

# NEUROHIPOFISIS, HORMONA ANTIDIURETICA Y MECANISMOS QUE REGULAN SU SECRECION \*

Dr. Eduardo Gaitán Marulanda.

En tema tan extenso no se puede pretender ser exhaustivo, tan solo mencionaremos los hechos fundamentales que han conducido al conocimiento actual de la Neurohipófisis y de su importancia fisiológica que permitan entender las implicaciones patológicas cada vez mayores que se derivan de alteraciones en su funcionamiento.

Los siguientes aspectos de esta materia serán discutidos:

- 1)—Existencia de un control directo humoral neurohipofisario de la eliminación acuosa.
- 2)—Consideraciones anatómicas.
- 3)—Química y medición de la hormona antidiurética.
- 4)—Origen, metabolismo y sitio de acción.
- 5)—Regulación de la liberación de la hormona antidiurética (ADH).

A. Osmoregulación.

B. Regulación de volumen.

C. Regulación hormonal.

D. Regulación por centros nerviosos.

## 1.—EXISTENCIA DE UN CONTROL DIRECTO HUMORAL NEUROHIPOFISARIO DE LA ELIMINACION DE AGUA.

Oliver y Schafer (1) en 1895 demostraron compuestos activos hormonales en la hipófisis por primera vez. Inyecciones de extracto total de la glándula produjeron marcada elevación de la presión arterial. Años después se reconoció que esta actividad presora era tan solo producida por el lóbulo posterior o parte neural de la hipófisis. (2,3).

Inyecciones endovenosas de lóbulo posterior en perros anestesiados determinaron la presencia de una diuresis marcada que se hacía presente después de un corto período de antidiuresis (4,5). Sólo años después se reconoció que la acción antidiurética, ahora aceptada como la verdadera tan sólo podía ser reproducida artificialmente si el

---

Trabajo presentado a la Sociedad Colombiana de Endocrinología, al solicitar admisión como Miembro de Número.

extracto era inyectado por vía subcutánea en dosis pequeñas y en animal no anestesiado (6). La observación errada de Schafer condujo a otros investigadores (7) que ya encontraban frecuente asociación de diabetes insípida con lesiones de la hipófisis, a pensar que este fenómeno era debido a una hiperactividad de la parte intermedia de la hipófisis por irritación, con producción excesiva de la sustancia "diurética" de Schafer. Este concepto pronto se hizo contradictorio con los hallazgos de Von den Velden (1913) (6), y Farmi (1913) (8) quienes demostraron desaparición de la poliuria en pacientes con diabetes insípida al ser tratados con extractos de lóbulo posterior.

La producción experimental de diabetes insípida en animales por medio de lesiones hipofisarias dió resultados inconsistentes lo que creó inicialmente controversia y desconcierto ya que si algunos animales quedaban con poliuria permanente en otros era tan sólo transitoria o no se presentaba.

Al investigar estos resultados dos hechos básicos fueron aparentes y facilitaron la explicación del fenómeno:

1).—Se hizo manifiesta la importancia que tiene la presencia del lóbulo anterior en ausencia del posterior para producir una diuresis normal o aumentada; naciendo así el concepto de la acción "diurética del lóbulo anterior de la hipófisis" (9, 10, 11, 12, 13).

2).—La redescrición (1925) (14, 15) de los tractos nerviosos vistos por primera vez por Cajal (16) en 1894 y que unen el hipotálamo y la hipófisis demostrando así que la región hipotálamo-hipofisaria es un sistema único anatómico y funcional.

Sin embargo fueron Ranson (17) y sus colaboradores quienes definitivamente aclararon la relación de lesiones hipotálamo-hipofisarias con la producción de diabetes insípida al anotar que ésta aparece al interrumpir el tracto supraóptico hipofisario bilateralmente y que la estimulación (18, 19) de éste o del núcleo supraóptico se acompaña de marcada antidiuresis. En aquellos animales que desarrollaron diabetes insípida definitiva, se encontró desaparición casi total de las fibras nerviosas de la neurohipófisis con pérdida y atrofia de las células del núcleo supraóptico.

La demostración de una mediación neurohipofisaria directa y humoral en el control de la secreción de agua por el riñón la suministró Verney (20, 21, 22, 23) con 5 experimentos clásicos: a) La perfusión del riñón aislado del perro produce una orina similar a la vista en diabetes insípida; es decir: abundante en volumen, baja gravedad específica y baja concentración de cloruros; b) La adición de extracto posterior hipofisario a la sangre que perfunde (preparación pulmón-corazón-riñón) produce una orina escasa e hipertónica (acción antidiurética); c) Si se interpone en el circuito la cabeza de un perro,

la orina que produce el riñón aislado es asimismo concentrada; d) Pero no si se ha extirpado la hipófisis; e) Esta actividad antidiurética persiste aún después de completa denervación renal y esplenectomía abdominal lo que comprueba la mediación humoral.

## 2)—CONSIDERACIONES ANATOMICAS.—(24, 25).

La neurohipófisis anatómicamente consta de los núcleos supraóptico y paraventricular localizados en el hipotálamo y formados por células neurosecretoras que se encuentran rodeadas por vasos capilares, siendo los dos núcleos más vascularizados del tejido nervioso. Reciben su circulación de las arterias supraópticas de la carótida interna, circulación en todo diferente de la dada al lóbulo posterior. Las fibras de estas células forman los tractos supraópticos y paraventriculo-hipofisarios que van a formar la parte neural o lóbulo posterior de la hipófisis y que terminan alrededor de abundantes capilares; además existe el tracto túbero-hipofisario o dorsal cuya significación fisiológica no está aún establecida. Se han descrito células vesiculadas (Verney) en el núcleo supraóptico como también vacuolas (26, 27, 29). En el lóbulo posterior se encuentran los anteriormente llamados pituicitos, que hoy se interpretan como células de la glía y no tienen aparentemente conexión con el material secretado y allí almacenado (28). Vías aferentes neurovegetativas a la neurohipófisis son anatómicamente desconocidas, pero hay cierta evidencia de que algunas fibras nerviosas terminan en el núcleo supraóptico y que por lo menos unas son colinérgicas en naturaleza con acción nicotínica (25).

Los trabajos de Scharrer y Scharrer (29) al describir gránulos de secreción en las células de los núcleos supraópticos y paraventriculares cuando se tiñen con colorante de Gomori, sugirió la posibilidad de que el hipotálamo podía producir las hormonas, quitando peso a la teoría de que los entonces llamados pituicitos del lóbulo posterior, eran los que elaboraban la hormona y el hipotálamo tan sólo conducía a ellos, impulsos nerviosos para su secreción. Bargman (28, 30) acabó de definir la actividad neurosecretora de estos núcleos y demostró la migración de los gránulos a lo largo de los axones para ser almacenados en el lóbulo posterior. Estos gránulos de material activo parece son transportados en una sustancia lípida inerte. Asimismo, se ha comprobado que la conducción de este material es un proceso activo y que puede modificarse la velocidad de transporte de acuerdo a las necesidades, así por ejemplo aumenta en casos de deshidratación o con la administración de soluciones hipertónicas. La sección del tallo hipofisario se acompaña de acumulación del material de secreción en la parte proximal del núcleo supraóptico y de depleción en la distal y lóbulo posterior. Con esos trabajos quedó así completamen-

te excluida la posibilidad de que el lóbulo posterior pueda sintetizar las hormonas neurohipofisarias. (29).

### 3.—QUIMICA Y MEDICION DE ADH.—(31).

Hasta 1928, sólo se utilizaba el extracto crudo del lóbulo posterior, con sus múltiples actividades. En ese año Kamm y colaboradores (32) lo purificaron y separaron en dos fracciones, las hoy conocidas como Pitosin (oxitosina) y Pitressin (vasopresina). Fracciones altamente purificadas fueron obtenidas en años posteriores por varios investigadores (33, 34, 35, 36). Sin embargo no fué hasta 1953 cuando du Vigneaud en su excelente trabajo dió a conocer la purificación de vasopresina y oxitosina naturales y la síntesis de estas dos hormonas. (37, 38, 39, 40).

Las hormonas de la neurohipófisis son proteínas constituidas por aminoácidos. Cada una de ellas es un polipéptido que consta de 8 aminoácidos diferenciándose tan sólo en dos de éstos.

A pesar del avance en el conocimiento químico de la vasopresina los métodos para determinarla como tal en tejidos o fluidos biológicos, son pobres, no específicos y complicados. La técnica usada es de bioensayo, inyectando en animales apropiados (rata, perro, sapo) el material que generalmente consiste en extractos de sangre, orina o tejidos y determinando los cambios en el volumen urinario. Últimamente (41, 42) la cromatografía de extractos en papel de vidrio permite una rápida separación de la hormona y ha hecho más específica la medición de la vasopresina aun cuando los problemas inherentes a las técnicas de bioensayo persisten.

Para determinar la acción o presencia de la hormona antidiurética se utilizan también cambios en el índice de depuración ("clearance") de agua libre y determinación de filtración glomerular, ya que la acción de la vasopresina se caracteriza por una disminución del "clearance" de agua libre sin modificar el de solutos ni la filtración glomerular (43). De esta manera se puede conocer la sensibilidad del riñón a dosis pequeñas de hormona antidiurética como también la secreción de esta hormona al estimular la neurohipófisis con nicotina o soluciones hipertónicas (44, 45).

### 4.—ORIGEN, METABOLISMO Y SITIO DE ACCION DE LA HORMONA ANTIDIURETICA

(28, 29, 31, 47, 48, 49, 50, 51, 52)

Múltiples factores producen liberación de hormona antidiurética. Las características anatómicas tan peculiares de la neurohipó-

fisis parecen estar íntimamente relacionados con los mecanismos que regulan su actividad.

Normalmente la hormona se almacena en el lóbulo posterior de la hipófisis para de allí ser secretada de acuerdo a las necesidades y estímulos (28, 29, 47). Sin embargo en ciertas condiciones y en ausencia del lóbulo posterior, los núcleos supraópticos puede también liberarla (44, 53). La constitución química o forma en que se almacena no es conocida; no se sabe si tanto la oxitosina como la vasopresina se encuentran formando una misma molécula y de esta forma son liberadas o si se almacenan y secretan como compuestos protéicos (polipéptidos) diferentes (31, 46, 47, 52).

Varias hipótesis se han propuesto en cuanto al origen de la oxitosina y de la vasopresina: existe la teoría de que la vasopresina se transforma en oxitosina en el lóbulo posterior, aduciéndose como prueba el hecho de que en el núcleo supraóptico la casi totalidad del "material activo" está constituida por vasopresina no sucediendo lo mismo a nivel del lóbulo posterior donde la oxitosina se encuentra en una concentración similar a la de la ADH. A partir de este hecho se ha estudiado una segunda posibilidad consistente en pensar que la oxitosina es elaborada en un sitio diferente al núcleo supraóptico. Esta hipótesis es favorecida por los recientes trabajos de Olivecrona (54) que parecen demostrar que los núcleos paraventriculares están encargados de la síntesis de la oxitosina la cual es transportada por los tractos paraventriculo-supraóptico-hipofisarios al lóbulo neural. La ausencia de células de neurosecreción en el lóbulo posterior de la hipófisis descartan este sitio como un posible productor de oxitosina.

El lóbulo posterior, libera, el "material activo" en el torrente circulatorio, pero la forma como lo hace y como es transportado en la corriente circulatoria no es totalmente definida en el presente. Se ha demostrado que su inactivación sucede en el territorio esplácnico siendo el hígado y riñón los órganos encargados de esta función (48, 55). Se requieren aproximadamente 15 min. para que desaparezca su actividad. El tejido periférico sobre el cual actúa en relación con el metabolismo del agua es el túbulo distal del riñón (50), allí estimula la reabsorción de agua y de esta manera mantiene la tonacidad y el volumen de agua corporal. La manera como la vasopresina actúa en el túbulo distal no se conoce totalmente. Algunos proponen que modifica la permeabilidad (teoría de los poros) (50, 51) y otros sugieren que su actividad la ejerce a través del sistema enzimático. (56).

#### A.—Osmoregulación (osmo-receptores) (22, 62)

Verney y colaboradores (22) observaron que otras circunstancias

en las cuales se produce una orina similar a la vista en diabetes insípida son:

- a) infusión en el riñón aislado.
- b) destrucción de la hipófisis y
- c) la ingestión de agua.

Además, que existe un período de 15 minutos entre el momento de máxima hidratación de los tejidos y el de máxima diuresis después de la administración de agua y que esta diuresis no se modifica con la denervación renal y no hay cambio de circulación a través del riñón. Otros investigadores (57) han demostrado que deshidratación en animales, se acompaña de una depresión de ADH en la neurohipófisis y que hay una marcada antidiuresis. Ames, Moore y Van-Dyke (58) han reportado resultados semejantes al administrar soluciones salinas hipertónicas en la carótida de perros, obteniendo actividad antidiurética en sangre de vena yugular interna y una sustancia antidiurética en la orina. Estas observaciones sugieren que la disminución o aumento de la osmolaridad en la sangre inhibe o estimula la secreción de ADH.

El mecanismo por el cual los cambios osmóticos resultan en activación o inhibición de la neurohipófisis ha sido estudiado en detalle por Verney (22) quien observó: 1) que la administración de 20 cc. de solución salina isotónica en 20 minutos en la arteria carótida o de 20 cc. de solución salina hipertónica al 3% en 20 minutos endovenosamente no resulta en antidiuresis. En cambio la administración en la arteria carótida de la misma cantidad de solución salina hipertónica y dada en el mismo tiempo resulta en una marcada inhibición de la eliminación de orina durante diuresis acuosa, respuesta que es muy similar a la obtenida por la inyección de extracto posterior hipofisario; 2) que la ablación del lóbulo posterior resulta en ausencia de la antidiuresis al estímulo osmótico, demostrando de esta manera la naturaleza hipofisaria de la respuesta antidiurética y 3.) que la acción antidiurética se obtiene también con soluciones hipertónicas de otras sustancias tales como sucrosa o sulfato de sodio y no con soluciones de urea o glucosa, ya que estas dos sustancias no tienen una actividad osmótica efectiva; la cantidad de hormona liberada después del estímulo osmótico es proporcional a la tonicidad de la soluciones de urea o glucosa, ya que estas dos sustancias no tienen lo que el efecto es osmóticamente determinado y no producido específicamente por la sustancia administrada. Un aumento de 1% en la presión osmótica de la sangre aórtica se ha visto es suficiente para producir una disminución del 90% de la máxima diuresis y este cambio corresponde aproximadamente a la liberación de una microunidad de sustancia antidiurética. De estos puntos se concluye

que hay ciertos elementos receptores en el campo de la arteria carótica que responden a los cambios osmóticos que en la sangre se operan. Dicha respuesta consiste en una antidiuresis debida a la liberación de hormona antidiurética.

Para localizar el sitio del osmo-receptor se han llevado a cabo numerosas investigaciones y los resultados aún no son definitivos ni están de acuerdo enteramente entre unas especies y otras, quizás por las diferencias biológicas y anatómicas del hombre con otros mamíferos.

Verney y Jewel (59) han estudiado el problema intensamente. Lo primero demostrado fue que el seno o cuerpo carotideo no es el sitio del osmoreceptor, ya que la respuesta antidiurética no desaparece después de la denervación de estas estructuras. En cambio la ligadura de la arteria carótida interna hace desaparecer la respuesta antidiurética, cuando se administra solución salina hipertónica en la carótida común correspondiente (26). La respuesta semejante antidiurética obtenida por la administración de solución salina hipertónica en ambas carótidas comunes en un perro con irrigación arterial asimétrica del lóbulo posterior hizo concluir a estos autores que el lóbulo neural no es el sitio del osmo-receptor.

El hallazgo de células vesiculadas en el núcleo supraóptico (26, 27, 29) la gran vascularidad de este núcleo, el hecho de que Andersson (60) al aplicar directamente en el núcleo solución salina hipertónica con la producción de marcada antidiuresis (aunque no se puede excluir el que esta estimulación no fuera específica), inclinaron a dichos autores a pensar que éste fuera el sitio del osmo-receptor. Con dicha posibilidad en mente Jewel y Verney (59) planearon un estudio en perros, tratando de excluir zonas cerebrales de acuerdo con la distribución vascular, determinada en autopsia por colorante inyectado intrarterialmente y luego comparando los hallazgos con las respuestas en flujo urinario al estimular con soluciones salinas una vez ligadas ramas arteriales. Con este estudio extenso y bien planificado llegaron a la conclusión de que el sitio del osmo-receptor debía estar localizado en la región hipotalámica anterior, siendo posible que el núcleo supraóptico fuera dicho centro pero sin descartar a otros núcleos adyacentes tales como el paraventricular. A pesar de este minucioso trabajo el problema no se ha aclarado completamente ya que hechos encontrados en el hombre no son satisfactoriamente explicados si se acepta dicha localización para el osmo-receptor. Así por ejemplo, (44, 61) se reporta el caso de una mujer con invasión metastásica del tallo y lóbulo posterior hipofisario, con ausencia total de material de neursecreción en este sitio pero con un núcleo supraóptico intacto con abundantes gránulos de secreción; esta paciente presentaba clínicamente una diabetes insípida y el test

de función neurohipofisaria demostró una respuesta normal a la administración de nicotina endovenosa, a 25 miligramos de ADH, pero ninguna respuesta a la administración de 500 cc. de solución salina hipertónica al 3%. Este resultado sugiere que estando el lóbulo posterior destruido así como el tallo y no existiendo inhibición de la diuresis con estimulación hipertónica apropiada el osmo-receptor podría estar localizado en esta región o que una neurohipófisis intacta es condición indispensable para una respuesta adecuada a cambios osmóticos pero hace dudoso que en este paciente estuviera localizado en el núcleo supraóptico ya que éste estaba histológicamente normal con material de secreción abundante y hubo una respuesta normal a la estimulación con nicotina. Adicional evidencia de que la respuesta del osmo-receptor puede abolirse con la extirpación del lóbulo posterior y tallo hipofisario, ha sido suministrada por estudios de función neurohipofisaria en pacientes a quienes se ha practicado hipofisectomía para carcinoma de la glándula mamaria; estos pacientes mostraron desaparición de respuesta a estímulos osmóticos con más frecuencia que al estímulo con nicotina, lo cual sugiere que el núcleo supraóptico responde a estímulos del tipo de la nicotina pero no a cambios osmóticos. (53).

El sistema de osmo-regulación es exquisitamente sensitivo y constituye el principal mecanismo de mantenimiento de la tonicidad del medio interior, el volumen de agua corporal y la eliminación acuosa normal en la vida ordinaria, siendo su actividad suplantada por otros mecanismos más potentes en situaciones de enfermedad o emergencia.

### B.—Regulación de Volumen.

La existencia de marcada antidiuresis debida a hemorragia (62), la disminución fisiológica de orina en la posición de pies (63, 66), la presencia de antidiuresis y retención de agua en pacientes con insuficiencia cardíaca (64, 65) y la producción experimental de antidiuresis con cambios de volumen circulatorio efectivo no suficientes para producir cambios en la hemodinámica renal (55, 63, 68), han hecho nacer el concepto de que otro mecanismo diferente a los cambios osmóticos puede estimular también la liberación de ADH por cambios en el "volumen efectivo" (modificación de espacio extracelular) y obraría a través de un receptor (62, 67).

Rydin y Verney (68) al estudiar stress físico y trauma como estímulos de secreción de ADH observaron que una hemorragia arterial lenta (3% a 6% de sangre en 5 minutos) en el perro con cambios insignificantes y transitorios en la presión arterial resultaba en una antidiuresis profunda de tipo neurohipofisario. La respuesta no se modifica en animales con riñón denervado y simpatectomía abdominal demostrando la naturaleza humoral de dicha antidiuresis.



Ginsburg y Heller (55, 62) (1953) investigaron la acción antidiurética en la sangre de ratas sometidas a hemorragia y encontraron que la máxima actividad antidiurética se hallaba en la sangre extraída de la vena yugular externa (la cual es el principal drenaje venoso de la hipófisis en la rata), mucho menor actividad estaba presente en sangre de la arteria carótida común e ínfima cantidad presente en el plasma de la vena hepática y renal. En animales hipofisectomizados la actividad antidiurética de la vena yugular externa estaba marcadamente reducida. Estos hechos permitieron concluir a los autores que la sustancia antidiurética de la vena yugular era de origen hipofisario y por lo tanto muy seguramente la ADH. Los mismos investigadores demostraron que la cantidad de sustancia antidiurética era proporcional a la cantidad de sangre extraída y que en animales anestesiados o tratados con alcohol la sustancia antidiurética persistía como respuesta a la hemorragia, descartando el stress emocional como causa de la secreción hormonal.

En el hombre los experimentos de Brun (1945) (63), Lewis (66) y Viar (1951) (69), muestran la ocurrencia de disminución en la eliminación de orina durante la posición de pies y su aumento en la posición supina. Asimismo el primer autor sugiere que posiblemente es debida a la secreción de ADH.

La retención de sodio que se observa durante la estación de pies es inhibida si se aplica compresión de cuello pero no así la retención de agua la cual no se modifica (66, 69).

Estudios practicados para averiguar qué compartimento tiene una mayor importancia en la estimulación del receptor de volumen parecen indicar que es el espacio extracelular el que determina dicha actividad.

La localización del receptor de volumen es aún completamente desconocida y su existencia discutida. Algunos investigadores sugieren que éste puede estar localizado en la cavidad craneana y posiblemente en el hipotálamo pero hay otros que la pretenden localizar en la región torácica y en la aurícula izquierda (62, 67).

La regulación de secreción de ADH por cambios de volumen intravascular e intracelular es un mecanismo potente y tan sólo presente en situaciones de enfermedad o emergencia.

### C —Regulación Hormonal.

Conocida es la ocurrencia de marcada oliguria y pobre habilidad para excretar agua en el hombre y mamíferos que no poseen el lóbulo anterior hipofisario o sufren insuficiencia suprarrenal. En ausencia del lóbulo posterior hipofisario la diuresis es más marcada si el lóbulo anterior está presente. Pacientes con hipopituitarismo e intacta neurohipófisis y pacientes con insuficiencia suprarrenal, corri-

gen su inhabilidad para excretar agua cuando se les administran corticoides.

Birnie y colaboradores (70) (1950), encontraron altos niveles de actividad antidiurética circulante en ratas hipofisectomizadas, durante hemorragia. Ginsburg (71) (1954) suministró evidencia de que la adrenalectomía en ratas facilitaba la liberación de ADH y Cavallero, et. al. (72) demostraron por primera vez que hormonas de la corteza suprarrenal afectan el contenido hipofisario de ADH: este material se encontraba disminuído en ratas adrenalectomizadas y restaurado a valores casi normales, con administración de sal, DOCA y cortisona, siendo la última la más efectiva. Los resultados de Gaunt y Lloyd son (57) consistentes en principio con los descritos anteriormente. Estos investigadores estudiaron el contenido de sustancia antidiurética (ADS) y la densidad de material de neurosecreción en extractos de lóbulo posterior e hipotálamo de ratas preparadas en diferentes circunstancias experimentales. La cantidad de ADS y material de neurosecreción se encontraban disminuídos en neurohipófisis e hipotálamo como resultado de deshidratación, hipertónica, stress e hipofisectomía siendo restablecidas y aumentadas con la administración de hidrocortisona. En animales hipofisectomizados la hidrocortisona aumentó la cantidad de ADS pero no previno la depleción de ésta como resultado de stress. Con base en estos resultados, estos investigadores concluyen, que los corticoides tipo hidrocortisona o bien inhiben la liberación de ADH, o estimulan su síntesis.

Recientemente Raicz y colaboradores (73) confirmaron la acción de la hidrocortisona en la excreción de agua libre en el hombre pero interpretaron el aumento producido como un efecto directo en el túbulo renal independiente de la secreción de ADH.

Sin embargo, Dingman (12, 61, 74, 75, 76, 77) ha sugerido una acción inhibitoria de los corticoides (cortisona, hidrocortisona o análogos delta) en la liberación de ADH cuando se estimula la neurohipófisis con nicotina. Dicha acción la ha demostrado en individuos normales, en pacientes con diabetes insípida incompleta (respuesta positiva a nicotina pero no a cambios en tonicidad) y en pacientes con insuficiencia suprarrenal e hipofisaria; a la vez que estos corticoides aumentan el "clearance" de agua libre, elevan la dosis requerida de nicotina para obtener una inhibición de la diuresis sin modificar significativamente la excreción de solutos o la filtración glomerular. Los corticoides no mostraron cambios en la respuesta renal a la administración de dosis conocidas de vasopresina, como tampoco alteraron la respuesta antidiurética al estímulo con soluciones hipertónicas. Estudios posteriores (13) (1959) en pacientes con lesiones hipotalámico-hipofisarias, corroboran los hallazgos anteriores y sugieren una acción semejante de la hormona tiroidea a

la de hidrocortisona auncuando menos marcada. La administración combinada de cortisona y hormona de tiroides en pacientes con hipopituitarismo produce una mejor diuresis de agua libre y un mayor requerimiento por nicotina para producir la antidiuresis que cuando se administra cortisona solamente. En tres de estos pacientes la sola administración de tiroxina, mejoró la diuresis y elevó el requerimiento de nicotina para un estímulo adecuado. Contrario a la cortisona, la hormona tiroidea aumenta ligeramente la filtración glomerular.

Estos resultados junto con los obtenidos en experimentación animal, sugieren que los corticoides suprarrenales y posiblemente la tiroxina inhiben la liberación de ADH, afectando principalmente estímulos de orden neurogénico y no aquellos relacionados con cambios de tonicidad sanguínea. Además, parecen actuar directa o indirectamente sobre el núcleo supraóptico, pero no sobre el lóbulo posterior.

La relación que estas hormonas periféricas puedan tener en la producción del ritmo diurno de la eliminación acuosa no está aún definida.

#### D —Regulación por centros nerviosos.

Poco es sabido de la actividad o influencia que otros centros corticales y subcorticales tienen en relación con el funcionamiento de la neurohipófisis. Se ha observado que existe un ritmo diurno en la eliminación de orina (78, 79) y que parece estar mediado por acción de la ADH y no por cambios en la hemodinámica renal. No se sabe si influencias hormonales colaboren en determinar este ritmo o si es simplemente determinado por la acción neurológica al liberarse la neurohipófisis de un control cortical durante la noche produciendo así disminución en la eliminación acuosa y haciéndose dependiente de dichos centros durante el día.

Tratando de establecer vías nerviosas aferentes de la neurohipófisis con centros del sistema límbico (rinencéfalo) y la corteza cerebral (neocortex) (80), *Macacus Rhesus* fueron preparados con electrodos implantados en varias regiones corticales y subcorticales, para ser estimulados eléctricamente y medir los cambios en el "clearance" de agua libre y filtración glomerular como prueba indirecta de la liberación de ADH a estos estímulos. Las más marcadas antidiuresis (tipo ADH), fueron observadas con la estimulación del hipotálamo y núcleo septal, moderadas con estimulación del hipocampo y núcleo caudado, desapareciendo cuando se disminuyó la intensidad del estímulo y muy ligeras o negativas con la estimulación del girosgingular. La estimulación del lóbulo frontal (corteza) resultó en un aumento de la excreción de agua libre sin modificación de la

filtración glomerular, sugiriendo una acción diurética como resultado del estímulo de esta región. Con la estimulación del lóbulo frontal se encontró también un aumento de hidrocorticoides en la sangre. La relación que pueda tener la presencia de diuresis con la activación de la corteza suprarrenal está por definir. Fenómenos semejantes de antidiuresis con estimulación eléctrica del núcleo septal y amigdaloides han sido observados en el hombre (81) haciendo más fuerte la posibilidad de que existe una íntima relación funcional entre el septum y otras zonas del sistema límbico y la neurosecreción hipotalámica.

Queda así campo a la especulación de que modificaciones fisiológicas en la actividad de la corteza y del sistema límbico tengan implicación funcional de importancia en la regulación diaria del funcionamiento de la neurohipófisis.

La regulación por centros nerviosos se convierte en el más potente, sensitivo y rápido sistema de estímulo de la liberación de ADH en situaciones de stress (físico o emocional), primando su acción aún sobre mecanismos inhibitorios de la secreción de la hormona antidiurética tales como hipotonicidad o expansión de volumen y convirtiéndose así en el mecanismo fundamental para el mantenimiento del volumen total de agua corporal en condiciones de urgencia.

A mediados del siglo pasado Claude Bernard observó la disminución en eliminación de orina durante estados de stress emocional o actos quirúrgicos en el hombre. Esta misma inhibición de la diuresis fue observada durante el ejercicio y durante el ejercicio fingido, sugiriendo como causa un componente emocional (82). Reyding y Verney en 1938 (25, 68) fueron los primeros en estudiar el mecanismo de antidiuresis debida a "ejercicio". Al observar que un ejercicio ligero era seguido por una marcada y prolongada antidiuresis dudaron de que fuera debida al ejercicio por sí mismo y sí más bien al componente emocional que acompañaba a esta nueva experiencia para el animal. Para investigar esta posibilidad diseñaron 3 experimentos:

1).—Al repetir el mismo ejercicio por varias ocasiones encontraron que la inhibición de la diuresis era cada vez menos intensa hasta desaparecer por completo.

2).—En animales así ejercitados y en los cuales la antidiuresis había desaparecido por repetición, aplicaron durante el ejercicio un ruido desagradable que les produjera temor y observaron que la antidiuresis se hacía presente nuevamente teniendo características semejantes a la anterior.

4).—Por último aplicaron solamente un estímulo emocional (ruido o estímulo eléctrico débil) y produjo una antidiuresis igual a las anteriores.

Para complementar el estudio de la inhibición de diuresis debi-

da a causa emocional, Verney hizo denervación renal, simpatectomía abdominal, adrenalectomía derecha y denervación de la izquierda, no modificándose sustancialmente la respuesta antidiurética al estímulo emocional. Además practicó estudios de hemodinámica renal, obstrucción de arteria renal, comparación del tipo de antidiuresis con el producido por adrenalina y extracto hipofisario y ablación del lóbulo posterior con lo cual la antidiuresis obtenida con el stress emocional fue de tan sólo un 5% de la inicial (22), concluyendo así que la antidiuresis emocional era producida por un agente humoral que no era la adrenalina y que era producido por estimulación refleja de la neurohipófisis con liberación de hormona antidiurética.

Queda pues, poca duda de que un estímulo sensorial que resulta de los estados de stress emocional activa por vías nerviosas al núcleo supraóptico y a su turno excita la liberación de ADH.

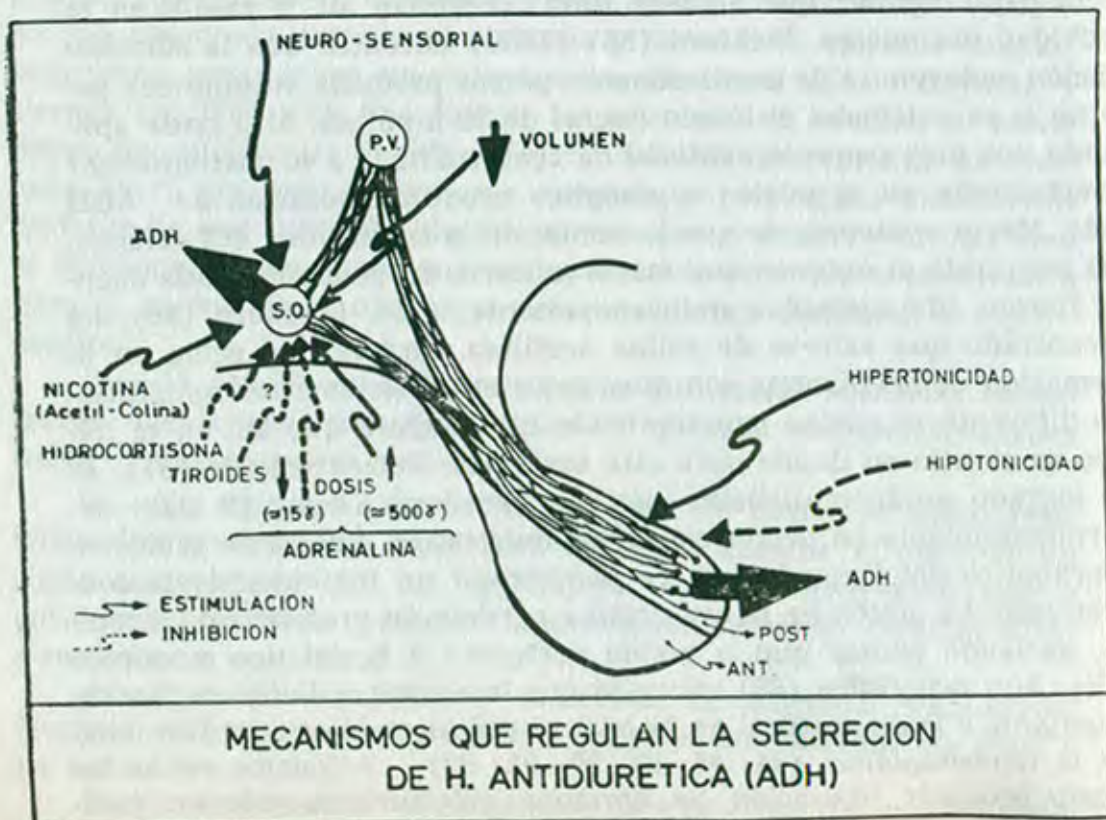
Punto importante en relación con la regulación neurológica de la neurohipófisis es el relacionado con el papel que juega el sistema nervioso neurovegetativo como posible directo mediador para la liberación hormonal y determinación del ritmo diurno de la eliminación acuosa. (25).

Anteriormente se mencionó que anatómicamente no se han descrito vías aferentes al núcleo supraóptico, pero existe evidencia indirecta para suponer que algunas fibras terminan allí y modifican la actividad del núcleo. Pickford (83) (1939) encontró que la administración endovenosa de acetilcolina en perros producía antidiuresis, pero no si se extirpaba el lóbulo neural de la hipófisis. Más tarde aplicando una muy pequeña cantidad de acetilcolina (2 a 40 microgramos) directamente en el núcleo supraóptico produjo liberación de ADH (84). Mayor evidencia de que la acción de la acetilcolina era cefálica, fué adquirida al obtener una mayor eficacia de pequeñas dosis cuando fueron administradas endovenosamente. (85). Feldberg (86), ha encontrado que valores de colina acetilasa, enzima que actúa en la formación de acetilcolina son muy bajos en el sistema neurohipofisario diferente al núcleo supraóptico lo que sugiere que allí en el núcleo es el sitio en donde obra esta sustancia. Recientemente (87), se ha logrado producir diabetes insípida transitoria (hasta 19 días) experimentalmente en perros con la administración directa en el núcleo supraóptico del fluorofosfato de di-isopropil un inhibidor de la colinesterasa. La acción de la acetilcolina persiste en presencia de atropina, haciendo pensar que la acción pertenece a la del tipo nicotínico (83). Aún más, Burn (88) encontró que la nicotina tiene una acción semejante a la de acetilcolina, la cual se utiliza en el estudio funcional de la neurohipófisis (44, 45, 89, 90, 91, 92). Asimismo se ha logrado producir liberación de hormona antidiurética con estimulación del vago.

Con base en estos hechos puede sugerirse que el núcleo supra-óptico sea regulado en parte por fibras colinérgicas.

En relación con la actividad de la adrenalina en la regulación de la neurohipófisis (93), O'Connor y Verney (94) encontraron, en los grupos de perros usados para estudiar la antidiuresis emocional, dos clases de inhibición del flujo urinario, cuando se aplicaba el estímulo. Un grupo presentaba la antidiuresis prolongada y lenta del tipo del lóbulo posterior y otro grupo, el más pequeño, una inhibición corta, aguda y de muy rápida recuperación. A este último grupo de perros se les practicó denervación de zona renal y adrenal con sinpatectomía abdominal y sección del nervio esplácnico y luego se aplicó nuevamente el estímulo emocional con la aparición de una antidiuresis de tipo neurohipofisario en contraste con la que antes había sido rápida y rápida. A la vez la ablación del lóbulo posterior anuló la respuesta de tipo hipofisario pero no en la debida a la secreción de adrenalina. La administración de 15 microgramos de adrenalina 30 segundos antes del estímulo inhibió la antidiuresis de tipo hipofisario pero no si se administraba inmediatamente después. Tampoco inhibió la acción antidiurética del extracto del lóbulo posterior inyectado.

Con estos experimentos concluyeron que la adrenalina inhibe la liberación de ADH durante el stress emocional pero no afecta su acción a nivel del riñón.



La manera de actuar en la neurohipófisis no es conocida pero se sugiere que puede interferir específicamente en la cadena de reacciones químicas, iniciadas con el estímulo emocional en el sistema nervioso. Sin embargo se ha demostrado que la tiamina tiene una acción similar a la de la adrenalina en este respecto, indicando que la acción de la adrenalina no es altamente específica.

En conclusión se puede decir que los mecanismos de regulación de secreción de la ADH son altamente especializados; que la eliminación acuosa normal y el volumen total de agua corporal son el resultado de la acción adecuada y combinada de estos mecanismos reguladores y que la función anormal de cualquiera de ellos puede traducirse en un proceso morboso (44, 45, 61). Así, hoy se reconoce el aumento o secreción anormal de la ADH como un posible factor de importancia en la fisiopatología del edema cardíaco (45, 61, 64, 65) hepático, renal, premenstrual, e idiopático (31), en la toxemia del embarazo, (31), en la oliguria de la insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo (12, 13, 77) y últimamente en el síndrome de hiponatremia que acompaña a lesiones del sistema nervioso central (95, 96, 97).

## BIBLIOGRAFIA

1. OLIVER, G. & SCHAFER, E. A.: J. Physiol. 18:277; 1895.
2. HOWELL, W. H.: J. exp. Med. 3:245, 1898.
3. SCHAFER, E.A. & VINCENT, S.: J. Physiol. 25:87, 1899.
4. SCHAFER E.A. & MAGNUS, R.: Physiol. 27:9, 1901.
5. SCHAFER, E. A. & HERRING, P. T.: Philos. Trans. B. 199:1, 1906.
6. VON den VELDEN, R.: Berl. Klin. Wschr. 50:2083, 1913.
7. FRANK, E.: Berl. Klin. Wschr. 49:393, 1912.
8. FARMI F. VON: Gaz Osped N° 109 - Citado en Abstracts de Wien. Klin. Wschr. 26:1867, 1913.
9. HANN, F. VON: Frankfuert.: A. Path 21:337, 1918.
10. RICHTER, G. P.: Amer J. Physiol. 110:439, 1934.
11. HEINBECKER ET. AL.: Endocrinology 40:104; 1947.
12. DINGMAN, J. F. ET. AL.: J. Lab. & Clin. Med. 51:690, 1958.
13. GAITAN E. DINGMAN, J. F.: Abstrat N° 114. Proc. Endocr. Soc. 1959.
14. PINES, I. L.: z. ges. Neurol. Psychiat. 100:123, 1925.
15. GREVING, R.: Dtesch. Z. Nernenheilk 89:179; 1926.
16. CAJAL J. R.: An. Soc. Exp. Hist. Nat. 3:1894.
17. FISCHER, C. INGRAM, W. R., & RANSON, J. W.: Diabetes Insipidus and the Neuro-hormonal Control of Water balance, Edwards Bros. Inc. Ann. Arbor Michigan, 1938, 212 pp.
18. HARRIS, G. W.: Philos Trans. B., 232:385, 1947.
19. HARRIS, G. W.: J. Physiol. 107:430, 1948.
20. VERNEY, E. B., STARLING, E. H.: J. Physiol. 56:353, 1922.
21. VERNEY, E. B.: Proc. Roy. Soc. B., 99:487, 1926.
22. VERNEY, E. B.: Lancet 2: 739, 781, 1946.
23. STARLING E. H. VERNEY E. B.: Proc. Roy. Soc. B. 97:321, 1925.
24. CLARK, W.E. LE GROS.: The Hypothalamus. Oliver and Boyd. Edinburg, 1938.
25. HARRIS, G.W.: Neural Control of the Pituitary Gland. Edward Arnold Ltd, London, 1955.
26. VERNEY E.B.: Proc. Roy Soc. B. 135: 25, 1947.
27. JEWELL, P.A.: J. Physiol 121: 167, 1953.
28. BARGMAN W.: The Neurohypophysis Academic Press, Inc. New York 1957, 11 pp.
29. SCHARRER E. & SCHARRER. B.: Recent Prog. Hormone Research 10:183, 1954.
30. BARGMANN, W. & SCHARRER E.: Am. Scientist 39:255, 1951.
31. VAN DYKE H. B ET AL.: Recent Prog. Hormone Resarch 11:1, 1955.
32. KAMN, O. ET. AL: J. Am. Chem. Soc. 50:573, 1928.
33. POTTS, A. M. & GALLAGHER, T. F.: J. Biol. Chem. 143:561 1942.
34. POTTS, A.M.: Ibid, 154:349, 1944.



25. STEHLE, R. L., & FRASER A. M.: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 55:136, 1935.
36. VAN DYKE, H.B. ET. AL: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 74:190, 1942.
37. DU VIGNEAUD, V.: *Science*, 123:967, 1956.
38. DU VIGNEAUD, ET. AL.: *J. Am. Che. Soc.* 76:475, 1954.
39. DU VIGNEAUD, ET. AL.: *Ibid* 75, 4880, 1953.
40. DU VIGNEAUD: *Ibid* 76:3115, 1954.
41. ARIMURA A. & DINGMAN J. F.: *Nature* 84: 1874, 1959.
42. ARIMURA A. & DINGMAN: Abstract. N° 63. *Acta Endocrinologica Suppl.* 51: 125, 1960.
43. WESSON, L.G., Jr. & ANSLOW, W.P., Jr.: *Am. J. Physiol* 170: 255, 1952.
44. DINGMAN, J.F. ET. AL.: *Am. J. Med.* 23:226, 1957
45. DINGMAN J.F. & THORN, G.W.: *Diseases of the Neurohipophysis. Principles of Internal Medicine* Ed. Harrison 3rd. Ed. MacGraw-Hill Book Co., Inc. New York, 1958, 547 pp.
46. ACHER, R. & FROMAGEOT C.: *The Neurohipophysis.* Academic Press, Inc. New York 1957, 39 pp.
47. VAN DYKE, H.B. ET. AL.: *Ibid.* 65 pp.
48. HELLER, H.: *Ibid.* 77 pp.
49. NOBLE, R.L.: *Ibid.* 97 pp.
50. WIRZ, H.: *Ibid* 171 pp
51. SAWYER, W.H.: *Ibid* 171 pp.
52. HELLER H.: *Acta Endocrinologica.* Suppl. 50, 51, 1960.
53. DINGMAN J. F. ET. AL.: *New Eng. J. Med.* 269:997, 1959.
54. OLIVECRONA H.: *Acta Physiol. Scandinavica* 40. (Suppl. 136) 1957.
55. GINSBURG M. & HELLER H.: *J. Endocrinology*: 9:274, 1953.
56. GINETZINSKY A. G.: *Nature*, 182:1218, 1958.
57. GAUNT, R. LLOYD, C.W. & C. HART, J.J.: *The Neurohypophysis.* Academic Press, Inc. New York 1957, 240 pp.
58. Ames, R.G. ET. AL: *Endocrinology* 46:215, 1950.
59. JEWELL P. A. & VERNEY E.B.: *Philosophical Trans. Royal Soc. London* 240:197, 1957.
60. ANDERSSON B.: *The Neurohypophysis.* Academic Press Inc. New York 1957, 131 pp.
61. DINGMAN J.F.: *Am. J. Med. Soc.* 235:79, 1958.
62. GINSBURG, M. & BROWN, L.: *The Neurohypophysis.* Academic Press, Inc. New York 1957, 109 pp.
63. BRUN C. ET. AL: *Acta Med. Scandinav.* 122:315, 1945.
64. DINGMAN, J. F.: *Edema, Mechanisms & management.* ed. by Meyer Fuchs Philadelphia, 1960, 731 pp.
65. JOHNSON R.D. & CONN, J.W.: *Modern Concepts in Cardiovascular Disease* 27:431, 1958.
66. LEWIS J. M. ET. AL.: *Circulation* 2:822, 1950.
67. GROSSMAN J.: *A.M.A. Arch. Int. Med.* 99:93, 1957.
68. RYDING H. & VERNEY E.B.: *Quart. J. Exp. Physiol.* 27, 343, 1938.
69. VLAR, W.N. ET. AL: *Circulation* 3:105, 1951.
70. BIRNIE ET. AL: *Endocrinology* 47:1, 1950.
71. GINSBURG, M.: *J. Endocrinology* 2:165, 1954.
72. CAVALLERO C. ET. AL: *J. Endocrinology* 10:228, 1954.
73. RAICZ, L.G. ET. AL: *J. Clin. Invest.* 36:767, 1957.
74. O DINGMAN J.F.: *Fed. Proc* 13:36, 1954.
75. DINGMAN J. F. & DESPOINTES, R.H. *J. Clin. Endocrinology Metab.* 16:936, 1956.

76. DINGMAN & THORN, G. W. J. Clin. Endocrinology & Metab. 15: 871, 1955.
77. DINGMAN J.F. & DESPOINTES, R.H.: J. Clin. Invest. 39:1851, 1960.
78. LEWIS P.R. & LOBBAN, M.C.: Quart. J. Expt. Physiol 42:356, 1957.
79. LEWIS P.R.: Ibid 42: 371, 1957.
80. DINGMAN J.F. GAITAN E. ARIMURA, A. & HEATH R.G.: Abstract N° 70. Proc. Endocr. Soc. 1959.
81. DINGMAN J.F. & GAITAN E.: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 29:1346 1959.
82. MAC KEITH ET. AL: Proc. Roy. Soc. B. 95:413, 1923.
83. PICKFORD, M.: J. Physiol. 95:226, 1939.
84. PICKFORD, M.: Ibid. 106:264, 1947.
85. PICKFORD, M. & WAH, J.A.: Ibid, 114:333, 1951.
86. FELDBERG, W. & VOGT, M.: J. Physiol. 107: 372, 1948.
87. DUKE, H. ET. AL: J. Physiol, 11:81, 1950
88. BURN, J. H. ET. AL; Brit. Med. J. 1:403, 1945.
89. CHALMERS, T.M. & LEWIS A.A.G.: Clinical Science 10:127, 1951.
90. LEWIS A.A.G. & CHALMERS, T.M.: Ibid. 10:137, 1951.
91. CATES, J.E. & GARROD, O: Ibid 10:145, 1951.
92. WALKER J.M.: The Neurohypophysis: Academic Press, Inc. New York 1957. 221, pp.
93. PICKFORD, M.: Pharmacologica Reviews. 4:254, 1952.
94. O'CONNOR, W.J. & VERNEY E. B.: Quart. J. Exp. Physiol. 31, 393, 1945.
95. SCHWARTZ, W.B. ET. AL: Am. J. Med. 23:529, 1957.
96. SCHWARTZ, W.B. ET. AL: New Eng. J. Med. 262:743, 1960.
97. CARTER, N.W. ET AL: Ibid. 264:67, 1961.