

Excelentísimo señor Director,

Señores académicos,

Señoras,

Señores :

I

En los finales del año 1954, tres ilustres miembros de esta corporación y compañeros míos en la labor universitaria, me hicieron el honor de invitarme a compartir vuestras tareas, ofreciéndose, al efecto, a patrocinar mi candidatura para optar a una de las medallas vacantes. A decir verdad, me sorprendió tal requerimiento, y hube de reflexionar antes de formular la respuesta. Porque el sillón de académico, según costumbre tradicional, significa el galardón postrero a una vida pletórica de méritos y triunfos. Y mi caso no era éste. Sin duda, los que de mí se acordaron, lo hicieron no pensando en la modesta labor que he realizado, sino en la esperanza de lo que aún pueda hacer y, sobre todo, buscando en mi persona la conexión Íntima que siempre existió entre las actividades sustantivas de esta Real Academia y las tareas de cuantos militan en campos científicos colindantes.

Vencidos los escrúpulos iniciales, poco tiempo más tarde, en febrero del pasado año, después de una brillante votación, fui designado para ocupar la medalla número 11. A los preclaros académicos de Farmacia que nos eligieron como compañero suyo les expreso mi profunda gratitud.

A raíz de mi designación, me informé -pues hasta entonces lo ignoraba- del funcionamiento y estructura de esta Academia, y con gran satisfacción pude comprobar la existencia, dentro de la misma, de una Sección de Ciencias Biológicas, a la que habría de ser asimilado dada mi especialización. La creación de esta Sección constituye un exponente de los amplios horizontes científicos que legítimamente desea conocer y dominar el farmacéutico de hoy día. Lo refleja, asimismo, vuestro plan de estudios universitario, en el que figura una disciplina de Fisiología Animal, desglosada con evidente acierto de la Bioquímica, cosa que no sucede en los estudios de Veterinaria y Medicina, sin caer en la cuenta de que la Bioquímica, por su volumen e importancia, tiene el rango de enseñanza independiente.

Pensamos con ALBAREDA que la Farmacia constituye un puente entre las Ciencias Químicas y Naturales. El farmacéutico no puede limitarse al conocimiento escueto del medicamento. Cuando el producto sale de sus manos va a entrar en conflicto con un organismo vivo; y, precisamente, este destino es el que da al medicamento caracteres propios, El farmacéutico, por ende, debe ser un biólogo más. Su preocupación creciente por los problemas biológicos, y concretamente por los bioquímicos y fisiológicos, está plenamente justificada. Y considerado como investigador, sus aportaciones en el campo de la Biología han de ser inestimables. Si por una misma ruta transitan muchos caminantes en apretado lazo, con el ansia de vislumbrar el final, la llegada a la meta será más fácil que si ese tránsito se hiciera de un modo solitario. Y a lo largo de la ruta, en las veredas del camino, aparecerán problemas y fenómenos nuevos, a veces insospechados, cuya interpretación y solución requieren la colaboración de científicos afines, pero con especialización diferente.

Por todo ello, como humilde, pero ilusionado cultivador de la Biología, al abrirme sus puertas esta Real Corporación, me proporciona una inmensa alegría. Estad seguros que nuestro contacto y vuestro ejemplo serán para mí un poderoso estímulo para perseverar en el trabajo. en el estudio y en la investigación.

* * *

Constituye un deber de justicia, y no un mero requisito protocolario, la dedicación ele un recuerdo a mi antecesor en esta Academia doctor TASTET CANO. Su laboriosidad. honradez y competencia eran reconocidas por cuantos le trataron.

Constituiría por mi parte una osadía el trazar una biografía de este hombre eminente, ya que los que con él habéis convivido -y yo no tuve esa suerte- conocéis sobradamente las múltiples facetas de su actividad científica. Destaquemos la gran labor docente y de investigación que durante varios años llevó a cabo al lado del maestro de todos nosotros, el profesor CASARES GIL; los numerosos trabajos que realizó en el Laboratorio del Ministerio de Hacienda, donde se especializó en el análisis de aceros; su brillante actuación como farmacéutico de la Real Oficina de Farmacia; su dominio de la técnica fotográfica; sus vastos conocimientos de Astronomía, y en todas sus tareas ponía pasión, vehemencia y entusiasmo que transmitía a los que se hallaban a su lado.

Al designarme esta Real Academia para ocupar el lugar que dejó vacante el doctor TASTET notará una gran diferencia. Quisiera compensaros de ésta pérdida y, en tal intento, trataré de imitar las dotes que adornaban a mi predecesor, y, si no igualarlas, al menos seguir el ejemplo que tan noblemente nos dió,

II

Si analizamos los avances de la Fisiología en lo que ya de siglo, podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que uno de los sectores en que más frutos ha cosechado la labor investigadora, ha sido el de la Endocrinología. A este esfuerzo han contribuido, aparte de los propios fisiólogos, los bioquímicos y los clínicos. En pocas palabras podemos destacar los jalones más salientes de este progreso,

Los conocimientos sobre la glándula tiroidea iniciados con los trabajos experimentales de SCHIFF (1856-1884) y con las observaciones clínicas de GULL (1874), REVERDIN (1882) y KOCHER (1883), adquirieron un extraordinario impulso al ser aislada por KENDALL (1915) la hormona de esta glándula. y quince años después, HARRINGTON y BERGUER dan a conocer la fórmula química de la tiroxina y consiguen su obtención por vía sintética. A época reciente pertenecen los datos sobre la elaboración de dicha hormona por el parénquima tiroideo, gracias, sobre todo, al empleo de los isótopos radiactivos del yodo. Sin duda alguna, la producción artificial de isótopos radiactivos de los distintos elementos químicos ha constituido uno de los más poderosos útiles de trabajo que la Física ha ofrecido jamás a las ciencias biológicas. Mediante esta técnica hemos

conseguido precisar las etapas de la biosíntesis de varias hormonas, así como la sucesión de los diversos tránsitos que integran el metabolismo intermediario.

En 1922 asistimos a un hallazgo trascendental: el descubrimiento por BANTING y BEST de la insulina, la hormona del páncreas. La *diabetes mellitus* que hasta entonces venía tratándose, casi exclusivamente, con prescripciones dietéticas no siempre correctas, al desconocerse puntos fundamentales del recambio hidrocarbonado, y del metabolismo en general, encontró, a partir de esa fecha, su verdadera terapéutica sustitutiva. El coma diabético, complicación hasta entonces frecuente y de pronóstico sombrío, se convirtió en eventualidad rara, y si alguna vez caen los enfermos en tal estado, la insulino terapia constituye el arma eficaz para combatirlo.

En estos últimos años ha sido ampliada la función endocrina del páncreas. Al lado de la insulina prodúcese en esta glándula, como se sabe a partir, de los trabajos iniciados por BÜRGER, otra hormona con acción contraria, es decir, hipergluce miante, bautizada por este autor con el nombre de glucagon. La significación biológica de este factor se encuentra en pleno estudio, atrayendo la atención de muchos investigadores, pero los datos aportados hasta el momento actual hacen suponer que tal hallazgo ha de modificar muchos conceptos, tanto en el terreno puramente fisiológico como en el clínico.

La significación biológica de la hipófisis ha seguido una trayectoria singular. MACALISTER (1889) afirmaba que esta glándula era un órgano atrófico, de escasa jerarquía funcional en los vertebrados superiores, rudimiento de un órgano arcaico de los sentidos. Cuarenta años más tarde GUDERNACHTS escribe que "la hipófisis es un órgano que se encuentra en el momento de su evolución, llamado a jugar en la humanidad del porvenir un papel cada vez más trascendente. Entre estas dos fases, la fisiología hipofisaria ha pasado por momentos diversos de auge y depresión, que ROUSSY resumió en tres períodos: uno, inicial, entusiasta, en que se asignaron a la hipófisis importantes funciones, derivadas de los primeros hallazgos clínicos y farmacológicos en relación con sus hormonas; un segundo período de crítica severa, en que llegó a negarse la actividad incretora de la glándula, atribuyendo sus pretendidas funciones al hipotálamo vecino, y un tercer período de resurgimiento entusiasta. en el que se reconoce la importancia funcional de la hipófisis y se extiende su intervención a la mayoría de las actividades orgánicas, pero siempre en conexión

funcional con los centros hipotalámicos, cuyos mecanismos y vías anatómicas están bien precisados en la actualidad. En este período nos encontramos desde hace unos años. Los fisiólogos han precisado bien las hormonas hipofisarias, no tantas como en un principio se admitió; los histólogos han descrito diversas estirpes celulares formadoras de las diferentes hormonas y los anatómicos han contribuido al esclarecimiento de las intrincadas vías entre hipotálamo e hipófisis, nerviosas y vasculares, confirmando que estas dos formaciones constituyen una verdadera unidad funcional: el bloque hipotálamo-hipofisario. Y todo ello ha conducido a sistematizar una porción de cuadros clínicos que con anterioridad no estaban perfectamente definidos.

Otra noción de adquisición reciente, debida principalmente a SCHARRER, es la de que algunos núcleos del hipotálamo gozan de actividad hormonal, lo que se ha llamado la *neuricrinia* hipotalámica, de tal suerte que alguna de las hormonas encontradas en la hipófisis, como sucede con la antidiurética, es posible que estén allí en calidad de depósito, pero su procedencia sería nerviosa. Se basa esta noción en la imagen que ofrecen ciertos elementos del hipotálamo, en cierto modo similar con la de otras células genuinamente secretoras, opinión reforzada por los experimentos de extracción de los referidos núcleos de las secreciones que aparecen también en la hipófisis. En consecuencia, la existencia de procesos neurosecretorios plantea el problema de la adaptación citomorfológica de las células nerviosas a la función secretora, bien diferente de las funciones de transmisión y de conexión que asumen generalmente.

Mucho es lo que nos falta por conocer acerca de la química de las hormonas hipofisarias; sabemos que, al igual que la insulina y la hormona paratiroidea son proteínas, pero no se han precisado datos estructurales fundamentales para su logro por síntesis. Únicamente se ha conseguido en fecha cercana (finales de 1953) por DU VIGNEAUD y colaboradores, la síntesis del principio oxitócico, y esto nos hace concebir esperanzas en que, en un futuro no lejano, se lleguen a obtener del mismo modo otras hormonas proteínicas. Por lo pronto, la fórmula de la insulina, gracias a SANGER y colaboradores, está a punto de ser lograda.

En la segunda década de este siglo comienzan a manejarse las hormonas sexuales, extraídas primero de sus fuentes naturales, ovario, testículo y placenta, y, poco después, de la orina y de la sangre. No transcurrió mucho tiempo para conocer la química de estas sustancias. Se trata de hormonas esteroides, con un armazón químico muy similar al de la

colestonina, y esto ha permitido que los. estrógenos, andrógenos y progesterona que hoy manejamos en terapéutica sean productos de síntesis.

Llegamos, por fin, a la que pudiéramos llamar la era suprarrenal de la Endocrinología, en la cual estamos, y viviendo precisamente momentos culminantes.

A raíz del descubrimiento de la adrenalina, se creyó estar en posesión de la hormona principal y acaso única de la suprarrenal, y que se disponía, por ende, del recurso específico para el tratamiento de la insuficiencia de esta glándula. Algunos resultados se consiguieron con el tratamiento adrenalínico. El caso más conocido y citado en la literatura es el de MUIRHEAD, profesor de Farmacología, que se diagnosticó a sí mismo, y se trató, al parecer con algún resultado, mediante grandes cantidades de adrenalina y extractos glandulares totales. Su técnica, bautizada con su nombre, constituyó una pauta terapéutica del mal de Addison, en los años que precedieron al hallazgo de los extractos corticales activos. Sin embargo, con esta u otras técnicas parecidas, el proceso seguía su curso, no se conseguía en realidad más que remisiones transitorias y, por otra parte, los fisiólogos coincidían en que la supervivencia de los animales a los que se extirpaban estas glándulas, no se prolongaba con el tratamiento adrenalínico. Ante estos hechos, demostrativos de que la hormona de la medula adrenal tenía una trascendencia relativa, la atención se centró en la corteza de la glándula o parte cortical, considerada hasta entonces como una envoltura inerte, sin otro fin que contener y proteger a la hasta entonces preciada porción medular, formadora de la adrenalina. Tanto la experimentación como la clínica han confirmado que, efectivamente, el cortex suprarrenal constituye la parte vital del órgano.

Los intentos para obtener extractos corticales activos fueron pródigos en fracasos, siendo preciso negar a 1927, en que ROGOFF y STEWART por un lado, y dos años más tarde SWINGLE y PFIFFNER por otro, consiguen preparados que mantienen en vida a los animales adrenalectomizados, y aplicados en sujetos humanos con afectación de esta glándula se mostraron muy eficaces. A pesar de los éxitos indudables con esta terapéutica, su aplicación en gran escala era imposible de realizar, pues dadas las dificultades existentes para la preparación de tales extractos, su coste resultaba extraordinariamente elevado. En los químicos y biólogos prendió la curiosidad científica por averiguar la composición de estos preparados, demostrando la escuela suiza de REISCHSTEIN y las nor-

teamericanas de WINTWERSTEINER y KENDALL que los extractos corticales son un mosaico de esteroides, rebasando la treintena los descritos hasta la fecha, si bien muchos de ellos, y sobre esto insistiremos más adelante, no son más que metabolitos o etapas intermediarias de los cuerpos que verdaderamente segrega la glándula o bien deben reputarse como artefactos, esto es, como productos resultantes de las operaciones en el laboratorio. Además, se han conseguido esteroides por vía sintética, con gran eficacia terapéutica,

Citaremos otro hecho de gran interés también adquirido en época reciente. Nos referimos a la presencia en el tejido medular, aparte de la adrenalina, del derivado demetilado de la misma, el arteronol o noradrenalina, sustancia ya conocida hace años por los químicos, pero a la cual no se había prestado el menor interés biológico,

Y expuestos los hechos más relevantes en el progreso de la Endocrinología en el siglo en que vivimos, trataremos ahora de aquellos problemas bioquímicos y fisiológicos de la suprarrenal que apasionan en el momento presente, bien entendido que no se trata ni mucho menos de hacer un examen exhaustivo. El propósito se reduce al análisis esquemático de las cuestiones más importantes, a una sucinta revista crítica, con mención de algunas aportaciones personales que por ser más, forzosamente han de ser muy modestas.

III

Es unánime la opinión de que la parte medular de la suprarrenal no es indispensable para la vida. Entre los muchos testimonios que apoyan esta creencia citaremos solamente tres: en animales como los seláceos que presentan el tejido cromafine o medular, no fundido con el cortical para formar un órgano único, sólo la extirpación del segundo, el llamado en dichos animales cuerpo íter-renal, ya seguida de la muerte; en la rata, practicando un corte profundo a lo largo de uno de los bordes de la glándula y ejerciendo después una presión sobre las dos caras, suele expulsarse el tejido medular y respetarse la casi totalidad del cortical, sobreviviendo el animal; y hace un instante recordábamos, que con el tratamiento adrenalínico exclusivo, no se logra mantener en vida al animal con los adreneros ausentes.

En el año 1929 publicamos, en unión de nuestro malogrado compa-

ñero BENÍTEZ DE HUELVA, un trabajo dando cuenta de nuestros resultados sobre el contenido de adrenalina en el parénquima suprarrenal de diversos animales e incluso de algunos sujetos humanos, para lo cual nos servimos de la técnica de Folin y Denis -por entonces no disponíamos de otras más precisas- basada en la propiedad que tiene la adrenalina, como derivado fenólico, de reducir el ácido fosfotúngstico en medio alcalino, proporcionando una coloración tres veces más intensa que la obtenida por una solución de ácido úrico, tomada como testigo, a igualdad de peso y dilución.

Uno de los hechos estudiados en este trabajo, fué el de la depredación de la adrenalina en su parénquima formador después de la muerte y, al efecto realizamos una investigación en el conejo y otros animales, analizando una glándula en el momento del sacrificio y otra después de intervalos crecientes de tiempo. Las determinaciones practicadas acusaron la pérdida de un tercio aproximadamente a las siete horas de la muerte, mantenida la glándula a una temperatura media de 15 grados; alcanzaba a la mitad a las diez horas y se reduce a cantidades vestigiales a las veinticuatro. Esta pérdida tiene lugar principalmente por oxidación, ya que si las glándulas una vez extraídas se conservan en el vacío, el contenido inicial de adrenalina apenas se afecta.

Por entonces era asunto de actualidad, el de los mecanismos que estimulaban la secreción de adrenalina, y mediante el análisis directo de la glándula, comprobamos un descenso evidente del principio medular en ciertos estados como la asfixia, después de la administración de estriquina, morfina, nicotina, anestesia, excitaciones sensitivas, sobre todo las causantes de dolor, emociones, hemorragias, sobreesfuerzo muscular y alcanzaba grados elevados en la hipoglucemia insulínica; en suma, la hormona medular se moviliza en lo que hoy llamamos estados de "stress". Que se trata de una pérdida por movilización, lo revela el hecho de no acontecer en las glándulas previamente enervadas o bloqueando los nervios secretores simpáticos con los alcaloides del cornezuelo de centeno. Sin perjuicio de insistir sobre esta cuestión que nos ha seguido preocupando, anticipemos aquí que, según las ideas de SELYE, el organismo dispone de un mecanismo inespecífico o genérico para defenderse de toda clase de agresiones que correría a cargo de las hormonas de la corteza. Y aunque esto es cierto, no lo es menos que la descarga de corticoides se ve inducida la mayoría de las veces por la previa secreción de adrenalina,

Señalábamos más atrás que, aparte de la adrenalina existe en el tejido

cromafine un derivado demetilado de aquélla -la noradrenalina-, pudiendo separarse ambas sustancias mediante el análisis cromatográfico.

¿Qué significación bioquímica y fisiológica tienen estas catequinaminas?

Nosotros hemos sostenido en alguna publicación y reiteradamente en las lecciones de cátedra, que la noradrenalina representa una etapa en la biosíntesis de la adrenalina. Algo similar a lo que viene a ser la diyodotirosina con respecto a la tiroxina en la glándula tiroidea. Naturalmente, no se trata más que de una hipótesis, ya que se conocen imperfectamente los pasos intermedios en la formación de adrenalina. Parece ser que los puntos de partida son o la fenilalanina o la tirosina, pues marcando a estos aminoácidos con carbono radiactivo, el isótopo aparece en el producto terminal. Una fase ulterior sería la dihidroxifenilalanina o DOPA mediante la introducción en la molécula de la tirosina de un segundo grupo hidróxilo, proceso que se realiza en algunas plantas por la acción de la enzima tirosinasa. La decarboxilación enzimática de la DOPA por la dopadecarboxilasa, originaria, la dehidroxifeniletilamina, y por introducción en ésta de otro grupo hidróxilo tendríamos a la noradrenalina; y en fin, la adición de un metilo produciría la adrenalina. Se ha objetado a esta interpretación que la tirosinasa no se encuentra en los tejidos animales; sin embargo, está comprobado que la DOPA puede formarse de la tirosina por acción de la luz ultravioleta en presencia de iones Fe^{++} . Ahora bien: como in vitro sólo la tiramina incubada con tejido suprarrenal fresco da lugar a un cuerpo análogo a la hormona medular, otra conjetura es que la tirosina, por decarboxilación, produce tiramina, proceso que es capaz de efectuar el tejido renal, y esta amina en la suprarrenal se convertiría en adrenalina.

En las suprarrenales de la mayoría de los animales existe tanto adrenalina como noradrenalina, dato que no puede esgrimirse en contra de que la segunda sea una precursora de la primera, pues también en el tiroides y en la sangre encontramos diyodotiroxina que, como hemos recordado, es un cuerpo antecesor de la tiroxina. Encierran poca noradrenalina las glándulas de los ungulados; por el contrario, en los carnívoros y en los cetáceos predomina la noradrenalina sobre la adrenalina. El hombre, en cápsulas frescas extraídas por intervención quirúrgica, aparece un promedio del 80 por 100 de adrenalina y un 20 por 100 de noradrenalina; en cambio, en los órganos provistos de rica inervación adrenérgica, tipo el bazo, existe un alto nivel de noradrenalina, identificada desde VON EU-

LER, como el mediador químico o transmisor de los impulsos nerviosos del sistema vegetativo. No sabemos si en la formación de esta noradrenalina de los órganos participa la medula adrenal o si es generada localmente; esto último parece lo más probable, ya que tras la denervación simpática, desaparece la noradrenalina en los órganos correspondientes.

En el ser vivo todos los procesos que acontecen se disponen de modo maravilloso, con perfecto ajuste, lo que obliga a considerar al organismo como un todo, integradas sus funciones en una unidad funcional. Si en la medula adrenal del hombre y otros animales, tiene lugar la metilación de la mayor parte de la noradrenalina, haciendo que la secreción esté constituida preferentemente por adrenalina, las cosas ocurren así, según nuestro modo de ver, porque las propiedades biológicas de la segunda son adecuadas a las exigencias generales del organismo.

Volvamos a establecer la comparación con el tiroides. El producto que ha venido reputándose como la verdadera hormona tiroidea es la tiroxina. Recientemente hay quien concede esa categoría a la triyodotironina, cuerpo que difiere de la tiroxina por la posesión de un átomo menos de yodo. Y arguyen los que así piensan, que la primera despliega una actividad biológica, particularmente sobre el gasto de oxígeno o metabolismo basal, muy superior a la segunda. A nuestro entender, esta acción, que podrá ser aprovechada en el aspecto farmacológico, no justifica el que se adjudique a tal sustancia la jerarquía de auténtica hormona tiroidea, GROSS y PITT-RIVERS han postulado que la triyodotironina se produce en los tejidos periféricos por una deyodización enzimática de la tiroxina y apoyan su punto de vista en el hecho de que tal transformación se observa cuando a ratas privadas de tiroides se les administra tiroxina marcada con yodo radiactivo, pues en el plasma aparece entonces triyodotironina también marcada. Otros autores no confirman tales resultados y piensan que la triyodotironina se forma en el tiroides representando una etapa más en la síntesis de la tiroxina. Y así como la adición de un metilo en la noradrenalina dota al organismo de un producto -la adrenalina- con acciones que encajan en la armonía fisiológica de un determinado animal, la fijación de un nuevo átomo de yodo en la triyodotironina para dar lugar a la tiroxina permite dotar al organismo de un producto estimulante de los procesos oxidativos en límites encuadrados dentro de la normalidad. Sin la incorporación de ese cuarto átomo de yodo el tiroides se conduciría al igual que en un estado hiperfuncional.

La predominancia del producto demetilado en las suprarrenales de otras especies tendría idéntica significación, es decir, en ellas la secreción en mayor escala que en otras de noradrenalina, al escapar a la metilación, proporcionaría un producto preciso para mantener en un nivel correcto sus actividades orgánicas, y esto nos lleva a revisar brevísimamente algunas propiedades biológicas de ambas catequinaminas. En realidad, son las mismas y únicamente difieren en el aspecto cuantitativo.

El hecho de que exista una secreción basal de adrenalina, pugna con la opinión sustentada por bastantes fisiólogos, para quienes esta hormona sólo interviene en momentos de emergencia. El animal adrenoprivo, como el hombre, afecto de mal de Addison, ofrecen una baja presión arterial. Sin duda, en esa hipotensión influye la falta de ciertos esteroides corticales, pero también y seguramente en primer término, la carencia de adrenalina. Citaremos un hecho experimental elocuente. Si después de extirpar los adrenes en un perro, se anastomosa su yugular con la vena suprarrenal de otro perro intacto, no se registra la hipotensión en el primero, sin duda porque a su circulación general pasa la adrenalina del segundo. Estos y otros testimonios que pudieran aducirse, evidencian que la secreción basal de adrenalina cumple, en circunstancias estrictamente fisiológicas o de equilibrio, una misión, y es la de coadyuvar, en unión de otros mecanismos humorales y nerviosos, al mantenimiento de la presión arterial normal.

Tal acción no se debe a un efecto vasoconstrictor puro, como se venía admitiendo por los tratadistas clásicos; es más, sobre las arterias musculares, incluidas las del miocardio, las hepáticas y las del territorio mesentérico, el efecto es más bien vasodilatador, cuando se trata, claro está, de dosis no farmacológicas, registrándose el efecto vasoconstrictor de preferencia en las arteriolas cutáneas. En cuanto al riñón, dosis un poco altas provocan la isquemia de la zona cortical derivando la sangre por los cortacircuitos vasculares descritos por TRUETA. Fundamentalmente, la adrenalina eleva la presión sistólica por aumentar el rendimiento cardíaco, es decir, el volumen minuto; en cambio, la presión diastólica apenas se modifica; como consecuencia de ello, la adrenalina en dosis que se aproximen a las fisiológicas, eleva muy poco la presión media.

Por lo que respecta a la noradrenalina, apenas influye sobre el volumen minuto cardíaco y si ejerce una notoria acción hipertensora, muy superior a la de la adrenalina, se debe a que actúa como un vasocons-

trictor puro, aunque también dilata a las arterias coronarias. Una hiperproducción de noradrenalina conduce a un estado hipertensivo, con exacerbaciones paroxísticas, como sucede en los tumores de la medula suprarrenal, en cuya circunstancia patológica se bloquea probablemente el proceso de metilación de dicha catequinarnina,

Ante un descenso brusco de la tensión arterial, adrenalina y noradrenalina se segregan en exceso a juzgar por su mayor eliminación urinaria, representando un mecanismo compensador o de emergencia puesto en juego por reflejos despertados a nivel de ciertas áreas vasculares, como las llamadas zonas aórtica y carótida. Si la hipotensión es severa, como, por ejemplo, después de una grave hemorragia, es la noradrenalina el producto predominante segregado, y por su acusado poder vasoconstrictor puede conjurar el peligro. GOLDEMBERG y colaboradores fueron los primeros en indicar que la noradrenalina es un remedio muy eficaz en los descensos patológicos de la presión sanguínea y hoy se emplea con éxito en una serie de estados, como son el choque hemorrágico y el postoperatorio, en el infarto del miocardio, en las intoxicaciones por barbitúricos y óxido de carbono y en otras más. Es también el medicamento de elección después de la suprarrenalectomía, para prevenir la caída de la presión arterial. Igualmente proporciona excelentes resultados mezclado con anestésicos locales en Cirugía General, especialmente en la anestesia espinal y en la práctica odontológica y entre las ventajas que ofrece sobre la adrenalina, figura la de no ocasionar taquicardia y la intranquilidad psíquica, muchas veces desagradable, que ésta determina.

Las restantes propiedades farmacológicas y fisiológicas son tan conocidas que nos parece impropio hacer un estudio detenido de las mismas. Basta con un breve comentario. Fué BLUM el que señaló por vez primera la posibilidad de que la adrenalina inyectada subcutáneamente o por vía intravenosa origine glucosuria. Este síntoma, sin embargo, puede faltar; lo constante es la hiperglucernia. CORI demostró que dicho efecto se debe a la desintegración enzimática del glucógeno hepático, a la par que se activa la glucogenolisis muscular con formación de ácido láctico, a partir del cual el hígado resintetiza la reserva hidrocarbonada. La adrenalina interviene, pues, en la regulación de la glucemia, aunque probablemente su influencia sólo se deja sentir en este aspecto, cuando de un modo rápido se produce un descenso del azúcar hemático, por ejemplo, ante una dosis inadecuada de insulina, y merced a la acción hiperglucemiante, tiende a recuperar la tasa normal de la glucosa sanguínea.

También la noradrenalina presenta esta propiedad, pero de modo menos acusado.

La tendencia a la hipoglucemia que presenta el animal adrenooprivo o el hombre afecto de insuficiencia suprarrenal, cabría explicarla por el déficit de la secreción adrenalínica. Sin embargo, los datos actuales van a favor de que esa tendencia se debe más bien a la carencia de los corticoides u hormonas de procedencia cortical que intervienen en el recambio hidrocarbonado en sentido catabólico. No obstante, recalquemos que ante un descenso brusco de la glucemia, es la adrenalina la que, segregándose en cuantía suficiente, trata de amortiguar la hipoglucemia. La sensibilidad a la insulina de los animales sin suprarrenales que hemos comprobado todos los fisiólogos y la del hombre addisoniano señalada primeramente por MARAÑÓN, nos la explicamos por la ausencia de ese mecanismo de contrarregulación.

Una tercera propiedad de la adrenalina, también más destacada que en la noradrenalina es la de incrementar los procesos oxidativos. El descenso del metabolismo basal coincidiendo con la disminución de la temperatura corporal se observa en la insuficiencia suprarrenal experimental y clínica; no sabemos hasta qué punto depende la falta de adrenalina. Es cierto que la inyección de una pequeña cantidad de esta sustancia eleva el consumo de oxígeno, respuesta que para algunos sería consecuencia de la mayor utilización periférica del azúcar y para otros del consumo aumentado de grasas. En el hombre normal, la inyección intramuscular de 0,5 miligramos de adrenalina, al cabo de treinta a sesenta minutos se traduce por el ascenso del M B. en un 10 por 100 sobre la cifra inicial; en los sujetos con tendencia hipermetabólica, como en los hipertiroideos atenuados o evidentes, la elevación sobrepasa del 20 al 40 por 100 y en cambio, en los hipotiroideos la variación es levisima. Pero es muy posible que el efecto hipermetabólico sea más bien de índole farmacológica. Citaremos a este propósito las investigaciones realizadas por REIN y colaboradores, utilizando el metabolímetro de registro continuo de dicho autor y sirviéndose de un dispositivo para la sujeción del animal de experiencia, así como para la administración de la hormona, a fin de eliminar numerosas causas de error. Con dosis fisiológicas comprueban constantemente una disminución del recambio gaseoso, tanto en animales normales como en los anestesiados. El efecto es atribuido por los autores a una aminoración de los procesos oxidativos tisulares, dependiente a su vez de las alteraciones del flujo sanguíneo local producidas por la adre-

incluida entre las que elevan el metabolismo respiratorio.

Para terminar con esta sucinta exposición de las funciones de la médula suprarrenal, recordemos que hace muchos años CANNON y entre nosotros MARAÑÓN, señalaron la participación de la adrenalina en el mecanismo de la emoción, en lo que hoy podemos llamar "stress" emocional. Una buena parte de las manifestaciones viscerales de la emoción (hipertensión, hiperglucemia, temblor, carne de gallina, dilatación pupilar, etc.) pueden ser reproducidas por la inyección de adrenalina. Un ejemplo muy demostrativo de la intervención de dicha hormona en el fenómeno aludido nos lo ofrece el animal que se ve en el trance, ante un peligro, de defenderse o de huir y tiene que disponerse para el ataque o la persecución. Gracias a la secreción medular se producen las siguientes reacciones:

1.^a Elevación de la presión arterial; aumento de la fuerza impulsiva del corazón; dilatación de las arterias coronarias y de los vasos de los músculos esqueléticos, con lo cual el esfuerzo de éstos encuentra de este modo circunstancias propicias para su realización.

2.^a Hiperglucemia por movilización del glucógeno hepático, asegurándose así el aporte hidrocarbonado requerido por el músculo activo y retrasándose la aparición de la fatiga.

3.^a El incremento de las combustiones que ha de acompañar al referido esfuerzo muscular presupone, como es natural, mayores exigencias de oxígeno, que son atendidas mediante la dilatación de los bronquiolos, aumentando la velocidad y profundidad de los movimientos respiratorios.

4.^a La mayor capacidad de la sangre para fijar y transportar el oxígeno se asegura por la entrada en circulación de glóbulos rojos que estaban acantonados en el bazo, y que son expulsados por las contracciones de que es objeto este órgano.

5.^a La disminución del tiempo de coagulación de la sangre aminora el peligro de la hemorragia.

En suma, todos estos cambios son directamente aprovechables y hacen al organismo más eficaz en el violento despliegue de energías que envuelven al miedo o a la ira.

Como es sabido, tres elementos esenciales parecen intervenir en toda emoción: una representación mental llegada por los sentidos, evocada por el recuerdo o nacida con el pensamiento: una conmoción vegetativa

cuya percepción nos indica que estamos emocionados, y una serie de gestos o actitudes, mediante los cuales expresamos la emoción, elemento este último que, sin embargo, puede faltar, bien por el carácter de la propia emoción o porque es disminuido o suprimido por un esfuerzo de la voluntad. Una representación mental dará lugar a la emoción con tal de que no permanezca limitada a la corteza cerebral y se desborde hacia el hipotálamo, donde residen los centros reguladores de los fenómenos vegetativos que caracterizan el acto. La actividad de estos centros se transmite a otros periféricos y a las glándulas de secreción interna que juegan una importante misión en el fenómeno emocional y entre ellas destaca la medula suprarrenal. El orden normal de los acontecimientos es el descrito, pero excepcionalmente las cosas pueden acontecer de modo inverso. es decir. que lo primitivo sean los fenómenos periféricos. Y así, como hizo notar MARAÑÓN, inyectando a un individuo 1/2-1 mg. de adrenalina se le provoca un estado emocional, sin que el sujeto se lo explique "sin saber por qué" y si en este momento se le sugiere una idea triste o alegre, añadiremos el elemento intelectual y entonces la risa, el llanto u otras manifestaciones completarán el cuadro.

Ahora bien: ¿deja de participar la noradrenalina en el complejo emocional? Analizando con cuidado las diversas reacciones del cuadro emocional, ha podido ver se que la adrenalina no las reproduce en su totalidad. Han sido sobre todo los estudios de WOLFF y colaboradores los que han precisado la diferente respuesta fisiológica de un individuo bajo distintas emociones (enrojecimiento e hipoperitaltismo digestivo bajo la emoción de ira y palidez e hiperperitaltismo bajo miedo o depresión) y estos hallazgos llevaron a FUNKEN STEIN a investigar si la adrenalina y noradrenalina podrían servir de indicadores específicos que distinguieran una emoción de otra. Prescindo del detalle de tales investigaciones y únicamente diremos que todos estos trabajos les hacen sugerir que la cólera está asociada con la secreción de noradrenalina.

El mecanismo neurofisiológico por el cual las modalidades emocionales provocan diferentes secreciones adrenales es imperfectamente conocido; pero el hecho de que estimulando ciertas áreas del hipotálamo, consiga VON EULER secreción de noradrenalina y HESS conducta agresiva, y con la excitación ele otras. adrenalina y fuga, respectivamente, hace suponer que la cólera y el miedo pueden activar diferentes áreas hipotalámicas responsables de la producción de noradrenalina en el primer caso y de adrenalina en el segundo.

Dejaremos también constancia para ser completos de que siendo la adrenalina como la noradrenalina mediadores químicos de la excitación simpática -las antiguas simpáticas de CANNON- actuarán como agentes simpaticorniméticos. Y su administración se traducirá por efectos de hipertonia vegetativa, sobradamente conocidos.

En fin, las hormonas medulares no son indispensables para la vida. Ya hemos dicho que la destrucción del tejido medular, como la extirpación del simpático, no impiden la supervivencia del animal, si bien se le coloca en un estado de inferioridad para hacer ir ente a todas las circunstancias que traten de quebrar el equilibrio orgánico, poniéndose de manifiesto la indefensión, principalmente, en aquellos casos en que el conflicto debe conjurarse rápidamente y en los cuales la adrenalina actúa como hormona de emergencia (hipotensión brusca, hipoglucemia, etc.).

IV

Las publicaciones dedicadas en estos últimos años a la corteza suprarrenal han sido tan copiosas que reflejan lo mucho que ha apasionado esta porción glandular, tanto en el terreno puramente bioquímico, como en el fisiológico, farmacológico y clínico. En nuestro propósito de ofrecer una visión panorámica de los primeros aspectos, abordaremos lo hechos más salientes, con alusión a modestas contribuciones propias.

Fué sobre todo SELYE el que propuso agrupar los productos esteroidales encontrados en este lugar en tres categorías: los mineralocorticoides, los glucocorticoides y los sexocorticoides. Entre los primeros figuran como destacados la desoxicorticosterona (DOC) y su acetato (DOCA), que desde hace años vienen siendo muy empleados como agentes terapéuticos, y la hidrocorticosterona o compuesto S. Obedece su denominación a que regulan el metabolismo acuoso y electrolítico, principalmente del Na y K. Los glucocorticoides ofrecen la característica de poseer un átomo de oxígeno en el carbono 11, y como representantes de más relieve están la dehidrocorticosterona, la corticosterona, la cortisona y la hidrocortisona, compuesto F o cortisol. Han sido obtenidos por síntesis, a partir del ácido desoxicólico de la bilis de buey y también de la semilla de una planta africana, el strobilanthus sarmentosus, donde existe un producto activo, la sarmentogenina, que, mediante minuciosas manipulaciones, se puede convertir en cortisona. Hoy día se utilizan nuevos

procesos en los que emplean microorganismos, entre ellos hongos, capaces de realizar la inclusión del átomo de oxígeno en el C-II. Ejercen acción sobre el metabolismo hidrocarbonado, en sentido opuesto al páncreas, y, aparte de otras propiedades biológicas, son considerados como agentes importantes en la defensa inespecífica del organismo en la lucha contra toda clase de agresiones, es decir, son segregados en los estados de "stress", contribuyendo a crear el síndrome de adaptación. Estos esteroides han sido también calificados por SELYE de corticoides antiflogísticos, por inhibir las reacciones inflamatorias, llamando proflogísticos a los mineralo-corticoides, al considerar que actúan en la inflamación en sentido opuesto a los anteriores.

Los sexocorticoides, por último, son sustancias que se asemejan a las hormonas sexuales, principalmente a los andrógenos, aunque también se han hallado en la corteza estrógenos y productos con acción luteínica.

A la lista ya dilatada de los corticosteroides -pasan ya de la treintena- se ha añadido en estos últimos años otro más. Me refiero a la electrocortina o aldosterona, provista de oxígeno en el C-II, como la cortisona y el cortisol, pero, además, uno de los grupos metilos, el correspondiente al C-18, ha sido oxidado al estado de función aldehídica. Este hallazgo perturba la citada clasificación de SELYE ya que, al igual que la DOCA, la electrocortina actúa como mineralocorticoide con mucha más actividad terapéutica que aquélla en los enfermos de mal de Addison ; y lo más interesante es que así como la DOCA en dosis crecidas retiene el sodio, el agua y origina una expoliación de potasio por el riñón, la electrocortina no determina retención acuosa, hasta el punto de que, aun administrada en grandes cantidades, no produce edemas ni hipertensión, manifestaciones no infrecuentes con la DOCA. Pero es que, además, el nuevo esteroide influencia el metabolismo hidrocarbonado, como los glucocorticoides, y al igual que éstos ejerce una acción antiinflamatoria.

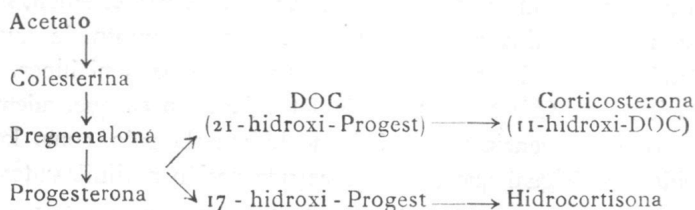
Ahora bien: las sustancias aisladas de los extractos corticales, como ya hemos apuntado más atrás, pueden ser verdaderamente productos de secreción de la glándula; mas cabe también el que se trate de cuerpos intermediarios de la biosíntesis de las hormonas aquí elaboradas o simplemente sustancias artificiales resultantes de las manipulaciones químicas. El estudio de las hormonas a la salida de la glándula. esto es, en la sangre venosa y en el empleo de técnicas simples, como lo es el análisis cromatográfico en papel, nos ilustra de la verdadera naturaleza de la secreción hormonal.

En la actualidad se admite que la corticosterona y el cortisol representan el 85 por 100 de la totalidad de los corticosteroides segregados. El resto, esto es, el 15 por 100, está constituido por vestigios de DOC, la 17-hidroxi-DOC- II -dehidrocorticosterona y la electrocortina.

Es curioso que la cortisona, tan prestigiada en el campo terapéutico, figure en muy pequeña cantidad, y aún hay quien piensa que no existe en absoluto, pues el cuerpo que en los estudios cromatográficos se consideró como cortisona, últimamente se ha identificado -al menos en gran parte- como electrocortina.

Constituye otro hecho interesante el que en unas especies predomine la secreción de hidrocortisona sobre la corticosterona (hombre, mono, perro, cobaya) y que en otras (rata, conejo) suceda lo contrario. Tal particularidad estriba, sin duda, en el predominio en la glándula de unos u otros sistemas enzimáticos.

Se admite unánimemente que la colessterina es el precursor fundamental de los corticosteroides, y en esta conversión figuran como intermediarios la pregnenolona y la progesterona. Semejante tránsito ha sido demostrado marcando a la colessterina con C radiactivo. A su vez, la colessterina suprarrenal puede formarse a partir del ácido acético, ya que todos los tejidos son capaces de transformar éste en aquélla. El esquema siguiente resume los diferentes pasos:



Si la enzima 17-hidroxilasa está presente en alta concentración, la progesterona formada a velocidad insuficiente para saturar el fermento se convertirá exclusivamente en 17-hidroxiprogesterona, y a través de la 17-hidroxi-DOC, daría lugar a la hidrocortisona. Si la velocidad de formación de la progesterona excede a la capacidad de la 17-hidroxilasa, el remanente de progesterona por la 21-hidroxilasa daría lugar a DOC, o sea, la 21-hidroxiprogesterona, y la oxidación ulterior en C-II conduciría a la corticosterona u II-hidroxi-DOC, es decir, que en este caso

se origina tanto hidrocortisona como corticosterona. Finalmente, si la 17-hidroxilasa está ausente o inhibida, la progesterona será exclusivamente transformada a través de DOC en corticosterona. Las variaciones en la relación hidrocortisona - corticosterona en las distintas especies e incluso dentro de los individuos de la misma especie- se explicarían por las diferencias de nivel de la 17-hidroxilasa, que condicionarían en mayor o menor grado la actuación de la α -17-hidroxilasa.

Conocimiento ya vulgar es el de que la corteza se encuentra íntimamente subordinada al rectorado del lóbulo anterior de la hipófisis, mediante la hormona corticotropa o ACTH elaborada en este lugar. Dicha hormona ejerce tres acciones destacables: desarrolla y mantiene el auge anatómico del cortex, estimula la biosíntesis enzimática de los corticosteroides y estimula también la descarga de los esteroides preformados y acumulados en la glándula, secreción que en algunas especies, como la rata, se acompaña de la movilización de colesteroína y ácido ascórbico, por lo cual el grado de depleción de la glándula en vitamina C se aprovecha para juzgar de la actividad biológica de los preparados de ACTH. A la par se registran variaciones en el hemograma (linfopenia y eosinopenia) que constituyen la ya clásica prueba de THORN.

Mucho es lo que se ha investigado últimamente sobre la actuación de la ACTH en la biosíntesis de los corticosteroides. Profundiando en adrenaes de ganado vacuno con acetato, colesteroína y progesterona marcados con C radiactivo en 14, en ausencia y en presencia de la hormona hipofisaria, se ha indagado la influencia de ésta en la velocidad de conversión de tales cuerpos en corticosterona e hidrocortisona, a juzgar por la aparición en dichos esteroides del isótopo: y se ha visto que en presencia de corticotrofina la rapidez de transformación de la colesteroína en corticoides aumenta mil veces o más: la del acetato sólo sufre un aumento de cien veces y la de progesterona de diez a veinte veces. En consecuencia, se ha pensado que la ACTH actúa sobre la colesteroína facilitando la degradación de la cadena lateral y dando lugar a la pregnenalona, que constituye un substrato adecuado para los sistemas enzimáticos adrenaes. La conversión de acetato radiactivo en colesteroína no se beneficia grandemente por la ACTH, por lo cual debe admitirse que el principio hipofisario actúa normalmente sobre la colesteroína, ya preformada a partir del acetato y acumulada en la glándula. La colesteroína o algún producto activado, obtenido muy rápidamente a expensas de aquélla, representa-

rían en la síntesis de los corticoides lo que en el glucógeno o los esteres hexosa-fosfóricos en el metabolismo hidrocarbonado.

Merece llamar la atención sobre el hecho de que los animales hipofisectomizados, no obstante la marcada atrofia adrenal que exhiben, presentan síntomas de insuficiencia de esta glándula más atenuados que los animales adrenoprivos. Los trabajos de PICKFORD y VOGT han demostrado que la privación de la hipófisis no anula totalmente la producción de corticoides; éstos continúan originándose en pequeña escala durante varios meses. Posiblemente, en estas circunstancias persiste la formación lenta de corticoides a partir del acetato, pero sin el tránsito por colessterina, mecanismo formativo que no requiere la intervención de la ACTH.

La degradación de la cadena lateral de la colessterina no es exclusiva de la ACTH. La hormona luteotrófica asume el mismo papel en el cuerpo amarillo, transformando también a la colessterina en pregnenolona, para convertirse después en progesterona, que en este lugar es la etapa metabólica final. La misma gonadotrofina estimularía un proceso idéntico en el testículo, si bien existen pruebas de que la colessterina no es un intermediario obligado en la síntesis de la testosterona por la gónada masculina. En consecuencia, la especificidad de la ACTH en la síntesis de los corticoides residiría, no en la regulación de un sistema enzimático peculiar de la suprarrenal, sino más bien en la afinidad específica por el tejido corticosuprarrenal. Se ha sugerido que la ACTH actuaría modificando la permeabilidad a los iones de las células corticales, y en favor de este punto de vista citaremos que la perfusión de adrenales de perro con sangre enriquecida en potasio estimula la secreción de corticoides (VOGT); y trabajando, *in vitro*, con glándula de rata, BIRMIGAN demuestra que el efecto de la ACTH no se obtiene en ausencia de la Ca en el medio. Por otra parte, se ha visto que también resulta nulo el efecto de la corticotrofina sobre los homogenatos de glándula de ganado vacuno; para la biosíntesis de los corticoides son necesarias las células intactas de la cápsula suprarrenal.

Un tratamiento agudo con ACTH no modifica gran cosa la relación entre los dos corticosteroides principales. Mas no sucede esto con un tratamiento prolongado. Así, por ejemplo, tanto en los conejos que han recibido durante tres horas ACTH como en los no tratados, sólo se descubre corticosterona en la sangre de la vena suprarrenal: si el tratamiento se mantiene durante siete días, la relación hidrocortisona : corticosterona es de 1 : 2, y si persiste de veintiuno a veintiocho días, la primera

es mucho más elevada que la segunda. Estos hallazgos de Kass y colaboradores caben interpretarse en el sentido de que un tratamiento reiterado con hormona corticotrófica, activa la 17-hidroxiase, elevando sus valores hasta superar a los de la enzima 21-hidroxiase. Como la ACTH aumenta el peso de la corteza adrenal (lo que supone la síntesis de proteínas en este órgano), no debe sorprendernos que la corticotrofina actúe favoreciendo la formación de una enzima integrada por una proteína específica.

La acción de la ACTH sobre la biosíntesis de corticosteroides se potencia por el ácido ascórbico. Posiblemente esta vitamina actúa protegiendo de la oxidación a grupos SH, precisos para el funcionamiento de las enzimas que catalizan la génesis de los corticoides.

Un problema de extraordinario interés es el de la significación biológica de los andrógenos que se elaboran en la corteza y que, en forma de 17-cetosteroides, se eliminan por la orina.

Hace ya mucho tiempo, nosotros hemos venido sosteniendo que los andrógenos de la corteza no son más que un residuo de la metabolización de la progesterona a corticoides, es decir, que en ese tránsito la progesterona, o algún producto de ella derivado, en vez de seguir la ruta normal hacia corticoides, se desviaría, por circunstancias ligadas a los sistemas enzimáticos, hacia la producción de andrógenos que, en condiciones de normalidad, por su relativa escasa cuantía, pasan inadvertidos desde el punto de vista de su acción biológica. Teníamos razón para pensar así. En cierta ocasión, y con motivo de un trabajo experimental, tratábamos de provocar en la coneja castrada la reacción pregrávida de la mucosa uterina, propia de la hormona luteínica. Para ello, como es bien sabido, es menester administrar previamente estrógenos, pues el endometrio, si no se encuentra sensibilizado por éstos, no reacciona ante la progesterona. Terminado el tratamiento estrogénico, encomendamos a uno de nuestros ayudantes las inyecciones de luteína, que era administrada a los distintos lotes en cantidades variables. Extirpado el útero y estudiada su mucosa, nos sorprendió el que sólo en los animales a los que se habían propinado dosis altas de hormona luteínica ofrecían la imagen pregrávida típica; los que habían recibido dosis totales de 0.5 a 1 mgr., dosis de progesterona que se estiman suficientes para obtener la respuesta, ofrecían una imagen muy atenuada o nula. Al revisar las ampollas nos encontramos con que nuestro colaborador, por confusión, había inyectado testosterona en vez de progesterona. Esto nos incitó a repetir el experimento, y com-

probamos que, efectivamente, con cantidades superiores a los cinco miligramos de hormona androgénica se obtiene una reacción progestacional que en nada difiere de la lograda con la luteína. Creemos haber sido los primeros en haber demostrado este hecho, pues si bien otros autores se otorgan la paternidad del mismo, en la segunda edición de nuestro libro de Fisiología, anterior a las comunicaciones de dichos autores, insertábamos ya una microfotografía muy demostrativa,

Cabían dos interpretaciones: o que la acción de la progesterona no era rigurosamente específica, o que la testosterona se metabolizaba a progesterona. Esta segunda conjetura parece la más acertada. El profesor BOTELLA, inyectando hormona masculina a mujeres, en distintas fechas del ciclo ovárico, comprobó que si la administración se hace en los primeros días del ciclo, es decir, en la fase folicular, el producto se elimina casi totalmente por la orina como 17-cetosteroides; en cambio, si se inyecta en la segunda mitad, cuando está en auge el cuerpo amarillo, es escasa la eliminación de aquéllos, lo que hace pensar que ese cuerpo lúteo en plena actividad convierte los andrógenos en su hormona peculiar. El proceso inverso, esto es, el paso de progesterona hacia andrógenos, es indudable, pues no es nuevo el conocimiento de que la luteína, elaborada en un órgano tan femenino como es el ovario, tiene una cierta acción virilizante. Así, la radiación de este órgano en la cobaya prepuberal (STEINACH y otros) da lugar a la luteinización masiva del órgano, seguida no sólo de la suspensión de la ovulación, sino de una clara virilización. El mismo efecto virilizante se logra por la irradiación excitante de la hipófisis o por la inyección de fuertes cantidades de extractos prehipofisarios, maniobras ambas que determinan, asimismo, la lutenización ovárica. A idéntico mecanismo se han atribuido los casos de mujeres que se virilizan durante el embarazo, así como las virilizaciones post partum con supresión del período menstrual; es decir, formación exagerada y persistente del cuerpo lúteo de la gravidez por anormal energía de la excitación luteinizante de la hipófisis.

Las investigaciones de estos últimos tiempos refuerzan esta tesis. E conocido el llamado síndrome adrenogenital, que se traduce por pubertad precoz, por virilización en la hembra adulta o hipervirilización en el macho. En estos casos, el examen químico de la corteza adrenal revela aumento de la progesterona y de los esteroides 17-hidroxilados, al paso que el cortisol y la corticosterona no lo están proporcionalmente. Es de creer que entonces el sistema enzimático de la 21-hidroxilasa está relativa-

mente disminuido. Por un mecanismo que desconocemos, la serie de oxidaciones sucesivas se detiene en la correspondiente al carbono 17, quedando bloqueada especialmente la oxidación del carbono 21. De este modo se acumulan en el organismo la 17-hidroxiprogesterona, y hay una excreción aumentada en la orina de 17-hidroxipregnenalona y 11-beta-hidroxiandrosterona, sustancias que explican el complejo síndrome de la enfermedad.

Entre la ACTH y los corticoides se establece una interacción. Dicho en otras palabras, si la primera estimula la secreción de los segundos, éstos, al alcanzar cierta concentración en la sangre, frenan la descarga del principio corticotropo. La liberación de ACTH se ve de este modo autorregulada. Si administramos a un sujeto corticoides, principalmente cortisona y, sobre todo, cortisol, en dosis altas y prolongadas al suspenderse bruscamente el tratamiento, puede crearse una insuficiencia suprarrenal por la inhibición que dicho tratamiento causa sobre la secreción de ACTH. Por el contrario, si los corticoides no se producen, la hormona corticotropa debe segregarse en exceso ante la ausencia de ese freno que aquéllas representan. En el síndrome adrenogenital, como antes decíamos, la producción de cortisol y corticosterona están disminuidas, con lo cual, teóricamente, la ACTH se liberará exageradamente, dando lugar en la corteza a una metabolización aumentada de colesiterina, que, a través de la pregnenonlona y progesterona, se desviará por las razones expuestas hacia la producción de andrógenos. El cortisol y la cortisona, según WILKES y colaboradores, invierten los síntomas del síndrome adrenogenital y, por tanto, constituirían el tratamiento directo del mismo. La administración de la hormona exógena sustituye la falta relativa de cortisol (debida, según fué indicado, a la deficiencia de la 21-hidroxilasa) e inhibirá a la prehipófisis por lo que respecta a la liberación de ACTH. A su vez, la menor secreción del principio corticotrófico se reflejará en una disminución en la producción de los andrógenos corticales y en un cambio en el estado de la enfermedad.

V

Nos parece necesario hacer una revisión detenida de los papeles fisiológicos y farmacológicos de las hormonas corticales, por tratarse de un asunto que en estos últimos tiempos ha sido muy sistematizado en

libros y monografías. Por lo mismo, nos limitaremos a una simple enumeración de estas acciones, y únicamente nos detendremos en la participación de la corteza en la defensa genérica o inespecífica del organismo. pues además de ser un aspecto que sigue mereciendo la atención de muchos investigadores, nosotros mismos le hemos dedicado modestos trabajos.

Es bien sabido, y más atrás lo recordábamos, que los mineralocorticoides regulan el metabolismo del agua, sodio y potasio. Tanto en la insuficiencia suprarrenal clínica como en la experimental, existe una explotación de sodio por el riñón, que se atribuye a la dificultad para la reabsorción tubular de este ión. La hiperosduria acarrea hiposodemia, y así, en el perro normal encontramos en el plasma 128 mEq. por litro, y después la adrenalectomía bilateral el valor es mucho menor. La misma suerte corre el Cl, por lo que puede hablarse de un balance negativo de ambos iones e indudablemente el trastorno es de capital importancia, ya que tanto en el enfermo humano como en el animal de experimentación, la administración de sal, en cantidad suficiente para compensar su excesiva eliminación, hace prolongar la supervivencia y mejora notablemente el estado general.

Otra característica de la insuficiencia suprarrenal es la pérdida de agua del plasma sanguíneo, es decir, la hemoconcentración, en cuya génesis colaboran varios factores: pérdida, en ocasiones, de agua por el riñón para arrastrar al cloruro sódico; la falta de sed; el retraso del tiempo de evacuación gástrica y en la absorción, a través de la mucosa intestinal, de agua y sales, y, sobre todo, el desplazamiento del agua del plasma y del medio intersticial hacia el interior de las células, al disminuir, la tensión osmótica en el interior de éstas por la pérdida de sodio, que, como es sabido, constituye la principal base extracelular.

Existen, por fin, alteraciones del potasio, inversas a las del sodio, esto es, hiperpotasemia e hipopotasuria. Las causas del aumento del potasio en el plasma deben ser dos: ante la eliminación excesiva de sodio por la orina, los medios extracelulares se hipotonizan con relación al medio intracelular, y para restablecer la isotonía, una gran cantidad de agua emigraría desde el plasma y líquidos extracelulares hacia el interior de las células, determinándose la hemoconcentración; pero la compensación osmótica se haría, además, por la salida del potasio desde el ambiente intracelular al extracelular, y como la salida de este catión por el riñón se ve dificultada, todo ello contribuiría a la hiperpotasemia.

Con la administración de DOC se corrigen estas perturbaciones, e incluso con dosis altas se origina el cuadro opuesto al de la insuficiencia: retención de sodio, pérdida de potasio del plasma y retención de agua que puede conducir al edema. Y es curioso que la DOC sólo exista en vestigios en la corteza, por lo que algunos autores piensan que el papel mineralocorticoide normalmente correría a cargo de otros esteroides y especialmente de la aldosterona .

Acciones farmacológicas de tales esteroides son la hipertensión, pues se consigue con la administración de los mismos en dosis altas y reiteradas, y en su génesis interviene no sólo la retención acuosa, sino las lesiones de hialinización que se producen en estas circunstancias en los vasos renales, determinantes de isquemia y de liberación de renina; y como además tales hormonas aumentan la formación por el hígado de hipertensinógeno, se creará la hipertensión por el mecanismo de Goldblatt.

Asimismo, debe reputarse como farmacológica la acción anestésica de la DOC, al menos en la rata. La inyección de una dosis única y elevada de DOC en este animal es capaz de producir una profunda anestesia, disminuyendo la actividad respiratoria del tejido cerebral de un modo análogo a lo que se observa en la anestesia etérea.

Ni que decir tiene que la acción profilogística de los M.C., tan estudiada por SELYE, es igualmente de tipo farmacológico.

En cuanto a los glucocorticoides, cuya biosíntesis y secreción está tan íntimamente supeditada a la hormona corticotrófica, su acción metabólica de más relieve es la de favorecer la conversión de proteínas en H. de C. y dificultar la glucosis periférica al inhibir a la hexoquinasa, enzima que transfiere una molécula de fosfórico del ácido adenosintrofósforo (ATP) a la glucosa, para formar la glucosa 6-monofosfórica. La producción excesiva de estos corticoides, por un motivo patológico o su administración en cantidades crecidas, pueden, de este modo, crear un estado diabético, susceptible de revertir si las cosas vuelven a la normalidad.

En general, los glucocorticoides y por mediación de ellos la ACTH. tienen un papel catabólico. En relación con el incremento del catabolismo proteico que se acompaña además de un retardo de las proetinosíntesis, están los efectos que ejercen estas hormonas -en dosis altas- efectos por ende farmacológicos, deteniendo las mitosis de los tejidos normales y tumorales, aminorando las reacciones inflamatorias, frenando la formación de anticuerpos, retrasando el tejido de granulación, es decir, la

proliferación celular. ARTETA ha demostrado que la cortisona retrasa el crecimiento de las raíces de ciertas plantas. La acción frenadora que despliega la ACTH, la cortisona u otros glucocorticoides sobre la proliferación conectiva tiene un gran interés en clínica. La cicatrización del epitelio no suele afectarse, pero, en cambio, el restablecimiento del tejido conectivo se ve impedido. En la práctica no han de olvidarse estos hechos para no hacer uso de tales hormonas en aquellos casos en que la velocidad de cicatrización es de importancia vital. La DOC, por el contrario, estimula la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno.

Investigaciones personales nos han hecho ver que administrando en la coneja estrógenos y a continuación progesterona, con el fin de provocar en el endometrio la mucosa pregravídica, no se logra este efecto si a la par se inyectan cantidades crecidas de cortisona. Es decir, que la cortisona anula el trabajo proliferativo que normalmente ejercen sobre el endometrio las hormonas ováricas. No es infrecuente que en tales circunstancias el examen histológico revele en el tejido submucoso pérdidas hemorrágicas que interpretamos del modo siguiente: por efecto de los estrógenos se dilatan e hiperemian los vasos endometriales, distensión que normalmente se limita por la protección que sobre todos los tejidos despliega dicha hormona: los vasos dilatados por el aflujo sanguíneo, sufrirían pequeñas roturas o bien simplemente la sangre escaparía por diapedesis, dando lugar a sufusiones que también han sido señaladas en los vasos de la piel; y es así como sabría explicar las menorragias que a veces se observan en el curso del tratamiento cortisónico.

VI

Para finalizar, en breves palabras vamos a bosquejar la intervención de la corteza suprarrenal en la defensa del organismo.

En los albores de la endocrinología se asignó a las glándulas de secreción interna un papel general antitóxico, es decir, las hormonas serían agentes de que el organismo se valdría para la neutralización de venenos de procedencia exógena o endógena. BROWN-SEQUARD, el iniciador de la fisiología experimental de las suprarrenales, interpretaba la muerte de los animales privados de estas glándulas por un proceso de autointoxicación.

Pasados unos años, al no encontrarse en el sujeto enfermo o en el

animal de experimentación los pretendidos tóxicos, al menos en cantidades suficientes para producir el cuadro determinado por la afectación de las distintas glándulas endocrinas, la citada concepción cayó paulatinamente en descrédito. En cambio, tanto los fisiólogos como los clínicos descubrían que los intrincados procesos del metabolismo intermediario, en el que toman parte una serie variadísima de sistemas enzimáticos, eran regidos por las hormonas. Y pronto se cayó en la cuenta de que esta prodigiosa acción rectora del metabolismo por parte de los órganos endocrinos se dirigía precisamente a producir una defensa del organismo. Hablamos de defensa y no de acciones antitóxicas, como se pensaba en un principio, porque lo característico de estas últimas es la especificidad, por ejemplo, la neutralización de un veneno o de una toxina, por un contraveneno o un anticuerpo especialmente adaptados al agente nocivo. En tanto que los procesos defensivos a que vamos a referirnos, son genéricos, sin especificidad alguna, puestos en juego por el organismo para luchar contra todas y cada una de las agresiones sufridas desde el nacimiento hasta la muerte. No se trata, pues, de defenderse de un modo particular o específico contra las infecciones de que somos víctimas, a veces tan pequeñas que nos pasan inadvertidas; contra intoxicaciones, de las que también en su mayoría no nos damos cuenta o no las concedemos mucha importancia, debidas unas veces a los alimentos que ingerimos, al tabaco, a las bebidas, al abuso de drogas, etc.; y agresiones son también los traumatismos, aunque no sean considerables, las quemaduras, el sobreesfuerzo físico, los estados extremos de calor y frío, las variaciones bruscas de la presión atmosférica o del estado higrométrico del ambiente; el excesivo trabajo mental, así como los procesos afectivos, preocupaciones, disgustos, etc. Y agresión es también lo que se ha dado en llamar la enfermedad del siglo. Me refiero a la prisa. La sociedad actual, superorganizada, marcha hoy a un ritmo extraordinario, perdiéndose en esta vertiginosa valores y esencias que requieren un clima de meditación. La mayoría de los hombres de nuestro tiempo arrastran una vida intensa de trabajos, de decisiones rápidas, y los reflejos creados para adoptar en cada instante normas de conducta, son muchos y a veces antinaturales. El hombre de hoy dedica escasas horas de la vida familiar, a la alimentación, al sueño, al ejercicio moderado y a las diversiones. Oblígale a ello, en gran parte -y esto le disculpa- la necesidad de obtener los ingresos requeridos para el sostén económico familiar. Termina su jornada lo suficientemente agotado, como para exigir un gran

reposo. Las diversiones, con este sistema de trabajo, sólo se logran disminuyendo el tiempo dedicado a ese reposo reparador y con harta frecuencia en atmósferas viciadas y en contacto con tóxicos como el alcohol y el tabaco. Mucho es lo que se ha escrito sobre la trascendencia de la prisa en Patología. No he de entrar en esta cuestión. Me limito a señalar que la prisa con todo su cortejo de complicados fenómenos perturba el equilibrio de nuestras actividades vitales y constituye, por ende, una gran agresión.

Pues bien: todo este conjunto de trances, duros unas veces, insignificantes al menos aparentemente otras, determinan por parte del organismo un esfuerzo de adaptación, de defensa, que SELYE designó por la palabra inglesa "stress", sin traducción exacta en castellano. Para el médico Canadiense, las defensas genéricas, inespecíficas, que el hombre o el animal ponen en juego de continuo están vinculadas a determinadas glándulas de secreción interna, las cuales, de un modo ininterrumpido, adoptan aptitudes funcionales adecuadas, en evitación de poner al organismo en trance de perecer ante esas agresiones cotidianas.

La idea no es nueva. Mucho antes había sido postulada por el fisiólogo CANNON y entre nosotros, MARAÑÓN, en muchas de sus publicaciones, participaba del mismo criterio. El mérito de SELYE ha sido la sistematización, si bien su doctrina es tan esquemática que no puede aceptarse íntegramente. El pensamiento del autor canadiense en síntesis es el siguiente: ante cualquier agresión, pequeña, mediana o grande, sea cual fuere su naturaleza, reacciona el lóbulo anterior de la hipófisis con descarga de la hormona corticotropa, que al actuar sobre la corteza suprarrenal hace que se liberen los corticoides preformados y a la par estimula la síntesis de los mismos. Estos corticoides, mediante sus acciones metabólicas o a través de otros mecanismos que han sido invocados, y en cuyo análisis no podemos entrar, provocan cambios orgánicos muy diversos que constituyen esa defensa genérica o inespecífica. Puede darse el caso de que las agresiones sean muy reiteradas o se sucedan con cierta intensidad, y entonces, el proceso de adaptación y de defensa del organismo se exageraría, convirtiéndose en una verdadera enfermedad. Estas enfermedades de adaptación, a no ser que alcancen cierta intensidad, habrán, pues, de ser respetadas en cierto grado, ya que suponen para el individuo que las padece un mal menor.

Decíamos que la concepción de SELYE es susceptible de objeciones y la más importante es ésta: el haber circunscrito esas defensas del orga-

nismo al lóbulo anterior de la hipófisis y a la corteza suprarrenal, olvidándonos de que otras glándulas, tales como la tiroidea, son partícipes en esos procesos y que algunas de sus enfermedades tienen un sentido defensivo. Pero con ello no se resta valor al papel capital que sin duda juega, a este respecto, el eje hipofiso-suprarrenal.

De antiguo es conocida la susceptibilidad extraordinaria que ofrecen los animales desprovistos por extirpación de sus suprarrenales, a insultos que obrando en el mismo grado cuantitativo en individuos normales, resultan inocuos y lo propio acontece en el hombre con insuficiencia de estas glándulas. Por otra parte, es frecuente el hallazgo en las mismas de lesiones diversas en sujetos que han sucumbido de quemaduras, intoxicaciones, traumatismos, enfermedades agudas, etc., producidas sin duda como consecuencia del esfuerzo reaccional defensivo, que se ha quebrado ante la intensidad del agente agresor.

Cabe ahora que tratemos de plantear el siguiente e importante problema. ¿Cómo provocan los estímulos agresores la descarga de corticotrofina por la hipófisis que a su vez determinará la liberación de corticoides por parte de la corteza suprarrenal, para actuar en ese mecanismo defensivo? Es casi seguro que la descarga de los principios activos de la corteza suprarrenal se hace con arreglo, no sólo a un mecanismo, sino a varios mecanismos que incluso se pueden superponer:

1.º Así como entre la tiroxina y la hormona tirotrófica o entre los estrógenos y el factor F. S. H. se establece una interacción, lo propio sucedería entre la ACTH y los corticoides, de suerte que si aquélla estimula la secreción de éstos, los corticoides a su vez (principalmente los glucocorticoides y entre éstos el Cortisol), al alcanzar cierto nivel en la sangre, inhiben la secreción de ACTH. Así se explica que la carencia de corticoides conduzca al aumento de la producción de ACTH, siendo dicha carencia (por ejemplo, después de la suprarrenalectomía unilateral) la causa de la hipertrofia compensadora que ocurre en el tejido cortical restante. A la inversa, la administración exógena de corticoides en exceso produce atrofia cortical, por mediación del mismo interjuego autorregulador, entre la corteza y el lóbulo anterior.

De acuerdo con este criterio, SAYERS y colaboradores admiten que durante los estados de "stress" aumentan los requerimientos de corticoides por parte de los tejidos periféricos con la consiguiente baja de la tasa de aquéllos en la sangre, que constituiría el estímulo adecuado para la descarga de ACTH, en estas circunstancias. Apoyan su punto de vista,

en la observación de que el tratamiento previo con corticoides tiende a inhibir la respuesta adrenocortical del "stress". Sin embargo, es dudoso que el nivel sanguíneo de los corticoides caiga por debajo del valor normal en las situaciones de "strés", pues en la orina se observa entonces un aumento de la eliminación de metabolitos de aquéllos. Pero aun suponiendo que el citado mecanismo de autorregulación de la secreción de ACTH sea cierto, sólo debe intervenir en condiciones próximas a los estados fisiológicos, es decir, en "stress" poco intensos, pero no en las formas graves, que requieren, por otra parte, la instauración rápida o urgente del mecanismo defensivo.

2.º En determinadas formas de "stress" (traumatismos, quemaduras, etc.), metabolitos tóxicos (acetilcolina, histamina, adenosina, potasio, productos de la degradación de proteínas, etc.) actuando sobre la prehipófisis, determinarían la descarga de ACTH y en el mismo sentido actuaría la carencia en el medio interno de meta bolitas de importancia vital, por falta de aporte o por consumo excesivo (glucosa, vitaminas, hormonas, etc.).

3.º Si se trata de un "stress" neurógeno, la afectación primaria del hipotálamo parece indudable (dolor, emociones, etc.). Más atrás nos hemos referido al mecanismo del "stress" emocional y no hemos de volver sobre ello, Señalaremos únicamente los experimentos realizados en conejos sin anestesiar y sin atar, en los que la estimulación eléctrica de la región posterior del *tuber cinereum* o de los cuerpos mamilares, produce una linfopenia muy semejante a la que causa un agente alarmígeno de tipo emocional. La estimulación eléctrica de otras regiones del hipotálamo no produce esta respuesta; y, por otra parte, la linfopenia que normalmente puede provocarse en un conejo por la agresión emocional, se anula por lesiones de la región tuberal. Un hecho interesante es el registro de corrientes de acción en los núcleos hipotalámicos afectados por el estímulo agresor, pero tales corrientes no se producen si con anterioridad se ha inyectado ACTH o extracto cortical. Hay que suponer que en dicho extracto, e igualmente en la secreción cortical segregada ante el estímulo hipofisario, existe algún producto que inhibe el fenómeno descrito. Hasta el presente, ninguno de los corticoides bien conocidos, administrado aisladamente, ha resultado eficaz a este respecto. pero no sabemos si el último descubierto, la electrocortina, podrá o no producirlo.

El hipotálamo debe regular la descarga de corticotrofina a través del tallo hipofisario. Experimentos realizados, seccionado el tallo para com-

probar tal suposición son pocos demostrativos, ya que si bien se suprimen entonces las conexiones nerviosas entre el hipotálamo e hipófisis, no siempre se interrumpen de modo permanente las relaciones vasculares, es decir, los vasos portahipofisarios, de fácil regeneración. Trasplantando en ratas, la hipófisis a la cámara anterior del ojo o a otro lugar, quedará totalmente desconexiónada del hipotálamo; pues bien: en los animales así preparados, algunos estímulos agresores (inmovilización forzada, ruidos intensos, etc.) no provocan la descarga de ACTH a juzgar por la no aparición de linfopenia y eosinopenia, en tanto que otros (exposición al frío, inyecciones de histamina o adrenalina, etc.) siguen siendo eficaces. En este segundo caso hay que admitir, de acuerdo con lo más atrás expuesto, que determinadas sustancias químicas liberan la corticotrofina actuando directamente sobre la hipófisis, o bien que el mecanismo iniciado en el hipotálamo alcanzaría a la medula suprarrenal, dando lugar a la secreción de adrenalina, que a su vez, actuando sobre la prehipófisis, determinaría la secreción de ACTH. Las etapas del proceso serían, en suma, las siguientes: hipotálamo- centros vegetativos- espláncnicos- medula suprarrenal- adrenalina- prehipófisis- ACTH- corteza suprarrenal- corticoides. Otros suponen que incluso lo primitivo en el animal normal sería la secreción de adrenalina, la cual actuaría sobre el hipotálamo y después éste sobre la hipófisis.

No podemos entretenernos en examinar los múltiples hechos favorables a este criterio que permite rehabilitar el papel de la adrenalina en las situaciones de emergencia, según postuló CANNON, Creemos haber sido nosotros uno de los primeros en demostrar la participación de la adrenalina en el síndrome general de adaptación y hemos venido apoyando esta tesis en los argumentos siguientes: la adrenalina provoca la reacción eosinopénica y linfopénica propia de los glucocorticoides y de la ACTH; el efecto no se obtiene en el animal hipofisoprivo, sin duda porque entonces la hormona medular se ve imposibilitada de actuar sobre el órgano productor de la corticotrofina : en ratas cuyas suprarrenales han sido denervadas o trasplantadas, algunos estímulos agresores no producen los cambios morfológicos en la sangre; en los estados de "stress" un fenómeno precoz es la hiperglucemia, precocidad que no encuentra explicación por una descarga de glucocorticoides, ya que la hiperglucemia que éstos provocan es una manifestación tardía y, en cambio, puede muy bien ser explicada por la hiperadrenalinemia. La noradrenalina, según muestra la experimentación, no debe intervenir en el síndrome general

de adaptación y, en todo caso, su intervención es poco significativa, a no ser en ciertas formas de “stress” emocional.

En resumen: según la naturaleza de la agresión y su intensidad, así se pondrán en juego unos u otros mecanismos, obedeciendo la descarga de ACTH a una regulación múltiple.

VII

Señores Académicos: He llegado al final de mi cometido, que, sin duda, he realizado con mejor voluntad que acierto. Os pido benevolencia por tan modesto discurso de beneficiario. Sean mis últimas palabras una reiteración de mi gratitud por la distinción con que me habéis honrado al haberme elegido para ostentar la medalla que me hace compañero vuestro y que me permitirá, en lo sucesivo, participar con todo fervor en vuestras tareas académicas.

He dicho.