

## La participación simpática en la regulación de la corteza suprarrenal

*O. Fernández Matías*

### RESUMEN

La aplicación de un stress neurógeno, consistente en la fijación de la rata por sus cuatro extremidades y pinchazos por el dorso durante cinco minutos, provoca una disociación entre la respuesta vasomotora y la secretora de la corteza suprarrenal. La primera rebasa los límites fisiológicos, ya que no sólo aparece vasodilatación y edema, sino también focos hemorrágicos, en tanto que la segunda no es intensa.

La hipofisectomía no provoca ningún cambio en la respuesta vascular, lo cual demuestra que ésta no depende del sistema hipotálamo-adrenocorticotropo.

La sección espinal a nivel T<sub>4</sub>-T<sub>5</sub> suprime por completo la reacción vascular. Este resultado hace suponer que la reacción vascular depende de una vía neurovegetativa, cuyo origen son los centros nerviosos supraespinales y cuyo efector es el simpático.

La respuesta secretora de la suprarrenal depende, tanto del sistema hipotálamo-adrenocorticotropo, como de la vía neurovegetativa simpática.

La regulación por vía humoral de la suprarrenal se puso de manifiesto al comprobar Smith<sup>32</sup> y Houssay<sup>20</sup> su dependencia de la adenohipófisis, y al descubrir Collip y col.<sup>4</sup> que el ACTH era el mediador entre la adenohipófisis y la corteza suprarrenal. Desde esa época hasta la actualidad, se han descubierto otros dos eslabones más como reguladores de la actividad corticosuprarrenal: 1) De Groot y Harris<sup>13</sup> demostraron la depen-

dencia hipotalámica de la hipófisis y, enseguida, numerosos trabajos (como monografía de conjunto puede consultarse el libro de Szentagothai y col.<sup>34</sup>) investigaron las áreas hipotalámicas adrenocorticotropas; 2) en la actualidad, se admite el eslabón telencefálico y más concretamente el sistema límbico (la monografía de Schadé<sup>30</sup>, ofrece una excelente revisión).

Una serie de hechos hacen suponer, no

obstante, que además de la regulación humoral ejercida por el sistema que podríamos llamar rinencéfalo-hipotálamo-adrenocorticotropo, hay una regulación vegetativa, independiente de la anterior. Entre estos hechos podemos mencionar: 1) la decorticación cerebral produce cambios evidentes en la corteza suprarrenal<sup>27, 28</sup>; 2) la hemidecorticación provoca una respuesta desigual en la suprarrenal homo y heterolateral al aplicar un stress neurógeno; 3) la esplanicotomía da lugar a cambios en la distribución de los lipoides sudanófilos y birrefringentes en la suprarrenal<sup>33</sup>.

En el trabajo presente nos hemos propuesto diferenciar la respuesta corticosuprarrenal debida al control humoral —en definitiva el ACTH— y la respuesta debida al control vegetativo y, concretamente, a la que se verifica a través del simpático. Con este fin hemos realizado las experiencias que describimos a continuación.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Como animal de experimentación hemos utilizado ratas Wistar de unos 200 g. de peso, sometidas a las mismas condi-

ciones ambientales y de alimentación. Todas ellas eran machos y de la misma edad. Las experiencias han estado orientadas a demostrar los siguientes puntos:

A) Los cambios que experimenta la corteza suprarrenal cuando el animal ha sido sometido a un stress neurógeno. Como término de comparación nos hemos servido de un grupo de ratas control.

B) Qué cambios experimenta la corteza suprarrenal cuando el animal es sometido a un stress neurógeno, si previamente se extirpó la hipófisis.

C) Qué cambios sufre la corteza suprarrenal sometida a un stress neurógeno al suprimir la influencia de los centros nerviosos supraespinales sobre los centros vegetativos espinales. Esto lo hemos conseguido mediante la sección espinal a nivel de los mielómeros T<sub>4</sub>-T<sub>5</sub>.

Como término de comparación en las experiencias B y C nos han servido animales que habían sufrido la misma operación (hipofisectomía o sección espinal), pero que no fueron sometidos a la acción del stress neurógeno.

En el siguiente cuadro sinóptico se pueden ver las experiencias realizadas y los animales utilizados en cada una de ellas.

	N.º de Animales	Operación	Supervivencia
Control	3		
Exper. 1	5	Stress	
Exper. 2	5	Hipofisectomía	2 días
Exper. 3	10	Hipofisectomía + stress	2 días
Exper. 4	3	Sección espinal	7 días
Exper. 5	5	Sección espinal + stress	7 días

El *stress neurógeno* que hemos aplicado ha consistido en fijación del animal por sus cuatro extremidades sobre la mesa de operaciones, y pinchazos en el dorso durante 5 minutos. En los animales con sección espinal, hemos aplicado los pinchazos cranealmente respecto de la

sección.

Los animales se sacrificaron a las dos horas de aplicado el stress, pues en trabajos anteriores<sup>11</sup> se pudo comprobar que es el tiempo óptimo para que la reacción suprarrenal aparezca en toda su plenitud.

La *hipofisectomía* la hemos practicado, bajo anestesia con éter, por vía transtemporal, según el procedimiento de Tanaka<sup>35</sup>, con algunas modificaciones (fig. 1).

La *sección espinal* la hemos efectuado entre los mielómeros T<sub>4</sub>-T<sub>5</sub>, es decir, por encima de la salida de los nervios esplánicos. Los animales fueron sacrificados por decapitación, sin previa anestesia, para eliminar cualquier influencia extraexperimental que pudiera actuar sobre las suprarrenales.

En la *necropsia*, hemos recogido las suprarrenales que fueron fijadas en formol al 1/10. Una vez fijadas, se dividieron por la mitad y una de las mitades se destinó a la inclusión en parafina, y la otra para cortes a congelación. Los cortes a congelación se montaron con ayuda de glicerina, unos sin teñir, para estudiar los lípidos birrefringentes mediante el microscopio de polarización, otros, teñidos

por el rojo escarlata, para demostrar los lípidos sudanófilos.

Las mitades incluidas en parafina se seccionaron a 5 micras, y se tiñeron por la hematoxilina-eosina. Estas preparaciones sirvieron para juzgar el estado normal o de transformación progresiva o regresiva de la corteza suprarrenal, y para el estudio cariométrico.

En el *estudio cariométrico* se midieron 200 núcleos por animal, 100 pertenecientes a la zona fasciculada externa (FE), y otros 100 a la fasciculada interna (FI). La medición se efectuó mediante un ocular con tornillo micrométrico Zeiss, a 1600 aumentos. Una vez obtenidos los volúmenes nucleares se halló la media de cada suprarrenal que después sirvió para el análisis de la varianza, el cual ha permitido comprobar si las diferencias entre los grupos eran estadísticamente significativas o no. Con todos los va-

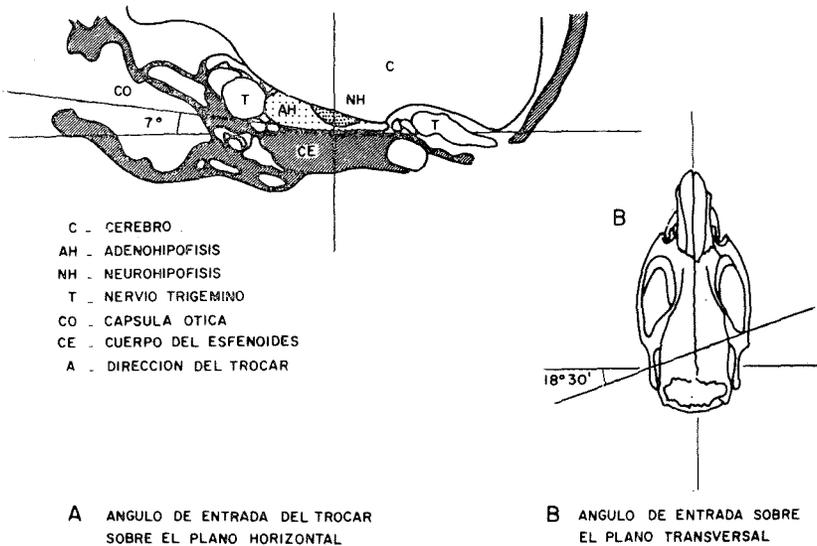


Fig. 1. A. Representación sobre un corte transversal oblicuo que corresponde al plano de penetración del trocar, de la dirección que sigue el trocar en relación con el plano horizontal.

B. Representación esquemática sobre el cráneo de rata de la dirección del trocar en relación con el plano transversal.

lores se ha realizado una distribución de frecuencias, agrupando el porcentaje de presentación de volúmenes según sus logaritmos.

En la necropsia de las ratas hipofisetomizadas se recogió también el encéfalo, y mediante una lupa se verificó si se había extirpado totalmente la hipófisis. Algunos encéfalos se fijaron en formol, se cortaron sagitalmente y, después de ser teñidos por la hematoxilina-eosina, se observaron al microscopio para tener una mayor certeza de que no había quedado ningún resto de hipófisis.

En la necropsia de los animales con sección medular se recogió el trozo de mé-

dula donde se practicó la sección con el fin de comprobar si había quedado algún fascículo medular por seccionar.

RESULTADOS

*Grupo control.* En las tres ratas que constituyen el grupo control no se observó nada anormal en las suprarrenales. La zona de distribución de los lipoides sudanófilos y birrefringentes se correspondía, casi por completo, con la zona fasciculada externa. En la zona glomerulosa el depósito era variable de unos animales a otros. Entre la glomerulosa y la fasciculada externa se observaba una

T A B L A I

GRUPO CONTROL: ANIMALES NORMALES NO SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR

VOLUMEN NUCLEAR (micros cúbicos)	Log. VOLUMEN NUCLEAR	C. FASCICULADA EXTERNA		C. FASCICULADA INTERNA	
		%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA
41	1,6	—	—	1,3	11,0
45		—	—	9,7	
48		—	—	10,3	
52	1,7	—	—	14,0	34,6
55		—	—	10,3	
60	1,8	0,5	3,5	10,3	29,6
63		0,5			
68		2,5			
72		2,0			
77	1,9	9,0	35,0	7,3	21,5
82		12,5			
87		12,5			
92	2,0	11,5	42,5	2,0	3,3
98		12,0			
104		10,0			
110		9,0			
116	2,1	9,5	17,0	—	—
123		3,0			
129		2,0			
136		2,5			
142	2,2	1,5	2,0	—	—
151		0,5			

GRUPO CONTROL : ANIMALES NORMALES NO SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR: DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS (log. del vol. nuclear)

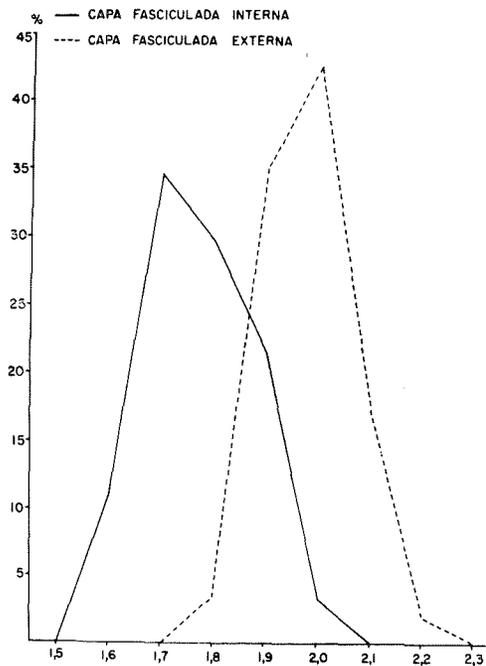


Fig. 2

banda sudanófoba, ya descrita por Bonnamour<sup>2</sup>. Por lo que respecta al volumen nuclear, véase la tabla I y la figura 2. En cuanto al número de células por campo, los resultados han sido, como era de esperar, inversamente proporcionales a los volúmenes nucleares, ya que cuanto mayor es el volumen celular menor es el número de células por campo. Los valores, como puede observarse en la figura 3, han sido 44 en la FE y 77'1 en la FI.

En cuanto a la vascularización de la glándula no hemos observado nada que llamara la atención.

*Experiencia 1.* La corteza suprarrenal de las ratas sometidas al stress neurógeno anteriormente descrito, han presentado notables cambios con respecto a las del grupo control. Los más llamativos son los cambios vasculares. En todos los ca-

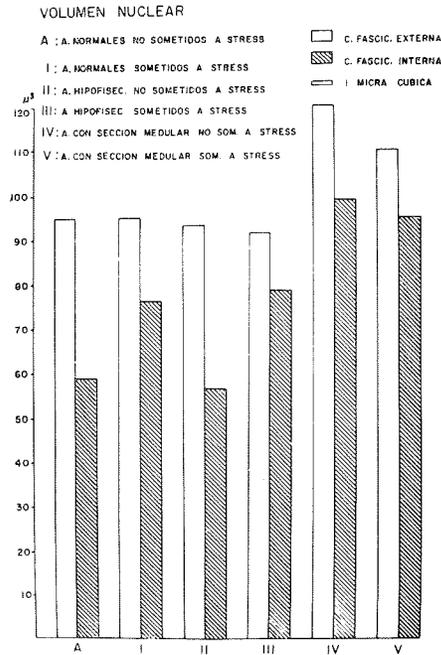


Fig. 3

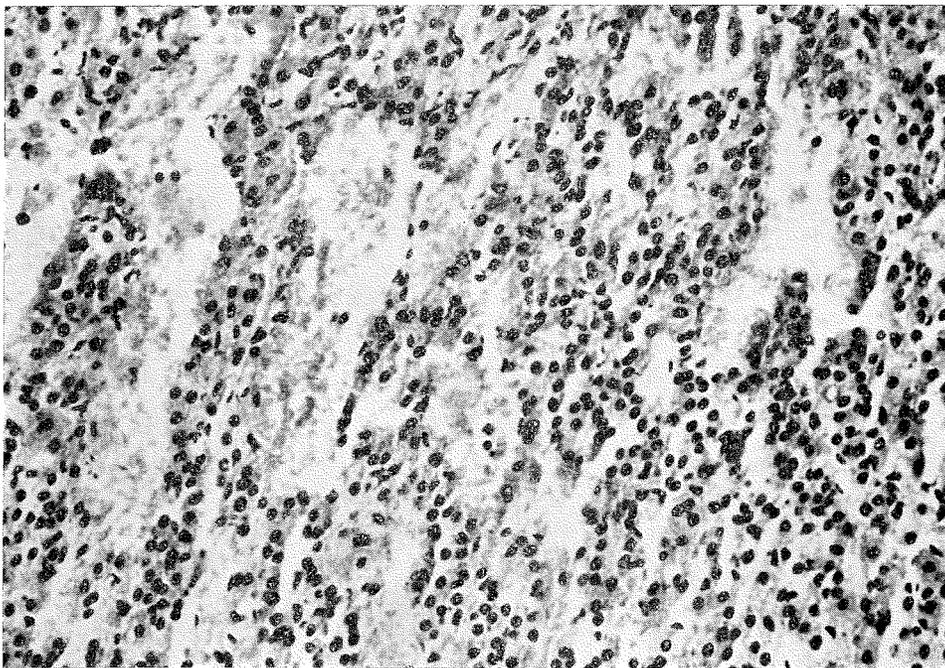


Fig. 4. Corteza suprarrenal de una rata de la experiencia I. Obsérvese una zona de la hemorragia difusa.

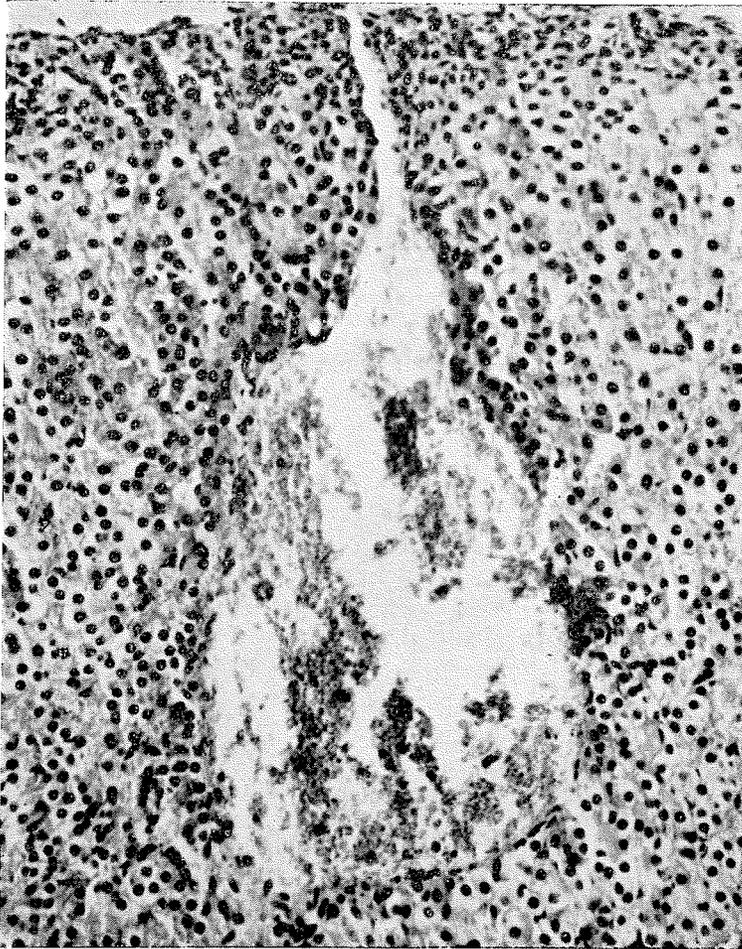


Fig. 5. Corteza suprarrenal de una rata de la experiencia I, con foco hemorrágico amplio en la fasciculada.

En esta experiencia había focos hemorrágicos de extensión y número variable. Había, además, edema y vasodilatación, principalmente en la zona reticular (ZR) y en la FI, si bien la vasodilatación también solía afectar la FE (figs. 4 y 5).

El parénquima córtico-suprarrenal presenta, a su vez, cambios muy patentes. El citoplasma de las células de la FE

pierde su aspecto algodonoso por lo que se vuelven similares a las de la FI, y sólo queda una estrecha franja debajo de la ZG donde las células conservan su aspecto esponjiocitario, característico de la FE.

Los cambios que experimentan los lípidos sudanófilos y birrefringentes corresponden a un estado de transformación

progresiva de la FE, es decir, desaparecen casi en su totalidad. El estudio cariométrico, como puede verse en la tabla II y en la figura 6, muestra que no ha variado el volumen de las células de la FE, en tanto que en la FI ha aumentado un 16,7 %, lo que estadísticamente es significativo.

*Experiencia 2.* Animales hipofisectomizados no sometidos a stress. Estas ratas, sacrificadas dos días después de la hipofisectomía, no presentaron ninguna modificación, siendo sus suprarrenales seme-

jantes a las de los animales del grupo control como puede verse en la tabla III y en la figura 7.

*Experiencia 3.* Animales hipofisectomizados sometidos al stress neurógeno. El comportamiento de estos animales ante el stress ha sido muy semejante al de los animales de la experiencia 1, es decir, al de los animales normales sometidos al mismo stress. Las alteraciones vasculares han sido idénticas: focos hemorrágicos a nivel de toda la corteza, edema y vasodilatación localizados, principal-

TABLA II

EXPERIENCIA I : ANIMALES NORMALES SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR

VOLUMEN NUCLEAR (micras cúbicas)	Log. VOL. NUCLEAR	C. FASCICULADA EXTERNA		C. FASCICULADA INTERNA		
		%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	
41	1,6	—	—	—	—	
45		—	—	—	—	
48		—	—	0,6	—	
52	1,7	—	0,2	1,0	5,4	
55		0,2	—	3,8		—
60	1,8	—	—	6,2	29,8	
63		2,0	4,6	12,0		—
68		2,6		11,6		—
72	1,9	4,6	35,8	13,4	48,4	
77		7,6		10,8		—
82		7,0		12,4		—
87		16,6		11,8		—
92	2,0	11,8	45,4	8,2	15,4	
98		13,2		3,0		—
104		10,6		3,2		—
110	2,1	9,8	13,2	1,0	1,0	
116		6,4		0,6		—
123		4,8		0,2		—
129		0,8		—		—
136	2,2	1,2	0,8	0,2	—	
142		0,8		—		—
151		—		—		—

EXPERIENCIA I : ANIMALES NORMALES SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR : DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS (log. del vol. nuclear)

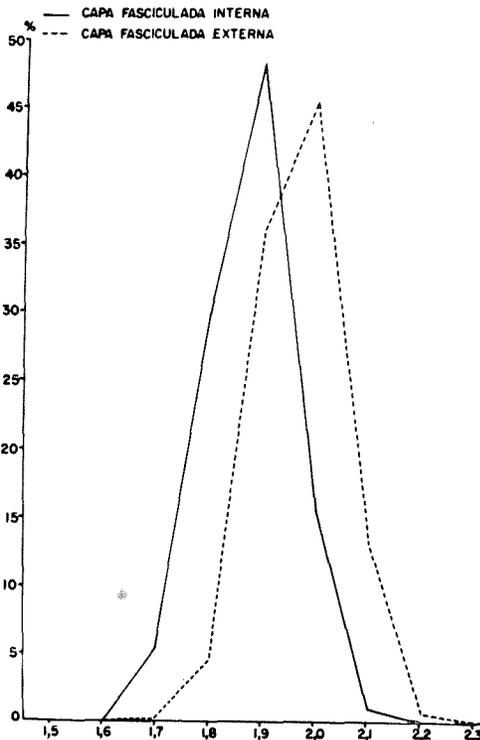


Fig. 6

TABLA III

EXPERIENCIA II : ANIMALES HIPOFISECTOMIZADOS  
NO SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR

VOLUMEN NUCLEAR micras cúbicas	Log. VOLUMEN NUCLEAR	C. FASCICULADA EXTERNA		C. FASCICULADA INTERNA	
		%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA
41	1,6	—	—	4,6	13,8
45		—	—	9,2	
48	1,7	0,2	1,6	10,2	37,2
52		0,4		11,6	
55		1,0		15,4	
60	1,8	1,8	6,4	10,0	27,4
63		2,6		10,2	
68		2,0		7,2	
72		3,2		6,8	
77	1,9	8,2	35,8	3,6	16,6
82		12,0		4,2	
87		12,4		2,0	
92	2,0	10,6	43,6	2,0	3,8
98		14,4		0,4	
104		10,2		1,4	
110		8,4		—	
116	2,1	6,4	11,4	1,0	1,2
123		1,2		—	
129		3,2		0,2	
136		0,6		—	
142	2,2	0,8	1,2	—	—
151		0,4		—	

EXPERIENCIA II : ANIMALES HIPOFISECTOMIZADOS  
NO SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR: DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS  
(log. del vol. nuclear)

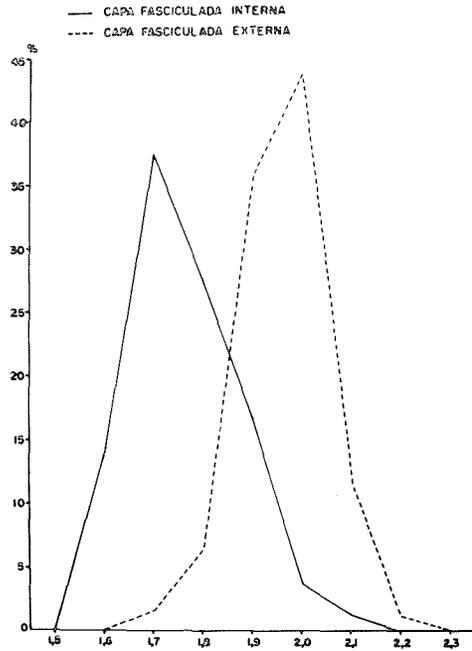


Fig. 7

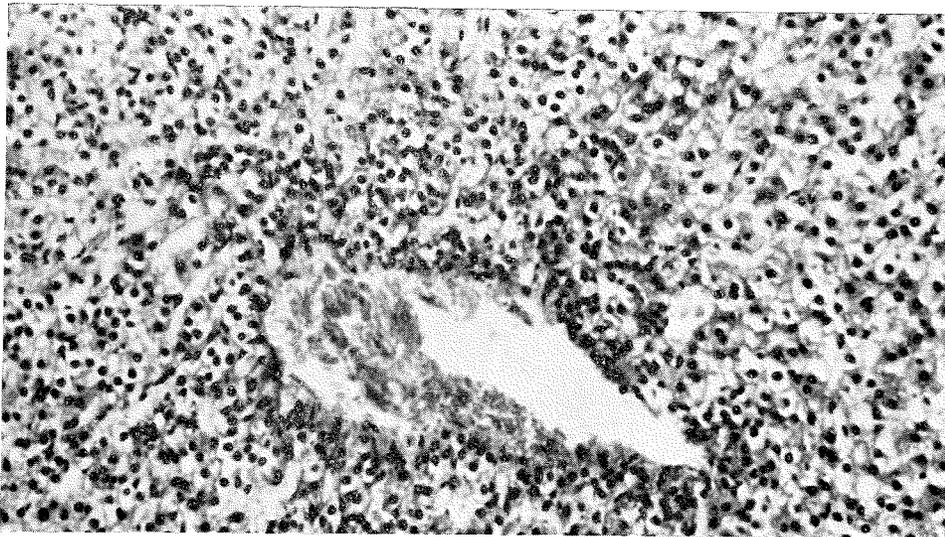


Fig. 8. Corteza suprarrenal de una rata de la experiencia III. Se puede observar un foco hemorrágico bien delimitado en la fasciculada.

mente, en la zona profunda de la corteza suprarrenal (fig. 8). Las variaciones cariométricas también han sido paralelas a las que experimentaron los animales normales sometidos al stress, como puede observarse en la tabla IV y en la figura 9.

*Experiencia 4.* Animales con sección medular a nivel T<sub>4</sub>-T<sub>5</sub>. Los cambios que experimentó la corteza suprarrenal de estas ratas son los característicos de una transformación progresiva de la glándula, es decir, corresponden a una hiperfunción córtico suprarrenal. Ya a simple vista, el volumen de la suprarrenal era mayor que el de las ratas control. El estudio histo-

lógico evidenció una corteza más amplia, en la que casi toda la extensión correspondía a la FE. El estudio histoquímico reveló un depósito de lipoides sudanófilos y birrefringentes bastante denso que ocupaba el espesor correspondiente a la FE. El volumen nuclear mostró un aumento estadísticamente significativo, como puede verse tanto en la tabla V como en la figura 10.

*Experiencia 5.* Ratas con sección espinal a nivel T<sub>4</sub>-T<sub>5</sub>, sometidas a stress neurógeno. Lo más significativo de los resultados de esta experiencia es que no se ha producido ninguna reacción vascular

TABLA IV

EXPERIENCIA III: ANIMALES HIPOFISECTOMIZADOS SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR

VOLUMEN NUCLEAR (micras cúbicas)	Log. VOLUMEN NUCLEAR	C. FASCICULADA EXTERNA		C. FASCICULADA INTERNA	
		%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA
41	1,6	—	—	—	0,3
45		—	—	0,3	—
48	1,7	1,6	3,6	0,1	4,8
52		0,4		2,0	
55		1,6		2,7	
60	1,8	3,8	16,8	5,6	25,3
63		2,6		9,4	
68		10,4		10,3	
72		4,8		13,5	
77	1,9	7,8	27,8	10,6	48,2
82		8,6		10,6	
87		6,6		13,5	
92	2,0	16,2	34,0	9,0	18,3
96		4,6		3,3	
104		7,4		3,4	
110		5,8		2,6	
116	2,1	3,0	13,2	2,1	2,9
123		6,6		0,3	
129		1,4		0,3	
136		2,2		0,2	
142		0,8		—	
151	2,2	3,8	4,6	0,2	0,2

EXPERIENCIA III: ANIMALES HIPOFISECTOMIZADOS SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR: DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS (log. del vol nuclear)

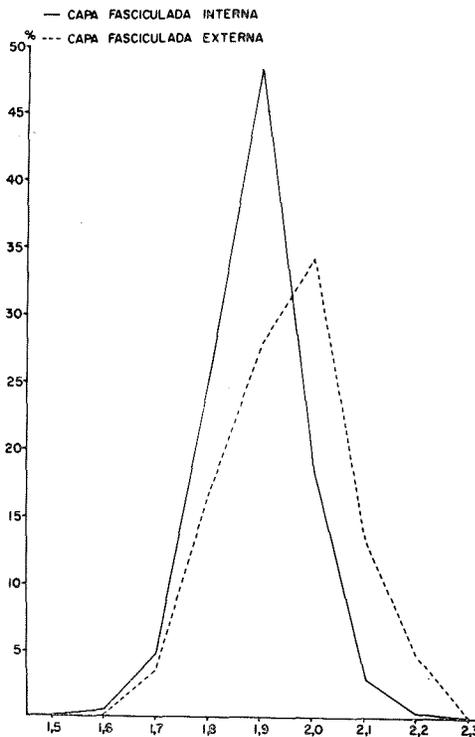


Fig. 9

TABLA V

EXPERIENCIA IV: ANIMALES CON SECCION MEDULAR NO SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR

VOLUMEN NUCLEAR (micras cúbicas)	Log. VOL. NUCLEAR	C. FASCICULADA EXTERNA		C. FASCICULADA INTERNA	
		%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA
48	1,7	—	—	—	—
52		—			
55		—			
60	1,8	—	—	0,6	0,6
63		—			
68		—			
72	1,9	—	2,6	6,2	45,0
77		—		7,6	
82		0,3		18,2	
87		2,3		13,0	
92	2,0	5,1	34,3	11,6	31,5
98		10,9		9,3	
104		8,3		5,0	
110		10,0		5,6	
116	2,1	12,3	47,2	4,3	15,0
123		11,6		4,3	
129		11,3		3,1	
136		12,0		3,3	
142	2,2	4,7	15,9	2,6	7,9
151		6,3		3,0	
161		2,6		2,3	
176		2,3		—	

EXPERIENCIA IV: ANIMALES CON SECCION MEDULAR NO SOMETIDOS A STRESS

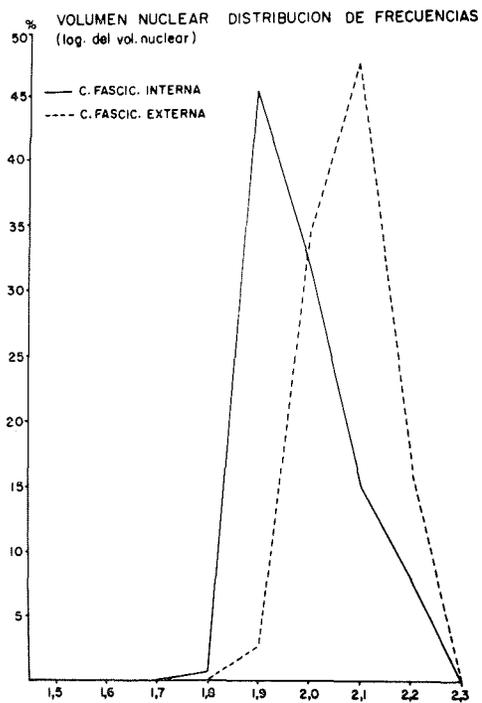


Fig. 10

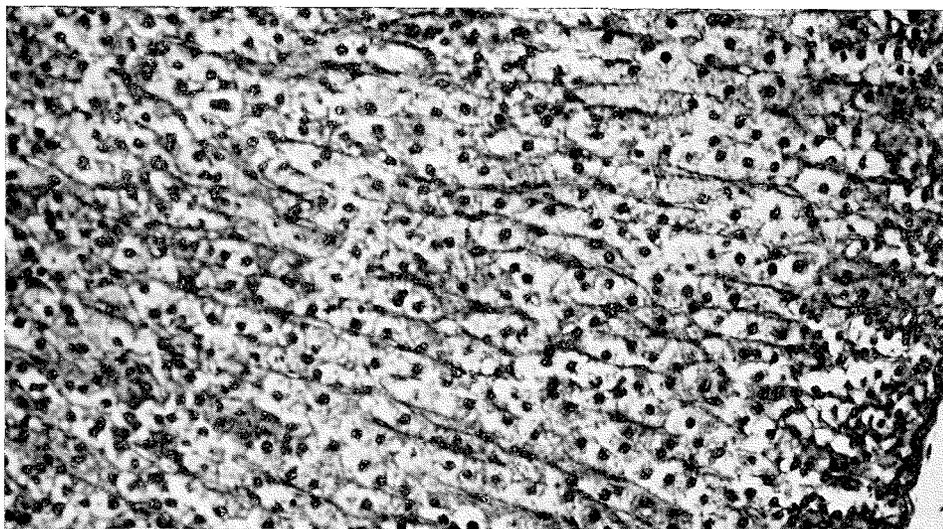


Fig. 11. Corteza suprarrenal de una rata de la experiencia V. A pesar de haber estado sometido el animal al stress neurógeno no aparece ninguna alteración vascular.

TABLA VI

EXPERIENCIA V: ANIMALES CON SECCION MEDULAR SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR

VOLUMEN NUCLEAR (micras cúbicas)	Log. VOL. NUCLEAR	C FASCICULADA EXTERNA		C FASCICULADA INTERNA	
		%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA
41	1,6	—	—	—	—
45		—	—	—	—
48		—	—	—	—
52	1,7	—	—	—	—
55		—	—	—	—
60	1,8	—	1,0	—	3,5
63		—		—	
68		1,0	—	3,5	—
72		1,3	—	7,8	—
77	1,9	2,7	11,2	6,0	40,4
82		1,3		11,3	
87		5,9		15,3	
92	2,0	5,3	38,6	7,9	38,5
96		8,7		12,7	
104		11,3		10,6	
110		13,3		7,3	
116	2,1	13,3	43,6	7,3	17,0
123		16,0		3,9	
129		6,5		4,5	
136		0,0		1,3	
142	2,2	3,3	5,4	0,6	0,6
151		2,1		—	

EXPERIENCIA V: ANIMALES CON SECCION MEDULAR SOMETIDOS A STRESS

VOLUMEN NUCLEAR: DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS (log. del vol. nuclear)

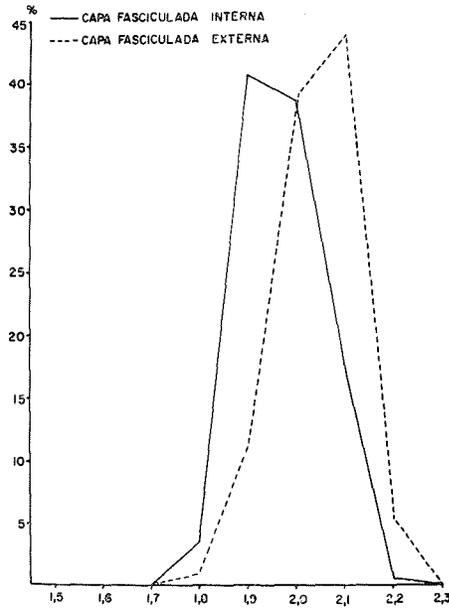


Fig. 12

(fig. 11), en evidente contraste con lo que sucede en los animales normales sometidos al mismo stress. En cuanto a la reacción del parénquima, las diferencias con las ratas de la experiencia 5 —no sometidas a stress— han sido escasas. El depósito de lipoides birrefringentes es menos denso, y en menor grado el de los lipoides sudanófilos. En cuanto al volumen nuclear y celular, no ha habido cambios estadísticamente significativos en relación con la experiencia anterior. Véase tabla VI y figura 12.

DISCUSIÓN

1. Animal de experimentación. En las experiencias cuyos resultados acabamos

de exponer, hemos empleado la rata por la gran sensibilidad que tiene la corteza suprarrenal de este roedor para responder a un stress neurógeno, hecho puesto ya de manifiesto por Harrison y Hoey en 1960<sup>16</sup>. Todos los animales que hemos utilizado han sido de la misma raza, sexo, edad y peso y han estado sometidos a la misma alimentación y condiciones ambientales, ya que cualquier variación en estos factores puede ser causa de un estado funcional corticosuprarrenal distinto.

2. Métodos para juzgar el estado funcional de la corteza suprarrenal. Los métodos que hemos empleado han sido morfológicos y no bioquímicos. Tal elección ha venido dada, por una parte, porque estos métodos morfológicos son los que

se utilizan de modo habitual en el Departamento donde hemos realizado nuestra tesis, y en ellos se tiene una gran experiencia; por otra, porque tales métodos, aún sin ayuda de los bioquímicos, pueden permitirnos enjuiciar no sólo de manera cualitativa, sino también cuantitativa, el estado funcional de la suprarrenal. Además, los posibles errores a que puede conducir el empleo de un sólo método morfológico quedan totalmente subsanados al emplear la batería de métodos morfológicos que hemos utilizado: métodos histológicos, histoquímicos y cariométricos.

**2.1.** El estudio histológico, que nos ha permitido juzgar el estado de los campos de transformación de la corteza suprarrenal, lo hemos realizado basados en los trabajos de Tonutti<sup>36, 37, 38, 39, 40, 41</sup>. Este autor, en cuidadosos trabajos, ha podido poner de manifiesto la relación entre la situación de los campos de transformación, externo e interno, y el estado funcional de la suprarrenal.

**2.2.** El estado de los lipoides sudanófilos y birrefringentes también pone de manifiesto el estado funcional de la corteza suprarrenal y su reacción ante cualquier stress. Draganesco y Tulesco<sup>5</sup> observaron la relación entre la distribución de los lipoides birrefringentes y diferentes estados patológicos. Nouff y col.<sup>22</sup> estudiaron los cambios de los lipoides subsiguientes a un intenso esfuerzo muscular en la rata. Trabajos posteriores han demostrado el estrecho paralelismo entre la secreción de corticosteroides que sigue a la administración de ACTH y la depleción de lipoides birrefringentes y sudanófilos en la corteza suprarrenal<sup>29, 43</sup>. Algo parecido observaron Ludewig y Chanutin<sup>25</sup> al someter al animal a un stress. Por el contrario, la hipofisectomía va seguida de un considerable depósito de lipoides en el cortex suprarrenal<sup>1, 31</sup>.

**2.3.** El estudio del volumen nuclear permite adquirir un conocimiento del estado funcional del cortex de las suprarrenales, no sólo cualitativo, sino cuantitativo. Las relaciones entre las oscilaciones del volumen del núcleo de una célula y los cambios funcionales de la misma, es muy estrecha. Todo aumento de la actividad de una célula va seguido de un incremento en el volumen nuclear<sup>3, 19, 23, 15</sup>. Tonutti y col.<sup>42</sup> han estudiado las variaciones del volumen nuclear de la corteza de suprarrenales sometidas a distintas situaciones funcionales, pudiendo observar una perfecta correspondencia entre el grado funcional de la glándula y su volumen nuclear.

**2.4.** Con el recuento de células por campo hemos pretendido ver las variaciones del volumen citoplasmático en las diferentes experiencias efectuadas. Hertwig<sup>18</sup>, ya en 1903, formuló la ley de la relación núcleo-plasma, relación que fue estudiada más profundamente por Heindenhein<sup>17</sup>, que dio a conocer la "ley de la proporción constante".

En nuestras experiencias, también hemos podido observar una perfecta correspondencia entre el volumen nuclear y el volumen citoplasmático. Este último no lo hemos medido directamente, dado que la morfología poco regular de las células no lo permite, sino de una manera indirecta, determinando el número de células por campo microscópico. De esta forma, se puede hacer un estudio comparativo entre las suprarrenales de los distintos animales, ya que el número de células es inversamente proporcional al volumen de las mismas.

**2.5.** La significación estadística de los resultados obtenidos en el estudio cariométrico se ha verificado mediante el análisis de la varianza. Al estudiar la variabilidad de los grupos entre sí —variabilidad intergrupo— con la variabilidad de los animales dentro del mismo grupo —variabilidad intragrupo— hemos podi-

do conocer si las diferencias obtenidas entre dichos resultados eran o no significativas y no debidas al azar. Se ha procurado que en la comparación de los distintos grupos fuera un sólo factor el que se modificara cada vez, de tal forma que se pudiera concluir que las diferencias observadas eran debidas a la variación de un sólo factor.

**2.6. Stress neurotrópico.** Fortier<sup>6,7</sup> distinguió dos tipos de stress: el humoral y el neurógeno. El primero produce alteraciones principalmente humorales, en tanto que el segundo produce alteraciones nerviosas. En el primer grupo se pueden incluir los stressores de tipo tóxico o infeccioso; en el segundo los que producen una irritación nerviosa, como el dolor, una huida frustrada, etc. Dado que nosotros pretendíamos ver la participación del sistema nervioso central en las respuestas suprarrenales, hemos empleado un stress neurógeno que provocaba en el animal intentos frustrados de huida y una gran irritación.

### **3. Discusión de los efectos producidos por el stress neurógeno en la corteza suprarrenal.**

**3.1. Reacción vascular.** Como hemos consignado en los resultados, entre los cambios que experimenta la corteza suprarrenal al someter las ratas a un stress neurógeno, el que llama más poderosamente la atención es la reacción vascular. Tal reacción vascular, ya descrita por Gonzalo en 1964<sup>10</sup>, no queda limitada a la vasodilatación y edema, sino que llega a producir abundantes focos hemorrágicos, y parece depender exclusivamente de una vía neurovegetativa, independiente del sistema hipotálamo-adrenocorticotropo. En efecto, en los casos en los que hemos eliminado la acción de este sistema mediante la hipofisectomía, la reacción vascular en el cortex suprarrenal, cuando las ratas fueron sometidas al stress neurógeno, fue tan intensa como en los animales normales. Tal vía neurovegetativa no parece tener su origen en la médula espinal ya que, al seccionar

ésta por encima de la salida de los nervios espláncnicos, la suprarrenal, aunque conserva normal su inervación y su dependencia de los centros vegetativos espinales, sin embargo, no presenta ninguna reacción vascular cuando se aplica el stress neurógeno. Por otra parte, parece evidente que la acción de estos centros se desarrolla a través del simpático, ya que el vago —de quien depende la inervación parasimpática de la suprarrenal— queda intacto en la experiencia de la sección de la médula espinal, sin embargo, no ha aparecido ninguna reacción vascular en la corteza.

**3.2. Reacción del parénquima cortico-suprarrenal.** La reacción del parénquima corticosuprarrenal provocada por el stress neurógeno parece depender, según se deduce de nuestros resultados, tanto del sistema hipotálamo-adrenocorticotropo como de la acción directa del sistema vegetativo. La acción vegetativa directa queda de manifiesto en la experiencia 3, en las ratas hipofisectomizadas sometidas al stress neurógeno. Aunque en ellas se ha suprimido la influencia del sistema hipotálamo-adrenocorticotropo, hay una reacción de transformación progresiva y un aumento del volumen nuclear de la FI. También los resultados obtenidos en la experiencia 5 vienen en apoyo de lo que acabamos de decir. En este último caso, al faltar la influencia vegetativa de los centros nerviosos supraespinales, la respuesta secretora de la corteza suprarrenal ha sido menor que en condiciones normales.

La acción del sistema hipotálamo-adrenocorticotropo en la reacción del parénquima es evidente ya que cuando falta la hipófisis, como en la experiencia 3, la deplección de lipoides y, por tanto, la secreción de corticosteroides, ha sido menos intensa que en condiciones normales. Por otra parte, en la experiencia 5, a pesar de estar interrumpida por la sección de la médula espinal la acción neurovegetativa de los centros nerviosos su-

praespinales, hay deplección de lipoides sudanófilos y birrefringentes, si bien es menos intensa que en los animales normales.

Por lo que respecta a la significación de la transformación progresiva que hemos encontrado en las ratas de las experiencias 4 y 5, es decir, siempre que ha habido una transección espinal, con los datos de nuestras experiencias no hemos podido llegar a una conclusión. Tres pueden ser las causas del estado hiperfuncional que la glándula muestra en tales condiciones: a) el stress operatorio, b) una infección especial de las vías urinarias, y c) la supresión de una acción inhibidora del SNC sobre la corteza suprarrenal.

La influencia del stress operatorio creemos que debe ser escasa dado que han transcurrido, en la mayor parte de los animales, 7 días después de la operación. La infección de la herida operatoria ha sido descartada en todos los casos. Por lo que respecta a una posible infección urinaria, dada la retención vesical, no podemos descartarla con toda seguridad, pues no hemos hecho ningún estudio histológico de la vejiga, pero, a simple vista, su aspecto no era sospechoso de que existiera una cistitis. Pensamos, por tanto, que de las tres causas mencionadas, la más importante es la supresión de una acción inhibidora del SNC.

**3.3.** Disociación de la respuesta vascular y parenquimatosa de la corteza suprarrenal. En la respuesta de la corteza suprarrenal al stress neurógeno hay una evidente disociación entre la respuesta vascular y la parenquimatosa. La primera es muy intensa, hasta el punto de rebasar los límites fisiológicos, en tanto que en la segunda lo es mucho menos. Lo que acabamos de decir en 3.1. y 3.2. nos

permite pensar que, en condiciones normales, la respuesta vascular y la parenquimatosa corren paralelas y en perfecta armonía pero, en determinadas circunstancias, como las que tienen lugar al aplicar el stress neurógeno, ocurre una disociación entre ambas respuestas, debido, sin duda, a que uno de los responsables de la reacción (la vía vegetativa) se ve mucho más afectado que el otro factor (la secreción de ACTH). Por tanto, entre las causas que puede provocar una alteración de la corteza suprarrenal hay que tener en cuenta, no sólo aquellos que inciden sobre alguno de los eslabones del sistema hipotálamo - adrenocorticotropo, sino también los que van a afectar la vía vegetativa en alguno de sus eslabones supraespinales.

**3.4.** Significado en la patología suprarrenal humana. Lo que acabamos de decir en el apartado anterior tiene gran importancia en la patología corticosuprarrenal humana. Situaciones emotivas y tensionales, tan frecuentes en la vida actual y especialmente en aquellas personas de temperamento irascible, tienen una significación patógena equivalente al stress neurógeno aplicado a las ratas, y cabe pensar que su efecto sobre la suprarrenal también ha de ser parecido. Un hecho bien conocido es la frecuencia con que se encuentran focos hemorrágicos en la corteza suprarrenal de individuos fallecidos por causas diversas<sup>9, 12</sup>. También se pueden observar focos hemorrágicos en diferentes estadios de reparación. Estos datos, junto al hecho de que el número de insuficiencias suprarrenales idiopáticas son cada vez más frecuentes<sup>8, 14, 24, 26</sup>, hacen pensar que una parte de tales insuficiencias idiopáticas pueden ser debidas a las alteraciones vasculares provocadas en situaciones de stress neurógeno.

## SUMMARY

**The sympathetic participation in the adrenocortical function**

A neurogenic stress (fixation of the rat by the four extremities and the application of pin pricks on the dorsum during 5 minutes provokes a dissociation between the vasomotor and the secretory reaction of the adrenal cortex. The vasomotor reaction is so intense that it produces pathologic manifestations such as oedema and hemorrhagic focuses. The secretory reaction, on the contrary, is not so intense.

The hypophysectomy does not suppress the vascular changes, a data which favours the hy-

pothesis that the hypothalamo-adrenocortical system is not responsible for the vascular reaction of the neurogenic stress. The spinal transection at the T<sub>4</sub>-T<sub>5</sub> level suppress completely the vascular reaction to stress, which points out that this reaction is depending on a neurovegetative pathway which originates in the supraspinal centres.

As for the secretory reaction of the adrenal cortex, it depends as much from the hypothalamo-adrenocortical system as from encephaloneurovegetative centres.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ADAMS, A. E. y E. M. BOYD. *Anat. Rec.*, 57: 34, 1933
2. BONNAMOUR, S. *Etude histologique des phénomènes de sécrétion de la capsule surrénale chez les mammifères*. Rey. Lyon 1905.
3. CASPERSON, T. y H. J. HOMGREN. *Anat. Anz.*, 79: 53, 1934.
4. COLLIP, J. B., E. M. ANDERSON y D. L. THOMSON. *Lancet.*, 1: 347, 1933.
5. DRAGANESCO, S. y TULESCO. *Seet. Endocrin. Soc. Rom. Neurol.* Bucarest, 4: 3, 1938.
6. FORTIER, C. *Endocrinology*, 49: 782, 1951.
7. FORTIER, C. *Colloq. Endocrinol.*, 4: 124, 1952.
8. FRIEDMAN, M. *Endocrinolgy*, 42: 181, 1948.
9. GONZALO-SANZ, L. *Rev. esp. Fisiol.*, 12: 33, 1956
10. GONZALO-SANZ, L. *Experientia*, 20: 560 1964.
11. GONZALO-SANZ, L. *Anal. Anat.*, 14: 285, 1965.
12. GONZALO-SANZ, L. *8th. International Congress of Neurology. Proceeding*, IV, 137. Viena, 1965.
13. GROOT, J. de, y G. W. HARRIS. *J. Physiol.* (Lond.), 111: 335 1950.
14. GUTTMAN, P. H. *Arch. Path.*, 10: 742, 1930.
15. HALASZ, B. y L. SZOLLOSSY. *Acta morphol.*, 3: 1, 1953.
16. HARRISON, R. G. y M. J. HOEY. *The adrenal circulation*. Blackwell Scientif. Publ. Oxford, 1960.
17. HEIDENHAIN, M. *Plasm und Zelle*, 1.<sup>a</sup> parte: Jena, 1907. 2.<sup>a</sup> parte: Jena, 1911.
18. HERTWIG, R. *Biol. Zbl.*, 23: 108, 1903.
19. HINTZSCHE, E. *M Schr. f. Geburtsh. u Gynäk.*, 120: 200, 1945.
20. HOUSSAY, B. A., A. BIASOTTI, P. MAZZOCO y P. SAMMARTINO. *C. R. Soc. Biol.*, 114: 737, 1933.
21. JACOB, W. *Roux'Arch. Entw. Mech.*, 141: 584, 1942.
22. KNOUFF, R. A., J. A. BROWN y B. M. SCHENEIDER. *Anat. Rec.*, 79: 17, 1941.
23. KRACHT, J. *Verth. Dtsch. Ges Path.*, 36: 202, 1953.
24. LABHART, A. *Clínica de las secreciones internas*. Ed. Morata, 1958.
25. LUDEWIG, S. y A. CHANUTIN. *Endocrinology*, 41: 135, 1947.
26. O'DONELL, W. M. *Arch. Int. Med.*, 36: 266, 1965.
27. REINOSO SUÁREZ, F. *Anal. Anat.*, 8: 225, 1959.
28. REINOSO SUÁREZ, F. *Acta Anat.* (Basel), 64: 1, 1967.
29. SAYERS, G., M. A. SAYERS, E. G. FRY, A. WHITE y C. N. H. LONG. *Yale J. Biol. Med.*, 16: 361, 1944.
30. SCHADÉ, J. P. *The limbic system and the pituitary-adrenal axis*. Prog. in Brain Res., 32, 2. Elsevier. Amsterdam, 1970.
31. SELYE, H. *Stress*. Ed. Científico Médico. Barcelona, 1954.
32. SMITH, P. E. *Am. J. Anat.*, 45: 205, 1930.
33. SOLER VIÑOLO, J. *Anal. Anat.*, 8: 37, 1959.
34. SZENTAGOTHAJ, J., B. FLERKO, B. MESS y B. HALASZ. *Hypothalamic control of*

- the anterior pituitary*. Akadémiai Kiado. Budapest, 1962.
35. TANAKA, A. *Shinogi Kenkyuschi Nempo*, 5: 678, 1955. Tomado de: *Experimental Endocrinology*, a sourcebook of basic techniques. ZARROW, YOCHIM y MC CARTHY. Academic Press. New York, 1964.
36. TONUTTI, E. Z. *mikrosk. anat. Forsch.*, 50: 495, 1941.
37. TONUTTI, E. Z. *mikrosk. anat. Forsch.*, 51: 346, 1942.
38. TONUTTI, E. Z. *mikrosk. anat. Forsch.*, 52: 32, 1942.
39. TONUTTI, E. *Helvet. physiol. Acta*, 1: 27, 1943.
40. TONUTTI, E. *Endokrinologie*, 28: 1, 1951.
41. TONUTTI, E. *Verhandlungen der Deust. Gesselch. Pathol.*, 36: 123, 1953.
42. TONUTTI, E., F. BAHNER y E. MUCHKE. *Endokrinologie*, 31: 265, 1954.
43. WEABER, H. y W. O. NELSON. *Anat. Rec.*, 85: 51, 1943.