EL SISTEMA NEUROENDOCRINO Y LA REGULACION DE LA FUNCION CORTICOSUPRARRENAL

Dr. E. VICENS CALVET

ANTECEDENTES

HASTA hace poco tiempo se consideraba que la hipófisis ocupaba un lugar preeminente, primordial, en el concierto endocrino del organismo. La hipófisis era el «director de orquesta» de todo nuestro sistema endocrino y la casi totalidad de las glándulas endocrinas de nuestro cuerpo estaban sometidas a su control.

Existían, por otra parte, una serie de hipótesis y algunas investigaciones de cierto crédito, intentando precisar o demostrar las relaciones anatómicas y funcionales que unían el sistema endocrino (S.N.) y el S.N.C. De todas formas, nada en concreto se había establecido referente a la función o participación del S.N.C. en la regulación endocrina del organismo y el papel de la hipófisis seguía intangible y preeminente.

Los trabajos realizados en estos últimos años han servido para esclarecer y demostrar lo que hasta el presente eran enigmas, sólo suposiciones o consideraciones filosóficas.

En este capítulo de la endocrinología, las investigaciones recientes han servido para demostrar:

1.° Qué importancia tiene el S.N.C. en la regulación del S.E.

2.° Cuál es el verdadero papel de la hipófisis en el concierto endocrino del organismo.

3.° Cómo se realiza la regulación de la función córtico-suprarrenal.

LA NEUROSECRECION

Según W. Bargmann (1958) «se entiende por neurosecreción la substancia elaborada por las células ganglionares y que se manifiesta morfológicamente por la formación de productos granulares o gotitas coloidales de naturaleza no degenerativa, en el citoplasma de la neurona». A estas células se les ha llamado también células neuroglandulares (Bargmann, 1951 [2], 1954 [3], y Scharrer, 1954 [4]).

Hace ya más de 30 años que Kopec (1922) [5] señaló que en el cerebro de las orugas de mariposas se segregaba una substancia que provocaba su metamorfosis en crisálidas.

Posteriormente se ha podido observar que el principio activo elaborado por las células ganglionares de estos animales es una estimulina. La substancia formada en estas

células puede seguirse a través de sus prolongaciones o axones que forman los nervi corpora cardiaci por medio del microscopio y tiene la propiedad de estimular, en las glándulas protorácicas, la formación de una substancia que provoca la muda de la epidermis.

Un sistema neuroendocrino de tipo análogo se encuentra, asimismo, en los crustáceos (Bargmann, 1958 [1]) y en los vertebrados (Bargmann, 1952 [6]), donde grupos de células glandulares del diencéfalo poseen, también, estas propiedades neurosecretoras.

Vemos, pues, que a través de toda la escala zoológica se realiza el fenómeno de la neurosecreción y, como ha señalado el zoólogo sueco Hanström (1953) [7], se encuentra siempre la misma organización del sistema neuroendocrino: centro de elaboración, vía de transporte y órgano receptor.

En el hombre, el fenómeno de la neurosecreción se ha demostrado igualmente, poniendo de manifiesto la importancia del S.N.C. en la regulación del S.E. y relegando la hipófisis a un escalón secundario.

Las células ganglionares del hipotálamo en el hombre producen en su protoplasma un material secretorio de carácter hormonal que aparece en forma de gotulas más o menos voluminosas (Albeaux Fernat, Romanni, 1961 [8]; Labhart, 1959 [9]; Astwood, 1960 [10]). Se tiñen por diversos métodos histoquímicos, en especial por el aldehído fucsina de Gomori-Gabe, por la hematoxilina-alumbre de cromo de Gomori, por lo que recibe el nombre de substancia Gomori o Gomori positiva y el azul alsacián de Adams y Sloper. Este neurosecretado del protoplasma se acumula a nivel de la implantación del cilindro-eje (cono de Doyère) y se le encuentra a todo lo largo de las terminaciones nerviosas formando una ima-

Fig. 1. — Célula nerviosa aislada, llena de neurosecreción, con prolongaciones del núcleo supraóptico, de un perro (aumento aproximado 340 veces). BARGMANN, W.: Triángulo III, 6, 207 (1958).

gen en collar de perlas (Bargmann, 1949 [11]) hasta las prolongaciones más finas del cilindroeje.

Estas fibras nerviosas tienen dos tipos de terminaciones (Palay) [12]: unas en forma de pequeñas vesículas, que corresponden a los ensanchamientos encontrados en las terminaciones nerviosas del S.N.C. y en las sinopsis neuromusculares y otras, de mayor tamaño, están llenas de masas homogéneas o gránulos. Estas grandes vesículas se han hallado solamente en la neurohipófisis y núcleos del hipotálamo. Son los llamados cuerpos de Hering que se ponen en íntimo contacto con los capilares del sistema porta. Estas vesículas se hallan llenas de neurosecretado y son capaces de verterlo al sistema porta hipofisario a nivel de los plexos vasculonerviosos de Morato. Por medio de su paso a la sangre, se estimularían las glándulas endocrinas y los receptores periféricos, como ocurría a lo largo de la escala animal.

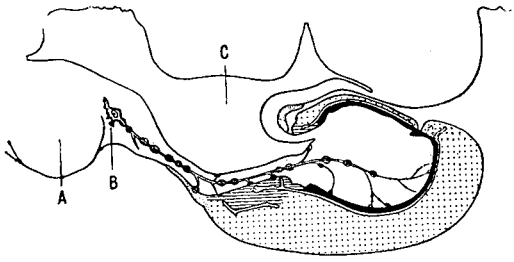

Fig. 2. — Esquema del sistema neurosecretor de un mamífero. A, quiasma; B, núcleo supraóptico; C, tercer ventrículo. Adenohipófisis en parte punteada y en parte rayada. Lóbulo intermedio en negro. BARGMANN, W.: Triángulo III, 6, 207 (1958).

VASOPRESINA U HORMONA ANTIDIURETICA (ADH)

La mejor conocida de las neurohormonas es la vasopresina (ADH). Se ha demostrado, efectivamente, que las lesiones aisladas del hipotálamo, concretamente de los núcleos supraóptico y paraventricular, son capaces de producir diabetes insípida (Thomas, 1957) [13] y que existe una relación inversa entre el número de células que restan en estos núcleos y la instauración de la diabetes insípida. El intercambio acuoso permanece intacto, según Lipsett (1956) [14], si persisten intactas del 12-16 % de células del núcleo supraóptico y aparece marcada poliuria si sólo existen intactas del 5-7 % de células de este núcleo.

La actividad hormonal que se consideraba propia del lóbulo posterior ha sido hallada también en el hipotálamo y, concretamente, en los extractos de los núcleos supraóptico y paraventricular por Trendelenburg (1928) [15] y Sato

(1928) [16], Melville y Hare (1945) [17] y, recientemente, por Hild y Zelter (1951) [18].

La estimulación de la región donde asientan los núcleos supraópticos y paraventricular produce, asimismo efectos antidiuréticos (Koella, 1951 [10, 20] y Harris, 1947 [21]).

Por otra parte, Hild (1954) [22] y Bargmann (1960) [23] han demostrado que el cultivo de los pituicitos, únicas células que existen en el lóbulo posterior de la hipófisis, es incapaz de producir hormona antidiurética y que la hormona, presente primero en el cultivo, desaparece luego, aunpue los pituicitos se reproduzcan.

Las hormonas llamadas del lóbulo posterior pueden segregarse, según se ha observado, aun en los animales en los que se les ha extirpado dicho lóbulo. Su concentración sólo desciende ligeramente al cabo de 30 días de la intervención (Lloyd y colaboradores, 1955) [24].

Está, pues, bien demostrado que la hormona antidiurética o vasopresina es segregada por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y transportada a través de los axones de estas células en sentido centrífugo, como ha demostrado también Hild [22], que ha impresionado una película sobre este fenómeno, y acumulada a nivel del lóbulo posterior de la hipófisis.

La sección o compresión del fascículo nervioso hipotálamo hipofisario, ya sea realizado experimentalmente (Hild, 1951) [25] o en clínica humana por un meningioma (Muller, 1955) [26], ocasiona un síndrome de diabetes insípida y una acumuladión de neurosecretado en la parte proximal de la sección.

Finalmente, se ha comprobado que cuando se coloca al organismo en un estado de déficit hídrico, la neurosecreción acumulada en la posthipófisis y a lo largo del tracto hipotálamo-hipofisario, disminuye considerablemente, ya que la hormona tiene que verterse a la sangre y realizar su efecto antidiurético (Bargmann, Kratzch, Ortmann, Hild y Eichner, 1951, 1954 [27, 28]; Leveque, 1953 [29]; Gilman, 1937 [30], y Bodian, 1951 [31]).

OXITOCINA

La oxitocina es otra de las hormonas que se suponía, clásicamente, segregada por el lóbulo posterior de la hipófisis. Hoy se sabe, igualmente, que se produce gracias al fenómeno de la neurosecreción, seguramente, también, a nivel de los núcleos supraóptico y paraventricular, aunque recientemente algunos creen es segregada solamente por el núcleo paraventricular (Olivecrona, 1957) [32].

Se ha podido observar que los gránulos de neurosecreción poseen, también, oxitocina. Durante la lactancia hay una disminución del volumen de la neurosecreción de la hipófisis (Stutinsky, 1953 [33]; Malandra, 1956 [34], y Rennels, 1958 [35]). Ello representaría la neurosecreción equivalente a la oxitocina que

ha pasado a la sangre para realizar su acción lactagoga. Ello no ocurre si a las ratas se les prohibe lactar (Stutinsky, 1953 [33], y Malandra, 1956 [34]).

Por otra parte, la intervención del tracto hipotálamo-hipofisario en las hembras lactantes va acompañada de una disminución de la secreción láctea. Anderson (1951) [36] ha demostrado que la estimulación eléctrica del hipotálamo desencadena la secreción láctea.

Por lo tanto, el lóbulo posterior de la hipófisis no produce hormona alguna, sino que hasta aquí podemos decir que es el sitio de almacenamiento de dos neurohormonas las cuales son elaboradas en los núcleos supraóptico y paraventricular, conducidas por el fascículo supraóptico hipofisario y que se almacenan a este nivel, para verterse luego a la sangre a nivel de los plexos vasculonerviosos de Morato.

Más adelante veremos las relaciones de la neurohipófisis con el lóbulo anterior.

GONADOTROFINAS Y TIREOESTIMULINA

La existencia de una regulación neural de la secreción de gonadotrofinas había sido ya prejuzgada por Aschner en 1912 y Roussay en 1913, según los cuales las lesiones del hipotálamo producían en el perro una atrofia genital.

Recientemente, el resultado de la moderna investigación ha sido expuesto por Benoit y Assemmacher [37, 38] y Harris [39] en el I Congreso Internacional de Endocrinología (Copenhague, 1960). Estos autores han demostrado que ciertas lesiones hipotalámicas, especialmente a nivel de la eminencia mediana, reducen marcadamente la secreción de FSH y LH y no parecen tener acción evidente sobre la secreción de LTH. Por otra parte, las lesiones en el hipotálamo anterior producen una descarga de FSH como si a este nivel existiese un centro inhibidor de la secreción de FSH. Asimismo, la interrupción de las fibras neurosecretoras hipofisohipotalámicas a nivel de la eminencia mediana, inhibe totalmente la función gonadotropa, ocurriendo lo mismo si se interrumpen las conexiones vasculares entre el hipotálamo y la hipófisis. Estos mismos autores han observado que las lesiones en ciertas zonas del hipotálamo colocan en reposo la función gonadotropa, al mismo tiempo que se observa una disminución de la neurosecreción de las fibras nerviosas que parten de la eminencia mediana.

Hecho importantísimo es la observación que la denervación de la hipófisis anula la secreción de FSH, TSH y LH alterando poco la de LTH. Pero en este animal, al que se ha denervado o extirpado la hipófisis, si se la reimplanta dicha glándula cerca del hipotálamo de modo que pueda establecer relaciones con el sistema portahipotálamo hipofisario, rápidamente se remon-

ta la secreción de gonadotrofina y TSH, pero que si el injerto se hace lejos de la silla turca no eleva la secreción hormonal.

Parece, pues, probable la existencia de una substancia que, formada en el hipotálamo y caminando a través de las prolongaciones nerviosas y posteriormente del sistema porta, estimulase el lóbulo anterior. Se había pensado si esta substancia sería la acetilcolina, noradrenalina, histamina, pero es más probable que se trate de un neurosecretado de composición desconocida.

Existen datos demostrativos de que la TSH se halla sujeta también a un control neural (Purves, 1960) [40]. Lesiones del hipotálamo en la región supraopticohipofisaria (Greer, 1952) [41] reducen marcadamente la secreción de TSH. Concretamente, las lesiones en las cercanías del núcleo paraventricular parecen reducir la secreción de TSH sin alterar las demás hormonas y el mismo experimento citado anteriormente que demuestra la elevación de TSH cuando la hipófisis se implanta cerca del hipotálamo, parece demostrar que la secreción de esta hormona puede, también, estar influida por algún neurosecretado.

CORTICOTROPHIN RELEASING FACTOR (C.R.F.)

El fenómeno de la neurosecreción, tal como lo hemos expuesto, se ha demostrado que ocurre también para otras hormonas hipofisarias, en especial en aquellas que intervienen en la regulación de la función corticosurarrenal.

Winckler, Blobel y Tonutti (1959 [42] y, posteriormente, McCann y Huberland (1960) [43] han demostrado que las lesiones eléctricas realizadas selectivamente sobre los núcleos del hipotálamo medio (dorso medial y retromedial) eran capaces de inhibir la secreción de ACTH y la respuesta del animal al stress.

Por otra parte, Rumsfeld y Porter [44] descubrieron, en el año 1959, que en el plasma de las venas porta posthipofisarias existía una substancia que era capaz de producir la liberación de ACTH por parte de la hipófisis. Esta capacidad estimulativa de la hipófisis era ligada a la fracción IIIo de las proteínas plasmáticas y, hecho capital, se encontraba solamente en el sistema porta posthipofisario, ya que la fracción IIIo del plasma periférico estaba desprovista por completo de esta acción. Esta fracción IIIo se halla compuesta de 13 proteínas y la capacidad estimulativa parecía ligada a una sola de ellas.

Ha sido también demostrado que la substancia neurosecretada desaparece rápidamente del proceso infundibular y de la eminencia mediana bajo la influencia del dolor y diversos estímulos nocivos, al mismo tiempo que se libera ACTH (Rinne, 1960) [45] y se ha inferido que el material neurosecretado y,

por lo tanto, las hormonas del lóbulo posterior, serían capaces de liberar ACTH (Rothballer, 1950) [46].

Surgió entonces el papel que podía ejercer el lóbulo posterior de la hipófisis en la liberación de ACTH, ya que, efectivamente, se observó que los preparados comerciales de ADH y oxitocina causaban liberación de ACTH tanto en los animales normales como en los hipofisectomizados con un transplante funcional de tejido en la cámara anterior del ojo (Martini, 1958) [47].

Se había pensado, por tanto, que la vasopresina poseía la actividad de liberar ACTH.

Posteriormente se ha podido observar que la vasopresina purificada iba perdiendo cada vez más su poder de liberación de ACTH in vitro (Guillemin y Hearn, 1955 [48]; Guillemin, 1956 [49], y Sayers, 1960 [50]).

Cuando, por métodos cromatográficos, se ha podido purificar completamente la vasopresina se ha llegado al aislamiento de una substancia diferente de la vasopresina que posee una marcada actividad sobre la liberación de ACTH al mismo tiempo que la vasopresina pura parece casi desprovista de acción ACTH estimulante. Esta substancia ha sido llamada *corticotrophin releasing factor* (Saffran, 1958) [51]. Posee una débil actividad antidiurética e hipertensiva correspondiente a 1/10 - 1/20 de la de la vasopresina y, por otra parte, la lisina-vasopresina posee alrededor de una décima parte de la actividad corticoestimulante del CRF. Se trataría de un polipéptido compuesto de 11 aminoácidos (fig. 3) y que difiere de la vasopresina en sólo 3 aminoácidos.

El CRF parece ser que se encuentra en más débil cantidad en el hipotálamo (núcleo dorsomedial y ventromedial), donde se produce, que en el lóbulo posterior de la hipófisis, por lo que parece (Saffran, 1959) [51] que se almacenaría en el lóbulo posterior de dicha glándula.

Hasta el presente podemos decir que existe una substancia segregada por las células ganglionares de los núcleos de la eminencia mediana dorso medial y dorso ventral que, siguiendo el camino de la neurosecreción, pasa al fascículo hipotálamo-hipofisario y se almacena en las terminaciones nerviosas del lóbulo posterior de la hipófisis, a nivel de los plexos neurovasculares de Morato.

El problema surgía al pensar cómo esta substancia podía actuar sobre el lóbulo anterior, que se halla desprovisto de conexiones nerviosas con el hipotálamo y la neurohipófisis.

Las experiencias de Porter y Rumsfeld, citadas anteriormente, demostrando la existencia a nivel de los vasos porta de la hipófisis de una substancia capaz de excitar la secreción de ACTH y, por otra parte, el hecho de que una substancia con las mismas características que los gránulos de neurosecretado

se ha hallado en los vasos porta de la hipófisis (Rinne, 1960) [45] hace pensar que el CRF almacenado a nivel del lóbulo posterior, pasaría al sistema venoso posthipofisario en los plexos neurovasculares de Morato según las necesidades del organismo y de esta forma llegaría al lóbulo anterior, provocando la liberación de ACTH. Se sabe que el sentido de la circulación de este sistema porta es desde el hipotálamo a la hipófisis (Worthington, 1955 [52], 1960 [53]) y que el lóbulo anterior de la hipófisis, como último eslabón de este sistema, recibe toda la sangre provinente de la eminencia mediana, tallo pituitario y lóbulo posterior.

Pese a todo lo expuesto anteriormente, dice Rinne (1960) [45] en uno de sus últimos artículos: «Hay muchas posibilidades para creer que el hipotálamo y la neurohipófisis contienen un factor, el CRF, que posee una acción específica sobre la liberación de ACTH, pero la influencia de la vasopresina o de alguna otra substancia continúa aún levantando controversias.»

Dicha conclusión, que no lleva consigo ninguna afirmación tajante, puede ser fruto de los trabajos de Hilton y colab. (1959) [54], que han demostrado que la perfusión in situ de suprarrenales en perros hipofisectomizados por lisina-vasopresina es capaz de estimular la secreción de cortisol. Este hecho es sorprendente, pues hasta ahora se sabía que la ACTH era la única substancia capaz de estimular la suprarrenal en animales hipofisectomizados.

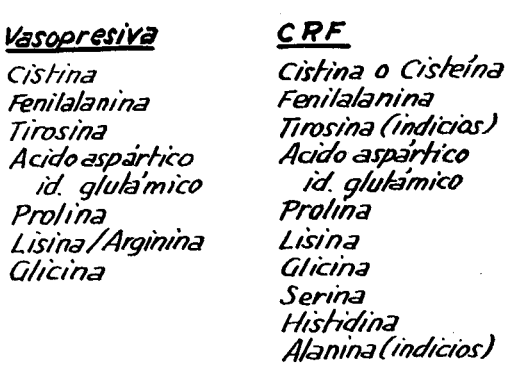

Fig. 3. — Estructura comparada de la vasopresión y del Corticotrophin Releasing Factor (CRF). ALBEANY, FERNET y ROMANNI: Annè Endocr., pág. 18 (1961).

Para algunos autores, el CRF sería idéntico a la hormona melanocitotropa y precisamente el aumento de pigmentación que se produce en los addisonianos, en los cuales se ha demostrado que existe un exceso de secreción de ACTH (Simonet, Gilbert-Dreyfus) [55], sería debido a una hiperproducción de CRF, ya que el bajo nivel de cortisol en

sangre que existe en estos enfermos estimularía continuamente la liberación de CRF.

De todas formas, el control de la secreción de ACTH es aún más complicado, ya que parecen intervenir otras estructuras corticales y subcorticales. Eik-Nes y Clark (1958) [56] han demostrado que los individuos que sufren lesiones cerebrales graves presentan una elevación de los 17-OH corticoides plasmáticos y, de otra parte, pérdida de todo ritmo secretorio, conduciendo a una secreción anárquica con relación al sujeto normal.

Egdahl (1960) [57] ha demostrado que la extirpación de los hemisferios cerebrales en el perro da lugar a un aumento de la secreción de cortisol.

De ésta y otras experiencias se deduce que la corteza cerebral en su conjunto realizaría un papel inhibidor sobre la secreción de ACTH. Por otra parte, Sndroczi y colaboradores (1959) [58] han demostrado que una estimulación eléctrica a nivel de los núcleos del hipocampo, disminuye la secreción de cortisol, mientras que una estimulación de los núcleos amigdalinos aumenta la actividad del sistema hipofisosuprarrenal y, por tanto, la concentración de cortisol.

Finalmente, Okinaka y colaboradores (1960) [59] han demostrado que la estimulación eléctrica de la zona del lóbulo frontal determina un aumento de la concentración de cortisol.

Todas las estructuras corticales y subcorticales pueden, pues, actuar excitando o inhibiendo la secreción de ACTH.

ADRENOGLOMERULOTROFINA Y SUBSTANCIA X

Todos los autores están de acuerdo en que la secreción de aldosterona se realiza casi con completa independencia de la secreción de ACTH.

Se cree también que mientras el cortisol, la corticosterona y las hormonas de acción androgénica son segregadas por las capas fascicular y reticular, la aldosterona se segrega en la capa glomerular de la corteza suprarrenal.

Diversos autores (Ayres, Gould, Simpson y Tait, 1956 [60] y Stachenko y colab., 1959 [61]) han demostrado, con interesantes experiencias, que la zona glomerular sintetiza aldosterona in vitro, mientras que una exigua cantidad es producida por los tejidos de las otras capas. Además, el ACTH estimula la formación de esteroides cuando es añadida a la zona fascicular y reticular, pero no parece tener ningún efecto sobre la zona glomerular.

Farrell (1960) [62], concordantemente, ha observado que bajo las condiciones de una deprivación sódica en perros, se observa una marcada hiperplasia de la zona glomerular, al mismo tiempo que se eleva la tasa en sangre de aldostero-

na, mientras que en las demás zonas no ocurre modificación alguna y el título de cortisol se halla, frecuentemente, disminuido.

La regulación de la secreción de aldosterona parece reconocer como mecanismo los cambios de volumen intravascular, como ha demostrado Bartter (1960) [63].

Los experimentos han sido realizados en perros a los cuales se les recogía la sangre venosa de la corteza suprarrenal al mismo tiempo que se les practicaban distintas modificaciones del volumen vascular del organismo.

Se ha observado que la constricción de la vena cava inferior cerca de la desembocadura en la aurícula derecha (lo cual provoca a su vez una disminución de la presión en dicha aurícula), produce una elevación de la tasa de aldosterona en sangre, mientras que si se distiende artificialmente la aurícula derecha se produce una marcada reducción de la secreción de aldosterona.

Parece, pues, existir un primer receptor de volumen situado en la orejuela derecha.

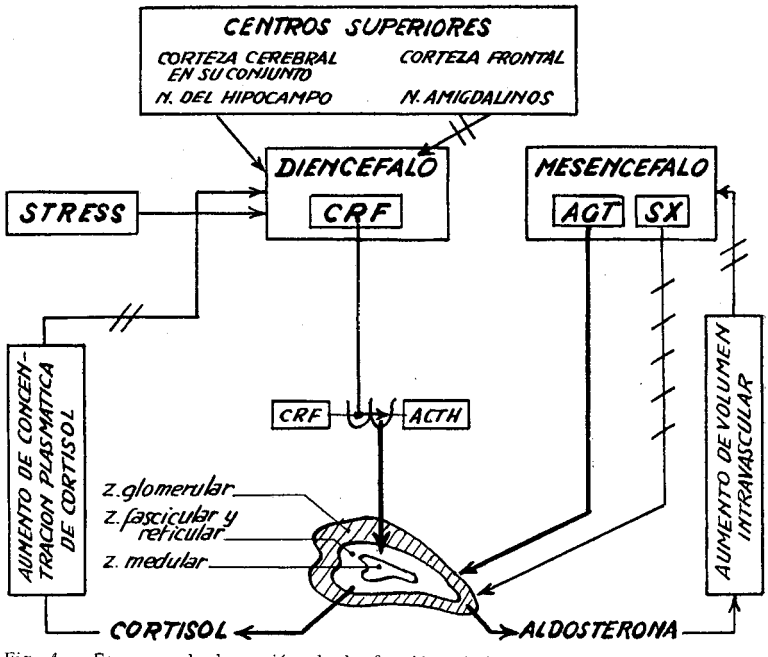

Fig. 4. — Esquema de la región de la función córtico-suprarrenal. Modificado de ALBEAUX, FERNET y ROMANNI: Annè Endocr., pág. 29 (1961).

Adicionalmente, los mismos autores han demostrado que si en la parte superior de la constricción se administra una transfusión con el fin de aumentar el volumen circulatorio, se reduce la secreción de aldosterona a la normalidad.

La sección bilateral de los vagos no evita la elevación de aldosterona que sigue a la constricción,

pero, en cambio, posteriormente, deja de producirse la caída de la tasa de aldosterona a la normalidad cuando se libera la constricción. Todo ello indica que los impulsos que inhiben la secreción de aldosterona siguen las vías del vago.

Otros experimentos han demostrado que una reducción de volumen localizado a nivel de la carótida produce un aumento de la secreción de aldosterona al mismo tiempo que se eleva la presión sistemática. Este reflejo parece ser independiente del que condiciona a este nivel un aumento de la presión arterial. Si se realiza en los animales una denervación del seno carotídeo desaparece solamente el reflejo presor al producirse la constricción, pero, en cambio, continúa existiendo un aumento de secreción de aldosterona. Si lo que se verifica es una denervación de la unión arterial tiro-carotídea, ante el mismo estímulo desaparece la elevación de la secreción de aldosterona, pero, en cambio, se eleva la presión arterial.

Existen, pues, dos receptores de volumen: uno en la aurícula derecha y otro en la arteria carótida en su unión con la tiroidea.

Estos volorreceptores aseguran la regulación de la secreción de aldosterona y el tránsito renal de sodio en función de factores hemodinámicos y es a través de ellos que las variaciones de sodio influencian la secreción de aldosterona.

Conocidos ya el lugar de formación y sus receptores interesa saber si existe un mecanismo central que regule su secreción.

Se podría pensar que la acción directa de los electrólitos de la sangre sobre la glándula fuese el estímulo que excitase o inhibiese la secreción de aldosterona, pero se ha visto que las variaciones de electrólitos dentro de la glándula suprarrenal variaba un poco la concentración plasmática de aldosterona.

Por otra parte, pudo observarse que los extractos de hipotálamo eran capaces de acelerar la producción de aldosterona y que diversas experiencias lesionando el hipotálamo eran capaces de reducir la secreción de aldosterona (Rauschkolb y Farrell, 1956) [64]. Asimismo se demostró que no existía paralelismo entre la reducción de las secreciones de aldosterona y de cortisol que eran capaces de desencadenar diversas lesiones del hipotálamo. Las lesiones afectando los tubérculos mamilares y pedúnculos mamilares eran capaces de reducir en un 40,9 % la secreción de aldosterona y en un 35,5 % la secreción de cortisol. Las lesiones más anteriores, a nivel de la eminencia mediana, ocasionaban la reducción de la secreción de aldosterona en un 39,9 por ciento y la de cortisol en un 67,8 % y, finalmente, lesiones a nivel de la región de la glándula pineal y región subcomisural posterior reducían la secreción de aldosterona en un 67 % y no tenían efec-

to alguno sobre la secreción de cortisol.

Farrell (1960) [62, 65], de esta forma, ha obtenido una substancia contenida en los extractos cetónicos de la región de la glándula pineal de vaca (se trataría, por lo tanto, de un lípido) que, inyectada a un animal descerebrado, estimula la secreción de aldosterona sin poseer ningún efecto sobre la secreción de cortisol. A esta substancia, que primero se la llamó glomerulotrofina, se le designa actualmente con el nombre de adrenoglomerulotrofina.

Parece ser un cuerpo de débil peso molecular que posee un núcleo indólico y es semejante a la melatonina de Lerner.

El aislamiento de esta substancia en la región de la glándula pineal planteó el problema de las consecuencias de la epifisectomía en los animales de experimentación.

Farrell (1960), sorprendentemente, observó en los perros pinealectomizados que, después de un descenso pasajero, la secreción de aldosterona remontaba a tasas normales o aun algo más elevadas que en los animales normales. El perro respondía, también, a la restricción sódica con una hipertrofia de la zona glomerular. Por lo tanto, al extirparse esta glándula, parecía más bien que se había liberado al animal de un órgano inhibidor. Taylor (1960) [66] ha podido comprobar que los extractos de la región subcomisural posterior aumentaban la secreción de aldosterona, mientras que los extractos de la glándula pineal propiamente dicha tenían un carácter inhibitorio de la secreción de aldosterona. A esta substancia contenida en los extractos de glándula pineal se le ha llamado substancia X.

Por otra parte, Keller, Piotti y Romanni (1961) [67], en otro tipo de experiencias, han demostrado que los extractos de la zona de la glándula pineal producen un aumento de las aliesterasas de la zona glomerular, estrictamente limitado a esta zona y han obtenido de esta región dos tipos de extractos: el BEA (fracción peptídica) y el BEM (N-acetil-5-metoxi-hiptamina). La mayor actividad aliesterásica está ligada a este último.

Estas experiencias sobre la regulación central de la secreción de aldosterona han tenido su confirmación en la clínica humana en un enfermo descrito por Mosler y Grossman (1960) [68]. Estos autores describen el caso de un niño de 11 años afecto de un cortejo sintomático típico de tumor craneal. Fue intervenido, extrayéndosele una neoformación en la región de la glándula pineal. Al cabo de pocas horas de la intervención, el niño cayó en colapso con acusada hiponatremia, imposible de vencer pese a la administración de grandes cantidades de líquidos, sal, DOCA e hidrocortisona. Los 17-OH corticoides en sangre eran normales, pero, en cambio, la tasa de aldosterona

era bajísima. Administrado el de-21 monoacetato de aldosterona, el balance sódico devino rápidamente positivo y el niño se recuperó del colapso.

EPILOGO

Como dice Sayers (1960) [10]: «A medida que experimentos más detallados van apareciendo sobre la regulación y elaboración de ACTH, adrenoglomerulotrofina y ADH, uno queda impresionado por la similitud que existe entre el sistema neurovisceral y el sistema neuroendocrino». Ambos disponen, en efecto, de receptores, caminos eferentes, centros de integración y de allí parten estímulos que provocan el funcionamiento del órgano o glándula deseada.

Así, por ejemplo, el cerebro recibirá en un caso información por estimulación de quimiorreceptores que son sensibles a las variaciones de pH o concentración de CO_2 para la respiración, a la tasa de cortisol en sangre para la regulación de la función-corticosuprarrenal. En los diversos centros del S.N.C. que rigen ambos sistemas se mandarán entonces respuestas adecuadas a los órganos de la respiración o la glándula suprarrenal para adaptar la función respiratoria o la función suprarrenal a las necesidades del momento.

Para Sayers habría para estos dos sistemas (neurovegetativo y neuroendocrino) tres tipos de estímulos.

1.º Estímulos que derivan de *cambios en la composición química* de los fluidos corporales y que actúan sobre los *quimiorreceptores*. Respiración y presión arterial son influenciados por el pH o la concentración de CO_2. La ACTH por la concentración de cortisol, etc.

2.º Estímulos que derivan de *cambios de volumen o posición* de los líquidos corporales y que actúan sobre los *volorreceptores* o *presorreceptores*. Así, la ADH se estimula por los cambios de volumen plasmático y presión osmótica. La respiración y presión sanguínea se regulan también por estos estímulos, así como la aldosterona.

3.º *Estímulos premonitorios*. Los estímulos que originan pánico, dolor, ruidos y diversas reacciones emocionales producen excitaciones que estimulan tanto el sistema neurovegetativo (presión arterial, respiración, etc.) como el sistema neuroendocrino (cortisol, aldosterona, etc.).

Por lo tanto, podemos concretar diciendo:

1.º El S.N.C. juega un papel primordial e importantísimo en la regulación del S.E., ya que es a su nivel donde estos centros cerebrales regulan y dirigen la secreción hormonal de modo análogo a como lo realizan en el sistema neurovegetativo otros centros de nuestro neuroeje.

2.º La hipófisis sería una glándula que, según los estímulos que recibe del S.N.C. o por la neurosecreción o por estímulos puramente nerviosos, vertería sus secreciones propias o recibidas del S.N.C. y acumuladas en la glándula para mantener unas tasas hormonales de acuerdo con las necesidades del organismo. Es lógico que se disponga de este reservorio de hormonas, pues de otra manera, ante un estímulo urgente del organismo, se encontraría en la imposibilidad de suministrar una secreción adecuada.

3.º La regulación de la función corticosuprarrenal parece que se realizaría por medio de dos sistemas: adrenoglomerulotrofina y substancia X para la aldosterona y CRF y ACTH para las demás hormonas con influencia excitadora o inhibidora de otras zonas del encéfalo y un papel aún oscuro de la vasopresina.

El estímulo de un stress neurógeno o sistemático actúa sobre este sistema y produce una descarga de las suprarrenales para acomodar el organismo a las nuevas condiciones que tiene que soportar.

Para la mayoría (Guillemin, 1957) [69], el stress neurógeno actuaría directamente sobre el hipotálamo y provocaría la liberación de CRF y la puesta en marcha de la respuesta suprarrenal. El stress sistemático actuaría de igual manera gracias a substancias liberadas en los tejidos que estimularían el hipotálamo.

Para otros (Saffran, 1955) [70], para que se produjese la liberación del CRF sería necesaria la intervención de la adrenalina.

Dos hechos parecen dar la razón a la teoría de Guillemin: *a*) el CRF es capaz de estimular la hipófisis in vitro; y *b*) Romanni y Blum (1954) [71], han demostrado que el bloqueo de la secreción de adrenalina por una substancia ganglioplégica (Pendiomide) o la inhibición de sus efectos periféricos por un adrenolítico (Regitina) son incapaces de oponerse a la estimulación corticosuprarrenal.

Producida, pues, esta estimulación por el stress, con la consiguiente respuesta corticosuprarrenal, otros autores (Eugene Yates, 1960) [72] han tratado de demostrar si lo que se producía en estas circunstancias era una liberación de ACTH independiente del mecanismo normal de liberación de ACTH condicionada por la tasa de cortisol en sangre (o sea, que ante un stress se produce descarga de ACTH sea cual sea la concentración de cortisol en sangre anterior) o en realidad lo que se producía era que se regulaba el título de cortisol en sangre a un nivel más alto.

Efectivamente, si antes de someter el animal al stress (100 mgrs. de histamina) se le había administrado una dosis de corticoesterona con la consiguiente elevación de la tasa de comp. B cuya elevación era

igual a la que produciría el stress por sí solo, cuando al cabo de 30 segundos se le aplicaba dicho stress, no había ninguna ulterior respuesta, indicando que la respuesta del organismo que se produce en estos casos era no a ciegas, sino para regular el feedback del cortisol a un más alto nivel. De todas formas, existen aún en la respuesta del individuo al stress algunas discrepancias. Smelik (1960) [73] ha observado que los animales neurohipofisectomizados eran capaces de responder al stress somático y, en cambio, no al stress psíquico, y Oppenheimer y colab. (1961) [74] poseen en clínica humana una observación asimismo interesante. Se trataba de un enfermo con sintomatología hipotalámica al cual al practicársele el test del SU 4885 no respondía con aumento de los 17-K.S. El SU 4885 es una substancia que bloquea la 11-β-hidoxilación, en estas circunstancias se provoca artificialmente en el organismo el mismo bloqueo metabólico que existe en el caso de la hiperplasia suprarrenal con hipertensión. Por consecuencia deja de formarse cortisol, su tasa desciende y ello provoca un estímulo de la hipófisis que aumenta su secreción de ACTH; ello no puede conducir a una elevación del título de cortisol por el bloque metabólico que existe, pero sí conduce a una elevación de los 17-K.S., igual que ocurre en la hiperplasia suprarrenal. Se ha efectuado lo que se denomina una prueba de «liberación endógena de ACTH». El enfermo que comentamos era incapaz de responder positivamente a esta prueba, creyéndose entonces que la lesión hipotalámica dificultaba la liberación del CRF y la puesta en marcha de toda la reacción. Pero el mismo enfermo sometido a la acción de un stress sistémico (elevación de temperatura producida por la inyección de una substancia pirógena [Piromen]) era capaz de responder con marcado aumento de los corticoides plasmáticos.

En este caso se podría pensar que la hipófisis que no se estimulaba por el descenso del cortisol en sangre, en cambio, sí era capaz de estimularse por un estímulo más enérgico como el que representa el stress.

BIBLIOGRAFÍA

1. BARGMANN, W.: Triángulo III, 6, 207 (1958).
2. BARGMANN, W., y SCHARRER, E.: Amer. Scientist., 39, 255 (1951).
3. BARGMANN, W.: Anat. Anz. (Erg. Hefte), 100, 30 (1954).
4. SCHARRER, E., y SCHARRER, B.: Recent Prog. Hormone Res., 10, 183 (1954).
5. KOPEC, S.: Biol. Bull., 42, 323 (1922).
6. BARGMANN, W.: Zschr. Zellforsch., 34, 610 (1949).
7. HANSTRÖM, B.: Nature, 171, 72 (1953).
8. ALBEAUX FERNET, M., y ROMANNI, S. D.: L'annè Endocrinologique. Masson. Paris, 1961.
9. LABHART, A.: Clínica de las Secreciones Internas. Ed. Científico-Médica. Barcelona (1959).

10. SAYERS en la obra: ASTWOOD, E. B.: Clinical Endocrinology. Grune and Stratton. London (1960).
11. BARGMANN, W.: Klin. Wschr., 27, 617 (1949).
12. PALAY, citado por RINNE en Acta Endocrinol. Supl. 57, 25 (1960).
13. THOMAS, W.: Journ. Clin. End. Met., 17, 565 (1957).
14. LIPSETT, M. B.: Journ. Clin. End. Met., 16, 183 (1956).
15. TRENDELENBURG, P.: Klin. Wchnschr., 7, 1679 (1928).
16. SATO, G.: Arch. Exp. Pathol. u. Pharmakol., 131, 45 (1928).
17. MELVILLE, E. V., y HARE, K.: Endocrinology, 36, 332 (1945).
18. HILD, W., y ZELTER, G.: Arch. Exp. Pathol. u. Pharmakol., 213, 139 (1951).
19. KOELLA, W.: Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 7, 498 (1931).
20. KOELLA, W.: Schweiz Med. Wschr., 81, 785 (1951).
21. HARRIS, G. W.: Phil. Trans. B. 232, 385 (1955).
22. HILD, W.: Zschr. Zellforsch., 40, 237 (1954).
23. BARGMANN, W.: Endeavour, julio, 125 (1960).
24. LLOYD, C. W., y PIEROG, S.: Endocrinology, 56, 718 (1955).
25. HILD, W.: Acta Neuroveg., 3, 81 (1951).
26. MÜLLER, W.: Zschr. Zellforch., 42, 439 (1935).
27. BARGMANN, W.: Das Zurschenirn Hypophysen System. Springer Berlin/Göttingen/Heidelberg (1954).
28. ORTOMANN, R.: Zschr. Zellforsch., 36, 92 (1951).
29. LEVEQUE, F., y SCHARRER, E.: Endocrinology, 52, 436 (1953).
30. GILMAN, A., y GOODMAN, L.: J. Phys., 90, 113 (1937).
31. BODIAN, D.: Bull. Johns. Hopkins Hosp., 89, 354 (1951).
32. OLIVECRONA, H.: Acta Physiol. Scand., 40 sup., 136 (1957).
33. STUTINSKY, F.: Ann. Endocr., 14, 722 (1953).
34. MALANDRA, B.: Zschr. Zellforsch., 43, 594 (1956).
35. RENNELS, E.: Tex. Rep. Biol. Med., 16, 219 (1958).
36. ANDERSON, B.: Acta Physiol. Scand., 23, 1 (1951).
37. BENOIT, J., y ASSEMMACHER, I.: Sem. Hôp., 14, marzo, 864 (1961).
38. BENOIT, J., y ASSEMMACHER, I.: Acta Endocrinológica, supl. 57, 9 (1960).
39. HARRIS, G. W.: Acta Endocrinológica, supl. 57, 15 (1960).
40. PURVES, H. D.: Acta Endocrinológica, supl. 57, 21 (1960).
41. GREER, M. A.: Journ. Clin. Endocr., 12, 1259 (1952).
42. WINKLER, G.; BLOBEL, R., y TONDUTTI, E.: Acta Neuroveg., 20, 230 (1959).
43. MCCANN, S. M., y HUBERLAND, P.: Endocrinology, 66, 17 (1960).
44. RUMSBELD, H. W., y PORTER, J. C.: Endocrinology, 64, 942 (1959).
45. RINNE, V. K.: Acta Endocrinológica, supl. 57, 25 (1960).
46. ROTHBALLER: Acta Neuroveg., 13, 179 (1956).
47. MARTINI, L.: Pathophysiologia Diencephalica. Wien, 229 (1958).
48. GUILLEMIN, R., y HEARN, W. R.: Proc. Soc. Exp. Bid., 85, 365 (1955).
49. GUILLEMIN, R.: Hypothalamic Hypophysal Interrelationships. Springfield, Illinois, 46 (1956).
50. SAYERS, en la obra citada con el número 10.
51. SAFFRAN, M.: Hypothalamus et Hypophyse. L'Hhormone (oss), 2, 2 (1958).
52. WORTHINGTHON, W. C.: Jr. Bull. John. Hopk. Hosp., 97, 343 (1955).
53. WORTHINGTON, W. C.: Jr. Endocrinology, 66, 19 (1960).
54. HILTON: Science, 129, 971 (1959).
55. SIMONET, GILBERT-DREYFUS, citados por ALBEAUY-FERNET y ROMANNI en L'Année Endocrinologique. Editions Masson. París, 1956.
56. EIK-NES, K., y CLARK, L. D.: Journal Clinic. End. Met., 18, 764 (1958).
57. EGDAHL: Ist. Int. Cong. Endoc. (Copenhage). Abst., 25 (1960).
58. ENDROCZI, E.; LISSAK, K.; BOHUS, B., y KOWACS, S.: Acta Physiol. Acad. Sc. Hung., 16, 17 (1959).
59. OKINAKA, S.; IBHYASHI, H.; MOTOHASHI, K.; FUJITA, T.; YOSHIDA, S.; OSHAWA, N., y MURAKAWA, S.: Ist. Int. Cong. (Copenhage). Abst., 22 (1960).
60. AYRES, P. J.; GOULD, R. D.; SIMPSON, S. A., y TAIT, J. F.: Biochem. J., 63, 198 (1956).
61. STACHENKO, J. G., y GUIROUD, C.: J. Endocrinology, 64, 730 (1959).
62. FARRELL, G.: Circulation, 21, 1009 (1960).
63. BARTTER, F. C., y GAWN, D. S.: Circulation, 21, 1016 (1960).
64. RAUSCHKOLB, A., y FARRELL, G.: Endocrinology, 59, 526 (1959).
65. FARRELL: Acta Endocrinológica, supl. 57, 57 (1960).
66. TAYLOR, A. N., citado por FARRELL: Circulation, 21, 1014 (1960).

67. KELLER, A.; PIOTTI, L. E., y ROMANNI, J. D.: Annal. d'Endocrinologie, 100, 616 (1960).
68. MOSLER, H. D., y GROSSMAN, H. J.: Am. Journ. Deseas. Children, 100, 616 (1960).
69. GUILLERMIN, R.; HEARN, W. R.; CHEEK, W. R., y HOUSELHOLDER, D. E.: Endocrinology, 60, 488 (1957).
70. SAFFRAN, M.; SCHALLY, A. V., y BENBEY, B. G.: Journ. Clin. Endoc. Met., 15, 840 (1955).
71. ROMANNI, J. D., y BLUM, C.: C. R. Soc. Biol., 184, 1610 (1954).
72. EUGENE YATES, F.; LEEMAN, S.; GLENISTER, D. V., y DALLMAN, M. F.: Acta Endocrinológica, supl. 50, 418 (1960).
73. SMELIK, P. G.: Acta Endocrinológica, 33, 487 (1960).
74. OPPENHEIMER, J. H.; FISHER, L. V., y JAILER, J. W.: Journ. Clin. End. Met., 21, 9, 1023 (1961).