

Laboratorio de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia.—Barcelona
(Prof. A. Fraile)

Influencia de la corteza suprarrenal sobre el metabolismo de la rata en ayunas (*)

por Arsenio Fraile

(Recibido para publicar el 30 de noviembre de 1953)

Es sabido que los animales adrenaoprivos son mucho más sensibles que los normales a las alteraciones del medio externo y a la acción de diversos agentes nocivos, y que la causa de la muerte de dichos animales no es de la misma naturaleza en todos los casos (7). En este trabajo pretendemos estudiar algunos de los cambios que determina el ayuno agudo en las ratas adrenalectomizadas.

Métodos

Utilizamos ratas albinas de la colonia de nuestro laboratorio. Hasta el momento de la experiencia, los animales fueron alimentados «ad libitum» con una mezcla compuesta de cebada, maíz, leche, caseína y aceite de hígado de bacalao, a la que añadimos algo de carne una vez por semana; esta dieta representa, en materia seca, un 80 % de glúcidos, 5 % de lípidos y 15 % de prótidos, aproximadamente. Al comenzar la experiencia, disponíamos los animales en jaulas individuales y se les privaba de todo alimento, pero no de agua. Cada veinticuatro horas anotábamos el peso y la temperatura rectal. Consideramos como peso inicial el correspondiente al primer día de ayuno. Los animales destinados a ser adrenalectomizados fueron elegidos al azar y operados en un solo tiempo, por vía dorsal, bajo anestesia eté-

(*) Trabajo realizado con la ayuda económica del «Patronato J. de la Cierva».

rea, después de veinticuatro horas de ayuno, es decir, a continuación de haber sido anotados el peso y la temperatura iniciales. La temperatura ambiente se mantuvo entre los 19° y los 22° C a lo largo de todas las experiencias.

Los diversos órganos de cada animal fueron pesados en fresco (previo secado con papel de filtro) y después de ser secados en estufa a 110° C hasta peso constante. Las determinaciones de la grasa total en el hígado se hicieron por extracción del material seco y pulverizado, con éter.

Generalmente, disponíamos experiencias parciales con hermanos de la misma camada y del mismo sexo, de los cuales dejábamos uno o dos como testigos y los restantes eran suprarrenalectomizados; algunos de estos últimos recibían después diversas dosis de DOCA o de acetato de cortisona.

Resultados y discusión

Quince ratas, machos, de muy distinta edad (70-300 días) y peso inicial (110-260 g.), normales y sometidas al ayuno total en las condiciones anteriormente señaladas, acusaron una pérdida media de peso del 36 % (desviación standard = 2'23; error standard = 0'57). Los correspondientes animales adrenoprivos, también quince en total y con características semejantes de edad y peso, perdieron solamente el 20 % ($\sigma = 1'60$; $\epsilon = 0'41$). El tiempo de supervivencia para los primeros osciló entre 6 y 9 días; en el caso de los adrenoprivos fué de 4-7 días. La menor pérdida de peso de los animales adrenoprivos es consecuencia no sólo de la disminución del tiempo de supervivencia, sino también de una menor pérdida de peso diario. Uno cualquiera de estos dos factores puede ser el predominante en cada experiencia particular (compárense las gráficas 1 y 2).

Los animales semiadrenoprivos se comportan como los normales.

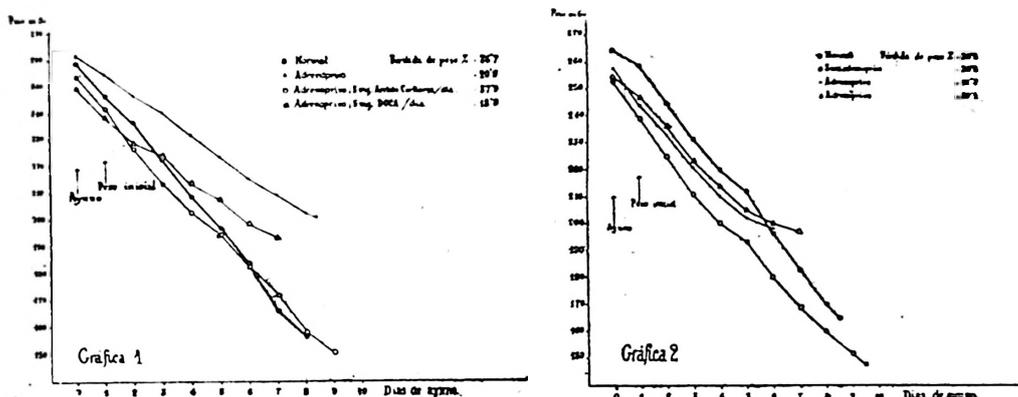
Las hembras, bajo condiciones de ayuno, pierden de peso cantidades algo inferiores a las anteriormente consignadas para los machos (34 % y 17 %, respectivamente).

La temperatura ambiente ejerce una considerable influencia sobre el resultado del experimento, y a 15° C la pérdida de peso puede ser solamente del 32 % para los machos normales en ayunas.

La administración diaria de 0'5 mg. de acetato de cortisona, o de una dosis superior, a las ratas adrenoprivas sometidas al ayuno, determina un aumento de la pérdida total de peso, hasta el punto que su porcentaje alcanza la cifra media de los animales normales. Con dosis inferiores a 0'5 mg. por día, el aumento

de la pérdida de peso es tanto mayor cuanto mayor es la dosis administrada.

El acetato de desoxicorticosterona, por el contrario, en dosis hasta de 10 mg. por día, no determina cambio significativo alguno ni sobre el tiempo de supervivencia ni sobre la pérdida total de peso de los animales adrenoпрivos sometidos a ayuno agudo.



La adición de ClNa al agua de bebida tampoco altera significativamente la cifra normal de pérdida de peso por ayuno.

En la tabla I se recogen los resultados anteriormente expuestos.

La temperatura rectal de los animales normales, semiadrenoprivos y adrenoпрivos tratados con cortisona se mantuvo prácticamente invariable hasta 1-2 días antes de la muerte; en los demás casos se observa una caída inicial de cerca de 1° C. y se estabiliza a este nivel, hasta que, como en el caso anterior, se inicia un descenso rápido de la temperatura 1-2 días antes de la muerte del animal (gráfica 3).

Para poder determinar la pérdida de peso que experimentan los diversos órganos de la rata a consecuencia del ayuno, fueron sacrificados varios animales de diferente edad y peso, previo un período de ayuno de 24 horas. Las cifras de la tabla II nos servirán, pues, de módulo de comparación para enjuiciar los valores correspondientes a los animales sometidos al ayuno agudo. En general, los datos individuales se distribuyen dentro de unos límites de variación muy próximos alrededor de los valores medios consignados en la tabla.

T A B L A I
Pérdida de peso y supervivencia, en ratas sometidas a ayuno agudo.

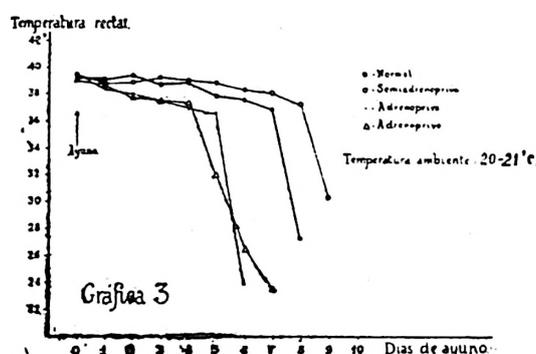
Núm. animales	Sexo	Edad en días	Peso inicial en gramos	Estado	Tratamiento	Pérdida de peso %	Supervivencia en días
15	♂	70-300	110-260	Normales	—	36 ± 2'23	6—9
15	♂	70-300	110-250	Adrenoprivos	—	20 ± 1'60	4—7
4	♂	80-90	160-230	Semiadeno- privos	—	37	8—9
6	♀	80-350	130-220	Normales	—	34	6—8
6	♀	80-350	130-220	Adenoprivos	—	17	4—5
3	♂	300-350	290-332	Normales	t = 15° C.	33	7—8
6	♂	70-120	130-240	Adrenoprivos	0'5-5 mg. Cortisona/día	36	7—8
6	♂	80-120	180-250	Adrenoprivos	1-10 mg. Doca / día	19	4—6
3	♂	150-180	200-230	Adrenoprivos	1 % CINa	19	3—4

T A B L A 11

Peso de los distintos órganos de la rata, expresado como porcentaje del peso del animal.
Los valores de la última fila representan mg. de materia seca por 100 gr. de animal.

N.º de animales	Edad en días	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Testículos	Vesículas seminales	Timo	Suprarrenales
3	22	0'52	3'92	0'31	1'30	0'58	—	0'28	0'040
6	70	0'32	3'53	0'33	0'80	1'37	0'18	0'20	0'018
6	120	0'31	2'83	0'23	0'62	0'96	0'29	0'07	0'009
10	150 - 300	0'31	2'80	0'20	0'62	0'96	—	0'04	0'008
10	150 - 300	72	804	50	160	125	—	9'5	2

Hemos calculado la pérdida de peso de los distintos órganos en machos normales y adrenoprivos de más de 120 días de edad. Con objeto de poder comparar los resultados de los adrenoprivos, fueron sacrificadas algunas ratas normales cuando habían sufrido una pérdida de peso del mismo orden que la que corresponde al momento de la muerte de los adrenoprivos. Asimismo se consignan en la tabla III los valores hallados para las ratas adrenoprivas tratadas con cortisona. Las cifras entre paréntesis expresan el grado de decrecimiento del órgano respecto del que experimenta el peso del animal: si el valor de este índice es superior a 1, la pérdida de peso del órgano ha sido más intensa



que la del animal total; un índice igual a la unidad indica una disminución de peso del órgano del mismo orden que la del animal en conjunto; el valor 0 significa que el órgano no ha sufrido alteración de peso durante el ayuno; y un valor negativo, que ha habido aumento de tamaño del órgano.

El análisis de la tabla III pone de manifiesto que durante el ayuno, y hasta que el animal ha perdido el 20 % de su peso, el corazón, el bazo y el timo disminuyen aproximadamente en la misma proporción; la pérdida de peso del hígado es mayor; los riñones y testículos, en cambio, resultan muy poco afectados. Cuando el estado de ayuno se prolonga, disminuye el nivel de decrecimiento del corazón, no se modifica apreciablemente el ritmo de decrecimiento del hígado y del bazo; riñones y testículos pierden de peso en pequeña proporción; y aumenta muy considerablemente la pérdida de peso del timo. Es interesante señalar que estos resultados no son concordantes con los consignados por Voit para el perro (9). Por otra parte, hay un aumento manifiesto del tamaño de las cápsulas suprarrenales durante el ayuno. Este fenómeno, citado ya por Selye (8), es consecuencia, según

T A B L A I I I

Porcentaje de pérdida de peso de los distintos órganos de la rata a consecuencia del ayuno. Los animales que figuran en segundo lugar, fueron sacrificados cuando habían experimentado una pérdida de peso del 20%. Las cifras entre paréntesis resultan de dividir el porcentaje de pérdida de peso del órgano por el porcentaje de pérdida de peso del animal respectivo.

N.º de animales	Estado y tratamiento	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Testículos	Timo	Suprarrenales
8	Normal	25 (0'7)	54 (1'5)	32 (0'9)	13 (0'3)	8 (0'2)	75 (2'1)	-44 (-1'2)
5	Normal sacrificado	19 (1'0)	27 (1'4)	18 (0'9)	2 (0'1)	0 (0'0)	15 (0'8)	-33 (-1'6)
7	Adrenoprivo	19 (0'9)	12 (0'6)	-32 (-1'6)	0 (0'0)	0 (0'0)	-70 (-3'5)	—
3	Adrenoprivo. Tratado con Cortisona	16 (0'4)	52 (1'4)	67 (1'7)	9 (0'2)	5 (0'1)	100 (2'6)	—

Cameron y Carmichael (1), de un aumento del contenido en agua de dichas glándulas; pero nosotros observamos que el peso del órgano seco es también mayor.

La carencia de suprarrenales no modifica los resultados de la influencia del ayuno sobre el peso del corazón, riñones y testículos; pero la pérdida de peso del hígado es menor, y el bazo y el timo experimentan, incluso, un aumento considerable de tamaño. Una hipertrofia del timo como consecuencia de la extirpación de las suprarrenales fué señalada por Rapela en 1944 (4), aunque no en condiciones de ayuno. Por otra parte, Dougherty y White (2) señalan una intensa involución del timo y de los órganos linfáticos por administración de ACTH en presencia de suprarrenales, mientras que Yoffey y Baxter (10) observan cambios regresivos en el timo de la rata por efecto de la hormona adrenocorticotrófica, pero no obtienen los mismos resultados con hormonas corticales.

La administración de cortisona a los animales adrenoпрivos en ayunas restablece los valores normales, pero la pérdida de peso del timo y del bazo es ahora mucho mayor, y parece disminuir la pérdida de peso del corazón. A este respecto, conviene recordar que uno de los trastornos circulatorios que determina la adrenalectomía es la disminución del tamaño del corazón.

Apreciamos una desaparición prácticamente total de la grasa de los depósitos en los animales normales y adrenoпрivos tratados con cortisona, pero no ocurre así en las ratas adrenoпрivas no tratadas, que presentan abundante grasa perirrenal e interescapular. Sin embargo, la concentración de grasa en el hígado cae desde el 15 % (en materia seca) hasta el 10 %, aproximadamente, y no se aprecian diferencias de consideración entre las ratas normales y las adrenoпрivas; si bien, teniendo en cuenta el mayor tamaño del hígado en estas últimas, la cantidad total de grasa es algo mayor.

Los animales adrenoпрivos en ayunas no pueden movilizar la grasa de los depósitos a un nivel normal (5), pero son capaces de utilizar la grasa hepática como fuente de energía (6). Los resultados anteriormente consignados son explicables, pues, sobre esta base. El mayor tamaño del hígado de las ratas adrenoпрivas se debe, en parte, a un mayor contenido en agua.

Según Long (3), la corteza suprarrenal es necesaria para acelerar el catabolismo proteico, y por ello los animales adrenoпрivos en ayunas no pueden utilizar la proteína endógena para la formación de carbohidratos y mueren por hipoglucemia. Samuels (5), trabajando con ratas adrenoпрivas alimentadas con una dieta pobre en proteínas e hidratos de carbono, observó la

desaparición de la fracción proteínica lábil del hígado, pero las proteínas periféricas no fueron apenas utilizadas.

El hecho de que las ratas adrenoprivas en ayunas pierdan menos peso que las normales se debe, pues, a estos trastornos del metabolismo de las grasas y de las proteínas, lo que determina que los animales mueran por hipoglucemia. Una parcial utilización de proteínas y grasas por la rata adrenopriva durante el ayuno se pone de manifiesto por la supervivencia y la pérdida total de peso, muy superiores a lo que podría explicar el consumo exclusivo de hidratos de carbono. Puesto que ni la administración de DOCA ni la adición de ClNa al agua de bebida prolonga la supervivencia de los animales adrenalectomizados en ayunas, su muerte no parece estar determinada por alteraciones del metabolismo hídrico y salino, a pesar de ser considerados estos trastornos como la causa más frecuente de la muerte de los animales adrenoprivos alimentados. Por el contrario, la cortisona se muestra eficaz como compensadora de los trastornos ocasionados durante el ayuno por la carencia de suprarrenales, lo que representa un argumento en favor de la interpretación expuesta de los datos experimentales.

Resumen

Se estudia la pérdida de peso de las ratas normales y adrenoprivas sometidas a ayuno agudo. Las ratas normales pierden el $36 \pm 2,23$ % del peso inicial y las adrenoprivas el $20 \pm 1,60$ %.

La administración de cortisona prolonga la supervivencia de los animales adrenoprivos en ayunas, mientras que la DOCA y el ClNa no muestran actividad en este sentido.

Se estudia la variación de peso durante el ayuno, de algunos órganos de la rata normal y de la adrenopriva, así como los cambios en la cantidad de grasa hepática y de reserva, y los efectos del tratamiento con cortisona.

Los resultados son analizados a la luz de las alteraciones provocadas por la suprarrenalectomía sobre el metabolismo de los prótidos y lípidos.

Summary

A study is made of the loss in weight in normal and suprarrenalectomized rats submitted to acute fast. Normal rats lose $36 \pm 2,23$ % of their initial weight and suprarrenalectomized rats $20 \pm 1,60$ %.

The administration of cortisone prolongs the survival of fasting suprarrenalectomized rats whilst DOCA and ClNa show no activity in this sense.

The author studies the variation in weight during the fasting of same organs of the normal and the suprarrenalectomized rats as well as the changes in the quantity of hepatic and reserve fats, and the effects of the treatment with cortisone.

The results are analyzed on the bases of the alterations provoked by suprarrenalectomy on the metabolism of protides and lipids.

Bibliografía

1. CAMERÓN, A. T. y CARMICHAEL, J. : *Can. J. Research (E)*. **24** : 37, 1946.
2. DOUGHERTY, T. F. y WHITE, A. : *J. Lab. Clin. Med.* **32** : 584, 1947.
3. LONG, C. N. H. : *Endocrinology*. **30** : 870, 1942.
4. RAPELA, C. E. : *Rev. Soc. Argent. Biol.* **20** : 423, 1944.
5. SAMUELS, L. T. : *Nutrition and Hormones*. Thomas: 1948, pág. 17.
6. SAMUELS, L. T. y CONANT, R. F. : *J. Biol. Chem.* **152** : 173, 1944.
7. SAYERS, G. : *Physiol. Rev.* **30** : 241, 1950.
8. SELYE, H. : *Brit. J. Exper. Path.* **17** : 234, 1936.
9. VOIT. : Citado por Lovatt Evans : *Principles of Human Physiology*. 10.^a ed. Lea-Febigger, 1949, pág. 797.
10. YOFFEY, J. M. y BAXTER, J. S. : *J. Anat.* **80** : 132, 1946.