué desfavorable al desarrollo de esta ciencia. Es este médico quien hace alusión a las suprarrenales por primera vez.

Fueron bautizadas por Bartholomaeus, Eustachius, con el sugestivo nombre de "Glándulae renibus incumbentes", a mediados del siglo XVI.

El hecho de encontrar una cavidad en el centro de estas glándulas, indujo a Riolano el joven, a llamarlas cápsulas suprarrenales (1580-1574).

Gaspar Bartholinus y su hijo Tomás, describen las suprarrenales como cuerpos redondeados diferenciables de los riñones y que poseían una cavidad sin conductos de comunicación y sugiriendo la idea de que excretaban la bilis negra, y este criterio perdura doscientos años.

Valsalva (1666-1723) creía que formaban parte del sistema reproductor y hasta llegó a describir conductos que las conectaban con el epidídimo y el ovario.

Para sintetizar, citamos a continuación los hechos más salientes a través del tiempo, sobre la lenta adquisición del conocimiento más cabal y justo sobre estos órganos, que han motivado el presente trabajo:

1816. Otto observa la hipertrofia de las suprarrenales en el hipergenitalismo. Más tarde se describe histológicamente la glándula, anotando la presencia de corpúsculos esferóides en la misma y en la sangre venosa que sale de ella (1840).

En 1855, el famoso Addison publica su perdurable monografía sobre "Efectos constitucionales de la enfermedad de las cápsulas suprarrenales".

1806, Meckel, basándose en los estudios de Anatomía Comparada, establece que no se trata de cápsulas, pues la cavidad que se encuentra en la glándula, es un fenómeno post-mortem.

El histólogo Echer en 1846 clasificó a estos órganos como glándulas y Balfour y Leydig después, demostraron la independencia de estas glándulas con los riñones y que la corteza suprarrenal y el cuerpo inter-renal de los peces eran órganos homólogos. La derivación de la médula suprarrenal del sistema nervioso, fué demostrada por Kölikery Kohn.

Después que Addison inició el estudio de la fisiopatología de las suprarrenales en su monografía ya citada, Brown-Sequard, confirma sobre bases experimentales la sintomatología descrita por el médico inglés, demostrando que estos órganos son indispensables en el todo orgánico, para mantener la vida. En el mismo año de estos trabajos (1856), Vulpian demuestra que la corteza y la sangre de las venas suprarrenales dan una reacción típica con el percloruro de hierro: color verde esmeralda. Al ser tratadas con yodo, comprobó que daban un color rosa carmín.

En 1890 Thornton, cita la primera suprarrenalectomía en la clínica humana, en un caso de virilismo que sobrevivió dos años, al cabo de los que pereció y se pudo comprobar un carcinoma de la glándula restante.

En 1894 Schäfer y Oliver demuestran la existencia de una sustancia hipertensora en la médula suprarrenal. Con esto se evidenció la distinta significación fisiológica de corteza y médula, hecho que ya se sospechaba basándose en diferencias anatómicas y embriológicas. Un año más tarde Moor identificó este principio hipertensor con unos corpúsculos: los esferoides descritos por Gulliver y Vulpian, que fueron llamados desde entonces corpúsculos cromafines, cromófilos o feocromas.

De seguida, en 1896, Fraenkel, aisló el principio medular.

Desde 1897 a 1901, Abell hace interesantes estudios sobre este principio al que dió el nombre de epinefrina. Sobre las bases sentadas por Abell, Takamine y Aldrich, lograron aislar cristalizado el mentado principio, estableciendo su estructura y fórmula química.

En 1904 Stoltz sintetisa la epinefrina.

En el campo de la Clínica Bulloch y Sequeira acusan a los tumores suprarrenales como causantes de la virilización y pubertad precoz.

Un hecho de importancia nos parece el concepto emitido por Cannon de "función de emergencia", atribuía a la médula, en 1919. Lo citamos textualmente: "La médula suprarrenal **coopera** con el sistema nervioso simpático (que en nuestro criterio no es sino una derivación del central y no autónomo) para producir adrenalina. Este sistema simpático-adrenal, se pone en acción en las excitaciones emocionales, los trabajos musculares fuertes, la asfixia, el descenso de la tensión, los espasmos, en la hipoglucemia y en general en casi todas las situaciones difíciles (stress de Selye?)

Semejante acción es expresión general de la tendencia que tiene este sistema para conservar la constancia del medio interno del organismo. Finalmente la misma adrenalina, segregada, actúa prolongando los impulsos del sistema nervioso, acelerando el metabolismo, acortando el tiempo de coagulación y desprendiendo la glucosa del hígado. No hay pruebas concluyentes para demostrar que la adrenalina segregada sea un agente importante en el mantenimiento de la tensión sanguínea elevada "Hemos hecho esta cita, porque con otros condimentos y aditamentos Selye y otros, recientemente, han expresado un concepto o teoría semejante, que fallan por olvidar la ingerencia directora del sistema nervioso central, como trataremos de demostrarlo a su debido tiempo.

En 1927 Hartmann, Steward y Rogoff, demostraron que los extractos de corteza, tienen propiedades esenciales para la vida.

Entre 1932 y 1938 se aclara el papel de las suprarrenales en el metabolismo hidrocarbonado y de los electrolitos. Se destacan en este aspecto los trabajos de Britton y Loeb.

Acaso uno de los que más ha aportado al conocimiento de este problema es Kendoll. Desde 1934 a 1939 con sus discípulos aisla nueve esteroides de la corteza incluyendo el compuesto E.

En 1937 Steiger y Reischtein sintetizan el acetato de desoxicórticosterona. En 1938 el mismo Reischtein con Euw aislan la desoxicórticosterona de las suprarrenales del buey.

En 1939-40 Thorn y sus colaboradores emplean la implantación de comprimidos de acetato de desoxicórticosterona en el tratamiento de la enfermedad de Addison.

La Investigación ha continuado durante la última década y las adquisiciones son de significación no sólo en el campo de la Bioquímica sino también en la fisiopatología y la clínica. Todos estos aspectos los desarrollaremos a lo largo de este trabajo.

NOCIONES ANATOMICAS DE LAS SUPRARRENALES

Las glándulas suprarrenales ocupan la parte superior y posterior de la cavidad abdominal y son órganos glandulosos situados encima del riñón, como su nombre indica. Este hecho indujo a Gasserius a llamarlos órganos "succenturiados".

La configuración externa en general, se la ha comparado a la de un gorro frigio o una gruesa coma dispuesta en la parte supero-interna del riñón. Desde luego este aspecto es muy variable según la edad, como variable es su peso, situación y aún fisiología.

DIMENSIONES Y PESO.—Las suprarrenales miden por término medio 30 milímetros de altura por 25 de anchura y 7 y 8 de espesor. En el estado adulto pesan por término medio 12 gramos. En el adulto la suprarrenal solo representa la vigésima quinta parte del volumen y peso del riñón. En la vida embrionaria el volumen de esta glándula es mucho mayor que el del riñón.

MEDIOS DE SOSTEN.—Se mantienen en su sitio por tractos conjuntivos que los unen al riñón y a la cápsula perirrenal que le es común, a más de cierto número de ligamentos que los unen a los órganos circundantes: 1º Suprarrenocavas; 2º ligamento suprairenohepático y 3º suprairenodiafragmático. Estos en realidad son pseudo ligamentos. Según Paturet, son más bien láminas vasculares que las divide en: suprairenal superior, externa e interna, que son los pedúnculos vasculares alrededor de los que se ha condensado tejido conjuntivo.

CONFORMACION INTERIOR.—Estas glándulas que tienen una coloración pardo amarillenta tendencia al rojo cuando hay éxtasis sanguíneo y una consistencia bastante blanda (casi friable como la sustancia nerviosa), se componen en realidad de dos

sustancias diferentes: la cortical y la medular, evidenciables por un simple corte de la glándula.

Debajo de la capa conjuntiva de la envoltura se ve una periférica color café con leche y por debajo de éste, una segunda capa, más delgada, pardo-oscuro y hasta negruzca, constituyendo ambas la corteza de 1 a 3 milímetros de espesor.

La sustancia medular se incluye en la anterior como si fuera la pepa excéntrica de un durazno y tiene un color blanco brillante, es más friable y no se colorea con las sales de osmio, pero se impregna electivamente con las sales de cromo (rección cromafín de Nenle). Con el yodo da un tinte rosa-carmín y verde esmeralda con el percloruro de hierro (reacción de Vulpian).

La sustancia cortical deriva del epitelio del celoma de origen mesoblástico, por lo mismo, y representa en el hombre el cuerpo inter-renal de la anatomía comparada.

La medular procede "del esbozo del gran simpático, por lo mismo, de origen ectodérmico, paraganglio voluminoso que representa el cuerpo suprarenal de la anatomía comparada.

Histológicamente la sustancia cortical se compone de cordones llenos, los cordones corticales, en íntima relación con los capilares sanguíneos, contenidos en canales exagonales formados por los tabiques conjuntivos que envía la membrana envolvente, por su cara interna.

Los cordones corticales tienen diversa disposición en la parte externa, media e interna de la cortical, lo que ha inducido a Arnold a dividir a ésta en tres zonas: zona glomerular, fasciculada y reticular.

ZONA GLOMERULAR.—Inmediatamente por debajo de la cubierta fibrosa, abarca la parte más superficial de la corteza y es muy delgada. Los cordones celulares están plegados sobre sí mismos semejando glomérulos de las glándulas sudoríparas (de ahí su nombre). Estas masas celulares o nidos celulares en el hombre forman tres o cuatro estratos. En otros mamíferos varía el número.

Los núcleos se tiñen intensamente y el citoplasma contiene gránulos que se tiñen (en el hombre) con los colorantes nucleares. Estas células pueden tener algunas gotitas lipóidicas sobre todo si la corteza es rica en lípidos (corticoides).

ZONA FASCICULADA.—También está formada de cordones celulares que se continúan tanto con la zona glomerular como con la reticulada. Aquí los cordones son rectilíneos, separa-

dos por vasos también rectilíneos y en sentido radiado. Estos vasos tienen volumen variable y sólo poseen su capa endotelial por lo que poseen el valor de verdaderos capilares. De trecho en trecho de esta zona se ven los tabiques fibrosos de la envoltura externa que separan los paquetes considerables de cordones celulares. Por estos tabiques corren vasos de distribución.

Guieysse ha dividido la zona fasciculada en dos capas: a) externa o esponjosa con estructura alveolar de sus células o espongiocitos. Esta capa es comparable a una esponja muy fina; b) una capa interna o fasciculada propiamente dicha. Esta división no es admitida por todos.

ZONA RETICULADA.—Precede a la sustancia medular. Aquí los cordones epiteliales se hacen tortuosos y se dividen y se dirigen en todo sentido y se anastomosan entre sí formando basta red cuyas mallas están conteniendo gruesos vasos capilares.

En esta zona los elementos conjuntivos son raros y los cordones epiteliales están en contacto directo con los vasos.

Sin embargo de esta diferente apariencia (glomerular, fasciculada y reticular) los cordones celulares de la cortical tienen significación histológica semejante: son compuestos de células, epiteliales, células corticales, con cierta especialización de trabajo.

Cada cordón se compone de dos o tres hileras de células fuertemente apretadas entre sí. En la zona reticular se encuentran cordones de una sola hilera de células, con frecuencia.

Las células corticales en general miden 12 a 15 micras. Son redondeadas u oblongas y más frecuentemente poliédricas. Se componen sólo de núcleo y protoplasma. Este varía en su aspecto según el momento fisiológico.

Las células de la parte más profunda de la zona reticular comprenden dos tipos: claras y oscuras, según su afinidad por los colorantes.

Las claras son más voluminosos y redondeadas, con un protoplasma granuloso y poco teñido. El núcleo es vesicular y claro.

Las células oscuras son más pequeñas, el citoplasma se tiñe intensamente con uniformidad o contienen abundantes gotas coloides y pigmentos amarillos o de color castaño.

Mulan ha estudiado las mitocondrias y Boume el aparato de Golgi de estas células. Este último parece tener relación con la producción de gotitas de grasa (corticoides?)

Las granulaciones lipoides están rodeadas, según Boume,

de un círculo de ácido ascórbico que parece tener relación con la elaboración de los lipoides o esteroides corticales. Parece que el ácido ascórbico no existe en la zona glomerular. (Girud y Ray).

Estudios recientes, confirman la existencia de gotitas lipoides identificables con los ketoesteroides.

MEDULA.—También se compone de cordones celulares muy anastomosados entre sí, formando red, surcada por capilares grandes, cuya pared, simple capa endotelial, se aplica directamente contra las células.

Las células medulares miden de 20 a 30 micras. Son ovaladas, cilíndricas o poliédricas. Se colorean de verde por percloruro de hierro (reacción de Vulpian); bajo la acción de vapores ósmicos pasan del tinte rosado al negro, pasando por el rojo (reacción de Mulon).

Con el ácido crómico se colorean de pardo negrozco (reacción de Henle o cromafina). Por extensión toda la médula es llamada sustancia cromafin, gracias a esta reacción. Esta última reacción es la más importante y ha permitido clasificar a la médula suprarrenal como un paraganglio (elemento nervioso, que para nosotros, depende del sistema nervioso central).

El citoplasma de las células medulares presenta granulaciones abundantes y las sales crómicas tiñen precisamente estas granulaciones que son las verdaderas cromafinas y se supone que son los productos de secreción, identificándolos con la adrenalina.

VASOS Y NERVIOS

ARTERIAS.—Las suprarrenales son órganos muy irrigados.

Las arterias aferentes no son constantes ni en su número ni en su disposición, pero citaremos:

1º—Las arterias suprarrenales superiores, ramas de la diafragmática inferior. Llegan a la glándula a la altura de su vértice y se dividen en ramitas anteriores y posteriores, que forman una pinza vascular que abraza el vértice.

2º—Arterias capsulares medias: A menudo un solo vaso nace de la aorta abdominal, ya en el tronco celíaco, ya entre éste y el origen de la mesentérica superior. La derecha es más larga y delgada y llega a la suprarrenal, caminando por detrás de la cavá. Las arterias medias llegan a la glándula por el borde interno dividiéndose hasta en seis ramas que se reparten en dicho

borde y por las caras. Una de las ramas constituye la arteria hiliar.

3º—Arterias capsulares inferiores: Son las más voluminosas. Irrigan la mitad inferior de la glándula. Pueden nacer de la renal, de la aorta o excepcionalmente de la espermática. La suprarrenal izquierda es más corta y tiene un trayecto casi vertical. La derecha cruza la cara posterior de la cava inferior, originando un trayecto oblicuo ascendente hacia afuera, cruzando el pilar derecho del diafragma. Entra al ángulo ínfero-interno de la glándula. La arteria suprarrenal inferior se divide en la basal anterior y posterior (Paturet). Hay otras arterias inconstantes: transglandular, intersuprarreno-renal, etc.

Lo importante es que la glándula está rodeada por una rica red arterial: círculo basal, pinza polar y semicírculo circunglandular.

Todos los vasos enunciados forman una red pericapsular y luego dan nacimiento a las arterias terminales que son cortas y largas (corticales y medulares respectivamente).

Las primeras apenas penetran en la cortical se transforman en capilares que se dirigen en forma radiada a la médula sin alcanzarla. Son flexuosas en la zona glomerular, rectilíneas en la fasciculada, con anastomosis transversales u oblicuas. En la zona reticular se anastomosan con más frecuencia formando una nueva red prolongada en sentido transversal.

Las arterias medulares o largas son más gruesas que las cortas y siguen por los tabiques radiados hasta la médula, en donde se dividen en ramificaciones divergentes las que al final forman capilares apegados a los cordones celulares.

VENAS.—Nacen de las redes anteriores y conducen a la circulación general la sangre de la suprarrenal con sus productos de secreción.

Las venas forman el grupo periférico y el central. Las periféricas se originan en la zona glomerular y en la parte externa de la fasciculada. Son tenues. Siguen en forma radiada hasta la cápsula fibrosa, se unen con las vecinas y siguen el trayecto de las arterias en sentido inverso, desembocando en las venas diafragmáticas, renales y otras, en las venas capsulares del riñón.

Las ramas centrales proceden de la red capilar de la zona reticular y de la red capital de la médula. Se dirigen oblicuamente al centro de la glándula, forman troncos cada vez más gruesos y al final desembocan en un gran conducto colector que ocupa

la parte media de la glándula y que se llama vena ventral o principal. Atraviesa la corteza de atrás a adelante y sale a la cara anterior de la suprarrenal, en el extremo interno del hilio. Luego sigue adelante y adentro. A la izquierda termina en la vena renal y a la derecha en la cava inferior. Estas venas son ricas en su capa muscular.

LINFATICOS.—Forman dos sistemas: superficial y profundo.

El primero está por encima de la cápsula fibrosa y se relaciona estrechamente con el sistema linfático de tejido grasoso peri-renal.

Los linfáticos de la glándula derecha desembocan en un tronco grueso que se halla cerca de la cava por encima de la entrada de la vena renal izquierda.

Los vasos aferentes del sistema profundo, cruzan en el lado derecho frente a la cava y desembocan en los respectivos troncos por encima de la vena renal. En el lado izquierdo forman ramas que acompañan a la vena suprarrenal y después de cruzar la vena renal del mismo lado, desemboca en un grupo de "nudos" a lo largo de la aorta abdominal. El sistema superficial y profundo se relaciona por conductos radiados anastomóticos.

En definitiva los linfáticos de las suprarrenales terminan en los ganglios regionales: a) yuxta-aórticos derechos; b) en los yuxta-aórticos izquierdos; c) en los mediastínicos posteriores (superiores izquierdos). Estos ganglios son ricos en pigmentos y se distinguen de los vecinos.

NERVIOS.—La inervación de las suprarrenales es muy abundante. Para su volumen y peso, quizá diríamos excesiva; pero por su importancia fisiológica vital, justificada.

Llegan a la cápsula suprarrenal dos pedículos principales; formados de nervios finos, frágiles, sin anastomosis, pero de trecho en trecho con engrosamientos gangliiformes. No se bifurcan hasta no sentirse en sustancia glandular.

Es una verdadera lluvia de nervios la que recibe la suprarrenal. Los pedículos citados son el posterior y el interno.

El primero se compone de más de veinte filetes que parten de la porción terminal del esplácnico mayor, del ganglio suprarrenal principal. Dichos filetes terminan cerca de la base glandular y a mitad de la distancia de los bordes. Si se levanta la glándula, semeja un paracaídas cuyas cuerdas representan los filetes descritos.

El pedículo interno procede del plexo solar. Son filetes más gruesos. Terminan en el borde interno, escalonadamente. Es probable que la médula y la cortical tengan inervación diferente. Actualmente parece establecido que los filetes que van a la médula lo hacen en forma de fibras pre-ganglionares, sin sinapsis previa y las células cromafines tendrían la significación de neuromas post-ganglionares.

En la porción cortical los nervios forman una red, pero no penetran en el espesor de los cordones.

Las fibras medulares, que forman una red fina que emite ramillas que penetran (al contrario de lo que sucede en la cortical) en los elementos medulares, en donde se dividen aún más en fibras varicosas. Estas últimas se dividen formando en definitiva una especie de cesto o esferoide hueco que descansa rectamente en el protoplasma de dos o más células medulares. Esto confirmaría el concepto citado de que estas células cromafines son neuromas post-ganglionares.

SIGNIFICACION MORFOLOGICA DE LAS SUPRARRENALES

De la descripción que hemos hecho tenemos que la suprarrenal comprende dos porciones diferentes: una periférica envolvente, la corteza, y otra, central, la médula. Cuál es la significación de cada una de ellas?

Esto sólo comprenderemos recurriendo a la embriología y a la filogenia.

ONTOGENIA.—La suprarrenal procede de dos esbozos: uno epitelial que deriva del celoma primitivo. Nace por uno o varios mamelones que se desarrollan en el mesénquima junto al cuerpo de Wolff, de la glándula genital y del riñón primitivo. Esta vecindad explica la frecuencia de la existencia de suprarrenales "accesorias" en sitios, que sin este antecedente, sería difícil explicarse.

El segundo esbozo es el simpático y procede del mismo núcleo que da origen a los ganglios simpáticos. Dicho esbozo comprende dos grupos de células: unas que evolucionan en el sentido nervioso central. Otras, van hacia el tipo de células secretóricas, que se transforman en células glandulares. Este segundo esbozo por su desarrollo en los lados del llamado simpático, se denomina esbozo parasimpático o paraganglionar y que formará el paraganglio suprarrenal, el mayor de todos, y que es, digá-

moso, una vez más, la médula suprarrenal. Por lo visto en parte integrante del sistema nervioso central, como lo demuestran los hechos que enunciaremos a su debido tiempo.

Estos dos esbozos, epitelial y "simpático" están separados en su origen. Después el esbozo paraganglionar se acerca al epitelial y poco a poco se introduce en él, hasta quedar totalmente englobado, formando la glándula suprarrenal que desde este momento comprende una parte periférica y otra central. El límite entre las dos zonas no es neto al principio; hay una zona mixta. Más tarde la separación es casi definida.

Podemos distribuir en este proceso cuatro fases cardinales (sólo por fines de comprensión):

1ª—Ambos esbozos están separados y son independientes.

2ª—Los dos esbozos están adosados.

3ª—El esbozo llamado "paraganglionar" ha penetrado en el epitelial, pero hay una cierta entremezcla de sus elementos, formando la zona mixta.

4ª—Se define la separación de la porción periférica y cortical, por migración en sentido inverso de los elementos periféricos y centrales de la zona mixta.

FILOGENIA.—La anatomía comparada confirma la dualidad de esta unidad anatomo-fisiológica que es la suprarrenal en el hombre adulto.

En los vertebrados inferiores encontramos dos formaciones distintas: una llamada cuerpo inter-renal y la otra, cuerpo suprarrenal (Balfour). El primero está entre los riñones, en la línea media, cuando es único, o en el borde interno de cada riñón cuando son dos, colocados simétricamente a lado de la línea media. Deriva del celoma y representa la cortical de la suprarrenal del hombre.

Los cuerpos suprarrenales en cambio, representan la médula de la suprarrenal del hombre y proceden del esbozo de los ganglios simpáticos.

En los celósidos y ciclóstomos las dos porciones están completamente separadas: recuerdan al primer estadio del desarrollo entogénico.

En los anfibios y reptiles los dos cuerpos se han adosado: es el segundo estadio o de adosamiento en la ontogénia.

En las aves los dos cuerpos se han penetrado uno a otro: el cuerpo suprarrenal se introduce en el espesor del inter-renal y

sus elementos están entremezclados, fusionados: corresponde al tercer estadio ontogenético o de penetración recíproca.

Finalmente en los mamíferos las dos porciones se delimitan: estado de limitación recíproca de la ontogénesis humana.

En las diversas especies encontramos pues siempre, los diversos estadios que hemos descrito en la ontogénesis humana. No es sino uno de los miles de fenómenos que demuestran el dinamismo ascendente de la biología hasta formas más evolucionadas, pero también sujetas a nuevos cambios. Es ley general del Universo.

Hemos creído forzoso hacer estas consideraciones anatómicas, embriológicas y filogenéticas, para poder tener una idea global y real del problema que nos ocupará a lo largo de este trabajo (Para más detalles consultar los textos de anatomía descriptiva y comparada).

CAPITULO II

CONCEPTOS ACTUALES DE LA FISILOGIA SUPRARRENAL

Por fines didácticos, consideraremos separadamente en la corteza y en la médula.

CORTEZA.—Sabemos cuán lentamente se han ido acumulando los hechos e investigaciones sobre el papel de las suprarrenales en general, desde que Galeno advirtió su existencia. Pero sólo en los últimos 25 años ha sido posible establecer un cuadro más o menos claro del papel de innegable importancia de estas glándulas, en su contribución a la integración de la fisiología orgánica, en armónica interdependencia con los demás órganos y aparatos, comandados todos, por el supremo contralor: el sistema nervioso central.

A partir de 1947 se dió un salto apreciable al haber aislado en forma pura el ACTH, hormona adreno-córticotropa de la antero-hipófisis), lo que ha permitido aclarar una serie de procesos fisiológicos y aún fisiopatológicos, que desgraciadamente por exceso de entusiasmo o por una manera parcial y aislada de contemplar los problemas, está conduciendo a ciertos errores de concepción.

Durante casi cien años que han transcurrido desde la magistral descripción de Addison, no se sospechó siquiera el papel

de las suprarrenales en un sinnúmero de enfermedades a la vez que en el estado normal.

Se conocían las alteraciones que producía la enfermedad broceada en el metabolismo de los pigmentos, la astenia marcada con hipotensión y la facilidad con la que estos enfermos morían por cualquier infección intercurrente. Sin embargo en los tres cuartos de siglo que siguieron a la descripción hecha por el médico inglés, se hicieron múltiples trabajos experimentales para deducir la influencia de las suprarrenales en el metabolismo y la fisiología en general.

Sólo hace veinticinco años, H. Evans, observó que al administrar extractos hipofisarios a los animales hipofisectomizados, no se atrofiaban las suprarrenales y posteriormente se comprobó que los animales hipofisoprivos presentaban un cuadro semejante al de los adrenalectomizados.

Sería largo relatar la evolución de las adquisiciones fisiológicas sobre las suprarrenales en los últimos cien años. Tal vez no es de la índole de este trabajo tal enunciación, que por otro lado sería importante.

Queremos presentar el cuadro actual, hasta estos mismos momentos, aclarando que es el fruto de algunas generaciones dedicadas al estudio, que aportaron tal número de hechos que han facilitado en los últimos 3 años adelantar rápidamente. Y acaso el factor para este adelanto sea la técnica adelantada que ha permitido aislar el ATCH en forma manejable, purificada, susceptible de pruebas biológicas. Viene a ser algo así como un sacudón en el árbol cargado de frutos maduros, que pone a nuestro alcance tantos, que se hace difícil recogerlos en forma tal que rindan verdadero provecho.

En este capítulo revisaremos los conceptos actuales de la fisiología suprarrenal, en los siguientes subcapítulos:

- 1º—Modo de secreción de las hormonas corticales.
- 2º—Papel del sistema nervioso y la pituitaria en el proceso.
- 3º—Circunstancias que aumentan la secreción adrenocortical.
- 4º—Propiedades y acciones de las hormonas corticales por sí mismas.

5º—Acciones poco claras atribuidas a la adrenal, y

6º—Visión de conjunto del problema.

1º—MODO DE SECRECIÓN DE LAS HORMONAS CORTICODRENALES.—No menos de 28 esteroides hormonales se

han logrado aislar de la corteza suprarrenal, con acciones diferentes y cuya química y acciones fisiológicas consideraremos más adelante. Se trata ahora de explicar cómo se elaboran estos endoproductos.

Se conoce desde años atrás que el colesterol y la vitamina C. existen en buena cantidad en la corteza suprarrenal. Al principio se juzgó que el córtex era simple depósito inerte de estas sustancias. Sin embargo, últimamente se ha revelado que pueden ser materia prima en la fabricación de los corticoides adrenales, porque bajo una activa función cortical sea por estímulo del ACTH u otras circunstancias (operación quirúrgica por ej.), disminuye el contenido de vitamina C. y colesterol en la corteza.

Sabemos que el colesterol deriva químicamente del ciclo-pentanofenantreno, núcleo común de los esteroides corticales y gonadales. Aún más, a partir del ciclo-pentanofenantreno pueden sintetizarse en el laboratorio los esteroides corticales (cortisona a partir del colano que tiene igual núcleo).

En cuanto a la vitamina C el problema es más oscuro. Algunos autores le conceden gran importancia por haberlo constatado como cadena lateral en algunos esteroides que se vuelven altamente solubles en el agua. Ante un estímulo permanente, luego de la fase inicial en que baja la concentración de colesterol y vitamina C, la corteza recupera muy pronto y en mayor cantidad a la normal estas "materias primas", pero a expensas de una hipertrófia. De esto se deduce que el papel del colesterol y la vitamina C. no es simple. Un hecho práctico se basa en estos conceptos. Es el siguiente: poder medir la actividad de la suprarrenal, midiendo la disminución, en la práctica, y la pondremos de manifiesto oportunamente.

2º—PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO Y LA PITUITARIA.

Cuando los animales son sometidos al ayuno o al frío, el nivel del ácido ascórbico cae en la adrenal y este hecho constituye lo que Selye ha llamado "stress", concepto que ha llevado al mencionado investigador a establecer el llamado síndrome de adaptación y aún más a elaborar un cuadro de lo que él llama "Enfermedades por adaptación", y que peca por una grave falla: excluir o posponer el papel del sistema nervioso central, a más de tener otras lagunas. La caída del ácido ascórbico no se produce si se administra al animal extractos corticales ya que estas hormonas exógenas llenan las necesidades o demandas del "stress", o compulsión como lo llamaremos en adelante. Si se repite el ex-

perimento, seguido de la inyección de adrenocórticotropina (ACTH), la caída del ácido ascórbico se produce y la actividad córtico-adrenal aumenta **haya o no haya necesidad**. De aquí se concluye que el animal no secreta ACTH mientras los corticoides hormonales están presentes (sea administrados o excretados) en cantidad suficiente.

Así pues tenemos:

1º—Que el organismo es sensible a los requerimientos de hormonas corticales.

2º—Esta respuesta se hace por intermedio de la antero-hipófisis gobernada por el hipotálamo, como lo probaremos al tratar el problema de conjunto, en que veremos que el sistema hipotálamo-hipófisis-adrenales inseparable, de cuya función interdependiente y coordinada depende no sólo el equilibrio del medio interno u homeostasis, sino también la enfermedad, por desequilibrios en dicho sistema, que no equivale sino a disturbios en la fisiología córtico-visceral.

En definitiva, cuando las circunstancias lo requieren, el organismo responde como unidad, en forma global, con cambios metabólicos a veces profundos, que no serían posibles sin un sistema receptor (piel, víceras, sentidos, etc.) y la consiguiente transformación de esos estímulos, en respuesta adecuada. Todo esto significa la intervención directa de los centros superiores que se sirven de las glándulas (hipófisis, adrenal, etc.) para elaborar la defensa orgánica, haciendo nuevos equilibrios reversibles.

3º—CIRCUNSTANCIAS QUE AUMENTAN LA SECRECIÓN ADRENO-CORTICAL.—Se cree que la resistencia a las compulsiones depende principalmente de la adecuada producción de hormonas corticales. Sin embargo esta tesis es motivo de controversia, al menos en la forma escueta como se la expone. Pero es innegable que los addisonianos por ejemplo van fácilmente al colapso bajo el peso de cualquier infección intercurrente, de la denutrición, etc., y este colapso tiene íntimos puntos de contacto (químicamente sobre todo), con el choque quirúrgico, el choque médico (el cólera, enfermedades deshidratantes).

Hay que aclarar con todo que algunas experiencias clínicas son contradictorias. Con todo está demostrado que los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas aumentan la eliminación de gluco y ceto-esteroides, hecho que significaría evidentemente aumento de la función cortical y de su increción.

Esto está de acuerdo con nuestras propias observaciones utilizando la prueba de Thorn y que consta en la casuística.

Este aumento de endoproductos corticales se interpretaría así: el acto quirúrgico es una compulsión (stress) debido a varios factores; efecto tóxico de la anestesia y anoxia, innegable pérdida sanguínea, suspensión temporal de la nutrición, trastornos emocionales a veces muy grandes, etc., que se combinan, superponen y suman sus acciones nocivas. Esta compulsión o coacción determina una respuesta completa del organismo: resistencia a la compulsión, favorecida entre otras cosas por el aumento de la secreción de las hormonas corticales que se efectúa por el estímulo de la hipófisis controlada por el hipotálamo.

Si consideramos que del correcto metabolismo de los electrolitos (Na y K en especial), de los hidratos de carbono y de las proteínas depende no sólo la presión sanguínea, el estado de los vasos arteriales en especial el buen estado del sistema nervioso, no es difícil admitir este nuevo concepto. Aún más, creemos que tendrá gran influencia no sólo en las nuevas concepciones de la fisiopatología, sino en la medicina curativa misma, eminentemente práctica.

El ejemplo del acto quirúrgico no es sino uno de los tantos centenares de circunstancias "compulsivas" a que está sujeto el organismo diariamente, incluyendo las condiciones sociales de vida.

Si puede resistir y salir airoso de estas agresiones, es por un amplio margen de potencial de reserva, el cual depende en alto grado de la manera de reacción del sistema nervioso que comanda la hipófisis y adrenal.

Sabemos como una persona normal resiste la deshidratación, la hemorragia, los traumatismos, la anoxia, etc., que en definitiva pueden dar el cuadro del choque, y así mismo como un addisoniano no puede resistir a estas compulsiones.

Esto nos enseña que si utilizamos hormonas corticales cuando el organismo está en los niveles críticos de agotamiento de las **reservas**, salvaremos vidas en inminente peligro de perderse. Sólo queremos aclarar que podrían evitarse miles de casos de "agotamiento" haciendo profilaxia con un sistema social más justo que el capitalista en donde la miseria y el hambre que son "stress" diarios de las mayorías, contrastan con la bonanza de unos pocos rapaces.

4º—PROPIEDADES Y ACCIONES DE LAS HORMONAS POR SI MISMAS.—Las funciones de las hormonas corticales son muchas. Incluyen:

- a) Retención del sodio y el agua y eliminación del potasio por el riñón.
- b) Formación del glicógeno y almacenamiento en el hígado y músculos.
- c) Intervención en el mantenimiento de los capilares.
- d) Función lactógena.
- e) Control sobre la liberación de globulinas (anticuerpos) en el plasma.
- f) Resistencia contra las injurias, compulsiones o tensiones.

Muchas otras funciones o propiedades se vislumbran, pero referirlas nos llevaría demasiado lejos, y por otro lado no están a la presente, completamente claras.

a) —BALANCE ELECTROLITICO Y METABOLISMO HIDRICO.—La filtración glomerular del agua y de los electrolitos es muy grande. Ya podremos deducir este hecho, si en 24 horas pasan por los riñones 1500 litros de sangre. La filtración aludida representa el 15 por ciento del volumen total de sangre que pasa por el riñón.

Es obvio suponer que esta cantidad de agua y sodio se reabsorben a nivel de los túbulos, y sólo se pierde el 1 por ciento por la orina. Y aquí está el papel fundamental de la corteza. Dicha agua se recupera gracias a la hormona antidiurética de la hipófisis y el ión sodio se recupera gracias a la función hormonal de la corteza, por intermedio de los esteroides cuyo tipo es la desoxicórticosterona.

Si el sodio no es recuperado, su pérdida acarrea también la pérdida de agua y por lo mismo una deshidratación sanguínea. Sin embargo la pérdida hídrica no es tan rápida como la del ión sodio, porque cuando hay insuficiencia cortical con hipotensión, ésta impide la salida del agua. Por otro lado los capilares se vuelven permeables permitiendo un libre movimiento de los fluidos a través de sus paredes.

Cuando se desequilibra el metabolismo hídrico y mineral, por insuficiente producción de los corticoides-minerales, se produce una retención de potasio en los tejidos, ión que normalmente se elimina por el riñón, cuando la corteza tiene suficiente capacidad funcional. Muchos de los fenómenos como la asferia,

fatiga, etc., se atribuyen a la retención de este ión potasio.

Kendall considera que el influjo cortical es predominante sobre los líquidos extra e intracelulares, pero ya hemos visto que no hay que menospreciar el papel de la corteza sobre la acción tubular.

Por otro lado el córtex a más de favorecer la reabsorción tubular del sodio y agua, facilita la excreción del potasio y aumenta el aflujo sanguíneo renal, facilitando la excreción del nitrógeno, fosfatos, úrea y cretinina.

La hemoconcentración, la depresión circulatoria e insuficiencia suprarrenal en este sentido.

En la enfermedad de Addison se registran ciertos hechos bien explicados actualmente: sea uno u otro el desequilibrio electrolítico, es evidente la existencia de trastornos tales como los digestivos, la debilidad muscular, la hipoglicemia, que pueden corregirse administrando extractos totales de corteza y cloruro de sodio. Aún más el sobretratamiento de los addisonianos, de los disturbios electrolíticos, causa deficiencia del potasio con pérdida de la fuerza muscular, miocardial sobre todo. Este hecho es observado sobre todo al dar desoxicórticosterona. En el síndrome de Cushing (con sobre - actividad cortical), se observa también aunque en menor escala. Cuando se exceden las dosis se eleva el sodio plasmático, se produce alcalosis y aún parálisis. En los animales de experimentación hay injuria en las arteriolas. En estos casos se puede administrar cautelosamente potasio.

b) —METABOLISMO DE LOS HIDROCARBONADOS: NEO-GLUCOGENESIS.—Una de las hormonas corticales interviene en la síntesis de los hidratos de carbono a partir de las proteínas, es decir, favorece la gluconeogénesis, en la que ciertos aminoácidos son desaminados (NH₂) que es eliminado con úrea, y se forma nueva glucosa.

Además la corteza interviene en la reacción glucosa - glicógeno (reversible) incrementando el glicógeno hepático a expensas del azúcar sanguíneo.

En esta reacción sin embargo intervienen otras hormonas no corticales como la insulina que remueve el glicógeno hepático, mientras la tiroxina y la adrenalina movilizan la glucosa para el uso de los tejidos. No olvidemos que en este fenómeno interviene el hipotálamo y la hipófisis, como veremos más adelante.

En relación al metabolismo hidrocarbonado hay que mencionar la acción diabética o anti-insulínica atribuida a la corti-

cal. Sujetos hiper-adrenálficos son hiperglucémicos y animales sometidos a tratamientos masivos con hormonas corticales presentan el mismo fenómeno (adrenocorticoides diabéticos).

A cual o a cuáles corticoides es imputable este hecho?...

La cortisona produce glicemia sobrenormal y lo mismo el ACTH que excita la producción cortical. Desde luego la glicemia se hace presente, después de largo lapso de administradas estas hormonas. Sin embargo hay que esperar nuevas investigaciones para aclarar estos hechos, ya que la neoglucogénesis aumentada no explica por si sola la hiperglucemia. Sabemos que son varias las fuentes aprovechables para elaborar hidratos de carbono; pero es posible que los tejidos sean incapaces de utilizar la glucosa aumentada en la sangre y oxidarla. Sin embargo de esta "función anti-insulínica" o diabética, la insulina parece que no tiene acción anti-cortical.

c) y d) —La protección sobre los capilares la mencionamos ya. El mecanismo no se conoce. Debe ser complejo y la vitamina "C" (que se encuentra abundante en el córtex, debe tener su parte).

En cuanto a la función lactógena la ejercería por intermedio de la hipófisis (hormona lactógena).

e) —LINFOCITOLISIS: GLOBULINAS LINFOCITICAS.—

Es un hecho conocido que la adrenalectomía produce linfocitosis e inversamente la administración de córtico-hormonas o ACTH, produce linfocitopenia.

Las proteínas plasmáticas se elevan y las beta y gama globulinas doblan su tasa. Se piensa que estas globulinas son anticuerpos. En esta forma se aclararía el papel de la corteza suprarrenal en la resistencia del organismo contra los stress o compulsiones, comandando al sistema linfocitario que emitiría anticuerpos cuando se requieren. Los eosinófilos también disminuyen y no podemos afirmar de éstos, lo que de los linfocitos.

Esto revelaría que el proceso de la defensa es complejo y no puede reducirse al mecanismo de determinados órganos, humores u hormonas: es algo más que la simple mecánica de una máquina.

Hay que recalcar sin embargo que es esta la primera sugerencia que se hace respecto del origen de las globulinas y la vía para penetrar en la sangre. Sabemos que las albúminas se producen en el hígado.

f) —PODER MUSCULAR.—Los addisonianos tienen astenia y el poder muscular de los animales adrenalectomizados es exiguo. Ultimamente se ha demostrado concluyentemente una íntima relación entre las córtico-hormonas y el poder de trabajo de los músculos esqueléticos.

En este aspecto el metabolismo de los carbohidratos tiene que ver mucho. La astenia puede ser influida por la glucosa, pues, la desoxicórticosterona que mejora algunos trastornos en los addisonianos (desequilibrio mineral-hídrico) no influye mayormente sobre la astenia, que sí desaparece o disminuye con la administración de extractos totales de corteza. Cuál de los corticoides tiene esta función? Puede ser que varios entre ellos el compuesto F de Kendall y la córticosterona.

En cuanto a otras acciones, especialmente de la cortisona, las expondremos al describir las pruebas funcionales y las aplicaciones terapéuticas.

5º—ACCIONES POCO CLARAS ATRIBUIDAS A LA CORTEZA ADRENAL.—Se ha querido llamar acciones atípicas a comprobadas acciones arrenales de carácter andrógeno. Estimamos (y este es nuestro criterio personal) que considerar estas acciones como atípicas, se van contra la realidad.

Ante todo queremos sentar que es indiscutible dicha acción andrógena. Muchos ejemplos tenemos dentro de la observación clínica: si administramos hormonas andrógenas (esteroides gonadales) en forma intensa o prolongada se constata una hipertrofia cortical, lo mismo que con los pacientes con virilismo. Además las mujeres post-menopausicas cambian la voz, les crece el pelo (bigote, etc.), lo que puede tener relación con la producción de andrógenos en el córtex; será por la supresión de sus antagonistas ováricos? No está lejos de la realidad esta suposición.

Por otro lado, al menos el virilismo característico, es raro, lo que no sucede con el carcinoma prostático. Esto se debería a que el exceso de esteroides andrógenos estimulan la producción del cáncer, hecho comprobado ampliamente (Dibenzantraceno). Este hecho ha inducido a utilizar como tratamiento en el carcinoma prostático, estrógenos como antagonistas, a más de la castración que no elimina la producción de andrógenos en el córtex.

Muchos autores consideran a la corteza adrenal como la glándula primaria en la síntesis de los esteroides, elaborando no sólo sus propios endoprodutos, sino colaborando para la producción de los esteroides gonadales. Aún más para terminar, última-

mente se han aislado tres esteroides andrógenos de la corteza adrenal.

6º—VISION DE CONJUNTO.—En este subcapítulo abordaremos primero el papel de la médula adrenal y luego trataremos de esquematizar la función de conjunto de la suprarrenal, la hipófisis y el hipotálamo, que forman un todo funcional sensible a todos los cambios e injurias que reciba el organismo el que reacciona como un todo, y en forma adecuada según las condiciones.

Se ha dicho que la médula suprarrenal no es esencial para la vida y esto parece demostrado experimentalmente.

Cannon emitió su teoría de "función de emergencia", que la hemos sintetizado en el capítulo primero.

Por lo que se conoce hasta el momento, las funciones de la médula dependen, al menos en su mayor parte, de la hormona que produce: la adrenalina o epinefrina.

La adrenalina fué aislada por primera vez en 1897, por Fuerth y Abell. Takamine y Aldrich la sintetizaron en 1901.

La fórmula de la adrenalina comprende una parte aromática (dehidroxibenceno o catecol) y una parte alifática: alfa-hidroxibeta-metil - aminostano). Estas porciones moleculares (comunes a las sustancias simpaticomiméticas) condicionan sus propiedades farmacológicas que se sintetizan en la ley de Houssay que dice: "La adrenalina inyectada en la circulación, provoca en los órganos el mismo efecto que la excitación del ortosimpático adrenérgico que termina en ellos.

Sólo aclaremos que el "ortosimpático", "simpático", etc., para nosotros, no es el sistema autónomo opuesto por otro lado al yago, ya que ambos no son sino partes integrantes del sistema nervioso central, con especialidad en sus funciones. Diríamos, con un desdoblamiento de sus atributos primitivos, en fuerza de la necesidad que le imponían las cambiantes condiciones del medio y la vida misma. Muchos podrán juzgarnos de atrevidos, otros de pedantes, pero de nuestro lado están no sólo la dialéctica, sino también la experimentación. . .

La adrenalina se la puede obtener sistemáticamente.

Como tiene un C. asimétrico, hay una adrenalina levógiro que es 15 veces más activa que la dextrógiro, y también, una inactiva o racémica.

Al principio se creyó que esta hormona reforzaba la acción del simpático, tanto que se la denominó simpático. Sin embargo,

hoy se ha cambiado de concepto. En efecto la adrenalina no actúa reforzando la acción del simpático, sino que tiene acción directa sobre los órganos aún desnervados y los efectos son similares a los que produce la excitación del simpático. Es por esto que se la llama al igual que otras sustancias semejantes, **simpático-mimética**. La adrenalina es elaborada por las células cromafines de la médula, por ciertas granulaciones protoplasmáticas y nucleares. En el momento de la secreción estas granulaciones se disuelven, se funden con el citoplasma el que da este momento la reacción del percloruro de hierro. Llegado a un término tal, la secreción pasa a través de las membranas celulares, para penetrar en los capilares (la cantidad se transforma en calidad). Se cree que en las veinticuatro horas y en condiciones normales se producen 5 o 6 miligramos de adrenalina. La concentración en la sangre es muy pequeña: 1.10^{-9} (más o menos 1 en 100 millones).

La secreción de la médula estaría gobernada por un centro hipotalámico, principalmente. Se ha citado también un centro bulbar secundario. Estos centros actuarían a través de fibras efectoras nacidas de los cuernos laterales de la médula dorsolumbar (D6-L2) las que llegarían a la médula adrenal por intermedio de los espláncnicos.

Debemos recordar que la adrenalina actúa sobre la hipófisis, naturalmente influenciando primero al hipotálamo, provocando la secreción de ACTH, fenómeno que sirve en la clínica para medir la capacidad de respuesta de la hipófisis y suprarrenal. Esto lo hemos comprobado nosotros, constando dichas observaciones, más adelante.

EFFECTOS DE LA ADRENALINA.—Son múltiples. Citaremos los principales.

1º—Acción cardiovascular.—Inyectada por vía endovenosa produce hipertensión de corta duración, seguida de hipotensión antes de volver a la fase normal, pasada la acción, (contradicción dialéctica). Este efecto se produce aún destruido el centro vasomotor y seccionando la médula espinal, los espláncnicos y las cadenas ganglionares del simpático. La vía muscular da efectos parecidos. La vía subcutánea, intrarraquídea e intraperitoneal tiene efectos más tardíos, menos intensos y más duraderos. La vía bucal no tiene efecto.

Los distintos elementos del sistema vascular responden diversamente a la excitación adrenalínica. En el sistema arterial la

mayoría de las arterias reaccionan con contracción y otras, con dilatación (coronarias, arterias pulmonares y cerebrales).

En general las arterias dependientes de órganos de los espláncnicos, reaccionan con contracción. Las venas y capilares se contraen constantemente. El sistema vascular del riñón se contrae intensamente, aún antes de que aparezca hipertensión. En algunos sectores ciertas arterias se dilatan secundariamente porque no resisten la hipertensión (retina).

En el corazón aumentó la fuerza y amplitud de las contracciones, las que disminuyen en la fase hipertensiva, y aumenta en el descenso de ésta.

En la fase de bradicardia con hipertensión la amplitud de los sistoles es mayor y esta reacción es capaz de determinar la marcha del corazón, cuando éste está completamente parado.

Cuando se elimina la acción del vago no se produce la bradicardia y las contracciones por el contrario se aceleran.

La hipertensión se debe a la contracción vascular generalizada periférica. Esta reacción depende del equilibrio electrolítico. La hipocalcemia disminuye la contracción y viceversa. El potasio tiene una acción inhibitoria de la vasoconstricción. Cuando la relación **Cs.** se altera, aumentando el potasio, la acción de la

K

adrenalina es vasodilatadora. La acción de la adrenalina depende también del PH sanguíneo: mientras más ácido, más efecto constrictor.

Sin embargo se han visto acciones llamadas paradójicas de la adrenalina: pequeñas dosis producen hipotensión. Nada tiene esto de paradójico: no es sino el cumplimiento de una ley dialéctica. Se cree que las fibras vasodilatadoras de los vasos son más sensibles que las vasoconstrictoras que actúan a dosis más altas. Se ha querido también imputar a la adrenoxina o adrenalina oxidada. El hecho es que puede producirse esta acción.

La formación de la adrenalina en su proceso químico íntimo, así como su modo y sitio de acción está muy discutido.

Se cree que se forma a partir de la toxina que daría la di-oxi-fanil-alanina (sustancia Dopa) que sería la precursora de la adrenalina y melaninas.

Hay muchas otras teorías, pero ésta parece la más aceptable.

FUNCIONES METABOLICAS.—La adrenalina eleva el metabolismo basal así como el ácido láctico en la sangre, y también la glucosa. Este, puede transformarse en glucosa. La oxidación de las grasas favorece la transformación del ácido láctico en glucosa y eleva el metabolismo.

ACCION SOBRE LOS MUSCULOS LISOS.—Excita o inhibe la musculatura lisa visceral. Actúa sobre la vesícula biliar, el píloro, la válvula iliocecal, la vejiga y su esfínter, lo mismo que sobre el esfínter anal, el sistema pilomotor, etc.

ACCION SOBRE LA RESPIRACION.—La adrenalina produce un pequeño período de apnea con sensación de ahogo, seguida de inspiraciones profundas e irregulares. Luego relaja la musculatura bronquial, de aquí deriva su uso para combatir el acceso asmático. La adrenalina actuaría sinérgicamente con la tiroxina. En el proceso complejo de su producción, utilización y oxidación, intervienen acciones químico-enzimáticas y nerviosas alrededor de las que se han elaborado algunas teorías que no es del caso exponerlas.

6º—VISION DE CONJUNTO.—Antes de presentar un esquema de conjunto sobre el papel del sistema hipotálamo-hipófisis - adrenal comandando la defensa del organismo, exponemos brevemente la química hormonal de la corteza suprarrenal, ya que la acción del sistema mencionado, se hace efectiva por medio de estos principios hormonales que determinan una serie de cambios metabólicos, funcionales, etc., etc., que permiten al organismo responder eficientemente a los diferentes estímulos nocivos ya sean interiores o exteriores.

LOS ESTEROLES.—Son alcoholes monohidroxilados complejos que se encuentran en plantas y animales. Pueden estar en estado libre o combinados con ácidos grasos de elevado peso molecular, dando los ésteres.

Químicamente son derivados del ciclo-pentano-perhidro-fenantreno, y por lo mismo tienen una estructura semejante a la de los ácidos biliares, saponinas y digitalinas, hormonas sexuales y ciertas vitaminas. El mejor conocido de estos esteroides es el Colesterol.

Se ha propuesto el nombre de **esteroides** para todo un grupo de compuestos afines: esteroides, ácidos biliares, saponinas, hormonas sexuales, etc. Dentro de este grupo químico se encuentran precisamente los endoproductos corticales. Es decir son es-

teroides derivados del Ciclo-pentano-perhidrofenantreno (ver esquema adjunto).

ESTEROIDES CORTICALES

No menos de 28 esteroides se han aislado hasta el momento del córtex. Tres de ellos son andrógenos. Unos 10 tienen acción adrenal comprobada.

"Acción adrenal", resulta una expresión demasiado esquemática, ya que dentro de esa denominación se engloban múltiples y variados fenómenos metabólicos y fisiológicos producidos por los extractos totales y de los que son responsables todo un conjunto de compuestos químicos.

Citaremos los principios esteroides:

Córticosterona;

11—Dehidrocorticosterona;

17—Hidroxicórticosterona;

11—Dehidro-17hidroxi-córticosterona;

11—Des-oxicórticosterona;

11—Des-oxi-17-hidroxi-córticosterona;

Progesterona;

17—Hidroxi-progesterona;

Andrenosterona (andrógena);

Estrona, etc., etc.

Los siete primeros tienen propiedades corticales. La progesterona tiene además propiedades luteínicas. La 17—hidroxi—progesterona y la andrenosterona tienen acción andrógena.

Como se ve una hormona cortical "única" no se ha logrado aislar... o no existe.

Los esteroides corticales comprenden tres grupos:

1º—Grupo cetónico o ketónico;

2º—Grupo oxigenado, y

3º—Grupo des-oxigenado.

El grupo de los ceto o ketoesteroides posee un grupo cetónico en el C17 y un O2 en el O 11.

Si en el C11 del núcleo central estos esteroides se introduce un —OH o un O— que reemplace al Hx (H), el esteroide resultante actúa farmacológicamente sobre el metabolismo orgánico cuyo representante tipo sería la cortisona. También se los llama a estos gluco-corticoides por su marcada acción sobre el metabolismo de los carbohidratos.

En el tercer grupo o de los des-oxigenados se engloban los esteroides que en el C11 no tiene oxígeno. Regulan el equilibrio electrolítico y por eso se los llama corticoides minerales. Entre estos merecen citarse el 17 —hidroxi—11—des—oxi—corticosterona (hormona de la sal y el agua) y el compuesto S de Reichstein.

De los muchos esteroides que se conocen, el compuesto A u 11—dehidro—corticosterona fué sintetizado por Kendall y sus colaboradores en 1946. Este descubrimiento se hizo bajo una planificación, propuesta por el National Research Council, porque se tenían noticias que los alemanes estaban haciendo interesantes aplicaciones de los preparados de suprarrenales en la aviación sobre todo. Citamos este hecho para demostrar a aquellos que no creen, que las ciencias y sobre todo las investigaciones científicas son susceptibles de planificación, aún en el seno del capitalismo y mucho más en una sociedad socialista. Sólo queremos anotar que se estableció ese plan, con fines bélicos.

Este primer compuesto, revelaba cierta protección a los animales de experimentación sometidos a compulsiones.

Uno de los más importantes estereoides: el compuesto E o cortisona (nombre que se adoptó para no confundirlo con la vitamina E.) fué sintetizado por primera vez por L. H. Sarett de la Herk & C^o Más tarde el mismo investigador a partir de un compuesto parecido al compuesto A. logró obtener cortisona, en mayor cantidad que por el primitivo procedimiento, introduciendo un radical hidroxilo en el C17.

Después otros investigadores, llegaron también a sintetizar este esteroide, a partir del ácido des-oxicólico de la bilis.

El *Strophantus sarmentosus* o ciertos tubérculos del género *Dioscorea* producen esteroides a partir de los que se puede obtener cortisona.

En 1948 se tenía una pequeña cantidad de gramos de cortisona para las observaciones clínicas, que tanto interés despertaron y siguen ocupando la atención de centenares de investigadores.

En nuestro país existen algunas especies. Sólo citemos aquella conocida vulgarmente con el nombre de "mus-mus", a partir de la que el doctor Alfredo Paredes, Decano de la Facultad de Química y Ciencias Naturales, ha obtenido un extracto con propiedades tonicardiácas. Si pensamos que esta propiedad se puede deber a un principio activo del grupo de las digitalinas, no es

difícil que sea un esteroide que tenga propiedades parecidas a la cortisona. Desgraciadamente no nos fué posible conseguir dichos extractos para ver si tenían actividad adrenal, por medio de la prueba de Thorn. Queda pues, este interesante campo de experimentación en nuestro medio. (Laudaces; gén. Otea.)

Parece que el grupo hidroxilo en la posición C-17 concede a la cortisona sus propiedades terapéuticas y es la única diferencia estructural con el compuesto A.

El compuesto S de Reichstein tiene también el radical hidroxilo en la posición C-17, pero le falta el grupo cetónico (—O) en la posición C-11, que también es importante en la actividad biológica de la cortisona.

El compuesto F tiene grupos hidroxilos en las posiciones C-17 y C-11 y este compuesto tiene propiedades biológicas semejantes a la cortisona. Esto revela que tanto el radical cetónico como el hidroxílico en la posición C-11 confieren propiedades parecidas. Sin embargo en el compuesto B falta el grupo esencial hidroxílico en el C-17, pero tiene el radical cetónico en la Posición C-11 y sin embargo no tiene la actividad biológica propia de la cortisona.

Parece que las propiedades antirreumáticas en especial de la cortisona, radican en el doble enlace de los carbonos C4—C5. La Dihidro cortisona difiere de la cortisona, precisamente en que no tiene este doble enlace.

La pregnenolona parece tener alguna actividad contra el reumatismo y difiere bastante, estructuralmente, de la cortisona. Pues en la pregnenolona, el doble enlace se localiza entre los carbonos C5—C6, en el anillo B. Tiene un radical hidroxilo en vez de un cetónico en el C3 y los radicales "esenciales de los C11; C-17 y C-21".

La actividad antirreumatoidea de los diferentes esteroides, parece basarse en las siguientes características: un radical cetónico en el C3, un grupo hidroxilo o cetónico (indistintamente) en el C11, un grupo cetónico en el C20, radicales hidroxilos en los C17 y C21 y el doble enlace entre los carbonos C4—C5 en el anillo A.

Por el interés que representa, adjuntamos un esquema ideado por Thorn, para explicar la relación entre la estructura química de un esteroide y sus propiedades biológicas y fisiológicas en general.

En dicho diagrama, I y II serían la base esencial para conceder todas las propiedades conocidas de este grupo de esteroides.

III, aumentaría la retención de sodio y favorecería el metabolismo de los carbohidratos. IV, sea grupo carbonilo u oxhidri-
lo, en presencia de III, disminuye la retención del sodio y aumenta el metabolismo de los carbohidratos y provoca la eliminación del sodio. (Ver diagrama y fórmulas adjuntas para la mejor comprensión del texto).

Según lo que hemos dicho, ningún esteroide aislado puede tener todos los efectos enunciados para los extractos suprarrenales (corteza). De aquí se desprende también que pueden haber muchas combinaciones para disminuir o suprimir los efectos indeseables, o provocar mayor actividad de otros. Esto se conseguiría con el tiempo y mayores investigaciones.

El camino ha sido largo y fatigoso para llegar a todas estas adquisiciones desde que Stewart y Rogoff en 1927 obtuvieron los primeros extractos activos de corteza adrenal, que fueron llamados "Cortina", que fué purificada por Swingle o Pfiffner, eliminando la adrenalina que contenía (1930). Desde entonces a esta parte una tras otra aparecieron nuevas adquisiciones que sería largo enumerarlas cronológicamente.

Sintetizando tenemos pues, entre los esteroides corticales, los siguientes: a) Gluco-corticoides que tienen de común poseer un grupo carboxilo en el C11. Actúan sobre los hidratos de carbono y ejercen control sobre el sistema linfático.

Los 11-oxi y los 11-17-oxi-esteroides actuarían, contra el **stress**. Algunos de ellos tienen la propiedad de convertir en glicógeno los hidratos de carbono exógenos. Aumentan la glicemia. Favorecen la neoglucogénesis. Aumentan el índice ácido-úrico-creatinina. **Disminuyen los eosinofilos y linfocitos circulantes.**

b) Corticoides minerales. Carecen del grupo carbonillo en el C11. El más activo es el 11-des-oxi-córticosterona o su acetato.

c) Los keto-esteroides, cuyas propiedades hemos mencionado ya.

Los diferentes corticoides según Kendall se repartirían en la corteza de la siguiente manera:

Letra asignada por Kendall al esteroide	Derivados de la Córticosterona	Miligrs. de sustancia en 1.000 lbs. de glándulas
A	11-dihidrocórticosterona	330
B	Córticosterona	180
C	3-4-5 tetrahidro-17-hidroxi-córticosterona	100
D	3-4-5-20-hexahidro - 17-hidroxi-córticosterona	100
E	11-dehidro-17-hidroxi-córticosterona..	340
F	17-hidroxi-córticosterona	90
G	3-4-5 - tetra - hidro-11-dehidro-17hidroxi-córticosterona	80
H	3-4-5 - tetra - hidro-11-dehidro-córticosterona	80
	Desoxicórticosterona	Indicios
	17-hidroxi-córticosterona	80

Para terminar mencionemos la adrenolutéina, la cortipresina y la cortilactina, de cuyos nombres se desprende la acción.

Abordemos la segunda parte. Numerosos estudios experimentales y clínicos han permitido establecer que el hipotálamo, la hipófisis y las suprarrenales, tienen una íntima relación fisiológica y del equilibrio adecuado de esta relación depende el estado de homeostasis o salud del organismo, pese a múltiples agresiones y contingencias que tienen que sufrir.

Recordemos que ya Rokytansky en 1842 indicó que la meningitis basas se asociaba a una perforación del estómago y en 1890 Mauthner atribuía la somnolencia de la encefalitis letárgica, a una infección de la base del cerebro. Más tarde Righetti observó que en 116 de 775 casos de tumor cerebral aparecía la somnolencia y que en el 60% el tumor afectaba a la hipófisis o al tercer ventrículo.

Luego Babinsky y Frohlich atribuyen el infantilismo sexual y el síndrome adiposo-genital a los tumores hipofisarios, pero no sospechan en la intervención del hipotálamo.

De 1909 a 1923 se hacen estudios experimentales sobre el hipotálamo. Son Korplus y Kreislt quienes comprueban que el

estímulo en las paredes del tercer ventrículo en los gatos y monos, provoca cambio en el ritmo cardíaco y en la presión sanguínea, dilatación de la pupila, sudoración, retracción de la membrana nictitante, etc., etc. Estas alteraciones no se producen al seccionar la derivación periférica del simpático o la médula espinal. Chushing produjo el síndrome adiposo-genital en 1912 por la división de su tallo. En el mismo año Aschner extirpaba la hipófisis por vía buco-faríngea, sin que se produzca el síndrome de Chushing, lo que sugirió que éste se producía por pequeñas lesiones en el hipotálamo, al operar por la vía temporal.

Roussy y Camus provocan poliuria transitoria lesionando el hipotálamo (punción trans-esfenoidal). En un perro de experimentación pareció poliuria permanente con síndrome adiposo-genital.

Boily y Bremer en 1921 publicaron su clásico artículo en el que exponen que las lesiones pequeñas del hipotálamo, dan invariablemente poliuria que puede hacerse permanente con mayor lesión. También puede provocar síndrome adiposo-genital, glicosuria, hiperchromía, etc.

El hipotálamo es una región del cerebro en la que se integran funciones altamente organizadas.

El hecho de que la sudoración, vasoconstricción y cambios en la presión arterial se hagan por estímulo del cerebro, a través del hipotálamo, parece que significaría poca cosa; pero si consideramos que a través de la regulación coordinada de estos mecanismos aislados, el hipotálamo mantiene la temperatura ordinaria de estos mecanismos aislados, el hipotálamo mantiene la temperatura relativamente constante, determina el nivel del azúcar sanguíneo y la presión arterial; regula el balance hídrico e influencia en el metabolismo hidrocarbonado y de las grasas, así como los reflejos sexuales, se hace evidente la significación de esas simples respuestas ante el estímulo de este sector cerebral.

Clark ha sistematizado la confusa nomenclatura de los núcleos hipotalámicos en el hombre y en los primates y su terminología se ha adoptado.

Los núcleos hipotalámicos para su estudio fisiológico, se dividen en tres grupos: anterior, medio y posterior. Dichos núcleos en total son lo menos cincuenta.

GRUPO ANTERIOR.—Comprende el núcleo paraventricular (filiforme) que es una lámina celular aplicada contra el revestimiento endimario del tercer ventrículo, y el núcleo supra-óptico.

Se cree que las células del núcleo paraventricular tienen sustancia de secreción interna. No nos inclinamos por este criterio.

El núcleo supra-óptico se encuentra inmediatamente por sobre el quiasma óptico. Da origen al haz **supraóptico-hipofisario** que por el tallo pituitario va a la pars intermedia y la pars posterior.

GRUPO MEDIO.—Ocupa la parte media del tuber cinereum y se compone: del núcleo hipotálamo-ventromedial; hipotálamo-dorsomedial; área hipotalámica lateral y núcleos del tuber. Es una región de citoarquitectura muy complicada.

Las células del área lateral son grandes. Es indiferenciada en los primates y el hombre.

GRUPO POSTERIOR.—Comprende: núcleo hipotalámico posterior y los cuerpos mamilares. Se compone de grandes células dispersas en un fondo de pequeñas células motoras. De sistemas aferentes al bulbo y médula, terminando en las astas laterales, conectándose con las fibras ganglionares del "simpático".

Los núcleos mamilares: el medial es altamente desarrollado en el hombre y los primates. El lateral e intercalado no tienen función conocida.

Además de todos estos núcleos, en toda la región del hipotálamo, se encuentran aparentemente dispersas, muchas células pequeñas, casi sin protoplasma, de naturaleza evidentemente nerviosa: forman la sustancia gris central que es un substrato de las células nerviosas relativamente poco desarrolladas.

CONEXIONES.—Hay proyecciones aferentes y eferentes. Así por ejemplo, el núcleo paraventricular se proyecta sobre el supraóptico y el hipotálamo posterior y acaso el bulbo.

El núcleo supra-óptico origina el haz supra-óptico hipofisario que termina en la pars intermedia y posterior. Es posible que emita fibras para la eminencia media y pars tuberalis. También envía fibras al infundíbulo, cuya terminación no se conoce.

El núcleo del tuber recibe fibras de la región frontal de la corteza y manda fibras al cerebro medio.

Los núcleos mamilares constituyen estación de término de la columna del fórnix y dan origen al haz mámilo-talámico de Vicq d'Azir que los une a los núcleos anteriores del tálamo y a través de éstos al gyrum cinguli de la corteza cerebral.

En resumen, el hipotálamo es una constelación organizada de núcleos, filogenéticamente antigua, situada en la parte ventral del diencefalo, inmediatamente por encima del quiasma óptico y de la silla turca.

Es el centro principal del cerebro anterior para la integración de las funciones viscerales.

La estimulación del hipotálamo indica que sus núcleos posteriores y laterales estarían en relación preferentemente con la derivación simpática, habiéndose registrado las respuestas siguientes: 1º Aceleración cardíaca. 2º Elevación de la presión sanguínea. 3º Dilatación de la pupila. 4º Retracción de la membrana nictitante. 5º Piloerección. 6º Inhibición del intestino.

Desde los núcleos de la línea media en la región del tuber, se provoca sudoración y contracción de la vejiga urinaria, inhibición del corazón y aumento del peristaltismo gástrico e intestinal.

La activación del núcleo supra-óptico interviene en el metabolismo del agua.

La destrucción de los núcleos posteriores y de los núcleos mamilares, disminuye el metabolismo, la temperatura, el ritmo cardíaco y produce el síndrome de Horner, un estado de letargia.

La destrucción del tuber da hiperglicemia, trastornos gástricos graves, hemorragias de las mucosas, atonía gástrica, trastornos de la termorregulación y síndrome adiposo-genital.

La destrucción del núcleo supra-óptico, exclusivamente, da diabetes insípida con degeneración del lóbulo posterior de la hipófisis y de las fibras nerviosas del tallo pituitario.

La ablación de los núcleos paraventriculares determina la hipoglicemia y mucha sensibilidad de la insulina.

Además de la regulación sexual, del metabolismo del agua, grasas, hidratos de carbono, el hipotálamo es el centro principal de la regulación del calor.

Los núcleos posteriores activan y regulan los mecanismos de producción, mientras que la parte dorsal del grupo anterior regula los mecanismos de la pérdida de calor, incluyendo la disnea, sudoración y vasodilatación. Los núcleos hipotalámicos

responden a la activación refleja de los receptores térmicos de la piel y de la temperatura de la sangre circulante que atraviesa esta región.

Sólo nos queda aclarar, que esta disgregación en núcleos y centros, sólo la hacemos para facilitar la exposición. En realidad el cerebro es un todo coordinado en perfecta unidad funcional con el resto del sistema nervioso y el organismo en general y haremos honor a la verdad científica, sólo cuando tengamos visiones de conjunto.

(Continuará)