

LAS SUPRARRENALES EN LA HIPOXIA O ANOXIA*

RAÚL H. HOUSSAY

I REACCIONES DE LA CORTEZA Y DE LA MEDULA SUPRARRENAL DURANTE LA HIPOXIA

El descenso de la tensión de oxígeno (hipoxia) en el aire respirado, puede ser producido por la disminución de la presión atmosférica o bien respirando mezclas de oxígeno o bien una masa limitada de aire.

Esta hipoxia produce modificaciones químicas y funcionales muy complejas en el organismo. Además de los trastornos específicos de la disminución de oxígeno, se producen otros muchos que son semejantes a los que se observan cuando el organismo se encuentra sometido a variados factores o agentes que son dañinos o le exigen esfuerzos intensos (stress). Estas modificaciones son muy parecidas, cualquiera que sea el factor que las provoca y muestran características que son propias para cada especie animal.

El conjunto de dichos síntomas evoluciona constituyendo el síndrome de adaptación (Selye), especialmente estudiado en la rata y que presenta: a) un estado inicial agudo, la llamada *reacción de alarma* (Selye); b) un *estado de resistencia* (Selye) o adaptación; c) un *estado de agotamiento* o descompensación o desadaptación. Los trastornos producidos por la hipoxia pueden clasificarse en idéntica forma llamándose habitualmente aclimatación al estado de resistencia o adaptación.

La suprarrenal reacciona en forma manifiesta en esos tres estados y parece desempeñar un papel de cierta importancia en la resistencia del organismo a la hipoxia.

La disminución de tensión de oxígeno pone en actividad la corteza suprarrenal por un mecanismo hipotalámico-hipofisario: aumento de secreción de adrenocorticotrofina de la *pars distalis* de la hipófisis, que

* Trabajo presentado al Simposium de Biología de Altitud. 1949.

pasa a la sangre y excita a la corteza suprarrenal. Por otra parte, la hipoxia intensa pone en acción al sistema nervioso central, el cual al través del simpático, envía estímulos a la médula suprarrenal que provoca "una descarga de adrenalina.

II MODIFICACIONES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Cuando la tensión de oxígeno disminuye a un nivel suficiente (hipoxia), se produce una descarga de adrenocorticotrofina hipofisaria que pasa a la sangre y va a estimular la corteza suprarrenal, provocando en ella cambios morfológicos y funcionales, y entre éstos un aumento inicial de secreción de sus hormonas.

Esta reacción se observa: a) cuando la depresión de la tensión de oxígeno es permanente (cámaras de hipopresión, altitud, mezclas gaseosas; b) cuando se practica la hipoxia una sola vez con suficiente intensidad y duración; c) o bien exponiendo el animal cada día durante sólo algunas horas a la hipoxia.

El aumento de la adrenocorticotrofina por la hipoxia, no se produce si falta la *pars distalis* de la hipófisis. Por eso la hipoxia no modifica la suprarrenal de la rata hipofisopriva.

Los signos que revelan el aumento de secreción de adrenocorticotrofina son: a) cambios químicos, como ser la disminución del ácido ascórbico y del colesterol en la suprarrenal; b) cambios morfológicos, como ser: depleción de lípidos y aumento del peso suprarrenal, hiperplasia mayor de las suprarrenales accesorias (Sundstroem y Michaels, 1942).

Cambios químicos y aumento del peso

La disminución de ácido ascórbico de la suprarrenal es intensa y rápida en la hipoxia (Sacerdote, 1938; Tepperman y col., 1947) (ver tabla 5 y 6). Esta disminución es el índice más rápido y sensible que se conoce para revelar el aumento de adrenocorticotrofina segregada por la hipófisis (Sayers y Sayers, 1949). Esta disminución de ácido ascórbico por la hipoxia no se produce si el animal ha sido privado antes de su hipófisis (ver tabla 5).

El colesterol suprarrenal disminuye un 42 % si se mantienen las ratas a 20.000 pies, aunque no descienden los ácidos grasos (Man y Tepperman); la disminución es del colesterol esterificado y dura algunas

horas, siendo mayor si la hipoxia fué más intensa aunque de corta duración (Tepperman y col., 1943-1947). Después de pocos días el colesterol suprarrenal sube y se mantiene 50-100 % por encima de la cantidad normal, en el cobayo (Rabbeno, 1926).

La corteza suprarrenal presenta una disminución de lípidos (de la reacción sudanófila) ya al cabo de 1 a 2 horas, bien apreciables a las 24 horas (Sundstroem y Michaels, 1942) y máxima a las 48 (Darrow y Sarason, 1944). Se observa una recuperación completa a los 7 días, aunque se mantengan las ratas a una depresión equivalente a 25.000 pies (Darrow y Sarason, 1944). Más tarde, si se produce pérdida de la adaptación aparecen nuevamente signos histológicos de agotamiento (Sundstroem y Michaels, 1942).

El aumento de peso de la suprarrenal después de exposiciones repetidas a la hipoxia intensa, fué observado en conejos (Armstrong y Heim, 1938; Thorn, Jones y col., 1942), en ratas (Dohan, 1942; Langley y col., 1942-43; Nims, 1942; Tepperman y col., 1943; Raab, 1943; Darrow y Sarason, 1944 y otros) y en ratones (Kottke y col., 1948), pero no en perros (Van Liere y Sticney, 1943). Se debe principal o exclusivamente a un aumento de la corteza suprarrenal. Depende de la intensidad de la hipoxia y mucho de su duración. Se puede observar ya a las 24 horas de una exposición a baja presión por pocas horas, pero es más manifiesta si se practican exposiciones diarias repetidas o se mantienen los animales en forma continua durante largo tiempo. Desde cierta hipoxia, el aumento de peso va siendo más intenso a medida que las depresiones van siendo mayores. (Sundstroem y Michaels, 1942). No se ha estudiado si a la larga persiste el aumento de peso o se produce una vuelta al peso inicial durante la adaptación.

Este aumento de peso es debido a una descarga de adrenocorticotrofina hipofisaria que pasa a la sangre y estimula la suprarrenal. La estimulación de la hipófisis es atribuída a diversas causas: a) productos de catabolismo proteico originados por la hipoxia (Tepperman y col., 1943); b) descarga de adrenalina suprarrenal (Long); c) aumento de consumo de hormona cortico-suprarrenal en los tejidos, por lo que bajaría en la sangre el nivel de hormona cortical que sería el freno o regulador normal de la secreción de adrenocorticotrofina hipofisaria (Sayers y Sayers, 1949); d) desviación de la reacción sanguínea hacia la alcalinidad (Langley y col., 1942). En favor de esta última interpretación se aduce que pudo impedirse la hipertrofia adrenal practicando la depresión barométrica con adición de 15 % de CO₂ (Hailman). Pero Fortier (1949) ha comprobado que el CO₂ no disminuye otras reacciones

de alarma y que al contrario, por sí sólo es estímulo que las provoca y que aumenta el peso de las adrenales.

Goldzieher (1934) supuso que la anoxia sería causa del peso considerable de la suprarrenal del feto humano y que la supresión de la hipoxia al nacer, sería causa de la regresión post natal de la corteza suprarrenal.

Aumento de la secreción córtico-suprarrenal

El aumento de secreción córtico-suprarrenal durante las etapas aguda y de adaptación se revela por muchos signos.

Timo y sistema linfático.—Se observa una involución parcial del timo y órganos linfáticos (acción linfolítica) que depende de la intensidad de la hipoxia y su duración (Dohan, 1942; Thorn y col., 1942; Dorrance y col., 1942).

Modificaciones metabólicas.—Evans (1934-1936) observó que las ratas mantenidas 24 horas en ayunas, a la mitad de la presión atmosférica, comparadas con las testigos a presión normal, mostraban un aumento del contenido total de los hidratos de carbono, más alta glucemia y glucógeno y en especial mucho más glucógeno hepático. Ese aumento no se explica por disminuciones de hidratos de carbono en otras partes del organismo; por lo tanto, debe provenir de la conversión de proteína o grasa en hidratos de carbono. Se observa un aumento de excreción de nitrógeno suficiente para explicar el aumento de hidratos de carbono a expensas de las proteínas. En las ratas suprarrenoprivas o hipofisoprivas, la hipoxia no produce el aumento de glucógeno hepático ni de la excreción urinaria de nitrógeno. En cambio, se observa en ratas privadas de la médula suprarrenal. Estos experimentos llevaron a la conclusión de que las hormonas corticoadrenales intervenían en la conversión de proteína en hidratos de carbono durante la hipoxia.

Estos hechos fueron confirmados por Lewis, Thorn, Koepf y Dorrance (1942). Verificaron que la hipoxia provoca un aumento de la excreción de nitrógeno urinario en varias especies. En las primeras horas disminuyen la glucemia y el glucógeno hepático, pero a las 24 horas están aumentados, en ayunas. En presencia de 5 % de CO₂, la hipoxia aumenta menos el glucógeno hepático. El tratamiento con hormonas cortico-adrenales que son activas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, restaura en las ratas suprarrenoprivas la capacidad de reaccionar a la hipoxia durante el ayuno, con un aumento de la glucemia, el glucógeno y la excreción de nitrógeno urinario, sodio, cloro y fosfatos, como en las ratas testigos con suprarrenal.

Resistencia de las suprarrenoprivas a la hipoxia.—Las ratas suprarrenoprivas sobreviven menos tiempo que las normales a la hipoxia permanente (Sundstroem y Michaels, 1942; Langley, 1943) o a las exposiciones repetidas durante 4 a 5 horas cada día (Thorn y col., 1942; Lewis y Thorn, 1942).

Extracto corticoadrenal y aumento de resistencia a la hipoxia.—La administración de extractos corticoadrenales activos alarga la supervivencia de la rata suprarrenopriva sometida a la hipoxia y mantiene su glucemia y glucógeno, su capacidad de trabajar y su temperatura (Sundstroem, Michaels, 1942). La desoxicorticosterona les permite sobrevivir a 18.000 pies, pero no a 27.000; el extracto corticoadrenal es eficaz en ambas condiciones y eleva la resistencia al nivel normal (Thorn y col., 1942).

El extracto corticoadrenal aumenta la resistencia de las ratas normales a la acción de la hipoxia (Thorn y col., 1945) y de los ratones normales (Kottke y col., 1948). Se mantienen más altas la temperatura y la glucemia (Kottke y col., 1948) pero el trabajo muscular no mejora (Dorrance y col., 1942) o mejora (Sundstroem y Michaels, 1942). No son eficaces la desoxicorticosterona, la adrenalina y otras sustancias. Los animales soportan depresiones mayores, "se eleva su ceiling". La inyección de adrenocorticotrofina durante 7 días aumentó la duración de la supervivencia en ratas en anoxia (Li y Herring, 1945).

La cantidad de extracto corticoadrenal que necesitan las suprarrenoprivas, es varias veces mayor en la hipoxia que al nivel del mar y sube con el progreso de la depresión de oxígeno (Sundstroem y Michaels, 1942; Langley y Clarke, 1942); pero al cabo de algunos días disminuye la cantidad necesaria (Langley, 1943).

Adaptación y pérdida de adaptación y agotamiento suprarrenal.—Los lípidos de la corteza suprarrenal disminuidos durante 1 a 5 días, presentan una recuperación completa a los 7-8 días aún manteniendo las ratas a 25.000 pies (Darrow y Sarason, 1944). La suprarrenal presenta luego signos histológicos de adaptación y a las varias semanas aparecen signos de agotamiento (Sundstroem y Michaels, 1943).

La hipoxia intensa, repetida diariamente o permanente, da lugar a síntomas iniciales intensos, luego a una adaptación y más tarde suele observarse una descompensación y llegan entonces las ratas a tener menor resistencia a las pruebas agudas de anoxia que las testigos (Armstrong y Heim, 1938; Reynolds, 1947).

La adaptación se aprecia también en el peso corporal, que primero baja y luego sube (Langley, 1943). Esos animales adaptados, al extir-

parse las suprarrenales necesitan menos extracto corticoadrenal para vivir que los suprarrenoprivos sin adaptación. El aumento de peso y de función de las suprarrenales es también una adaptación a la hipoxia. Los suprarrenoprivos no soportan exposiciones repetidas a la hipoxia, salvo que se traten con hormonas corticoadrenales activas (Thorn y col., 1942). La descompensación se traduce en numerosos síntomas: a) la glucemia y glucógeno primero aumentan y luego están subnormales (Thorn y col., 1942; Sundstroem y col., 1942); b) los cloruros del plasma suben al principio y más tarde son subnormales (Lewis y col., 1942; Sundstroem y col., 1942). El estudio químico de la sangre y tejidos en diversos momentos ha sido realizado por Sundstroem y Michaels (1942).

Keyes y Kelley (1949) observaron en perros, a tensiones de oxígeno equivalentes a 24,000 pies, que utilizan más glucosa inyectada por las venas, debido a la acción del aumento de secreción suprarrenal, a pesar de que la vuelta de la glucemia es más lenta porque aumenta la gluconeogenesis. La adrenalina y el simpático tienen poco papel, que debe atribuirse a la corticoadrenal.

En la hipoxia crónica parece agotarse o contrabalancearse la acción suprarrenal e instalarse a la larga una descompensación o pérdida de adaptación. La glucemia, que asciende en los primeros días, disminuye a valores subnormales (Sundstroem y Michaels, 1942; Thorn y col., 1942), tanto más pronto cuanto mayor es la depresión barométrica a que viven las ratas.

Aumento de excreción de 17-cetoesteroides.—En los aviadores sometidos a depresiones de oxígeno equivalentes entre 8.000 y 14.000 pies, se observa un aumento de errores, una disminución de capacidad y una sensación de fatiga. Los que rinden mejores pruebas tienen poco aumento de los 17-cetoesteroides urinarios, mientras que los que cometen más errores presentan un aumento mayor de la excreción urinaria de los 17 cetoesteroides. Esta correlación entre número de errores y aumento de excreción de 17-cetoesteroides es estadísticamente significativa. Dando esteroides por boca, como ser la Δ^5 pregnenolona (50 mg/día) mejoró la capacidad de los sujetos y disminuyó su fatiga (Pinus y Hoagland, 1943, 1944; Hoagland, 1944).

Papel de la Corteza Suprarrenal

Muchos de los síntomas de la hipoxia aguda se asemejan a los de la insuficiencia suprarrenal (Giragossintz y Sundstroem, 1937; Sundstroem y Michaels, 1942) y del shock y reacción de alarma. La presencia de la suprarrenal disminuye la aparición de muchos de ellos y re-

sulta netamente protectora; en cambio, produce algunos que dependen del aumento de las hormonas corticoadrenales como ser: atrofia del timo y sistema linfático, linfopenia y eosinofilopenia, aumento de glucógeno y de excreción de nitrógeno urinario en ayunas, etc.

SECRECIÓN DE ADRENALINA EN LA ASFIXIA O HIPOXIA

Numerosas investigaciones han demostrado que la asfixia o una hipoxia suficientemente intensa, provocan una descarga de adrenalina suprarrenal a la sangre, cuyos efectos se agregan a las múltiples modificaciones funcionales que se producen. La asfixia es uno de los agentes que pueden provocar más fuerte descarga de adrenalina. Los estudios realizados son numerosos y han sido resumidos por algunos autores (Kodama, 1924; Houssay y Molinelli, 1925; Molinelli, 1926; Sato y col., 1932) En el breve resumen que sigue mencionaremos una parte de las principales comprobaciones realizadas.

Contenido en adrenalina de la suprarrenal

En numerosas especies, comparando una suprarrenal antes y la otra después de la asfixia, se ha encontrado, en ésta una disminución de la reacción cromafina y del contenido en adrenalina (Starkenstein, 1912; Kahn, 1912; Borberg, 1913; Kodama, 1924); no se observó enseguida después de la asfixia, evitando las manipulaciones operatorias (Kanozawa, 1935). Manteniendo ratas en atmósfera con baja presión atmosférica (8.000 pies) hubo disminución de adrenalina al principio y aumento aparente a las 62 horas (Raab). Sólo en perros, con cortas exposiciones, se observó aumento a más del doble (Binet y Lauxade, 1936). En la suprarrenal perfundida, suspendiendo la irrigación disminuye la adrenalina suprarrenal, en mayor cantidad que la segregada a la sangre (Bulbring, Burn y De Elío, 1948).

Comprobación de la descarga de adrenalina en la sangre venosa suprarrenal

La sangre de la vena cava, recogida mediante un cateter colocado por delante de la desembocadura de las venas suprarrenales, por acción de la asfixia adquiere la propiedad de relajar el intestino aislado (Cannon y Hoskins, 1912).

la vena cava, que se prepara pinzando por encima y por debajo de la desembocadura de las venas suprarrenales. Esa sangre contiene adrenalina que puede medirse porque provoca la relajación del intestino aislado superviviente del conejo. La asfixia produce un nêto aumento de adrenalina (Kodama, 1924; Sugawara, 1927), no siendo fácil comprender porque condiciones experimentales no la observó un grupo de investigadores (Stewart y Rogoff, 1916-1917).

Recogiendo de minuto en minuto toda la sangre que sale por la vena de la suprarrenal de un perro, se puede inyectar a otros perros reactivos y medir en ellos su acción hipertensora. Se comprueba que al cabo de 3 a 4 minutos se produce una fuerte descarga de adrenalina, que llega a su máximo a las 5-6 minutos y luego declina; de una cantidad inicial entre 0.0007 y 0.001 mg. por minuto, sube a 0.05-0.065 mg. por minuto, o sea 0.0022 por kilogramo de peso corporal y minuto (Houssay y Molinelli, 1925-1926; Molinelli, 1926). En perros sin anestesia, insensibles por habérseles cortado las raíces posteriores de la médula, puede recogerse sangre de la vena suprarrenal; por acción de la asfixia la cantidad de adrenalina excretada aumenta a 20 veces la cantidad normal y llega a 0.0016 mg. por kg. de peso y minuto (Sato, Inaba y Takahashi, 1932). Aunque Gley y Quinquad (1917 a 1923) observaron aumentos a sólo 3 veces la cantidad normal, probablemente por no haber hecho tomas durante un tiempo suficientemente largo, consideran que esa cantidad no puede elevar la presión arterial.

La sangre general (carótida o yugular) recogida durante la asfixia, no produce acción hipertensora.

Anastomosis suprarreno-yugular.—La intensa descarga de adrenalina producida por la asfixia, ha sido bien demostrada por el método de la anastomosis suprarreno-yugular. Por medio de trozos de yugular y cánulas de Payr, se anastomosa la vena lumbocapsular izquierda de un perro (dador o transfusor) uniéndola a la vena yugular de otro perro (receptor o transfundido o reactivo). La sangre de la glándula adrenal izquierda del primer perro dador pasa íntegramente al perro receptor (reactivo) desde que se liga la vena lumbocapsular cerca de la vena cava del dador.

Pinzando la traquea del perro dador se observa que su presión sube; si se ha extirpado la suprarrenal derecha, esa hipertensión es puramente nerviosa pues el animal no recibe sangre suprarrenal. Después de pocos minutos se produce una fuerte descarga de adrenalina en su suprarrenal izquierda la cual pasa al perro reactivo y la provoca una fuerte elevación de la presión arterial de origen humoral, o sea

adrenalínico (Tournade y Chabrol, 1923-1924; Houssay y Molinelli, 1925-1926; Molinelli, 1926; Tournade, 1932; Hermann y Jourdan, 1942). Esa descarga de adrenalina produce en el perro reactivo: aceleración intensa del corazón (bradicardia si tiene los vagos intactos), contracción (pletismograma) de órganos desnervados (baño, riñón, pata), dilatación de la pupila desnervada, relajación intestinal, hiperglucemia (Houssay y Molinelli, 1925; Molinelli, 1926). La cantidad de adrenalina descargada puede llegar a cerca de 0.05 mg. (perro de 20 kg.) en un minuto, y la cantidad de sangre suprarrenal aumenta mucho a los 4-6 minutos.

Manteniendo la asfixia, se observa que se necesitan 3 a 4 minutos para obtener la descarga intensa de adrenalina y que ella llega a su máximo a los 5-6 minutos y luego disminuye (Houssay y Molinelli, 1925). Si se cortan los vagos y desnervan los senos carotídeos, el ascenso se produce ya en sólo 1 a 2 minutos (Tournade, 1932). La descarga de adrenalina puede persistir 8 a 10 minutos respirando aire confinado. Puede observarse una nueva descarga preterminal, antes de morir el animal (Tournade, 1932). Suspendiendo la asfixia y practicando la respiración artificial con aire u oxígeno al dador, se observa una nueva descarga de adrenalina de su suprarrenal, al oxigenarse sus centros nerviosos (Houssay y Molinelli, 1925-1926).

La hipoxia es la causa de la secreción de adrenalina que se observa haciendo respirar 5.7 a 8.7% de oxígeno, no produciéndose con 9.3 a 17% de oxígeno (salvo en un caso con 11%). El anhídrido carbónico no es estimulante en concentraciones entre 7.7 y 16.4, observándose ligera descarga de adrenalina con 28% (Houssay y Molinelli, 1925). Estos datos coinciden con la observación que el ácido carbónico no dilata la pupila desnervada en concentración de 10% y sólo ligeramente con 20% (Kellaway, 1919).

También se han hecho experimentos en que el perro dador respira en un cajón con depresión atmosférica, mientras que el perro reactivo respira oxígeno o aire a presión normal. Comienza una escasa descarga de adrenalina con depresiones equivalentes a 3.000-4.000 metros y es más intensa entre 9.000 y 10.000 metros. Cesan las descargas respirando oxígeno puro o cesando la descompresión (Herman y Jourdan, 1942).

La hipoxia o asfixia estimula los centros nerviosos adrenalinosectores y su acción se transmite por la inervación simpática a las glándulas adrenales. La asfixia del perro dador no provoca ya descarga de adrenalina si previamente se han cortado los nervios esplácnicos mayores y menores (Tournade y Chabrol, 1923-1924; Houssay y Molinelli

1925-1926; Molinelli, 1926). También desapareció cortando transversalmente la médula debajo del bulbo.

Disminución de la acción de la adrenalina por la anòxia.—Todos los investigadores precedentes han observado que la asfixia produce una disminución progresiva de la sensibilidad de la adrenalina. Su acción hipertensora disminuye cuando los perros son mantenidos a depresiones equivalentes a 9.000 metros (230 mm. Hg.) o más. La sensibilidad a la adrenalina está disminuida si baja la tensión de oxígeno: a) a 11.000 metros respirando aire; b) a 14.000 metros (105 mm. Hg. de oxígeno) respirando oxígeno; c) está disminuída respirando mezclas de nitrógeno y oxígeno con 48 mm. Hg. de oxígeno (9.000 metros) y muy disminuída con 25 mm. Hg. de oxígeno (11.000 metros) (Hermann y Jourdan, 1941).

Vasoconstricción de una pata desnervada.—La adrenalina descargada durante la asfixia produce la contricción arterial y disminución de volumen (pletismograma) de una pata desnervada (Anrep, 1912). Aunque en un trabajo no se comprobó este hecho (Pearlman y Vincent, 1919), ha sido ampliamente confirmado (Houssay y Molinelli, 1925-1926; Molinelli, 1926). Esta vasoconstricción no se observa o es mínima después de pinzar o ligar las venas suprarrenales y vuelve a observarse al despinzarlas (Houssay y Molinelli, 1926). En pocos casos persiste una ligera acción atribuible a la simpática. La acción desaparece al cortar los nervios espláncnicos mayores y menores. La causa productora es la disminución de oxígeno. La inhalación de anhídrido carbónico (10 a 12%) produce contricción de una pata desnervada, pero no se observa si previamente se corta transversalmente o se extirpa la médula dorsal alta (Itami, 1912).

Aceleración del corazón desnervado.—La asfixia produce aceleración del corazón desnervado, que no se observa ligando las venas suprarrenales (Gasser y Meek, 1914; Searles, 1923) y reaparece desligándolas (Searles, 1923). Algunos observaron que la aceleración cardíaca asfíctica era escasa excluyendo o extirpando las suprarrenales (Cannon 1917-1919), pero se comprobó que puede tener lugar. Este efecto se debe a una descarga de simpática, principalmente del hígado (Cannon y Carrasco-Formiguera, 1922).

Se ha obtenido aceleración del corazón desnervado asfixiando gatos con suprarrenal desnervada, pero no con suprarrenales privadas de su médula, lo que se ha interpretado como prueba de que la médula suprarrenal desnervada puede responder con una descarga de adrenalina al ser estimulada por la asfixia (Zwemer y Newton, 1928). En estos

experimentos no se comprobó directamente un aumento de adrenalina en la sangre venosa suprarrenal. Había una posibilidad de su origen extrasuprarrenal (tejido cromafínico o simpática).

En experimentos de anastomosis suprarreno-yugular, en que toda la sangre de una suprarrenal de un perro pasa a la circulación (vena yugular) de otro perro con corazón desnervado, la asfixia del primer perro (dador) produce aceleración cardíaca en el segundo (receptor); por lo tanto, la cantidad de adrenalina descargada por la suprarrenal durante la asfixia, es capaz de acelerar el corazón desnervado (Houssay y Molinelli, 1925-1926; Molinelli, 1926). La sección de los nervios espláncnicos mayores y menores del perro dador asfixiado, suprime la descarga de adrenalina y la aceleración cardíaca en el perro receptor.

Hipertensión asfíctica.—La hipertensión provocada por la asfixia se observa en el animal suprarrenoprivo, por excitación del sistema nervioso vasoconstrictor (Gley y Quinquaud, 1917 a 1921). Pero la cantidad de adrenalina descargada por la suprarrenal durante la asfixia es netamente hipertensora, como demuestra la anastomosis suprarreno-yugular (Tournade y Chabrol, 1923; Houssay y Molinelli, 1925-1926). Esto explica que la hipertensión asfíctica pueda ser algo mayor en un perro cuando las venas suprarrenales están libres que cuando están pinchadas (Anrep, 1912). También pudo observarse, separando la médula del bulbo y cortando los vagos, una hipertensión asfíctica que faltó si se extirpaban las suprarrenales (Czubalski, 1913).

Dilatación pupilar paradójica.—La asfixia produce una dilatación pupilar paradójica con el iris desnervado, que es muy intensa y no se produce cortando los nervios espláncnicos o extirpando las suprarrenales o ligando sus venas (Elliot, 1912; Kellaway, 1916-1919; Kodama, 1924; Hartman, MacCordock y Loder, 1927; Sugawara, 1927). Es difícil comprender como Stewart y Rogoff (1916 a 1920) no pudieron observarla. Se debe a la hipoxia, pues se produce cuando el oxígeno falta completamente o está disminuido a 7-9%. El anhídrido carbónico no es eficaz y se necesitan concentraciones altas, de 20% para que produzca un efecto ligero y pasajero. Si la disminución de oxígeno es muy grande se puede observar una dilatación pupilar, aunque es menor (Kellaway, 1919), que parece atribuible a descargas de adrenalina o simpática fuera de las suprarrenales. También, con médula destruida dejó de dilatarse la pupila por acción de una hipoxia que producía su dilatación cuando existía la médula suprarrenal (Kellaway y Cowell, 1922). Sin embargo, en algunos animales con médula suprarrenal destruida, la asfixia produjo dilatación pupilar que no se obtuvo en suprarrenoprivos, por lo que se ha pensado que se debiera a una descarga de adrenalina produci-

da por la corteza suprarrenal (Hartman y Hartman, 1923), aunque es más probable que la midriasis se deba a la simpatina o adrenalina descargadas fuera de la suprarrenal.

Hiperglucemia asfíctica.—Starkenstein (1912), observó que la extirpación suprarrenal impide la hiperglucemia asfíctica, en el conejo. Varios autores han observado que se producen hiperglucemias asfícticas en animales sin suprarrenales, por anoxia (Stewart y Rogoff, 1917 a 1920; Kellaway, 1919) o por exceso de anhídrido carbónico (Binswanger, 1922). En el gato decapitado, la hiperglucemia asfíctica no se observa o es mínima si se han ligado las venas suprarrenales o se han cortado los nervios espláncnicos (Olmsted, 1926). La hiperglucemia producida por el óxido de carbono, en el conejo, disminuye mucho si se han cortado los nervios espláncnicos mayores (Mikami, 1926).

La respiración de 7% de oxígeno produce hiperglucemia en el conejo y la rata. En el conejo baja la glucemia si la suprarrenal ha sido desnervada. En la rata se observa hipoglucemia si han extirpado las suprarrenales (Gellhorn y Packer, 1940). Practicando anoxias repetidas aumenta la reactividad del sistema simpático-adrenal y por lo tanto la altura de las hiperglucemias (Gellhorn y Safford, 1948).

La inyección de sangre general de un conejo asfíctico no aumenta la glucemia de un conejo normal (Tachi y Saito, 1928).

Modificaciones sanguíneas.—Una asfixia de corta duración no provoca policitemia si se ha desnervado el bazo y si está extirpada la médula suprarrenal (Izquierdo, 1928).

El perro mantenido a una depresión barométrica equivalente a 8.000 metros, presenta una disminución de las tres cuartas partes de los linfocitos, con aumento de polimorfonucleares y monocitos. No se produce la linfopenia si se han extirpado las suprarrenales o la médula suprarrenal o se han cortado los nervios espláncnicos (Malmejac y Gross, 1947). La inyección de adrenalina no provoca la linfopenia sin la suprarrenal. Es probable que la adrenalina obre indirectamente, produciendo en la hipófisis secreción de adrenocorticotrofina, la cual estimula la secreción de hormonas corticoadrenales y éstas producen la linfopenia.

EXPERIMENTOS PERSONALES

Se llevaron a cabo en ratas blancas, de una raza estudiada desde hace 29 años. Para la decompresión se colocaron los animales en grandes desecadores de vidrio con 2 tubos de entrada. Uno de ellos unido a un manómetro y a una bomba de vacío; el otro a un tubo de goma con

una pinza a tornillo para regular su diámetro y abierto en su extremo por medio de un tubo de vidrio de orificio estrecho. Apretando o aflojando la pinza compresora del tubo de goma, que permitía la entrada del aire, se graduaba la velocidad de la caída de la presión y luego se la mantenía al nivel elegido.

Mortalidad.

Velocidad de descompresión.—En dos horas, la mortalidad está en relación directa con la velocidad de descompresión. Si ésta es rápida (en 60 a 70 segundos) se observa una fuerte mortalidad desde los 200 mm. Hg para abajo (tablas 1 a 4). Los animales presentan más intensa polipnea (170 a 200 respiraciones por minuto) y mueren pronto con convulsiones.

A 200 mm. Hg, con descompresión lenta (en 360 a 400 minutos), los síntomas son menos graves: ligera inquietud inicial, luego quietud, hipotonía, somnolencia, cianosis, polipnea menos intensa (120 a 145 respiraciones por minuto). En varios animales los síntomas mejoran al cabo de 1/2 a 1 1/2 hora; en otros la depresión aumenta y quedan acostados de tal modo que sólo la respiración rápida muestra que aún viven.

Al cesar la descompresión, los animales se reponen con notable rapidez. En general quedan más fríos, menos vivaces, con el pelo erizado y algunos presentan temblor generalizado.

Hipofisectomía.—En un sólo lote de ratas hipofisectomizadas 24 horas antes, se observó una mortalidad de 10 ratas sobre 12, manteniéndolas a 200 mm. Hg durante 2 horas.

Sexo.—En las ratas blancas empleadas, la mortalidad fué algo más de 2 veces mayor en los machos que en las hembras (tabla 3).

Suprarrenalectomía.—La mortalidad de las ratas suprarrenoprivas fué parecida a la de las ratas normales, aunque en general ligeramente menor y la muerte se produjo en un tiempo más prolongado que en las testigos (tablas 1, 2 y 4).

Varios experimentadores han observado que las ratas suprarrenoprivas soportan menos que las normales la hipoxia permanente prolongada o la hipoxia intermitente repetida una vez por día.

La diferencia de nuestros resultados puede deberse a que empleamos una raza de ratas que sobreviven indefinidamente después de la suprarrenalectomía bilateral, bebiendo ClNa al 1% y con alimentación de pan, leche, trigo y maíz, y aunque presentan síntomas de insuficiencia suprarrenal su estado general es bueno. Estos animales tienen constantemente suprarrenales accesorias microscópicas (Lascano-González, 1933). La mayor supervivencia a bajas tensiones de oxígeno puede de-

berse a que el metabolismo básico de las suprarrenoprivas está disminuído (Houssay y Artundo, 1928). No sabemos si la resistencia es diferente con la hipoxia aguda, empleada por nosotros, y con la crónica que han empleado otros, o bien si se debe a diferencias metabólicas raciales o sólo el mejor estado general de nuestras suprarrenoprivas.

Extracto suprarrenal.—Las inyecciones de extracto corticoadrenal Upjohn no aumentaron la resistencia de ratas machos normales y suprarrenoprivas a la hipoxia (tabla 4).

Aclimatación.—Sometiendo los animales, durante 2 horas cada día, a disminuciones crecientes de la presión atmosférica, se produjo rápidamente una adaptación o aclimatación (tablas 2 y 6). Es notable que aumentó también la resistencia de las suprarrenoprivas a la hipoxia.

Modificaciones del ácido ascórbico y la función suprarrenal.

La hipoxia produce una descarga de adrenocorticotrofina hipofisaria, probablemente por intermedio del sistema nervioso. La adrenocorticotrofina produce una estimulación de la suprarrenal, que se traduce por una disminución de su contenido en ácido ascórbico y por un aumento de peso. El aumento de secreción de hormonas corticoadrenales se revela por: la disminución de peso del timo, caída de linfocitos y eosinófilos de la sangre circulante y aumento de la excreción urinaria de 17-cetoesteroides.

El ácido ascórbico se valoró por el método de Roe y Kuether (1943), en el cual se sustituyó el ácido tricloroacético por una solución de los ácidos metafosfórico y acético (Covián, 1949). El valor se expresa en miligramos de ácido ascórbico por 100 gramos de suprarrenal entera fresca.

Las determinaciones se hicieron manteniendo los animales a 23° y evitando el frío y las excitaciones reflejas. Se anestesiaron con 4.5 mg. o más de Nembutal por 100 gr. de peso corporal por vía peritoneal, y se extrajeron las suprarrenales cuando la anestesia era profunda.

Variación del ácido ascórbico suprarrenal.—El ácido ascórbico disminuyó significativamente en la suprarrenal de ratas mantenidas 2 horas en aire a presiones de 200, 300 y 480 mm. Hg (tabla 5). Aunque los valores bajaron paralelamente a los descensos de presión, con el número de animales estudiados, las diferencias no son estadísticamente significativas entre 200, 300 y 480 mm. Hg.

Las ratas hipofisoprivas 24 horas antes, tienen valores supernormales de ácido ascórbico suprarrenal, como ya vió Covián (1949) y no disminuyó estando las ratas 2 horas a 200 mm. Hg (tabla 5).

En las suprarrenales privadas quirúrgicamente de la sustancia medular, 3 meses antes, hubo la disminución habitual del ácido ascórbico en la corteza que quedó y había recuperado un peso casi igual al de la glándula entera (tabla 5).

La disminución de ácido ascórbico fué marcada a la hora y algo más a las 2 horas de hipoxia, aunque la diferencia no fué significativa entre ambos valores con el número de animales estudiados. Veinticuatro horas después se observó una vuelta a un nivel próximo al normal y a las 48 horas era normal (tabla 6); el valor de las 24 horas no difería estadísticamente del valor normal.

Aclimatación.—Se produjo la disminución del ácido ascórbico suprarrenal, en las ratas, después de estar 2 horas a 200 mm. Hg; pero fué menor el descenso que en las suprarrenales de las ratas no aclimatadas (tabla 6).

Peso de la suprarrenal y el timo.—A las 24 y 48 horas de una exposición de 2 horas a 200 mm. Hg, el peso de las suprarrenales aumentó en varias ratas, pero no todas. También hubo aumentos de peso de las suprarrenales, algo mayores aunque inconstantes y no estadísticamente significativos en las ratas aclimatadas. Las diferencias entre las medias no fueron estadísticamente significativas. Probablemente, el estímulo usado, 2 horas a 200 mm. Hg, tiene duración demasiado corta para producir una reacción de alarma intensa.

El peso del timo descendió en varios casos, pero no siempre, a las 24 horas de la anoxia. Pero dada la variación habitual de peso de este órgano y con el número de observaciones, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. En los animales expuestos doce días, dos horas cada día a 200 mm. Hg, el descenso del peso del timo fué significativo. En esos lotes hubo los mayores aumentos de las suprarrenales.

Modificaciones sanguíneas.—Las ratas sometidas a 200 mm. Hg, durante dos horas, fueron observadas: antes, enseguida de terminar la hipoxia, 2 1/2 horas después y a las 24 horas (tabla 7 o gráfico). Las fórmulas se hicieron contando entre 800 y 1500 leucocitos en cada toma. Se observó: una ligera leucocitosis al final de la hipoxia, con vuelta a nivel normal o subnormal a las 2 1/2 horas más tarde y con leucopenia neta a las 24 horas. Hubo linfopenia intensa y eosinopenia, enseguida después de la hipoxia y mayor a las 2 1/2 horas; a las 24 horas los linfocitos habían recuperado su nivel normal, pero no los eosinófilos.

Hubo pues: intensa linfopenia enseguida y a las 2 horas, con recuperación incompleta a las 24 horas; eosinopenia inmediata y prolongada; variaciones de monocitos semejantes a las de linfocitos; muy marcado aumento de polimorfonucleares enseguida y a las 2 1/2 horas, con recuperación incompleta a las 24 horas.

RESUMEN

La disminución de tensión de oxígeno (hipoxia) es una situación de emergencia que somete el organismo a un esfuerzo (stress), el cual provoca múltiples modificaciones, algunas específicas o sea debidas a la disminución de oxígeno y otras generales, como ser el síndrome de adaptación. Si el animal sobrevive se observa una evolución de los fenómenos en tres fases: a) aguda o reacción de alarma; b) de adaptación o aclimatación; c) de desadaptación o desaclimatación o descompensación.

El sistema nervioso, estimulado inicialmente por la hipoxia, modifica la función de la corteza y la médula suprarrenal. La acción sobre la corteza se debe a que la acción nerviosa central provoca un aumento de la secreción de adrenocorticotrofina por la *pars distalis* de la hipófisis. La acción sobre la médula suprarrenal consiste en un estímulo sobre los centros simpáticos superiores (hipotálamo, etc.), que siguiendo la médula espinal y los nervios espláncnicos mayores y menores produce una fuerte descarga de adrenalina. Si la hipoxia es intensa o se provoca la asfixia, la descarga de adrenalina es una de las más intensas que pueden observarse y dura varios minutos.

La reacción inicial sobre la corteza se produce al través de la hipófisis y por lo tanto falta en animales hipofisoprivos. La descarga de adrenocorticotrofina produce: a) disminución del ácido ascórbico, colesterol y lípidos de la corteza; b) el aumento de secreción de hormonas corticoadrenales produce disminución del timo y tejido linfático (acción linfólítica); c) en la sangre, linfopenia y eosinofilopenia; d) aumento de los hidratos de carbono del organismo, en especial el glucógeno hepático, en animales en ayuno expuestos a la hipoxia; e) aumento de excreción de nitrógeno durante dicho ayuno; f) aumento de excreción de los 17-cetoesteroides urinarios.

Durante la fase de adaptación o aclimatación vuelven a aumentar las grasas y el colesterol y sube el peso de la suprarrenal. Durante esta adaptación o aclimatación, la hipoxia es mejor soportada y produce menor disminución del ácido ascórbico suprarrenal.

El peso corporal que había disminuído vuelve a recuperarse. Varios autores han comprobado que las hormonas activas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono producen aumento de resistencia a la hipoxia. No se produjo con el extracto que empleamos y en las condiciones que experimentamos.

La suprarrenal parece desempeñar un papel en la resistencia a la hipoxia. Si ésta es permanente o se repite todos los días, se ha encon-

trado que las ratas suprarrenoprivas no la soportan. No comprobamos ésto en la anoxia aguda de 2 horas, ya sea por el corto tiempo de nuestros experimentos o por la raza de ratas empleadas. Es fácil comprender que se adicione los síntomas de shock producidos por la hipoxia con los que produce la insuficiencia suprarrenal.

Es posible producir un aumento de resistencia de las ratas normales o aún suprarrenoprivas, sometiéndolas paulatinamente una vez por día, durante períodos cortos (2 horas) a depresiones cada día mayores.

En la hipoxia intensa permanente y prolongada o bien repetida diariamente durante períodos largos, se ha podido comprobar a la larga una pérdida de la adaptación. Se ha observado que reaparecen: la depleción de lípidos en la corteza, la disminución de resistencia a la hipoxia, la hipoglucemia, una tendencia a la temperatura subnormal, etc.

En resumen: la hipoxia produce un aumento de actividad del sistema hipofiso-corticosuprarrenal y también, si es intensa, provoca una descarga de adrenalina de la médula suprarrenal por intermedio del mecanismo simpático-méduloadrenal. La presencia de la función suprarrenal favorece la resistencia del organismo durante la hipoxia, como sucede en todos los casos de emergencia. El aumento de las funciones cortical y medular puede cooperar con los demás mecanismos de resistencia del organismo, en una proporción que es difícil de precisar cuantitativamente.

TABLA I

MORTALIDAD DE RATAS NORMALES Y SUPRARRENOPRIVAS A BAJAS PRESIONES

Ratas hembras de 125 a 150 g.
Spr = suprarrenoprivas de 7 días
Test = normales

Descompresión en segundos		Mortalidad dentro de las 2 horas, en aire a				
		300 mm Hg	250 mm Hg	200 mm Hg	175 mm Hg	150 mm Hg
60 — 70	Test	0/15	0/22	24/31 (77 %)	8/8 (1) (100 %)	8/8 (1) (100 %)
	Spr	0/15	0/20	20/25 (80 %)	8/8 (1) (100 %)	8/8 (1) (100 %)
80 — 120	Test	—	—	18/57 (31 %)	—	—
	Spr	—	—	7/30 (23 %)	—	—
360 — 400	Test	—	—	15/61 (25 %)	16/24 (66 %)	20/20 (100 %)
	Spr	—	—	3/18 (17 %)	11/12 (91 %)	10/10 (100 %)

(1): Muerte en menos de 7 minutos.

TABLA 2

INFLUENCIA DE LA ACLIMATACION SOBRE LA MORTALIDAD DE NORMALES Y SUPRARRENOPRIVAS

Ratas hembras de 130 a 148 gramos
 Decompresión en 360-400 segundos

	Mortalidad dentro de las 2 horas en aire a		
	200 mm Hg	175 mm Hg	150 mm Hg
Testigos	15/61 (25 %)	16/24 (66 %)	20/20 (100 %)
Test. aclimatadas (1)	0/15 (0 %)	0/15 (0 %)	12/12 (100 %)
Suprarrenoprivas . . .	3/18 (17 %)	11/12 (91 %)	10/10 (100 %)
Spr. aclimatadas (2)	0/12 (0 %)	0/12 (0 %)	12/12 (100 %)

Aclimatación (2 h a mm Hg cada día)

Día	Test	Spr	Día	Test	Spr	Día	Test	Spr
1	300	300	5	250	200	9	200	200
2	300	300	6	250	200	10	200	—
3	300	300	7	250	200	11	200	—
4	250	250	8	200	200	12	200	—

(1): Aclimatadas 8 y 12 días

(2): Aclimatadas 8 y 9 días

TABLA 3

MORTALIDAD SEGUN EL SEXO

Ratas blancas de 125 a 145 g
 En aire a 200 mm Hg durante 2 horas
 Decompresión en 360-400 mm

Hembras	Machos
15/61 25 %	28/49 58 %

TABLA 4

TRATAMIENTO SUPRARRENAL
Ratas machos 120 a 130 g

	Mortalidad dentro de 2 horas, en aire a		
	200	225	300
	mm Hg	mm Hg	mm Hg
Suprarrenoprivas	4/7	2/3	0/3
Spr. extr. supr.	5/6	0/3	0/3
Testigos	6/6	0/3	0/3
Test. extr. supr.	6/6	0/3	0/3

Los 2 días antes: 0.4 cc mañana y 0.4 tarde.
Día de la prueba: 0.4 cc 1½ h antes y 0.4 cc ½ h antes.
Extracto de Corteza Suprarrenal Upjohn.

TABLA 5

VARIACION DEL ACIDO ASCORBICO SUPRARRENAL POR LA HIPOXIA,
EN AIRE A DIFERENTES PRESIONES.

Variaciones al cabo de 2 horas.

Aire presión mm Hg	Nº de ratas	Peso corporal g σ	Peso del timo mg σ	Peso de las supra- renales mg σ	Acido ascórbico suprarrenal mg/100 g	(1)
RATAS HEMBRAS NORMALES						
760	18	141±6.9	332±58	41.5±5.7	420±46	—
480	4	143±9.5	298±68	45 ±8.4	259±50	2.36
300	4	141±8.2	284±38	45 ±4.2	221±17	4.06
200	8	137±4.0	327±64	41 ±8.4	204±43	3.48
RATAS HIPOFISOPRIVAS DE 24 HORAS						
760	4	116± —	— —	— —	494±—	—
760	2	147± —	— —	42 ± —	459±—	—
200	2	133± —	— —	47 ± —	514±—	—
RATAS SIN MEDULA ADRENAL, DESDE TRES MESES						
760	5	177± 17	270±51	40 ±5.1	414±38	—
200	6	167± 23	280±27	39 ±4.2	214±41	3.57

(1): Cada Media — Media a 760

$$\sqrt{(\sigma \text{ de cada media})^2 + (\sigma \text{ de la media a 760 mm})^2}$$

TABLA 6

ACIDO ASCORBICO SUPRARRENAL DESPUES DE LA HIPOXIA, AL CABO DE TIEMPOS VARIABLES SIN Y CON ACLIMATACION.

Ratas hembras de 130 a 148 gramos.

Presión del aire	Tiempo de hipoxia	Valoración del ácido ascórbico	Días de aclimatación	Nº de animales	Peso cuerpo.		Peso timo		Peso supra-renal		Acido ascórbico supra-renal	(1)
					g	σ	mg	σ	mg	σ		
SIN ACLIMATACION												
760	—	—	—	18	141 ± 6.9	332 ± 58	41 ± 5.7	420 ± 46	—	—	—	—
200	1 h	enseguida	—	7	138 ± 5.0	341 ± 36	41 ± 6.4	280 ± 38	2.7	—	—	2.7
200	2 h	enseguida	—	8	137 ± 4.0	327 ± 64	41 ± 8.4	204 ± 43	3.5	—	—	3.5
200	2 h	a las 24 h	—	17	144 ± 5.0	251 ± 40	46 ± 8.3	370 ± 77	0.7	—	—	0.7
200	2 h	a las 48 h	—	8	146 ± 12	285 ± 70	44 ± 3.0	425 ± 29	0.09	—	—	0.09
CON ACLIMATACION												
760	—	—	12	3	144 ± 10	162 ± 38	57 ± 8	435 ± 17	—	—	—	—
200	2 h	enseguida	8	4	136 ± 15	187 ± 25	44 ± 9	308 ± 32	3.5	—	—	3.5
200	2 h	enseguida	12	4	123 ± 1.6	247 ± 52	48 ± 4	327 ± 23	4.5	—	—	4.5

(1): Cada Media — Media a 760.

$$\sqrt{(\sigma \text{ de cada media})^2 + (\sigma \text{ de la media a } 760)^2}$$

TABLA 7

MODIFICACIONES LEUCOCITARIAS POR UNA HIPOXIA DE 2 H. A 200 MM Hg

Horas	Leucocitos por mm ³	P O R mm ³			L	M	P	Eo
		Linfocitos	Monocitos	Polimorfo. Eosinófilos nucleares				
I RATA HEMBRA DE 150 GRAMOS								
Antes	13268	11138	530	1459	84	4	11	1
A las 2	15000	10950	300	3645	73	2	24	0.5
A las 4½	10200	4284	153	5763	42	1.5	56	—
A las 24	5400	4298	233	832	80	4	15	0.3
II RATA HEMBRA DE 145 GRAMOS								
Antes	8000	6000	480	1440	75	6	18	1
A las 2	10600	5936	282	4240	56	3	40	0.6
A las 4½	8700	2088	87	6525	24	1	75	—
A las 24	7360	5594	331	1435	76	4.5	19	—

Se suprimen las decimales y el recuento de basófilos.

BIBLIOGRAFIA

La Corticoadrenal en la Hipoxia

- ARMSTRONG, H. G.; HEIM, J. W.—*Effect of repeated daily exposures to anoxemia.*— J. Aviation Med., 1938, 9, 92.
- DARROW, D. C.; SARASON, E. L.—*Some effects of low atmospheric pressure on rats.* J. Clin. Invest., 1944, 23, 11.
- DOHAN, F. C.—*Effect of low atmospheric pressure on the adrenal thymus and testes of rats.* Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1942, 49, 404.
- DORRANCE, S. S.; THOORN, G. W.; TYLER F., H.; KATZIN, B. *Work performance of normal rats under conditions of anoxia.* Endocrinology, 1942, 31, 209.
- EVANS, G.—*The effect of low atmospheric pressure on the glycogen content of the rat.* Amer. J. Physiol., 1934, 110, 273.
- EVANS, G.—*The adrenal cortex and endogenous carbohydrate formation.* Amer. J. Physiol., 1936, 114, 297.
- FORTIER, C.—*Effect of atmospheric carbon dioxide on adrenal cortical hyperplasia and associated changes due to stress.* Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1949, 70, 76.
- GIRAGOSSINTZ, G.; SUNDESTROEM, E. S.—*Cortico-adrenal insufficiency in rat under reduced pressure.* Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1937, 36, 432.
- GOLDZIEHER, M. A.—*Effects of interrenal function on fat metabolism and tissue respiration.* Endocrinology, 1934, 18, 179.
- HAILMAN, H. F.—*The effect of preventing acapnia on adrenal cortical hypertrophy under conditions of decreased barometric pressure.* Endocrinology, 1944, 34, 167.
- HOAGLAND, H.—*Adventures in biological engineering.* Science, 1944, 100, 63.
- KEYES, G. H.; KELLEY, V. C.—*Glycogenic effect of adrenal cortical extract.* Amer. J. Physiol., 1949, 158, 351.
- KEYES, G. H.; KELLEY, V. C.—*Glucose tolerance of dogs as altered by atmospheric descompression.* Amer. J. Physiol., 1949, 158, 358.
- KOTTKE, F. J.; TAYLOR, C. B.; KUBICEK, W. G.; ERICSON, D. M.; EVANS, G. T.—*Adrenal cortex and altitude tolerance.* Amer. J. Physiol., 1948, 153, 16.
- LANGLEY, L. L. et al.—*Conference on factors producing hypertrophy of the adrenal cortex,* Macy Foundation, 1942.
- LANGLEY, L. L.—*The activity of the adrenal cortex of rats exposed continuously to low atmospheric pressure.* Feder. Proc., 1943, 2, 28.
- LANGLEY, L. L.; CLARKE, R. W.—*The reaction of the adrenal cortex to low atmospheric pressure.* Yale Jour. Biol. Med., 1942, 14, 529.
- LANGLEY, L. L.; NIMS, L. F.; HARVEY, T. S.; CLARKE, R. W.—*National Research Council, Div. Med. Sc., 1943, Rep. 108.*
- LEWIS, R. A.; THORN, G. W.; KOEPP, G. F.; DORRANCE, S. S.—*The role of the adrenal cortex in acute anoxia.* J. Clin. Invest., 1942, 21, 33.
- LI, C. H.; HERRING, V. V.—*Effect of adrenocorticotrophic hormone on the survival of normal rats during anoxia.* Amer. J. Physiol., 1945, 143, 548.
- MAN, E. B., TEPPERMAN, J.—*Citado por Tepperman, Tepperman, Patton, Nims.*
- NIMS, L. F.—*Conférence on factors producing hypertrophy of the adrenal cortex,* Macy Foundation, 1942.
- PINCUS, G.; HOAGLAND, H.—*Steroid excretion and the stress of flying.* J. Aviation Med., 1943, 14, 173.

- PINCUS, G.; HOAGLAND, H.—*Effects of administered pregnenolone on fatiguing psychomotor performance.* — J. Aviation Med., 1944, 15, 98.
- RABBENO, A.—*Influenza di alcuni fattori climatici sulla colesterina del sangue e delle capsule surrenali: II) La colesterina delle capsule surrenali in alta montagna.* Arch. scienze biol., 1926, 9, 168.
- REYNOLDS, O. E.; PHILLIPS, N. E.—*Adaptation of the albino rat to discontinuous chronic exposure to altitude anoxia.* Amer. J. Physiol., 1947, 151, 147.
- SACERDOTE, P.—*Citado por Sayers y Sayers.* Boll. Soc. ital. Biol. Sperim., 1938, 13, 847.
- SAYERS, G.; SAYERS, M. A.—*The pituitary-adrenal system.* Annals of the New York Acad. Sciences, 1949, 50, 522.
- SAYERS, M. A.; SAYERS, G.; WOODBURY, L. A.—*The assay of adrenocorticotrophic hormone by the adrenal ascorbic acid-depletion method.* Endocrinology, 1948, 42, 379.
- SUNDSTROEM, E. S.; MICHAELIS, S.—*The adrenal cortex in adaptation to altitude climate and cancer.* Mem. Univ. California, 1942, 12, 1-410.
- TEPPERMAN, J.; ENGEL, F. L.; LONG, C. N. H.—*A review of adrenal cortical hypertrophy.* Endocrinology, 1943, 32, 373.
- TEPPERMAN, J.; TEPPERMAN, H. M.; PATTON, B. W.; NIMS, L. F.—*Effects of low barometric pressure on the chemical composition of the adrenal glands and blood of rats.* Endocrinology, 1947, 41, 356.
- THORN, G. W.; CLINTON, M. (Jr); DAVIS, B. M.; LEWIS, R. A.—*Effect of adrenal cortical hormone therapy on altitude tolerance.* Endocrinology, 1945, 36, 381.
- THORN, G. W.; JONES, B. F.; LEWIS, R. A.; MITCHELL, E. R.; KOEPP, G. F.—*The role of the adrenal cortex in anoxia: the effect of repeated daily exposures to reduced oxygen pressure.* Amer. J. Physiol., 1942, 137, 606.
- VAN LIERE, E. J.; STICKNEY, J. C.—*The organ weight-body weight ratios in dogs following exposures to discontinuous anoxia.* J. Aviation Med., 1943, 14, 194.

Descargas de adrenalina por aslaxia o hipoxia

- ANREP, G. VON.—*On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body.* Jour. Physiol., 1912, 45, 307.
- BINET, L.; LAUXADE, J.—*Taux d'adrénaline dans les capsules surrénales, chez les chiens soumis à la dépression barométrique.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1936, 122, 1011.
- BINSWANGER, F.—*Ueber Einwirkung der Kohlensäure auf den Blutzucker im Organismus.* Pflüg. Archiv., 1922, 193, 296.
- BORBERG, N. C.—*Das Adrenalin und der nachweis desselben.* Skandinav. Archiv. Physiol., 1912, 27, 341.
- BÜLBRING, E.; BURN, J. H.; DE ELÍO, F. J.—*The secretion of adrenaline from the perfused suprarenal gland.* Jour. Physiol., 1948, 107, 222.
- CANNON, W. B.—*A note on the effect of asphyxia and afferent stimulation on adrenal secretion.* Science, 1917, 45, 463.
- CANNON, W. B.—*The isolated hearts as an indicator of adrenal secretion induced by pain, asphyxia and excitement.* Amer. J. Physiol., 1919, 50, 399.
- CANNON, W. B.; CARRASCO-FORMIGUERA, R.—*Further evidence for reflex and asphyxial secretion of adrenin.* Amer. J. Physiol., 1922, 61, 215.
- CANNON, W. B.; CARRASCO-FORMIGUERA, R.—*Studies on the conditions of activity in endocrine glands. Further evidence for reflex and asphyxial secretion of adrenin.* Amer. J. Physiol., 1924, 71, 153.

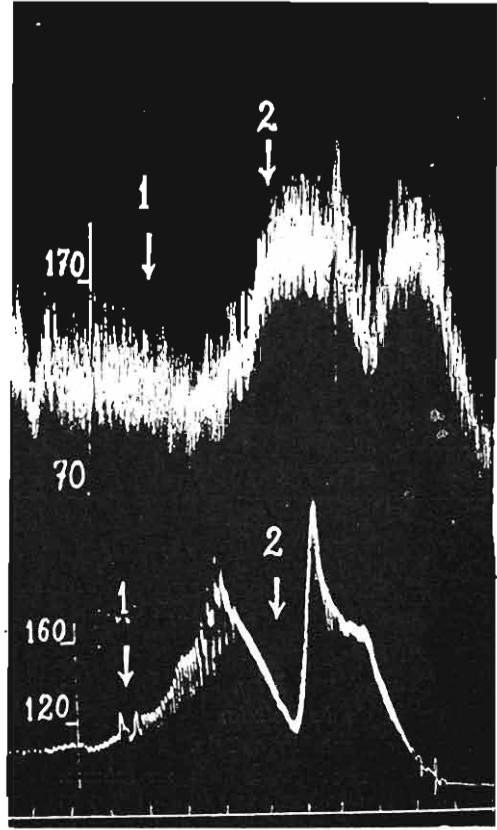
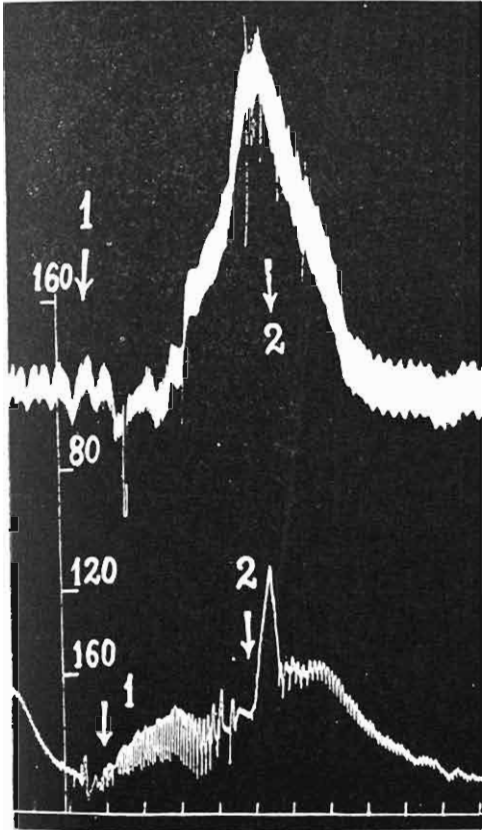
- CANNON, W. B.; HOSKINS, R. G.—*The effects of asphyxia, hyperpnea and sensory stimulation on adrenal secretion.* Amer. J. Physiol., 1911-12, 29, 274.
- CZARNECKI, E.—*La vaso-contraction asphyxique longtemps après la section des nerfs splanchniques.* Jour. Phys. Pathol. Générale, 1928, 26, 35.
- CZUBALSKI, FR.—*Asphyxie und Adrenalin.* Zentralbl. Physiol., 1913, 27, 580.
- DUMONT, L.—*Ischémie complète de la surrénale transplantée et sécrétion d'adrénaline.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1947, 141, 1282.
- ELLIOTT, T. R.—*The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves.* Jour. Physiol., 1912, 44, 374.
- EMERSON, G. A.; VAN LIERE, E. J.—*Adrenin content of adrenals of cats subjected to anoxia.* Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1938, 38, 500.
- EMERSON, G. A.; VAN LIERE, E. J.—*Adrenin content of adrenals of cats subjected to anoxia.* Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1938, 38, 500.
- GASSER, H. S.; MEEK, W. J.—*A study of the mechanisms by which muscular exercise produces acceleration of the heart.* Amer. J. Physiol., 1914, 34, 48.
- GELLHORN, E.; PACKER, A.—*Studies on the interaction of hypoglycemia and anoxia.* Amer. J. Physiol., 1940, 129, 610.
- GELLHORN, E.; SAFFORD, H.—*Influence of repeated anoxia, electroshock and insulin hypoglycemia on reactivity of sympathico-adrenal system.* Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1948, 68, 74.
- GLEY, E.; QUINQUAUD, A.—*La sécrétion surrénale ne tient pas sous sa dépendance l'effet vaso-constricteur du sang asphyxique.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1917, 80, 15.
- GLEY, E.; QUINQUAUD, A.—*La fonction des surrénales. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline.* Jour. Physiol. Pathol. Générale, 1918, 17, 807.
- GLEY, E.; QUINQUAUD, A.—*La fonction des surrénales. Du rôle des surrénales dans les phénomènes vasomoteurs de l'asphyxie. Mécanisme purement nerveux de ces phénomènes.* Arch. internat. Physiol., 1921, 18, 22.
- GLEY, E.; QUINQUAUD, A.—*La sécrétion surrénale d'adrénaline ne tient pas sous sa dépendance l'effet vasoconstricteur du sang asphyxique.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1923, 88, 15.
- GLEY, E.; QUINQUAUD, A.—*Topographie de la réaction vasomotrice asphyxique.* Skandinav. Archiv. Physiol., 1923, 43, 316.
- HARTMAN, F. A., HARTMAN, W. E.—*The production of epinephrine by the adrenal cortex.* Jour. Pharm. exp. Therap., 1923, 65, 623.
- HARTMAN, F. A.; MCCORDOCK, H. A.; LODER, M. M.—*Conditions determining adrenal secretion.* Amer. J. Physiol., 1923, 64, 1.
- HERMANN, H.; JOURDAN, F.—*Dépression barométrique et les effets cardiovasculaires de l'adrénaline.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1941, 135, 1632.
- HERMANN, H.; JOURDAN, F.—*Effets de la dépression barométrique progressive sur l'adrénalino-sécréteurs de la recompression atmosphérique lente ou rapide.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1942, 136, 602.
- HERMANN, H.; JOURDAN, F.—*Sur les effets respiratoires, cardio-vasculaires et adrénalino-sécréteurs de la recompression atmosphérique lente ou rapide.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1942, 136, 802.
- HOUSSAY, B. A., MOLINELLI, E. A.—*Descarga de adrenalina provocada por la aslaxia.* Rev. Soc. argent. Biol., 1925, 1, 402.
- Décharge d'adrénaline au cours de l'asphyxie.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1925, 93, 1126.
- Adrenal secretion produced by asphyxia.* Amer. J. Physiol., 1926, 76, 538.
- INGRAHAM, R. C.; GELLHORN, E.—*Role of adrenals in blood pressure reaction to anoxia during insulin hypoglycemia.* Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1939, 40, 315.

- ITAMI, S.—*The action of carbon dioxide on the vascular system.* Jour. Physiol., 1912, 45, 338.
- IZQUIERDO, J. J.—*Studies on the conditions of activity in endocrine glands. 25) The polycythemia of acute anoxemia and its relation to the sympathico-adrenal system.* Amer. J. Physiol., 1928, 86, 145.
- KAHN, R. H.—*Weitere Studien über die Nebennieren.* Pflüger Archiv., 1912, 146, 578.
- KANOWOBA, Z.—*Asphyxia and the epinephrine load of the suprarenal capsules in rabbits.* Tohoku Jour. Exp. Med., 1935, 26, 148.
- KELLAWAY, C. H.—*The effects of diminished tension of oxygen, with especial reference to the activity of the adrenal glands.* Med. Res. Committee, Special Rep. Series, N° 37, 1919.
- KELLAWAY, C. H.—*Some physiological effects of anoxemia.* J. Physiol., 1919, 52, P lxiiii.
- KELLAWAY, C. H.—*The hyperglycemia of asphyxia and the part played therein by the suprarenals.* Jour. Physiol., 1919, 53, 211.
- KELLAWAY, C. H.; COWELL, S. J.—*On the concentration of the blood and the effects of histamine in adrenal insufficiency.* Jour. Physiol., 1922, 57, 82.
- KODAMA, S.—*Effect of asphyxia upon the rate of liberation of epinephrine from the suprarenal glands.* Tohoku Jour. exp. Med., 1924, 5, 47.
- MALMEJAC, J.; GROSS, A.—*Mécanisme de production de la lymphopénie observée en dépression barométrique.* C. R. Soc. Biol., Paris, 1947, 141, 394.
- MIKAMI, S.—*CO₂ Hyperglycemia in the bilaterally splanchnectomized rabbit.* Tohoku Jour. exp. Med., 1926, 8, 113.
- OLMSTED, J. M. D.—*The blood sugar after asphyxia in "decapitate cats" and its relation to the adrenal glands.* Amer. J. Physiol., 1926, 75, 487.
- PEARLMANN, J.; VINCENT, S.—*The function of the chromophil tissues.* Endocrinology, 1919, 3, 121.
- RAAB, W.—*Medullary hormone content of the adrenals of white rats subjected to low atmospheric pressure.* J. Aviation Med., 1943, 14, 284.
- SATO, H.; INABA, T.; TAKAHASHI, W.—*The intensity of the augmented epinephrine liberation elicitable by asphyxiating the non anesthetized dog.* Tohoku J. exp. Med., 1932, 19, 421.
- SEARLES, J.—*Adrenal discharge in the dog.* Amer. J. Physiol., 1923, 66, 408.
- STARKENSTEIN, E.—*Der Mechanismus der Adrenalinwirkung.* Zeits. Exper. Path. Therap. 1912, 10, 78.
- STEWART, G. N.; ROGOFF, J. M.—*The influence of asphyxia upon the rate of liberation of epinephrine from the adrenals.* Jour. Pharm. exp. Therap., 1917, 10, 49.
- STEWART, G. N.; ROGOFF, J. M.—*Further observations on the relation of the adrenals to certain experimental hyperglycemias (ether and asphyxia).* Amer. J. Physiol., 1920, 51, 366.
- STEWART, G. N., ROGOFF, J. M.—*Essentials in measuring epinephrine output with further observations on its relation to the rate of the denervated heart.* Amer. J. Physiol., 1920, 52, 521.
- SUGAWARA, T.—*Comparison of the cat paradoxical eye reaction and the rabbit intestine strip method for assay of the epinephrine content of blood of cat.* Tohoku Jour. exp. Med., 1927, 8, 355.
- SUZUKI, T.—*Notes on the heart-reflex in rabbits, cats and dogs on application of pressure on the eye, alcohol into the nasal and oral cavity, stimulation of the sensory nerve and in asphyxiation.* Tohoku Jour. exp. Med., 1929, 13, 136.
- TACHI, H.; SAITO, S.—*Is the hyperglycemia-provoking capacity of asphyxial blood due to epinephrine?* Tohoku Jour. exp. Med., 1928, 10, 426.

- TOURNADE, A.—*L'évolution de l'adrélinino-sécrétion au cours de l'Asphyxie*. C. R. Soc. Biol., Paris, 1932, 109, 1123.
- TOURNADE, A.; CHABROL, M.—*Intervention simultanée des mécanismes nerveux et adrénali-
niques dans la production des phénomènes cardio-vasculaires de l'asphyxie*. C. R. Soc.
Biol., Paris, 1923, 88, 1180.
- TOURNADE, A.; CHABROL, M.—*La vasoconstriction observée au cours de l'asphyxie relève
bien d'un double mécanisme nerveux et humoral (adrénalinique)*. C. R. Soc. Biol., Paris,
1924, 91, 873.
- ZWEMER, R. L.; NEWTON, H. F.—*Studies on the conditions of activity in endocrine glands.*
24) *Asphyxial stimulation of the denervated adrenal gland*. Amer. J. Physiol., 1928,
85, 507.

Otros autores citados

- COVIÁN, M. R.—*Variaciones del ácido ascórbico suprarrenal en la rata blanca hipolisecto-
mizada*. Rev. Soc. Argent. Biol., 1949, 25, 26.
- HOUSSAY, B. A.; ARTUNDO, A.—*El metabolismo y la termorregulación en la rata suprarre-
nopriva*. Rev. Soc. Argent. Biol., 1928, 4, 822. *Métabolisme et thermorégulation des
Rats surrénoprives*. C. R. Soc. Biol., Paris, 1929, 100, 127.
- LASCANO GONZÁLEZ, J. M.—*El problema de las suprarrenales accesorias de la rata*. Tesis
Doct. Med., B. Aires, Amorrortu, 1933. — *Las suprarrenales accesorias de la rata
blanca*. Rev. Soc. Argent. Biol., 1934, 10, 28. — *Les surrénales accessoires chez le Rat
blanc*. C. R. Soc. Biol., Paris, 1934, 116, 451.
- ROE, J. H. and KUETHER, C. A.—*The determination of ascorbic acid in whole blood and urine
through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative of dehydroascorbic acid*. J. Biol.
Chem., 1943, 147, 399.



Anastomosis suprarreno-yugular.

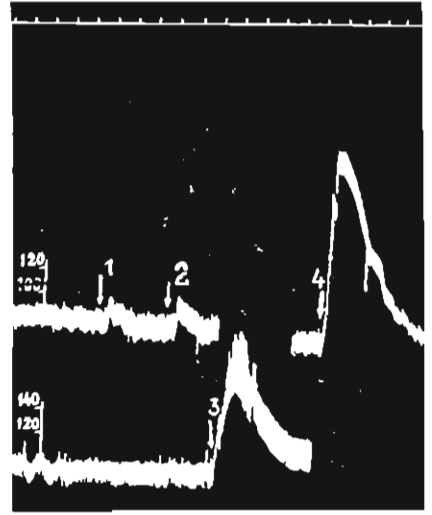
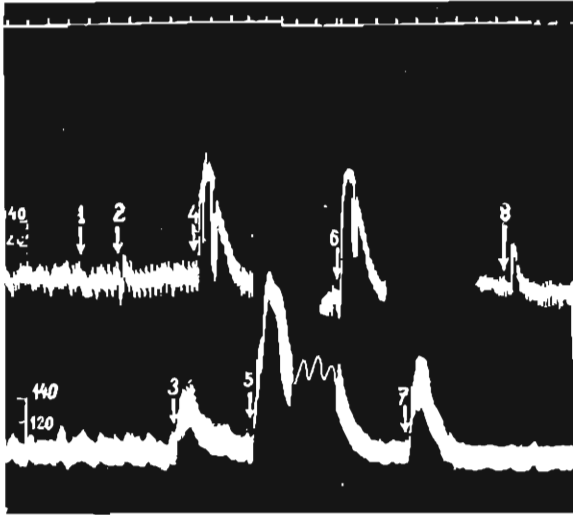
Transfundido: 10 kg.

Transfusor: 18 kg.

Transfusor: 15 kg.

Transfundido: 9 kg.

Entre 1 y 2 pinzamiento traqueal



Acción presora de la sangre de la suprarrenal izquierda inyectada a dos perros reactivos.

Perro 20 kg.:

reactivos: 7 y 8.5 kg.

1) antes de la asfixia;

2 a 8) durante la asfixia.

Adrenalina en sangre de un minuto.

1) antes, 1 μ g; 2) 1^a m. 1 μ g;

3) 2^a m. 1 μ g; 4) 3^a m. 5 μ g;

5) 4^a m. 25 μ g; 6) 5^a m. 45 μ g;

7) 6^a m. 30 μ g; 8) 7^a m. 2 μ g;

Perro 20.5 kg.:

reactivos: 3 y 7.5 kg.

1) antes de la asfixia;

2 a 4) durante la asfixia

Adrenalina en sangre de dos minutos.

1) antes, 0.7 μ g; 2) 1^a y

2^a m. 1 μ g; 3) 2^a y 4^a m.

30 μ g; 4) 5^a y 6^a m. 65 μ g.