REVISTA ESPAÑOLA DE FISIOLOGIA, 36, 199-204, 1980

La participación simpática en el control de la función tiroidea del cobayo

L. Bento y L. M. Gonzalo-Sanz

Departamento de Investigaciones Fisiológicas
Sección de Neurobiología, C.S.I.C.
Universidad de Navarra
Pamplona (España)

(Recibido el 20 de noviembre de 1979)

L. BENTO and L. M. GONZALO-SANZ. *Sympathetic Participation in the Control of Thyroid Function.* Rev. esp. Fisiol., 36, 199-204. 1980.

A sympathectomy of the left thyroid lobe was carried out in 17 guinea pigs by sectioning the inferior thyroid artery.

Thirthy days after the surgical procedure, the animals were killed and the thyroids, together with the trachea and esophagus, were collected for histological processing.

Histological, caryometric, and folliculometric studies revealed that the nuclei and thyroid follicles of the operated lobe were significantly larger than in the control lobe. Five guinea pigs were subjected to a temperature of 2° C for 10 hours prior to killing; the thyroid lobe of the control showed a significant increase in the size of the nuclei and follicles. The operated lobe, on the other hand, showed no change.

These results favour the hypothesis that sympathetic innervation plays an important role in the normal functioning of the thyroid as well as in a stress situation caused by cold.

Desde que KING (5) sentara el concepto de función secretora interna del tiroides, han sido varias las especulaciones sobre la función de la glándula y los mecanismos por medio de los cuales el suministro de hormona tiroidea se adapta a las necesidades de los tejidos periféricos.

Según se admite en la actualidad, el control tiroideo se ejerce por un doble mecanismo: 1) de autorregulación, que mantiene constante la concentración de hormona tiroidea en el propio tiroides, y 2) por la regulación tirotropa de la adenohipófisis. Esta última tiende a mantener constante el nivel de hormona tiroidea en sangre, lo cual se consigue por un mecanismo de retroacción y por el factor liberador hipotalámico.

Se ha prestado menos atención, sin embargo, al papel que juega la inervación simpática del tiroides en la función de esta glándula. Su inervación, por lo demás muy abundante (6, 7, 11), se extiende no sólo a las arterias y arteriolas sino también a los folículos, habiendo sido descritas terminaciones intracelulares (9). Cabe pensar, por tanto, que estas fibras simpáticas desempeñan un cierto papel en el funcionamiento del parénquima tiroideo y, en definitiva, en la secreción de

esta glándula. Con el fin de aportar datos sobre el papel del simpático en el control tiroideo se han realizado los experimentos que se describen a continuación.

Material y métodos

Se han utilizado cobayos machos de tres meses de edad, con un peso de 450 a 600 g, sometidos todos ellos a las mismas condiciones ambientales y de alimentación.

Las experiencias han estado orientadas a demostrar los siguientes puntos: *a*) los cambios morfológico-estructurales que experimenta el lóbulo izquierdo del tiroides, privado de su inervación simpática, y el lóbulo derecho, que permanece intacto; y *b*) los cambios producidos en el lóbulo izquierdo denervado, y en el derecho, en estado normal, sometiendo el animal antes de sacrificarlo a un *stress* por frío.

El procedimiento seguido para privar de la inervación simpática al lóbulo izquierdo ha sido seccionar, tras previa ligadura, la arteria tiroidea inferior, a la que acompañan la mayor parte de las fibras simpáticas que inervan el respectivo lóbulo.

Dado que los dos lóbulos tiroideos están totalmente separados en el cobayo, se puede producir la denervación simpática del lóbulo izquierdo, quedando el derecho, intacto, como control.

El número de cobayos utilizados en el estudio fue de 17. En todos ellos, bajo anestesia con nembuntal, se aisló la arteria tiroidea inferior izquierda y, tras su ligadura se seccionó. A los 30 días de la intervención fueron sacrificados bajo anestesia profunda. Cinco de los 17 animales permanecieron, durante las 10 horas previas a su sacrificio, en una cámara a 2° C.

En la necropsia se recogió y se fijó en formol al 10 % el bloque formado por los dos lóbulos tiroideos, junto con la tráquea y esófago comprendidos entre ellos. Con el fin de distinguir en los cortes el lóbulo izquierdo del derecho, se dejó junto a aquél un segmento del músculo esternotiroideo.

Los animales del primer grupo se dividieron, para su estudio, en tres subgrupos: 1) cinco cobayos, cuyos tiroides eran colocados después de la extracción en formol al 10 %, en los que se estudiaron las diferencias estructurales entre ambos lóbulos. 2) Cuatro cobayos que, después del sacrificio, fueron perfundidos con una solución de gelatina-tinta china, para poner de manifiesto la vascularización del lóbulo izquierdo. 3) Tres cobayos en los que la fijación se hizo en formol neutro al 10 % tamponado, para poder teñir sus cortes con el método de Bielschowsky-Gros.

Tras la fijación, los bloques fueron procesados para la inclusión en parafina, sección seriada a 6 micras y tinción por hematoxilina eosina. En los tres casos mencionados también se empleó el método de Bielschowsky-Gros.

Los cortes fueron estudiados histológicamente y, además, se midió al área nuclear y la de los folículos.

Para la medición del área nuclear se empleó objetivo de inmersión y ocular 15X, proyectando los núcleos, mediante una cámara clara de Abbé, sobre un papel situado a 27 cm por debajo de la base del microscopio. De esta forma se conseguían 3.800 aumentos, con buena nitidez del perímetro nuclear. Los contornos nucleares fueron medidos con un digitizador acoplado a un computador Hewlett-Packard, modelo 9830A, que proporcionaba la media de los perímetros, las áreas, las desviaciones tipo, los coeficientes de variabilidad y los errores tipo por cada una de las series de 100 núcleos.

Se midieron 100 núcleos por cada polo tiroideo, por tanto, 400 por animal. Un procedimiento semejante se siguió para la medición del área de los folículos, si bien en este caso los aumentos empleados fueron 200. El cálculo estadístico fue realizado aplicando las siguientes fórmulas:

$$x = \frac{\Sigma fx}{f} \qquad s = \sqrt{\frac{\Sigma f\bar{x}^2}{\Sigma f} - \bar{x}^2}$$

$$sx = \frac{s}{\sqrt{\Sigma f}} \qquad z = \frac{\bar{x}A - \bar{x}B}{\sqrt{s^2\bar{x}A + s^2\bar{x}B}}$$

Las comparaciones efectuadas han sido tres: entre la media de las áreas de los núcleos de ambos lóbulos; entre la media del polo superior e inferior de cada uno de los lóbulos, y entre la media de los polos superior e inferior de ambos lóbulos tiroideos.

Animales con ligadura de la arteria tiroidea inferior izquierda (grupo I)

Estudio histológico. El estudio histológico reveló que, al mes de la ligadura de la arteria tiroidea inferior, no aparece ninguna alteración en el lóbulo tiroideo izquierdo que pudiera hacer pensar en una alteración de la irrigación de ese lóbulo. Los tres animales perfundidos con tinta china-gelatina mostraron una distribución de los vasos inyectados semejante en ambos lóbulos tiroideos. Por otra parte, mediante el método de Bielschowsky-Gros se puso de manifiesto que el número de fibras en el lóbulo izquierdo era menor que en el derecho y la mayor parte aparecían degeneradas. El tamaño del lóbulo izquierdo era superior al derecho y, en cuanto al tamaño de los folículos y de las células foliculares, las diferencias entre ambos lóbulos tiroideos no eran llamativas. El citoplasma de las células foliculares del lóbulo izquierdo aparecía más intensamente teñido que en las correspondientes células del lóbulo tiroideo derecho.

Estudio cariométrico. Datos más precisos sobre el tamaño nuclear los hemos obtenido mediante el estudio cariométrico.

La media de las áreas nucleares de los lóbulos izquierdos, comparada con la de los lóbulos derechos, dio un valor de $Z = 14{,}5$ ($p < 0{,}0001$), valor altamente significativo (histogramas 1,2). Valores semejantes se obtuvieron cuando se compararon aisladamente los polos superiores $Z = 10{,}3$ ($p < 0{,}0001$) y los inferiores $Z = 11{,}87$ ($p < 0{,}0001$). En cambio, la comparación de las medias de las áreas nucleares del polo inferior y superior izquierdo dio un valor de $Z = 1{,}3$ ($p > 0{,}1936$), no significativo. Lo mismo sucedió con el lóbulo derecho $Z = 1{,}61$ ($p > 0{,}1074$).

Estos estudios, referidos a cada uno de los animales, muestran una clara homogeneidad, pues sólo en un caso el valor de las áreas del polo superior izquierdo quedó ligeramente por debajo con respecto al del lóbulo derecho $Z = 1{,}5$ ($p > 0{,}1336$).

Estudio foliculométrico. La comparación de las áreas de los folículos tiroideos del lóbulo izquierdo y derecho han dado los siguientes resultados:

La media de las áreas foliculares de los lóbulos izquierdos, comparada con la de los lóbulos derechos, dio un valor $Z = 13{,}8$

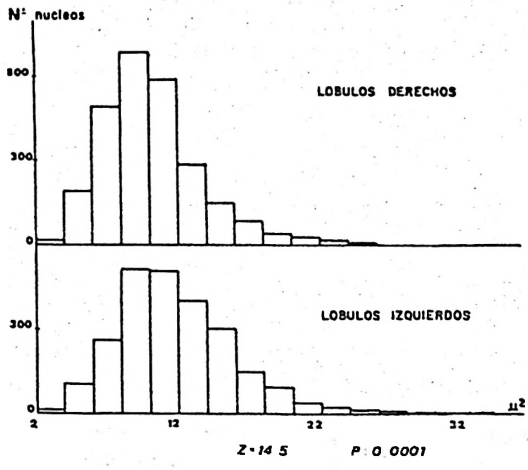

Fig. 1. *Histogramas 1 y 2, con las áreas nucleares de los lóbulos tiroideos derechos (control) e izquierdos (simpatectomizados).* Se puede apreciar una desviación a la derecha de estos últimos.

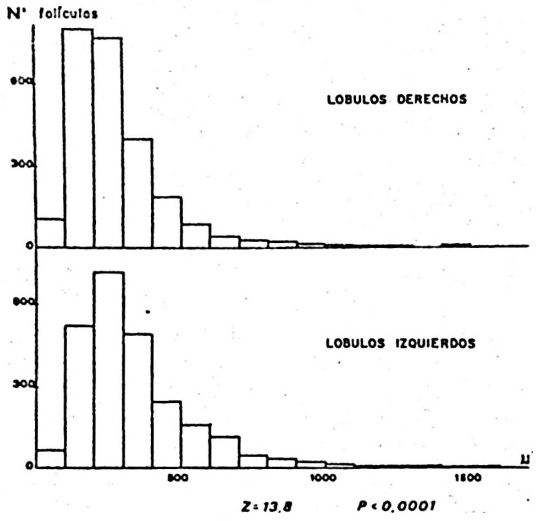

Fig. 2. *Histogramas 3 y 4, en los que se muestra la distribución de las áreas foliculares de los lóbulos derechos (control) e izquierdos (simpatectomizados).*

($p < 0{,}0001$), que es altamente significativo (histogramas 3,4).

La comparación de la media de las áreas foliculares de los lóbulos superiores izquierdos y la de los derechos dio $Z = 10{,}5$ ($p < 0{,}0001$) y en los polos inferiores: $Z = 9{,}2$ ($p < 0{,}0001$).

En cambio, la comparación de la media de las áreas foliculares de los polos inferiores y superior no dio un valor significativo en ninguno de los dos lóbulos $Z = 0{,}5$ ($p > 0{,}6170$) para el lóbulo izquierdo y $Z = 1$ ($p > 0{,}3174$) para el lóbulo derecho.

Animales con ligadura de la arteria tiroidea inferior izquierda, sometidos a *stress* (grupo II)

Estudio histológico. El estudio histológico no ha evidenciado cambios notables con respecto al grupo anterior. Se ha podido apreciar una mayor semejanza entre ambos lóbulos tiroideos que en los cobayos del grupo I. Es decir, el tamaño del lóbulo izquierdo era sensiblemente igual al del derecho y otro tanto puede decirse del tamaño folicular y de sus células.

Estudio cariométrico. El frío ha dado lugar a cambios apreciables en las áreas nucleares del lóbulo derecho, es decir, en el control, mientras que en el izquierdo apenas ha provocado ninguna reacción.

La media de las áreas nucleares de los lóbulos derechos, comparada con la de los izquierdos, ha dado un valor de $Z = 3{,}4$ ($p < 0{,}0006$) (histogramas n.^{os} 5 y 6). Si la comparación se establece entre los lóbulos inferiores, derecho e izquierdo, el valor es de $Z = 0{,}63$ ($p > 0{,}5286$), y entre los superiores $Z = 1{,}5$ ($p > 0{,}1226$).

En el caso de la comparación entre la media de las áreas nucleares de los polos inferiores y superiores izquierdos el valor fue $Z = 0{,}5$ ($p > 0{,}6170$) y en los derechos $Z = 1{,}3$ ($p > 0{,}1936$).

Estudio foliculométrico. La comparación entre la media de las áreas de los folículos de los lóbulos izquierdos y la de los derechos ha dado un valor de $Z = 0{,}18$ ($p > 0{,}8572$), valor no significativo, que demuestra cómo el frío hace desaparecer las diferencias existentes entre el lóbulo izquierdo sin inervación simpática y el derecho (histogramas 7 y 8).

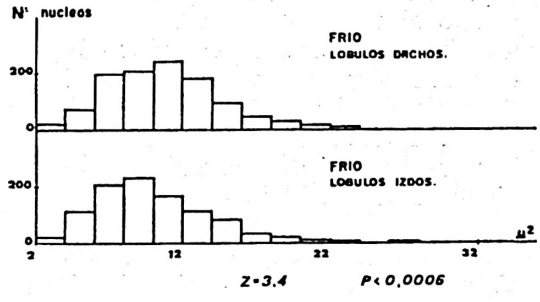

Fig. 3. *Histogramas 5 y 6, con las áreas nucleares de los lóbulos tiroideos derechos e izquierdos, respectivamente, de los cobayos sometidos durante 10 horas a una temperatura de 2°.*

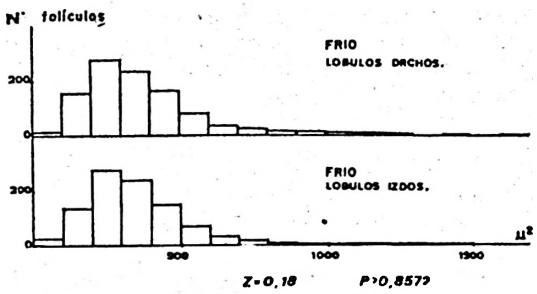

Fig. 4. *Histogramas 7 y 8, en los que aparecen las áreas foliculares de los lóbulos tiroideos derechos e izquierdos, correspondientes a los cobayos que fueron sometidos al stress del frío.*

La media de las áreas de los folículos de los polos tiroideos inferiores izquierdos comparada con la de los derechos, dio $Z = 0{,}9$ ($p > 0{,}3682$), y en los superiores: $Z = 0{,}5$ ($p > 0{,}9602$). Ninguna de estas cifras tiene valor significativo, como tampoco el obtenido al comparar el polo inferior y superior del lóbulo izquierdo y derecho ($Z = 0{,}9$, $p > 0{,}3682$ y $Z = 1{,}08$, $p > 0{,}2802$, respectivamente).

Discusión

La privación de la inervación simpática del tiroides no es fácil y menos en un animal pequeño como el cobayo. Un procedimiento utilizado por algunos autores ha sido la extirpación del ganglio cervical superior (8). En otros casos, se ha empleado la simpatectomía farmacológica con la 6-hidroxidopamina (10, 14). En nuestro caso, no ha parecido conveniente utilizar estos procedimientos ya que, al mismo tiempo que eliminan la inervación simpática del tiroides, actúan también sobre la hipófisis, en el primer caso, y sobre todos los órganos de la economía, en el segundo.

En cambio, el método empleado en este trabajo es específico, ya que sólo actúa sobre uno de los lóbulos tiroideos, pudiendo tomarse el otro como testigo. Los inconvenientes que cabe achacar a este procedimiento son dos: la simpaticotomía incompleta, y las posibles alteraciones vasculares causadas por la ligadura de la arteria tiroidea inferior.

El primer inconveniente parece de poca entidad, en cuanto que la mayor parte de las fibras simpáticas alcanzan el correspondiente lóbulo con la arteria tiroidea inferior (4, 6, 7). Una comprobación indirecta de esto la ha proporcionado el estudio cariométrico y foliculométrico, ya que las modificaciones que ha provocado la simpaticotomía afectan por igual a los dos polos del lóbulo intervenido.

En cuanto a las posibles alteraciones del parénquima tiroideo, subsiguientes a la ligadura de la arteria tiroidea inferior, el estudio histológico, a los 30 días de efectuada la operación, no las ha puesto de manifiesto. Por otra parte, la perfusión con gelatina-tinta china ha permitido comprobar una vascularización similar en el polo superior e inferior del lóbulo izquierdo. Resultados semejantes a los nuestros han sido descritos por FUNAKHOSI (2). Todo ello demuestra que la arteria tiroidea superior, mediante sus anastomosis intralobulares con la arteria tiroidea inferior, puede ejercer una función vicariante.

Por lo que respecta al procedimiento empleado para estimar el estado funcional del tiroides, se ha procurado que fuera uno que permitiera juzgar aisladamente a ambos lóbulos tiroideos. Uno de los posibles métodos es el estudio cariométrico y foliculométrico.

El estudio cariométrico es un procedimiento empleado desde hace tiempo (12, 13) para juzgar el estado funcional de un órgano, pues permite detectar hasta muy pequeños cambios y da una información cuantitativa. En la actualidad se continúa utilizando con frecuencia (1, 3).

Los resultados obtenidos en los animales en los que simplemente se seccionó la arteria tiroidea inferior, muestran que el área de los núcleos del lóbulo tiroideo

con denervación simpática es significativamente mayor que la de los del lóbulo control. Esto habla en favor de una acción inhibidora del simpático sobre la actividad tiroidea, en condiciones normales. En cambio, cuando la glándula se halla sometida a un *stress*, como es el caso del frío, el lóbulo sin estímulo simpático no reacciona, en tanto que la respuesta es bien aparente en el lóbulo control, ya que la media de las áreas nucleares del lóbulo derecho sobrepasa a la del izquierdo que, como se ha dicho, ya se hallaba aumentada a consecuencia de la simpaticotomía.

La interpretación de los resultados del estudio foliculométrico, que son superponibles a los obtenidos en el estudio cariométrico, puede resultar más difícil. En efecto, el tamaño de los folículos tiroideos depende del equilibrio entre la secreción del coloide y su reabsorción. En nuestro caso, la interpretación más plausible es la que explica el aumento del tamaño folicular por un incremento de la secreción de coloide y no por una disminución de su reabsorción, pues apoyan esta hipótesis dos hechos: el paralelismo entre el aumento del área folicular y del área nuclear, y que, en los animales sometidos al estímulo del frío, se ha incrementado notablemente el área folicular.

Resumen

Se ha suprimido, en 17 cobayos, la inervación simpática que, a través de la arteria tiroidea inferior, alcanza el lóbulo izquierdo del tiroides. A los 30 días de la operación se sacrificaron los animales recogiéndose el bloque formado por la tráquea, esófago y tiroides para su procesamiento histológico.

El estudio histológico, cariométrico y foliculométrico ha puesto de manifiesto que los núcleos y los folículos del lóbulo operado eran significativamente mayores que los del lóbulo contralateral. En 5 cobayos, que fueron sometidos durante las 10 horas que precedieron a su sacrificio a una temperatura de 2° C, el lóbulo contralateral presentó un tamaño nuclear y folicular que superó ligeramente a la hipertrofia que acompaña la simpaticotomía del lóbulo izquierdo. El lóbulo operado, en cambio, no presentó ningún cambio.

Estos resultados evidencian que la inervación simpática juega un importante papel tanto en el funcionamiento normal del tiroides como en la situación de *stress*, provocada por el frío.

Bibliografía

1. BUEHLER, R.: *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.*, 5, 777-780, 1974.
2. FUNAKOSHI, M.: *Jokohama Med. J.*, 5, 892-907, 1961.
3. KALISNIK, M., JAKOPIN, P. y SUSTARSIC, J.: *Yug. J. Microsc.*, 2, 157-162, 1977.
4. KHOLODNAYA, E. I.: *Materialyk makromikroskopiescheskoi Anatomii*, 3, 101-109, 1965.
5. KING, T. W.: *Guy Hosp. Rep.*, 1, 429-453, 1836.
6. LASSMANN, G.: *Acta neuroveg.*, 4, 546-599, 1965.
7. MAKITA, T., SHIDDA, T. y NISHIDA, S.: *Arch. Histol. Jap.*, 3, 203-213, 1966.
8. MELANDER, A., ERICSON, L. E., SUNDLER, F. y INGBAR, S. H.: *Endocrinology*, 94, 959-966, 1974.
9. MELANDER, A., ERICSON, L. E. y JUNGGREN, J. G.: *J. Clin. Endocri.*, 39, 713-718, 1974.
10. PIMSTONE, N., MARINE, N. y PIMSTONE, B.: *Lancet*, 2, 1219-1220, 1968.
11. STOHR, Ph.: En «Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems». (W. Bargman, ed.) IV/5. Springer-Verlag. Berlín, 1957. pp. 266-269.
12. THOMAS, F.: *Arch. Biol.*, 45, 189-337, 1934.
13. TONUTTI, E., BAHNER, F. y MUSCHKE, E.: *Endocrinologie*, 31, 265-273, 1954.
14. VINIK, A. I., PIMSTONE, B. L. y HOFFENBERG, R.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 28, 725-727, 1968.