

Instituto de Fisiología  
Facultad de Medicina - Barcelona  
(Prof. J. Jiménez-Vargas)

## Sobre los resultados de absorción intestinal en los animales adrenalectomizados

por S. Vidal-Sivilla

(Recibido para publicar el 30 de octubre de 1954)

Verzár y sus colaboradores, después de investigar en animales adrenalectomizados la absorción intestinal de glúcidos (6, 8, 9, 24) y de grasas (7, 10, 14, 15), para interpretar sus resultados, atribuyeron a la corteza suprarrenal una acción directa sobre el supuesto mecanismo de fosforilación de la absorción selectiva (16). Posteriormente, varios investigadores comprobaron la disminución de absorción intestinal de glucosa, así como la de grasas, en los animales adrenalectomizados, pero no todos han coincidido en la misma interpretación. Según algunos dicha disminución no es una consecuencia inmediata y directa de la falta de hormonas corticales, sino un efecto secundario debido a los trastornos del equilibrio salino, porque si se corrigen estos últimos por tratamiento adecuado con cloruro sódico se restablece la normalidad de la absorción de glucosa (1, 4) y de grasas (2, 5) sin necesidad de administrar corticoesteroides. También se ha atribuido la disminución de absorción intestinal de glucosa de las ratas adrenalectomizadas a efectos de la falta de apetito, característica de estos animales y que les colocaría en una situación comparable a la de las ratas que están en ayuno prolongado o que han sufrido una intervención quirúrgica con la consiguiente anorexia postoperatoria (11). En cambio, otros investigadores (26) han insistido con sus trabajos en atribuir a las hormonas corticoides una acción directa y específica sobre la absorción intestinal de glucosa, entre ellos el mismo Verzár, el cual, recientemente (17), em-

pleando el método de Cori, ha aportado nuevos resultados con los que afirma que el tratamiento con ClNa no es capaz de restablecer el defecto de absorción de los animales adrenalectomizados.

En un trabajo anterior (19) demostramos que el  $\beta$ -D-glucósido de desoxicorticosterona (Percortén hidrosoluble), administrado por vía endovenosa durante los experimentos de absorciones sucesivas, no hacía variar la cantidad de glucosa absorbida por las ratas normales ni era capaz de contrarrestar la disminución progresiva de absorción que presentaban las ratas adrenalectomizadas. En un trabajo más reciente (20) hemos demostrado igualmente que la cortisona tampoco tiene efecto directo sobre la absorción intestinal de glucosa en ratas adrenalectomizadas y normales.

En nuestros trabajos (19, 20), al estudiar la absorción intestinal de glucosa por el método de absorciones sucesivas, se observaba que las ratas adrenalectomizadas morían casi siempre espontáneamente después de un número variable de períodos de absorción, en contraste con la supervivencia de los animales normales sometidos a los mismos experimentos. La absorción de glucosa, que inicialmente ya era inferior a la normal, descendía todavía más y de manera progresiva en las absorciones sucesivas. Por todas las observaciones efectuadas atribuimos (19) la disminución de absorción al estado general de shock con colapso circulatorio periférico, considerando que éste podría ser provocado fácilmente en los animales adrenalectomizados por su falta de resistencia a la anestesia y a la operación necesarias para practicar los experimentos de absorción.

El presente trabajo aporta datos y experimentos con la finalidad de averiguar si la interpretación sugerida anteriormente es válida y puede explicar igualmente los resultados de absorción intestinal de glucosa obtenidos en animales adrenalectomizados por otros métodos de investigación y también los de otras sustancias de absorción selectiva como las grasas. Reúne observaciones efectuadas en ratas adrenalectomizadas sometidas a experimentos de absorción por métodos de asa intestinal «in situ» con anestesia y operación previas y por métodos de administración con sonda gástrica como el de Cori. De estos últimos se investigaron los efectos provocados por la administración de glucosa y de diversas cantidades de aceite de oliva. Los animales adrenalectomizados fueron divididos en grupos según los días de intervalo entre la adrenalectomía y los experimentos y según que hubiesen sido tratados o no tratados con cloruro sódico. A los mismos experimentos fueron sometidos también grupos de animales normales, unos con el ayuno habitual y otros hambrientos o con ayuno prolongado de duración variable.

### Material y métodos

Los animales utilizados eran machos de peso comprendido entre 150 y 200 grs., que procedían del criadero de nuestro Instituto y fueron distribuidos uniformemente en los diferentes lotes. La adrenalectomía bilateral fué practicada en una sola sesión con anestesia de éter y según la técnica descrita por Verzár (18). En los días subsiguientes a la adrenalectomía los animales fueron observados y pesados cuidadosamente y se procuró que la temperatura de la habitación se mantuviera siempre alrededor de los 26°. Para comparar se hizo lo mismo con los lotes de animales normales.

En la primera parte se han reunido las observaciones de todos los experimentos que habíamos practicado en ratas adrenalectomizadas con la técnica de absorciones sucesivas que habitualmente empleamos. Era necesario que previamente los animales fueran anestesiados y les fuese practicada una laparotomía para la colocación de las cánulas intestinales. El traumatismo operatorio era mínimo y después de él podía cerrarse el abdomen, pues no se requerían manipulaciones ulteriores en el mismo durante los experimentos sucesivos de absorción. Las condiciones experimentales en estos animales eran así semejantes y comparables a las de los investigadores que han empleado el método del asa aislada «in situ».

Desde el día de la adrenalectomía hasta aquél en que eran sometidos a los experimentos de absorción, la mayoría de los animales fueron tratados con CINa administrado al 1 % en el agua de bebida, mientras que otros recibieron simplemente agua corriente.

Para más detalles de técnica pueden consultarse los trabajos referentes al método de absorciones sucesivas (13, 21) y los que sobre resultados de absorción en ratas adrenalectomizadas han sido publicados por nosotros (19, 20). Aquí interesa destacar solamente que el uretano para la anestesia fué aplicado por inyección subcutánea a la dosis de 0.12 grs. por 100 grs. de peso del animal. El intervalo transcurrido desde la inyección hasta que se comenzaba el primer período de absorción osciló entre 90 y 120 minutos, comprendiendo el tiempo necesario para que surtiese efecto el anestésico, el de la operación para colocación de las cánulas y lavado del asa — no superior a 10 minutos — y el de unos 15 minutos para reposo del asa antes de iniciar las absorciones.

En la segunda parte se han reunido las observaciones de ratas adrenalectomizadas, a las cuales, con intervalos de tiempo

diferentes después de la adrenalectomía, les fué administrada por sonda gástrica una solución hipertónica de glucosa tal como se hace generalmente en el método de Cori (3), es decir, 2 cc. de la solución al 50 %. De estos animales la mitad habían sido tratados con ClNa y la otra mitad habían bebido simplemente agua corriente desde el día de la adrenalectomía.

La duración del ayuno previo que requiere el método de Cori se limitó a 24 horas. Como experimento complementario en algunos animales adrenalectomizados se varió la duración del ayuno o se prescindió de él para comprobar la influencia de este factor sobre los efectos observados. La influencia del ayuno fué investigada también en ratas normales administrando la misma solución a varios lotes de ellas que habían sido sometidas a ayuno variable de uno a seis días.

También se efectuaron experimentos en grupos de ratas normales y adrenalectomizadas, con o sin tratamiento de ClNa, para observar los efectos de la administración por sonda gástrica de aceite de oliva puro. Este se dió en cantidad de 3 cc. y después de 24 horas de ayuno, es decir, tal como ha sido aplicado por varios investigadores de la absorción intestinal de grasas. En grupos análogos la cantidad de aceite de oliva administrado se limitó a 1.5 cc. y en otros grupos se varió el ayuno o se prescindió de él.

Finalmente, para investigar la influencia del ayuno previo sobre los efectos observados, las mismas cantidades de aceite de oliva fueron administradas igualmente a grupos de animales normales que habían sido sometidos a un ayuno variable de uno a seis días.

## Resultados

### *Supervivencia de los animales adrenalectomizados*

En los distintos grupos de las tablas I, II y III han sido incluidos los datos de supervivencia o mortalidad espontánea de nuestras ratas adrenalectomizadas durante los días de intervalo entre la adrenalectomía y la práctica de los experimentos. Todos estos datos han sido recogidos y representados gráficamente en la figura 1, expresándolos en tanto por ciento de individuos supervivientes (ordenadas) en función del tiempo transcurrido (abscisas) para cada grupo.

Las cifras referentes a animales que no recibieron suplemento de ClNa (unidas por trazo interrumpido en la figura) corresponden a cuatro grupos poco numerosos — tres de 10 individuos y uno de 16 — y su observación se limita hasta treinta días des-

pués de la adrenalectomía. Su supervivencia disminuyó pronto y con ritmo progresivamente más acusado, de manera que a los treinta días habían sucumbido prácticamente todos.

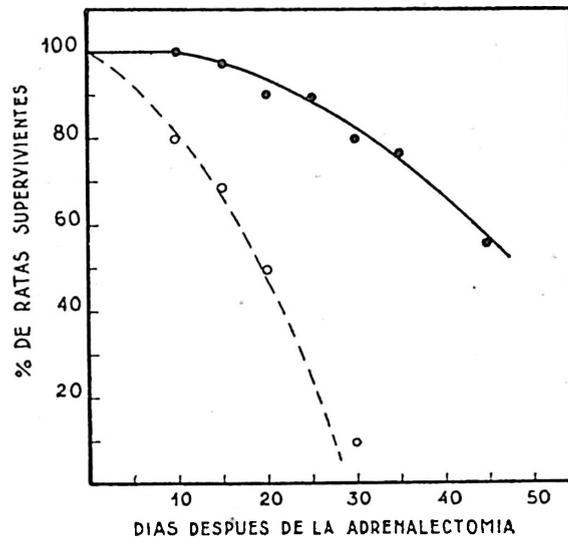


Figura 1  
Supervivencia de las ratas adrenalectomizadas  
● —● tratadas con ClNa  
○ - - - ○ no tratadas con ClNa

Los datos referentes a ratas adrenalectomizadas tratadas con suplemento de ClNa (unidos por trazo seguido en la figura) se han obtenido de siete grupos — algunos de ellos muy numerosos según puede verse en las tablas — y alcanzan hasta cuarenta y cinco días de observación después de la adrenalectomía. De estos animales a los treinta días sólo habían muerto el 20 % y a los cuarenta y cinco días sobrevivían todavía la mitad.

Estas diferencias, así como el aumento de mortalidad a medida que transcurría más tiempo desde la adrenalectomía, se ponen de manifiesto también en la mitad izquierda de la figura 2, donde se representa la evolución de la supervivencia referida solamente a cada grupo de los consignados en la tabla I

Hemos considerado interesante hacer constar estos datos de los animales adrenalectomizados procedentes de nuestro criadero, porque las diferencias de raza y de condiciones ambientales y dietéticas de mantenimiento pueden influir sobre la letalidad espontánea y, por consiguiente, también sobre la resistencia de estos animales en las situaciones experimentales provocadas para investigar la absorción.

*Supervivencia durante los experimentos de absorción con anestesia y operación previas*

Las observaciones recogidas han sido agrupadas y sistematizadas como se indica en la tabla I y la evolución de la supervivencia de cada grupo durante los experimentos está representada también en la mitad derecha de la figura 2.

Iniciados los experimentos de absorción de 90 a 120 minutos después de aplicar el anestésico y durando cada período, generalmente, 15 minutos, con los animales que sobrevivían menos de tres horas no era posible hacer experimento alguno o sólo se podían investigar dos o tres períodos de absorción. Por consiguiente, los protocolos aprovechables en la publicación de nuestros trabajos anteriores (19, 20) correspondían a animales con una supervivencia mayor de tres horas.

Los animales adrenalectomizados que no habían recibido suplemento de ClNa, a pesar de ser utilizados dentro de los quince días siguientes a la adrenalectomía, mostraban una supervivencia tan breve que para obtener resultados aprovechables en la publicación de dichos trabajos nos vimos obligados a desecharlos y a manejar siempre animales adrenalectomizados tratados con ClNa. Además, la mayor parte fueron utilizados entre diez y veinte días después de la adrenalectomía para conseguir también una mayor supervivencia durante los experimentos de absorción. Por estas razones los grupos aquí formados al reunir nuestros protocolos son muy desiguales en número de animales, siendo mucho más numerosos el III y el IV y más reducidos los restantes. Por consiguiente, la comparación de los datos resumidos en porcentajes sólo puede hacerse con alguna reserva, especialmente por lo que se refiere al valor estadístico de los grupos I y V.

Por el interés de esos datos en relación con la resistencia de las ratas adrenalectomizadas a la anestesia y al shock quirúrgico, conviene hacer constar que para conseguir la mayor supervivencia posible se procuró que el traumatismo operatorio fuese mínimo y breve y que las condiciones en que se encontraban los animales durante los experimentos, especialmente por lo que se refiere a temperatura del ambiente fuesen óptimas.

Los datos anotados en la tabla I y representados gráficamente en la mitad derecha de la figura 2, expresan que todos los animales adrenalectomizados sucumbieron durante los experimentos de absorción y que sólo raramente sobrevivieron más de cinco horas contadas desde la aplicación del anestésico.

Comparando los distintos grupos resulta que, en general, la mortalidad después de la anestesia y de la operación fué tanto más precoz cuanto más tiempo había transcurrido desde la adrenalectomía: de los animales que llevaban más de veinticinco días adrenalectomizados — grupos I y II — la mayoría sucumbieron antes de las tres horas, mientras que de los que llevaban menos de veinticinco días — grupos III y IV — la mayoría vivieron más de tres horas.

De los animales no tratados con ClNa — grupo V —, aunque llevaban menos de quince días desde la adrenalectomía, la ma-

TABLA I

Supervivencia de las ratas adrenalectomizadas durante los experimentos por el método de absorciones sucesivas en asa aislada

Grupos de animales según el intervalo entre la adrenalectomía y los experimentos de absorción	Total de animales	Muertos en los días de intervalo	Muertos durante los experimentos, distribuidos según las horas de supervivencia desde la anestesia					Muertos antes de experimentos	Resumen en %	
			< 2	< 3	< 4	< 5	> 5		Muertos antes de 3 horas	Muertos después de 3 horas
<i>Tratados con ClNa:</i>										
Grupo I (de 35 a 45 días)	18	8	7	2			1	44 %	50 %	6 %
Grupo II (de 25 a 35 días)	30	7	7	11	3	2		23 %	60 %	17 %
Grupo III (de 15 a 25 días)	80	9	10	18	31	11	1	11 %	35 %	54 %
Grupo IV (de 5 a 15 días)	83	2	4	9	33	32	3	3 %	15 %	82 %
<i>No tratados con ClNa:</i>										
Grupo V (de 5 a 15 días)	16	5	2	5	4			31 %	44 %	25 %

yoría sucumbieron antes de tres horas, comportándose de manera semejante a los tratados con CINA que habían sido adrenalectomizados de veinticinco a treinta y cinco días antes — grupo II.

Del análisis de los protocolos individuales en cada grupo resulta que, en general, murieron más precozmente aquellos animales cuyo peso tenía tendencia a disminuir en los días precedentes a los experimentos; en cambio, sobrevivieron más tiempo los animales que conservaban su peso o que aun tenían tendencia a aumentarlo después de la adrenalectomía.

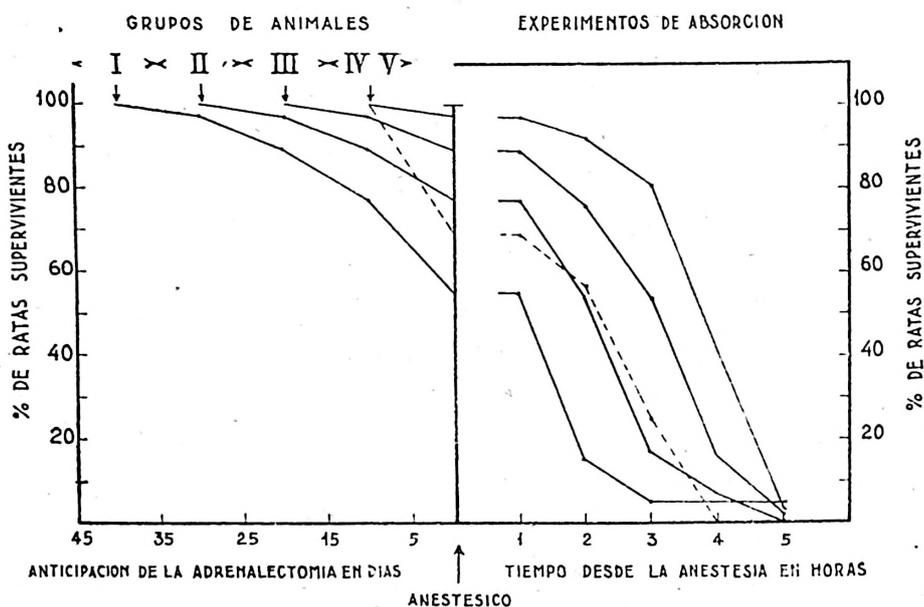


Figura 2

Véase tabla I y explicación en el texto

Algunas ratas, especialmente entre las no tratadas con CINA o que llevaban más tiempo desde la adrenalectomía y con mayor tendencia a la pérdida de peso, murieron sin dar tiempo a que se practicaran experimentos de absorción, durante la laparotomía o incluso antes de la operación, es decir, simplemente por la acción del anestésico.

Transcurrido un plazo de tiempo variable después de la anestesia, en el hocico y en las patas de los animales adrenalectomizados se iniciaba la aparición de color cianótico que se iba acentuando muy paulatinamente hasta la muerte. En menos casos la cianosis apareció de manera bastante súbita y se desarrolló más rápidamente, acompañándose de irregularidades respiratorias y sobreviniendo la muerte en poco tiempo. Paralelamente al desarro-

llo de cianosis se observaba tendencia de la temperatura rectal a disminuir por debajo de 37.5°, a pesar de que se procuraba evitarlo regulando adecuadamente la temperatura ambiente.

En contraste con este comportamiento de las ratas adrenalectomizadas, prácticamente todas las ratas normales sobreviven más de cinco horas y si se las deja incluso pueden despertar y recuperarse de la anestesia. Durante los experimentos de absorción, si la temperatura del ambiente es adecuada, se sostiene fácilmente la temperatura rectal normal y la piel del hocico y de las extremidades transparente siempre un color sonrosado normal.

Paralelamente con los hechos observados, las cantidades absorbidas durante las absorciones sucesivas fueron inferiores y progresivamente decrecientes en los animales adrenalectomizados, mientras que en los animales normales fueron superiores y sensiblemente constantes durante varias horas. Los resultados de absorción pueden consultarse en los trabajos publicados anteriormente (19, 20).

*Supervivencia y efectos observados después de la administración de glucosa según el método de Cori*

En ratas adrenalectomizadas y con veinticuatro horas de ayuno previo, la administración por sonda gástrica de 2 cc. de solución de glucosa al 50 % solía provocar diarreas líquidas que se iniciaban, generalmente, de una a tres horas después y que persistían durante un tiempo variable. Todos los animales permanecían inmóviles, acurrucados, con el pelo erizado e indiferentes a la comida, a pesar de estar en ayunas. En algunos animales la postración aumentó progresivamente y acabaron muriendo con síntomas de deshidratación y de colapso circulatorio periférico, generalmente dentro de las veinticuatro horas después de la administración de glucosa. En los demás animales las diarreas cedieron y generalmente empezaron a comer y a manifestar movilidad espontánea de ocho a doce horas después de la administración de glucosa, siendo su aspecto prácticamente normal a las veinticuatro horas.

Los datos referentes a la mortalidad por esta prueba en diferentes grupos de ratas adrenalectomizadas han sido recogidos y sistematizados en la tabla II. La proporción de animales muertos fué mayor en los grupos cuyas ratas llevaban más tiempo desde la adrenalectomía. Los animales que habían sido tratados con suplemento de CINA fueron más resistentes y se recuperaron en una proporción mucho mayor que los que después de la adrenalectomía sólo habían bebido agua corriente. De los animales que

sucumbieron la mayoría murieron entre seis y doce horas después de la administración de glucosa y sólo unos pocos antes o después de dicho plazo.

TABLA II

*Supervivencia de las ratas adrenalectomizadas después de la administración de glucosa según el método de Cori*

Grupos de 10 animales según los días de intervalo entre la adrenalectomía y los experimentos de ingestión	Muertos en los días de intervalo	Muertos después de la administración de glucosa, distribuidos según las horas de supervivencia				Total %	Recuperados o supervivientes después de 48 horas
		< 6	< 12	< 24	< 48		
<i>Tratados con CI Na:</i>							
10 días			1		1	20 %	80 %
20 días	10 %	1	1	1		30 %	60 %
30 días	20 %	1	2	1		40 %	40 %
<i>No tratados con CI Na:</i>							
10 días	20 %	1	2	1		40 %	40 %
20 días	50 %	1	2	1		40 %	10 %
30 días	90 %		1			10 %	

En un grupo de diez ratas normales, igualmente con ayuno previo de veinticuatro horas, la administración de la misma cantidad de glucosa no provocó muerte alguna ni siquiera diarreas; sólo algún animal presentó deposiciones pastosas varias horas después. En cuanto a su aspecto general estos animales mostraron poca afectación: unos treinta minutos después de recibir la solución hipertónica de glucosa presentaron alguna tendencia a permanecer inmóviles y con el pelo algo erizado, pero unas tres horas después recuperaron su movilidad espontánea y empezaron a comer.

La misma cantidad de glucosa fué administrada también a cinco grupos de ratas normales, de seis animales cada uno, que habían sido sometidas a un ayuno previo de dos, tres, cuatro, cinco y seis días, respectivamente.

En el grupo de ratas que llevaban dos días de ayuno, la mitad

presentaron diarrea o deposiciones pastosas de dos a cuatro horas después, pero todas recuperaron su aspecto normal a las cuatro o cinco horas.

Del grupo de animales que habían ayunado tres días, casi todos presentaron diarrea líquida abundante antes de que transcurriese una hora desde la administración de glucosa, permanecieron inmóviles y con el pelo erizado durante varias horas y recuperaron el aspecto normal unas seis o siete horas después.

En los tres grupos de ratas que llevaban cuatro, cinco y seis días de ayuno las diarreas líquidas se iniciaron de quince a treinta minutos después de la administración de glucosa, cediendo al cabo de un tiempo variable durante el cual estuvieron muy prostradas y con el pelo erizado; pero todas se recuperaron y, en general, empezaron a reanimarse y a comer de seis a ocho horas después.

En otros animales con ayuno de más de seis días se observó que algunos murieron por hambre antes de los experimentos de ingestión o después de ellos con motivo de las diarreas provocadas, mientras que otros animales se recuperaban de estas últimas.

*Supervivencia y efectos observados después de la administración de aceite de oliva por sonda gástrica*

Fueron adrenalectomizadas 20 ratas, de las cuales una mitad bebieron solución de ClNa al 1 % y la otra mitad agua corriente. Diez días después y previo ayuno de veinticuatro horas recibieron por sonda gástrica 3 cc. de aceite de oliva purificado. De las diez ratas del grupo *a* tres sucumbieron mientras que las otras siete resistieron y se recuperaron de las diarreas provocadas. De las ocho ratas del grupo *c* — dos habían muerto espontáneamente en los días anteriores a los experimentos —, que habían sido tratadas con ClNa, siete murieron dentro de las cuarenta y ocho horas después de la administración del aceite y solamente una sobrevivió y se recuperó. Estos resultados están detallados en la tabla III, donde puede observarse que de los animales que sucumbieron, la mayoría murieron entre las doce y las veinticuatro horas después de la administración del aceite y muy pocos antes o después de este plazo.

En buena parte de las ratas adrenalectomizadas se iniciaron deposiciones diarreicas de una a dos horas después de la administración del aceite y en otras algo más tarde. Las diarreas de estos animales fueron, en general, más persistentes y abundantes que las provocadas en grupos análogos por la administración de glucosa hipertónica. También fué más intensa y duradera la afec-

tación del estado general. A los treinta minutos empezaban a quedarse inmóviles y la postración iba en aumento progresivo alcanzando su máxima intensidad a las cinco o seis horas. A las doce horas todavía persistían deposiciones pastosas, adinamia e indiferencia para la comida. Las ratas que sobrevivieron empezaron a recuperar el aspecto normal a las veinticuatro horas.

TABLA III

*Supervivencia de las ratas adrenalectomizadas después de la administración de aceite de oliva por sonda gástrica*

Grupos de 10 animales con intervalo de 10 días desde la adrenalectomía	Muertos en los días de intervalo	Muertos después de la administración, distribuidos según horas de supervivencia				Total %	Recuperados o supervivientes después de 48 horas
		< 6	< 12	< 24	< 48		
a) Tratados con ClNa ... ..				2	1	30 %	70 %
b) Idem. ayuno de 48 horas	30 %		1	3	1	50 %	20 %
c) No tratados con ClNa ...	20 %	1	1	4	1	70 %	10 %
d) Id. sin ayuno previo ...	10 %	1	1	3		50 %	40 %

A otras 12 ratas, adrenalectomizadas también diez días antes — seis tratadas con ClNa y otras seis sin este tratamiento — les fué administrada la mitad de la dosis de aceite, es decir, 1.5 cc. Los efectos en cuanto a las diarreas, a la afectación del estado general y a la mortalidad fueron de intensidad semejante a los provocados por la administración de 3 cc.

En un grupo de diez ratas adrenalectomizadas diez días antes y no tratadas con ClNa, al administrar los 3 cc. de aceite se prescindió del ayuno previo. Como puede verse en la tabla III (grupo *d*), esta circunstancia aumentó la supervivencia en comparación con los animales análogos sometidos al ayuno habitual de veinticuatro horas (grupo *c*). Por el contrario, la prolongación del ayuno hasta cuarenta y ocho horas en ratas adrenalectomizadas diez días antes y tratadas con ClNa (grupo *b*), bastó para que dos murieran espontáneamente y para que la administración

de 3 cc. de aceite de oliva provocase mayor mortalidad que en animales análogos cuyo ayuno se había limitado al habitual de veinticuatro horas (grupo a).

A un grupo de seis ratas normales con ayuno previo de veinticuatro horas les fué administrado igualmente aceite de oliva en cantidad de 3 cc. Estos animales presentaron también deposiciones diarreicas o pastosas, pero fueron más tardías y menos intensas que en los animales adrenalectomizados: en la mayoría se iniciaron de seis a nueve horas después y en ningún animal antes de las tres horas. El estado general sólo apareció afectado de tres a nueve horas después de la administración del aceite y a las doce horas todas las ratas empezaron a comer y a recuperar el aspecto normal. En otro grupo análogo de ratas normales la cantidad de aceite administrado se limitó a 1.5 cc., provocándose efectos semejantes aunque en general menos intensos.

La administración de aceite de oliva por sonda gástrica fué también practicada en otros cinco grupos de ratas normales que habían sido sometidas a ayuno previo de dos, tres, cuatro, cinco y seis días, respectivamente. En cada grupo, formado por ocho animales, una mitad de los mismos recibieron 3 cc. de aceite y la otra mitad 1.5 cc. En todos estos animales, aun siendo diferentes la duración del ayuno y la cantidad administrada, los efectos fueron muy similares. Unos treinta minutos después de la administración del aceite todos los animales presentaron copiosa diarrea con moco abundante, a veces con estrías sanguinolentas y siempre con gotas de aceite apreciables macroscópicamente. No obstante, estas diarreas fueron de poca duración y también fueron breves la postración y la afectación del estado general. La mayoría de estas ratas empezaron a comer cuatro horas después y recobraron rápidamente el aspecto normal.

### Discusión

Los datos aquí aportados confirman la interpretación que sugeríamos en nuestro primer trabajo (19) para explicar la disminución de absorción intestinal de glucosa en ratas adrenalectomizadas.

Es conocida la susceptibilidad que presentan los animales adrenalectomizados frente a cualquier posible causa de shock debida a su falta de resistencia y de capacidad de adaptación a circunstancias o situaciones desfavorables que tiendan a alterar la homeostasis del medio interno (12). La alteración de esta última y el colapso circulatorio periférico influyéndose mutuamente, pueden progresar en forma rápida e irreversible y conducir a la muerte.

Cuando se investiga la absorción en asa de intestino *in situ* se requieren anestesia y operación previas, las cuales, en ratas adrenalectomizadas, según nuestras observaciones, son siempre causa de shock, que conduce en poco tiempo a la muerte espontánea del animal. Por el contrario, las ratas normales se conservan en buen estado, sin síntomas de colapso circulatorio, y si se las deja pueden despertar y recuperarse de la anestesia.

En las investigaciones de absorción por el método de Cori, la introducción en el estómago de una solución hipertónica de glucosa puede ser causa de diarreas, que en las ratas adrenalectomizadas que llevan veinticuatro horas de ayuno son más frecuentes e intensas, pudiendo provocar un estado de deshidratación con colapso circulatorio periférico capaz de conducir a su muerte espontánea después de varias horas. Por el contrario, en ratas normales que llevan igual tiempo de ayuno, raramente se presentan diarreas y aparentemente se afecta poco el estado general. Si el ayuno es más prolongado, las ratas normales también presentan diarreas, pero la afectación del estado general es más breve y pasajera y todos los animales se recuperan después de pocas horas. Por otra parte, hemos demostrado histológicamente en otro trabajo (23) que la hipertonia de la solución de glucosa administrada según el método de Cori, causa lesiones destructivas del epitelio intestinal; éstas, sumándose a los trastornos de motilidad intestinal y de deshidratación general, pueden contribuir en cualquier caso a los efectos observados. Wyman ha observado que la motilidad propulsiva del intestino delgado está aumentada en las ratas adrenalectomizadas (25).

En nuestros resultados de experimentos sucesivos en ratas adrenalectomizadas (19, 20), la disminución de la absorción de glucosa fué progresiva y paralela a la afectación circunstancial del estado general, de manera que el trastorno intestinal podía considerarse como una parte y una consecuencia de los trastornos generales. El déficit circulatorio, además de dificultar la remoción de los materiales absorbidos, disminuye el intercambio gaseoso y deprime el metabolismo energético oxidativo a nivel del epitelio absorbente. Por este mecanismo se afectaría principalmente la absorción de sustancias selectivas como la glucosa y no tanto la absorción de sustancias poco o nada selectivas como la xilosa y la sorbosa (22). Como consecuencia, la disminución de absorción de glucosa observada experimentalmente en los animales adrenalectomizados no debe atribuirse directamente a la falta de hormonas de la corteza ni a los trastornos del equilibrio salino, sino al shock circunstancial provocado en estos animales por las técnicas de investigación.

Según Althausen, Anderson y Stockholm (1) y Clark y MacKay (4), la disminución de absorción de glucosa que presentan las ratas adrenalectomizadas no se observa si estos animales habían sido tratados con ClNa administrado al 1 % en el agua de bebida. Los resultados de estos autores no fueron muy constantes y en parte están en contradicción con los de Marrazzi (11); además, recientemente Verzár y Sailer (17), empleando el mismo método de Cori, han comprobado que la administración previa de ClNa no evita la disminución de absorción y critican los resultados de Althausen y colaboradores y de Clark y MacKay por haber realizado sus experimentos de absorción demasiado pronto después de la adrenalectomía.

Nuestros datos comparativos sobre resistencia y supervivencia de distintos grupos de animales adrenalectomizados sometidos a la técnica de absorción según el método de Cori, permiten explicar los resultados contradictorios o poco uniformes de todos los investigadores citados. Según indica la proporción de animales muertos en cada grupo, la afectación del estado general por la administración de la solución hipertónica de glucosa fué tanto más acusada cuanto mayor era el tiempo transcurrido desde la adrenalectomía y fué menos intensa en aquellos animales que habían sido tratados con ClNa. Por consiguiente, según nuestra interpretación, la administración de ClNa o la normalización del equilibrio salino no influye directamente sobre la absorción intestinal, sino que sólo hace posible que los animales se encuentren en mejores condiciones para resistir y soportar sin tanta afectación las pruebas a que son sometidos por las técnicas de absorción. A medida que transcurre más tiempo desde la adrenalectomía es mayor la labilidad de la homeostasis y aumentan las propabilidades de provocar shock, no sólo en los animales no tratados, sino también, aunque en menor grado, en los que vinieron recibiendo suplemento de ClNa.

Por otra parte, dentro de cada grupo de animales, las diferencias individuales en la intensidad y en la precocidad de afectación del estado general fueron muy notables y permiten explicar la poca uniformidad e inconstancia de los resultados de absorción obtenidos por los investigadores antes citados. Los resultados pueden ser también fácilmente contradictorios si el número de animales es pequeño y no se hace debidamente una valoración estadística.

Todos los animales adrenalectomizados utilizados en nuestras investigaciones anteriores (19, 20) habían sido tratados con ClNa desde la adrenalectomía, pero esto no evitó el estado de shock que conducía a la muerte espontánea después de varias absorciones sucesivas con disminución progresiva de la glucosa absorbida. Según nuestros datos, la técnica de Cori es menos agresiva y en

las ratas que hubiesen sido tratadas con C1Na y que llevasen poco tiempo desde la adrenalectomía permitiría obtener resultados de absorción más próximos a la normalidad.

Probablemente también es válida la misma interpretación para explicar los resultados de los investigadores que en animales adrenalectomizados han observado disminución de la absorción de otras sustancias selectivas, porque las técnicas empleadas han sido semejantes y capaces también de alterar el estado general y la absorción intestinal en dichos animales.

Por lo que se refiere al déficit de absorción de grasas, que ha sido de los más estudiados, los efectos que hemos observado después de administrar aceite de oliva por sonda gástrica apoyan nuestra interpretación. En ratas adrenalectomizadas diez días antes, y que no habían sido tratadas con C1Na, las diarreas y la afectación del estado general fueron tan intensas que casi todas sucumbieron. En estas condiciones experimentales los resultados de absorción intestinal obtenidos han de ser, como los de Verzár y Laszt (14), muy inferiores a los obtenidos en ratas normales. Las diarreas provocadas en nuestras ratas normales fueron tardías, menos frecuentes y poco intensas, siendo muy ligera y pasajera la alteración del estado general.

Las ratas adrenalectomizadas que habían sido tratadas con C1Na presentaron diarreas y algunas sucumbieron, pero la mayoría pudieron recuperarse, indicando que el estado general se afectó menos que en las ratas no tratadas con C1Na. Esto explica que en animales adrenalectomizados tratados con C1Na sea posible obtener resultados de absorción de grasas que, como los de Barnes y colaboradores, de Bavetta y Deuel y de Frazer (2, 5), tienden a aproximarse a los de animales normales.

En los animales adrenalectomizados la administración de 3 cc. de aceite provocó diarreas más intensas y precoces que en los animales normales. No es probable que la diferencia sea debida a que exista en los primeros un defecto primitivo de absorción, como supusieron Verzár y Laszt (14), porque, al administrarse la mitad de la dosis, se provocaron diarreas igualmente intensas y precoces. Los animales adrenalectomizados, por su estado, por su mayor motilidad intestinal (25) y también por efectos de su inapetencia, son probablemente más susceptibles a la acción purgante del aceite de oliva. En las ratas normales bastó prolongar el ayuno más de 24 horas para que su susceptibilidad aumentase, de manera que las diarreas provocadas por sólo 1.5 cc. de aceite fueron tan precoces e intensas como en las ratas adrenalectomizadas. También las ratas normales a las que se administró solución

hipertónica de glucosa después de un ayuno más prolongado, presentaron diarreas que fueron más intensas y precoces según la duración del ayuno. Los defectos de absorción observados en todas estas circunstancias probablemente no son primitivos, sino secundarios al mal estado general y a los trastornos provocados en la motilidad intestinal.

Los investigadores que anteriormente estudiaron la absorción de glúcidos probablemente no llegaron a observar el desarrollo progresivo de los síntomas de shock y la muerte espontánea de sus animales adrenalectomizados, porque éstos eran sacrificados al terminar un experimento único, cuya duración no excedía de una hora. Tampoco podían hacer estas observaciones los que investigaron la absorción de grasas, porque, si bien en estos experimentos los animales son sacrificados unas horas más tarde, también los síntomas de afectación y los casos de muerte espontánea se presentan más tardíamente, como se desprende de lo observado por nosotros en animales adrenalectomizados, a los cuales se había administrado aceite de oliva.

Marrazzi (11) estudió la absorción intestinal de glucosa comparativamente en ratas adrenalectomizadas, en ratas normales en situación de hambre y en ratas operadas sin adrenalectomía (simulacro de adrenalectomía). Aunque a las primeras se las hubiese tratado con suplemento de ClNa en el agua de bebida, presentaban una disminución de absorción que era similar a la de las ratas hambrientas; también estaba disminuída la absorción en las ratas normales después de haber sufrido la operación simulada. Según Marrazzi, estas ratas, por la pérdida de apetito inherente al período post-operatorio, y las ratas adrenalectomizadas, por la anorexia de los animales adrenoprivos, se hallarían en una situación comparable a la de las ratas hambrientas. En consecuencia, Marrazzi opinó que la disminución de absorción de glucosa en los animales adrenalectomizados no debe atribuirse a que esté perturbado el mecanismo primario de absorción selectiva por falta de hormona cortical, sino más bien a efectos de la anorexia y reducción voluntaria de la ingesta propias de estos animales.

El valor estadístico de los resultados de Marrazzi ya ha sido criticado por Verzár y Sailer (17) como poco significativo. Nosotros creemos que la anorexia y el mal estado nutritivo correspondiente es sólo un factor que puede contribuir a que sea mayor la característica falta de resistencia y la predisposición al shock de las ratas adrenalectomizadas. En animales normales el ayuno por sí mismo ya puede considerarse como una causa de *stress* (12) En nuestros datos de la tabla III se ve cómo al suprimir el ayuno pre-

vio habitual de 24 horas disminuyó la mortalidad de las ratas adrenalectomizadas, mientras que ésta aumentó al prolongarlo hasta 48 horas.

La aplicación de la técnica de Cori a ratas normales sometidas a ayuno de dos a seis días provocó diarreas con afectación del estado general, cuya intensidad y precocidad guardaba relación con la duración del ayuno, pero en general no fueron tan intensas y duraderas como en las ratas adrenalectomizadas y todos los animales se recuperaron con bastante rapidez. Los resultados según los cuales la absorción intestinal está disminuída en ratas normales sometidas a ayuno prolongado no han sido muy bien interpretados. Nuestras observaciones sugieren que estos resultados pueden ser debidos también a efectos circunstanciales provocados por las técnicas de investigación, que los animales hambrientos soportan mejor que los adrenalectomizados, pero no tan bien como los normales.

Respecto a la eficacia de las hormonas corticales para restablecer la normalidad de absorción en los animales adrenalectomizados, pueden consultarse los resultados y la discusión de nuestros trabajos anteriores (19, 20).

Las curvas de supervivencia (fig. 1) indican que la mortalidad espontánea de nuestras ratas adrenalectomizadas, con y sin tratamiento de ClNa, no fué mayor que la registrada por otros investigadores. Por consiguiente, no cabe la posibilidad de que en nuestros animales hubiesen factores raciales o higiénicos capaces de influir en los resultados y datos obtenidos.

*Agradecemos a la señorita Mercedes Massana el interés y la competencia con que nos ayudó en la ejecución de los experimentos.*

### Resumen

Se han reunido observaciones y datos sobre el comportamiento y la mortalidad de las ratas adrenalectomizadas sometidas a experimentos por el método de absorciones sucesivas. Algún tiempo después de aplicar el anestésico y de practicar la laparatomía, aparecían cianosis progresiva y otros síntomas de colapso circulatorio periférico, muriendo espontáneamente todos los animales después de practicar un número variable de absorciones sucesivas, cuyos resultados fueron inferiores a los normales. La disminución de absorción es atribuída al estado de shock, provocado fácilmente en los animales adrenalectomizados por la anestesia y la operación previas. En contraste con este comportamiento de las ratas adrenalectomizadas, las normales no presentan síntomas de shock, aunque se prolonguen varias horas los experimentos de absorción.

Se han descrito los efectos de la administración de solución hipertónica de glucosa según el método de Cori en ratas adrenalectomizadas, con o sin tratamiento con ClNa, y en ratas normales con ayuno previo variable. La administración de glucosa según el método de Cori también resultaba nociva para los animales adrenalectomizados e incluso podía causarles la muerte, especialmente si no habían sido tratados con ClNa o si llevaban mucho tiempo desde la adrenalectomía.

En ratas adrenalectomizadas la administración de aceite de oliva por sonda gástrica, tal como ha sido aplicada para investigar la absorción intestinal de grasas, provocó diarreas más tardías que la solución hipertónica de glucosa, pero más intensas y con mayor afectación del estado general. De los animales tratados con ClNa, la mayoría pudieron sobrevivir y recuperarse, pero de los no tratados murieron casi todos.

En los animales normales los síntomas provocados fueron ligeros y pasajeros, pero cuando el ayuno previo se prolongó de dos a seis días, los efectos fueron más intensos y precoces. Se sugiere la posibilidad de que los resultados de absorción intestinal obtenidos en animales hambrientos no correspondan a un defecto primitivo de su capacidad de absorción, sino que sean también provocados secundariamente por las técnicas de investigación.

Se llega a la conclusión de que los resultados inferiores de absorción selectiva obtenidos en los animales adrenalectomizados son debidos a que las técnicas de administración empleadas causan directamente deshidratación y diarreas. Estas provocan muy fácilmente en dichos animales un estado de pre-shock o de shock capaz de conducir a su muerte espontánea y que repercute sobre la circulación y la actividad del intestino. En los animales adrenalectomizados tratados con ClNa, por encontrarse en mejores condiciones, no se llega a provocar el estado de shock o éste es más tardío y menos intenso, de manera que los resultados de absorción pueden aproximarse a los de animales normales.

Los que anteriormente investigaron la absorción intestinal en animales adrenalectomizados probablemente no observaron el desarrollo de los síntomas de shock y la muerte espontánea porque, siguiendo las técnicas de absorción, sacrificaban a sus animales antes de que dichos síntomas se hubiesen desarrollado plenamente.

Si los defectos de absorción intestinal obtenidos experimentalmente en los animales adrenalectomizados pueden haber sido provocados por las técnicas de investigación, no es lógico atribuirlos a la falta de una *supuesta* acción específica de las hormonas de la corteza suprarrenal. Tampoco pueden ser atribuidos a *supuestas* influencias directas de los trastornos del equilibrio salino ni a efectos *indeterminados* de la falta de apetito o estado de semiayuno de los animales adrenalectomizados, aunque estos factores pueden influir en la intensidad de los efectos provocados por las técnicas de investigación y aparentar así una acción directa sobre la absorción.

### Summary

Observations and dates have been collected on the behaviour and mortality of adrenalectomized rats, when they are submitted to experiments by the method of successive absorptions. Some time after applying the anaesthetic and practicing laparotomy, progressive cyanosis and other symptoms of circulatory failure developed, most of the animals dying spontaneously after a variable number of successive absorptions. The majority of rats that had not been treated with Natrium Chloride, died within three hours of being anaesthetized. Treatment with Natrium Chloride did not

prevent the same occurring in animals adrenalectomized more than 25 days before. Animals adrenalectomized less than this time before and treated with Sodium Chloride generally survived more than three hours. Contrasting with this behaviour of adrenalectomized rats, normal animals do not develop shock symptoms, in spite of absorption experiments being prolonged for several hours.

The results of successive absorptions in adrenalectomized rats were inferior to those of normal animals and were progressively decreasing. The diminution is attributed to the shock-like state easily provoked in adrenalectomized animals by anaesthetics and operation. According to previous experiments (19' 20) desoxicorticosterone or cortisone injected endovenously or subcutaneously during successive experiments, do not avoid the decrease of absorption in adrenalectomized rats and do not modify the constancy of absorption in normal animals. Injection of adrenal cortical hormones in adrenalectomized animals, some time before the absorption experiments, may correct their propensity to shock, the obtention of normal results being possible.

The effects of a hypertonic glucose solution administered as per Cori's method, have been investigated in adrenalectomized rats with or without previous treatment with Sodium Chloride and in normal rats subjected to a variable number of days' fasting. These administration experiments resulted injurious to the adrenalectomized animals, provoking diarrheas and even causing death, specially in those not treated with Sodium Chloride, and even in those so treated when adrenalectomy had been practiced many days before.

The effects of the administration of olive oil, such as applied in the investigation of fat absorption, have also been tested in adrenalectomized rats and in normal ones. Adrenalectomized rats showed diarrheas, which were tardier than those caused by hypertonic glucose solution, but more intense and affecting the general state more pronouncedly. If such animals had been previously treated with Sodium Chloride, most of them survived and recovered, whilst nearly all of those not so treated, died.

The conclusion is come to, that methods consisting of the above mentioned administrations, provoke diarrheas and dehydration in adrenalectomized rats, which readily develop a shock-like state. The latter, affecting blood circulation and activity of the intestine, account for the low absorption results generally obtained in such animals. In adrenalectomized rats treated with Sodium Chloride, which are in better metabolic conditions, the shock, if produced, is tardier or less intense and thereby the results of absorption may approach those obtained in normal animals.

The symptoms provoked in normal animals by hypertonic glucose solution or olive oil administration were very slight and transitory, but when previous fasting was longer than customary, the effects were more precocious and intense, though never mortal. The possibility is suggested that some low intestinal absorption results generally obtained in fasting animals, may not be due to a primary defect, but likewise provoked secondarily by investigation technics.

Those investigators who have studied intestinal absorption in adrenalectomized animals, probably did not observe the development of the shock symptoms and spontaneous deaths, because, following up the absorption technics, they sacrificed the animals before shock was fully developed.

If the low results of selective absorption obtained experimentally in adrenalectomized animals are provoked by investigation methods, they can not be attributed to the absence of a *supposed specific action* of the adrenal cortical hormones. Neither can they be ascribed to a *supposed direct influence* of disturbances in the saline balance, nor to *indetermined effects*

of inappetency or a semi-fasting condition of the adrenalectomized animals. Nevertheless these factors may modify the intensity of effects provoked by investigation technics, thus falsely showing a direct influence upon absorption.

### Bibliografía

1. ALTHAUSEN, T. L., ANDERSON, E. M. y STOCKHOLM, M. : *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **40**, 342, 1939.
2. BARNES, R. H., MILLER, E. S. y BURR, O. : *J. Biol. Chem.*, **140**, 241, 1941. BAVETTA, L. A. y DEUEL, H. J. (jr.) : *Am. J. Physiol.*, **136**, 172, 1942.
3. CORI, C. F. : *J. Biol. Chem.*, **66**, 691, 1925. CORI, C. F. y CORI, G. T. : *Ibid.*, **74**, 473, 1927.
4. CLARK, W. G. y MACKAY, E. M. : *Am. J. Physiol.*, **137**, 104, 1942.
5. FRAZER, A. C. : *Physiol. Rev.*, **26**, 103, 1946.
6. ISSEKUTZ, B. v., LASZT, L. y VERZÁR, F. : *Pflügers Arch.*, **240**, 612, 1938.
7. JEKER, L. y VERZÁR, F. : *Pflügers Arch.*, **237**, 14, 1936.
8. JUDOWITS, N. y VERZÁR, F. : *Biochem. Z.*, **292**, 182, 1937
9. LASZT, L. y VERZÁR, F. : *Biochem. Z.*, **292**, 159, 1937.
10. LASZT, L. y VERZÁR, F. : *Biochem. Z.*, **288**, 351, 1936.
11. MARRAZZI, R. : *Am. J. Physiol.*, **131**, 36, 1940.
12. SAYERS, G. : *Physiol. Rev.*, **30**, 241, 1950.
13. SOLS, A. y PONZ, F. : *R. esp. Fisiol.*, **3**, 207, 1947.
14. VERZÁR, F. y LASZT, L. : *Biochem. Z.*, **276**, 11, 1935.
15. VERZÁR, F. y LASZT, L. : *Biochem. Z.*, **278**, 396, 1935.
16. VERZÁR, F. y McDOUGALL, E. J. : *Absorption from the Intestine*, Longmans, Green & Co. Ltd., London, 1936.
17. VERZÁR, F. y SAILER, E. : *Helv. Physiol. Acta*, **10**, 247, 1952.
18. VERZÁR, F. : *Die Funktion der Nebennierenrinde*, Schwabe & Co., Basel, 1939.
19. VIDAL-SIVILLA, S. : *R. esp. Fisiol.*, **5**, 287, 1949.
20. VIDAL-SIVILLA, S. : *R. esp. Fisiol.*, **10**, 189, 1954.
21. VIDAL-SIVILLA, S., SOLS, A. y PONZ, F. : *R. esp. Fisiol.*, **6**, 195, 1950.
22. VIDAL-SIVILLA, S. : Trabajo pendiente de publicación.
23. VIDAL-SIVILLA, S. : *R. esp. Fisiol.*, **6**, 143, 1950.
24. WILBRANDT, W. y LENGYEL, L. : *Biochem. Z.*, **267**, 204, 1933.
25. WYMAN, L. C. : *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **84**, 303, 1953.
26. Véase texto y más citas bibliográficas relacionadas en (20).

