



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

La conexión Hipotálamo - Neurohipófisis: estructura,  
funciones y enfermedades asociadas.

The Hypothalamus - Neurohypophysis connection:  
structure, functions and associated diseases.

**Autor/a:** Andrea Martínez Rodríguez

**Director/es:** Juan Carlos Villegas Sordo

**Santander, junio, 2021**

# ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT .....	3
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVOS .....	4
METODOLOGÍA.....	5
HIPOTÁLAMO .....	5
Anatomía.....	5
Funciones .....	6
Hormonas y factores hipotalámicos.....	6
Núcleos hipotalámicos .....	8
Neuronas neurosecretoras .....	8
Clasificación .....	9
CONEXIÓN HIPOTÁLAMO – HIPOFISARIA.....	13
Conexión hipotálamo - adenohipófisis.....	14
Haz tuberoinfundibular .....	14
Sistema porta – hipofisario .....	14
Conexión hipotálamo – neurohipófisis.....	15
Haz hipotalámico-hipofisario .....	15
HIPÓFISIS .....	18
Adenohipófisis.....	19
Histología.....	20
Regulación hormonal .....	21
Parte intermedia.....	22
Neurohipófisis .....	22
Hormonas .....	23
ENFERMEDADES ASOCIADAS .....	30
DIABETES INSÍPIDA (DI) .....	30
Generalidades .....	30
Manifestaciones clínicas .....	31
Neuroimagen de la neurohipófisis .....	31
Síndromes poliúricos .....	32
Diagnóstico .....	35
Tratamiento .....	36
SINDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH).....	37
Generalidades.....	37
Manifestaciones clínicas .....	40

Diagnóstico .....	41
Tratamiento .....	42
CONCLUSIONES .....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	46
AGRADECIMIENTOS .....	48

## **1. RESUMEN/ABSTRACT**

**Resumen:** el hipotálamo es la región cerebral encargada de la homeostasis corporal, entre sus funciones se encuentra el control endocrino y la neurosecreción, las cuales se llevan a cabo, gracias a su conexión con la hipófisis. Hablaremos de la distribución anatómica e histológica tanto del hipotálamo como de la hipófisis, pero nos centraremos en la conexión del hipotálamo con la hipófisis posterior o neurohipófisis, siendo la oxitocina y la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina las hormonas que principalmente intervienen en esta unión. La oxitocina interviene especialmente en las mujeres, tanto induciendo el parto, como interviniendo en la lactancia. La ADH regula el volumen y osmolaridad plasmática.

Las enfermedades debidas a la afectación de esta conexión hipotálamo-hipofisaria se relacionan principalmente con alteraciones de la vasopresina. Tendremos diabetes insípida (DI) en caso de ausencia total o parcial de hormona antidiurética, que cursará con poliuria hipotónica y polidipsia. Y tendremos síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) en casos de secreción aumentada de dicha hormona, cursando con hiponatremia euvolémica. Trataremos las etiologías principales, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y los diferentes tratamientos de ambas patologías.

**Palabras clave:** hipotálamo, hipófisis, diabetes insípida, SIADH.

**Abstract:** the hypothalamus is the brain region responsible for body homeostasis, and its functions include endocrine control and neurosecretion, which are carried out thanks to its connection with the pituitary gland. We will discuss the anatomical and histological distribution of both the hypothalamus and the pituitary, but we will focus on the connection of the hypothalamus with the posterior pituitary or neurohypophysis, with oxytocin and antidiuretic hormone (ADH) or vasopressin being the hormones mainly involved in this connection. Oxytocin is particularly involved in women, both in inducing labour and in lactation. ADH regulates plasma volume and osmolarity.

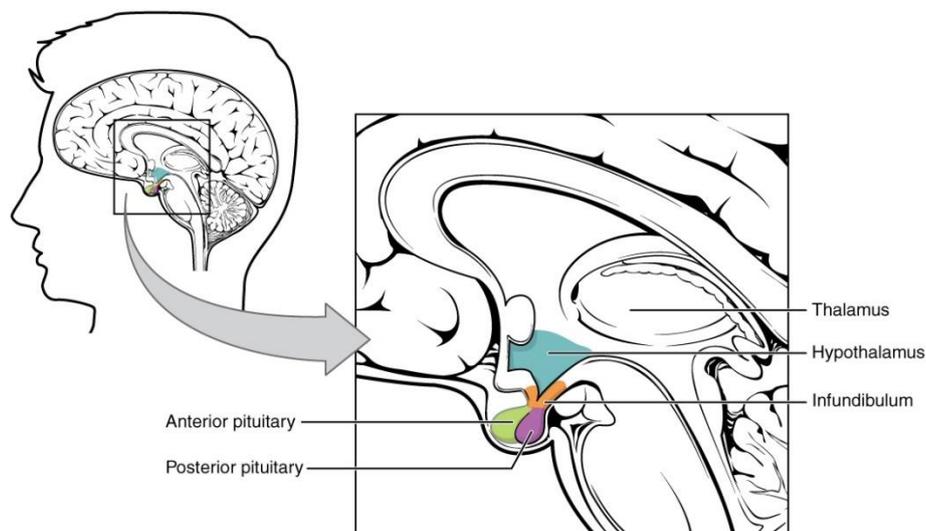
Diseases due to the affectation of this hypothalamic-pituitary connection are mainly related to vasopressin alterations. We will have diabetes insipidus (DI) in the case of total or partial absence of antidiuretic hormone, which will present with hypotonic polyuria. And we will have syndrome of inadequate ADH secretion (SIADH) in cases of increased secretion of this hormone, presenting with euvolemic hyponatraemia. We will discuss the main etiologies, clinical manifestations, diagnosis and different treatments for both pathologies.

**Key words:** hypothalamus, hypophysis, diabetes insipidus, SIADH.

## **2. INTRODUCCIÓN**

En este trabajo vamos a hablar de la estructura anatómica, morfológica y funcional del hipotálamo y de la hipófisis, centrándonos sobre todo en las funciones endocrinas del hipotálamo (figura 1). A nivel hipofisario, dedicaremos más tiempo al estudio de la hipófisis posterior (neurohipófisis), y a las diferentes enfermedades derivadas de la patología a este nivel. Comenzaremos explicando desde la distribución de los diferentes

núcleos hipotalámicos, donde se forman las diferentes hormonas que actuarán a nivel hipofisario y periférico, pasando por la conexión con la hipófisis a través del tallo infundibular, hasta terminar en los diferentes lóbulos hipofisarios.



**Figura 1:** Localización anatómica del eje hipotálamo-hipofisario. Vemos las diferentes estructuras que lo componen: hipotálamo (azul), tallo infundibular (naranja), adenohipofisis (verde), neurohipofisis (morado). "File:1806 The Hypothalamus-Pituitary Complex.jpg" by OpenStax College is licensed under CC BY 3.0

En los núcleos hipotalámicos se sintetizan, por un lado, hormonas que se liberarán directamente a la circulación sistémica, como la vasopresina y oxitocina, que una vez sintetizadas en los núcleos supraópticos y paraventriculares viajarán por los axones de las neuronas neurosecretoras hasta la hipófisis posterior o neurohipofisis, formando el haz hipotalámico-hipofisario. Una vez en la neurohipofisis, se secretan las hormonas directamente a la circulación sistémica. La conexión es puramente nerviosa.

Además, en el resto de los núcleos que iremos comentando según vayamos avanzando en la lectura, en lugar de sintetizarse la hormona que realizará directamente la acción periférica, se forman factores liberadores o inhibidores de hormonas hipofisarias, los cuales actúan a nivel de la hipófisis anterior, estimulando o inhibiendo la liberación de hormonas hipofisarias que actuarán a nivel de las glándulas endocrinas periféricas. Los factores hipotalámicos llegan hasta la hipófisis a través de un sistema de circulación portal, el sistema porta-hipofisario, siendo mayoritariamente vascular la relación entre el hipotálamo y la hipófisis anterior.

Nos vamos a centrar principalmente en la relación entre el hipotálamo y la hipófisis posterior, aunque comentaremos también los aspectos más importantes de la conexión del hipotálamo con la hipófisis anterior.

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo del trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la conexión hipotálamo-neurohipofisis, centrándonos en su estructura y en sus funciones. Así como de las diferentes enfermedades resultantes de la patología de esta conexión, la diabetes insípida (DI) y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

## 4. METODOLOGÍA

La metodología está basada en la búsqueda de bibliografía mediante bases de datos de internet, libros y revistas científicas, con posterior análisis, comparación y síntesis de los contenidos seleccionados que permitió el desarrollo de los objetivos y el establecimiento de conclusiones. Entre las fuentes utilizadas encontramos: PubMed, Elsevier, Scielo etc.

## 5. HIPOTÁLAMO

El hipotálamo, aunque representa una pequeña parte del sistema nervioso central (0,3%), es la estructura cerebral encargada de la homeostasis del organismo<sup>1</sup>.

### 5.1. Anatomía

El hipotálamo forma la región anteromedial e inferior del diencefalo, cerrando ventralmente el tercer ventrículo, al formar parte del suelo y de las paredes laterales de este. Se extiende, de rostral a dorsal desde el quiasma óptico hasta los cuerpos mamilares. El túber cinereum o eminencia media e infundíbulo cierran el tercer ventrículo en su parte inferior, continuándose caudalmente con la hipófisis. El borde superior del hipotálamo viene delimitado por el tálamo. El límite lateral es la cápsula interna y el medial es el tercer ventrículo<sup>1,2,3</sup> (Figura 2).

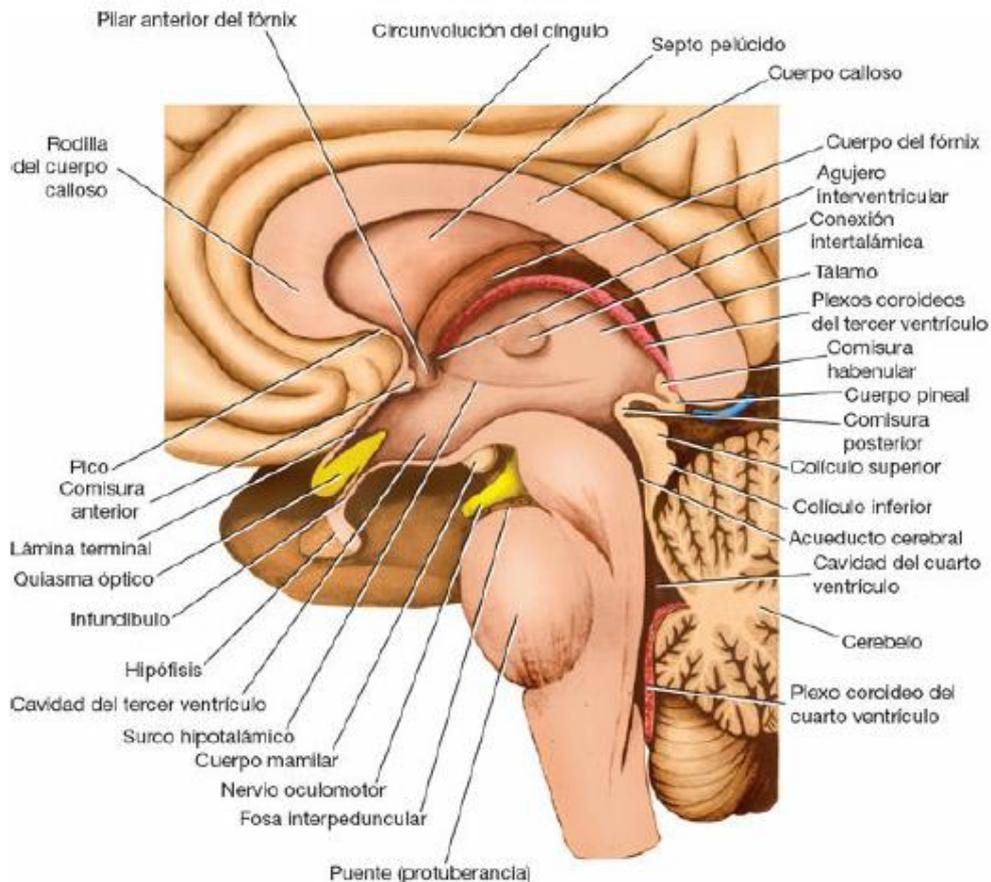


Figura 2: Corte sagital que muestra el hipotálamo y sus límites<sup>1</sup>.

## 5.2. Funciones

El hipotálamo tiene numerosas aferencias y eferencias, las cuales permiten la correcta integración de los diferentes estímulos necesarios para el correcto control del organismo.

Recibe aferencias viscerales, de los sistemas de información sensorial, corteza cerebral, cerebelo y del sistema límbico. Las vías eferentes o salientes desde el hipotálamo son múltiples y complejas, por lo que en este documento solo nos centraremos en su conexión con la hipófisis, lo cual comentaremos más adelante<sup>1,4</sup>.

Dentro de las funciones hipotalámicas nos encontramos:

- **Control autónomo:** aferencias y eferencias hacia centros simpáticos y parasimpático<sup>1,2</sup>.
- **Control endocrino:** por la síntesis de factores liberadores e inhibidores, controlando la producción hormonal a nivel adenohipofisario<sup>1,2</sup>.
- **Neurosecreción:** regulación de la secreción de hormona antidiurética y vasopresina<sup>1</sup>.
- **Termorregulación:** la porción anterior hipotalámica controla la temperatura corporal, fijándola entre 36,6°C y 37°C (medida a nivel bucal). Ante variaciones, el hipotálamo fomenta la actividad autónoma para vasodilatar o vasoconstruir los vasos superficiales, también puede inhibir o fomentar la sudoración y estimular la actividad motora para la producción de escalofríos<sup>1</sup>.
- **Regulación de la ingesta alimentaria y de la sed:** la estimulación de la región lateral hipofisaria fomenta la ingesta, denominándose a esta área centro del hambre. En cambio, la estimulación de la zona medial, donde se encuentra el centro de la saciedad, reduce la ingesta<sup>1,2</sup>.
- **Homeostasis de la energía:** regula la masa corporal en relación con la ingesta. En el núcleo arqueado actúa la leptina que es producida en el tejido adiposo, desempeñando un papel importante en el mantenimiento del balance energético<sup>5</sup>.
- **Efecto analgésico:** la estimulación hipotalámica disminuye el dolor al aumentar el umbral doloroso gracias a un sistema opioide ubicado en el núcleo arcuato.
- **Regulación emocional y del comportamiento:** gracias a sus conexiones con el sistema límbico y corteza prefrontal<sup>1,2</sup>.
- **Regulación de la conducta sexual**<sup>4</sup>.
- **Implicación en la memoria:** debido a las numerosas conexiones establecidas con el sistema límbico<sup>1,2</sup>.
- **Control de los ritmos circadianos:** como comentaremos más adelante, el núcleo supraquiasmático interviene en el control de los ritmos circadianos, junto con el tálamo, sistema límbico y sistema reticular activador<sup>1,2</sup>.

## 5.3. Hormonas y factores hipotalámicos<sup>1,2,3,6</sup>

Las neuronas hipotalámicas producen y liberan:

- **Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH):** estimula la liberación hipofisaria de hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH), las cuales actuarán a nivel de las gónadas (testículo y ovario).
- **Hormona liberadora de hormona adenocorticotropa (CRH):** estimula la secreción de ACTH, la cual actuará a nivel de la glándula suprarrenal.
- **Hormona liberadora de tirotropina (TRH):** estimula la liberación de TSH, actuando está a nivel de la glándula tiroides.
- **Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) o factor liberador de hormona del crecimiento (GRF):** favorece la secreción de GH a nivel hipofisario, actuando sobre numerosos tejidos periféricos.
- **Somatostatina:** inhibe la liberación de hormona del crecimiento.
- **Dopamina:** inhibe la secreción hipofisaria de prolactina.
- **Hormona antidiurética (ADH):** actúa a nivel renal favoreciendo la reabsorción de agua libre y provoca contracción del músculo liso de las arteriolas.
- **Oxitocina:** actúa a nivel central (neurotransmisor) y periférico (contracción uterina, contracción de células mioepiteliales de la glándula mamaria en la lactancia...)

**Tabla 1:** Factores liberadores e inhibidores hipotalámicos con acción adenohipofisaria<sup>7</sup>.

Hormona hipofisiotrófica	Núcleo hipotalámico predominante	Hormona controlada en adenohipófisis	Célula efectora
GHRH	N. arcuato	GH	Somatotropa
Somatostatina	Área periventricular anterior	GH	Somatotropa
CRH	N. paraventricular	ACTH	Corticotropa
GnRH	N. preóptico N. arcuato	FSH/LH	Gonadotropa
TRH	N. paraventricular	TSH y PRL	Tirotropa
Dopamina	N. arcuato	PRL	Lactotropa

**Tabla 2:** Hormonas hipotálamo – neurohipofisarias<sup>7</sup>.

Hormona	Núcleo hipotalámico predominante
Oxitocina	N. paraventricular
Hormona antidiurética (ADH)	N. supraóptico

## 5.4. Núcleos hipotalámicos

El hipotálamo está formado por multitud de neuronas que en regiones concretas se agrupan formando diferentes núcleos hipotalámicos bien definidos, que, a pesar de tener funciones concretas, al estar complejamente interconectados, muchas veces es difícil atribuir acciones concretas a núcleos determinados<sup>1,2,3,8</sup> (Figuras 4-6).

### 5.4.1. Neuronas neurosecretoras<sup>8</sup>

Las células neurosecretoras neurohormonales son neuronas capaces de sintetizar neuropéptidos capaces de actuar como hormonas. Antes de dividir el hipotálamo por regiones vamos a explicar las diferentes neuronas neurosecretoras:

- **Neuronas magnocelulares:** neuronas neurosecretoras grandes en tamaño que producen gran cantidad de neurohormonas (vasopresina y oxitocina). Son las que predominan en los núcleos paraventricular y supraóptico, cuyos axones, amielínicos, forman el haz hipotalámico-hipofisario. Este haz atraviesa la eminencia media hasta terminar en la neurohipófisis, donde las hormonas transportadas se almacenan en las terminaciones nerviosas de la neurohipófisis.
- **Neuronas parvocelulares:** neuronas pequeñas, procedentes de núcleos hipotalámicos formadores de los factores inhibidores o liberadores de hormonas hipofisarias. Sus axones terminan en los capilares del plexo capilar 1º de la eminencia media, donde se liberan pequeñas cantidades hormonales que descienden por los vasos portales, hasta los capilares del plexo capilar 2º de la adenohipófisis. Una vez en la hipófisis se estimula la secreción o la inhibición de las hormonas hipofisarias. Estas neuronas además de terminar en la eminencia media también dan proyecciones hacia el tronco del encéfalo y la medula espinal.

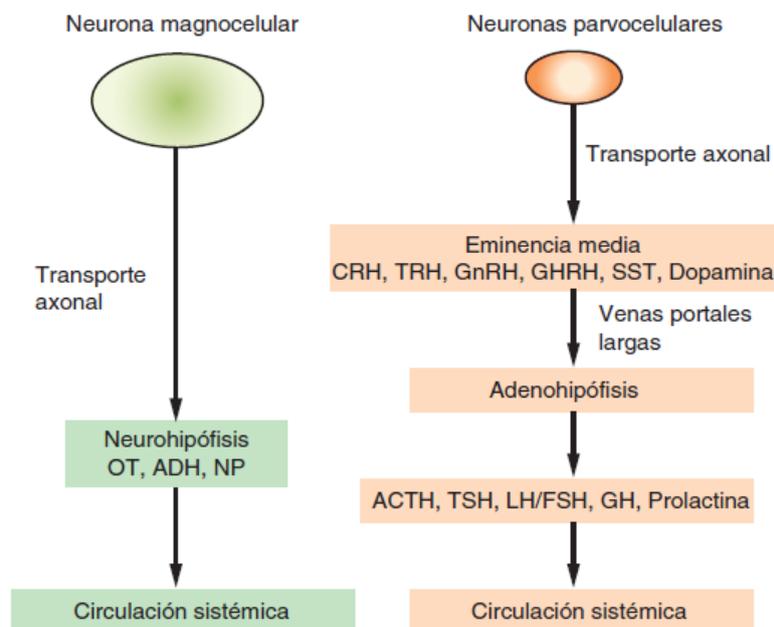


Figura 3: Neuronas magnocelulares y parvocelulares<sup>8</sup>.

### 5.4.2. Clasificación

Podemos dividir el hipotálamo en varias regiones según la mielinización o según la división que crean diferentes fascículos de fibras nerviosas que lo atraviesan<sup>2,3,9</sup>.

#### a) División según su localización espacial

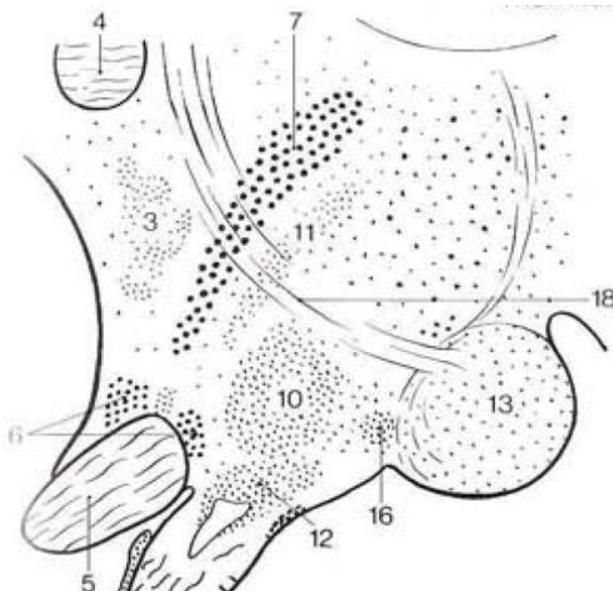
Como hemos comentado, diferentes fascículos de fibras nerviosas atraviesan el hipotálamo dividiéndolo en una **zona medial**, una **zona lateral** y una estrechísima zona (**zona periventricular**) formada por diversos grupos de neuronas parvocelulares formando parte de la síntesis de los factores liberadores hipotalámicos. Esos fascículos nerviosos son<sup>2,3</sup>.

- **Columna anterior del fórnix**
- **Fascículo mamilotalámico**
- **Fascículo mamilotegmental**

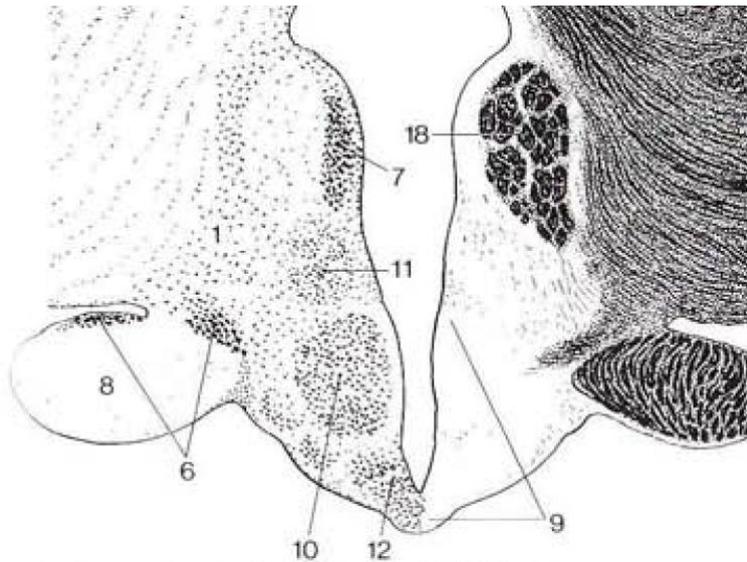
#### 5.4.2.a.1. Núcleos de la zona medial

Antes de meternos de lleno en la distribución hipotalámica debemos saber que, delante del hipotálamo, se encuentra el **área preóptica**, situándose por delante del quiasma óptico, teniendo como límite anterior la lámina terminal y como límite superior la comisura anterior (figura 2, 4). Por motivos funcionales, incluimos esta área dentro del hipotálamo<sup>3,9</sup>.

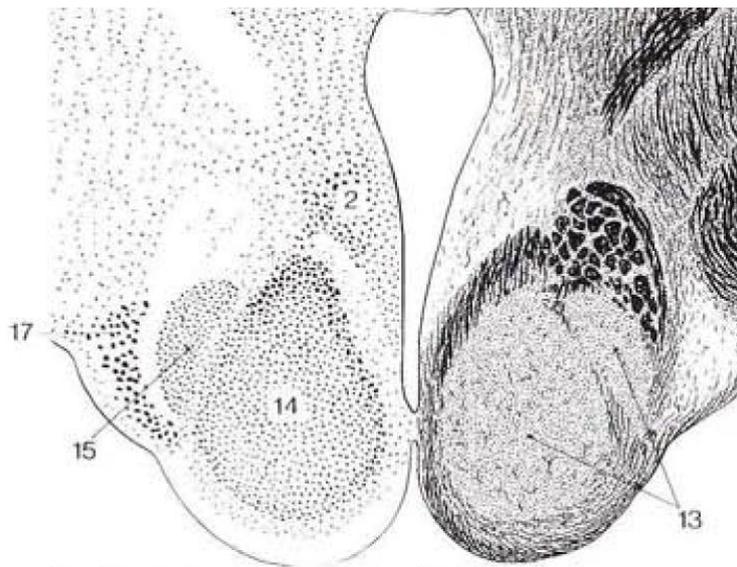
La zona de núcleos dispuestos en la región medial al pilar anterior del fórnix se puede dividir, a su vez, de rostral a dorsal en anterior, intermedia y posterior.



**Figura 4:** Núcleos hipotalámicos mediales. Región preóptica (3), comisura anterior (4), quiasma óptico (5), núcleo supraóptico (6), núcleo paraventricular (7), núcleo ventromedial (10), núcleo dorsomedial (11), núcleo arcuato (12), cuerpo mamilar (13), núcleo premamilar (16), fórnix (18)<sup>9</sup>.



**Figura 5:** Corte frontal hipotalámico a nivel del tuber cinereum. Vemos la región hipotalámica pobre en mielina. Región hipotalámica lateral (1), núcleo supraóptico (6), núcleo paraventricular (7), tracto óptico (8), región del tuber (9), núcleo ventromedial (10), núcleo dorsomedial (11), núcleo arcuato (12), fórnix (18)<sup>9</sup>.



**Figura 6:** Corte frontal hipotalámico a nivel de los cuerpos mamilares. Vemos el hipotálamo rico en mielina. Área dorsocaudal (2), cuerpo mamilar (13), núcleo medial (14), núcleo lateral (15), núcleo tuberomamilar (17)<sup>9</sup>.

**Zona anterior o región supraóptica:**

Nos encontramos en esta región con (figura 4) (tabla 1, 2):

- **Núcleos preópticos:** tenemos un núcleo preóptico medial y otro lateral. Se localizan en el área preóptica, por detrás de la lámina terminal, en el receso preóptico. Presentan neuronas termosensibles, formando parte de la regulación de la termorregulación corporal. El medial, a su vez, contiene neuronas parvocelulares encargadas de la liberación de la **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**<sup>2,8</sup>.

- **Núcleo anterior:** formado por diversos núcleos intersticiales del hipotálamo anterior (NIHA), los cuales se entremezclan con las neuronas de los núcleos preópticos.
  - o Según algunos autores, el conjunto de los núcleos preópticos y el núcleo anterior forman en **área preóptica**<sup>2</sup>.
- **Núcleo supraquiasmático:** adosado sobre el quiasma óptico. Sus neuronas, al tener actividad espontánea, forman parte del control del ritmo circadiano. Actúa como un reloj biológico debido a la regulación del ritmo día-noche, al recibir la información luminosa por aferencias desde la retina y estimulando la secreción de melatonina a nivel de la glándula pineal<sup>2,3</sup>.
- **Núcleo supraóptico:** conglomerado de neuronas magnocelulares situado entre el quiasma y el tracto óptico, ocupando una posición más lateral. Junto con el núcleo paraventricular, son los encargados de la secreción de hormona antidiurética (ADH o vasopresina) y oxitocina, predominando en el núcleo supraóptico la liberación de **vasopresina**<sup>2</sup>.
- **Núcleo paraventricular:** núcleo amplio situado junto a la pared del tercer ventrículo, extendiéndose dorsalmente hasta el surco hipotalámico. Al igual que el núcleo supraóptico, está formado por neuronas magnocelulares encargadas de la secreción de hormona antidiurética y oxitocina, predominando la secreción de **oxitocina**. A diferencia del núcleo supraóptico, también presenta neuronas parvocelulares, las cuales contienen **hormona liberadora de hormona adenocorticotropa (CRH) y hormona liberadora de tirotrópina (TRH)**<sup>2,8</sup>.

El trabajo consiste en el estudio de la conexión entre el hipotálamo y la región posterior de la hipófisis o neurohipófisis. En el hipotálamo los núcleos supraóptico y paraventricular son los más relevantes en esta conexión, por lo que más adelante seguiremos hablando de ellos y de sus eferencias hacia la neurohipófisis.

#### ***Zona intermedia o región del túbulo cinereo:***

En dirección dorsoventral tenemos (Figuras 4, 5).

- **Núcleo dorsal:** situado junto al surco hipotalámico<sup>2</sup>.
- **Núcleo dorsomedial:** conglomerado celular mal definido ubicado medialmente a la columna del fórnix, circunvalando al tercer ventrículo. Contiene numerosas conexiones con núcleos vegetativos del tronco del encéfalo y de la médula espinal. Además, interviene en el control de la saciedad<sup>1,2,3</sup>.
- **Núcleo ventromedial:** conjunto neuronal redondeado bien definido, siendo el más grande de la región tuberal. Situándose bajo el núcleo dorsomedial, junto a la pared del tercer ventrículo. Sus neuronas contienen receptores de glucosa e insulina, actuando como **centro de la saciedad**. Otra acción que se le atribuye es la de la regulación de la conducta sexual, sobre todo femenina. Por último, está implicado en el comportamiento defensivo<sup>1,2,3,5</sup>.
- **Núcleo infundibular o núcleo arcuato o núcleo arciforme:** a pesar de ser un núcleo pequeño localizado en la parte más ventral del tercer ventrículo, junto a la pared del receso infundibular, tiene numerosas funciones. Se ha visto que sus proyecciones eferentes contactan con la zona externa de la eminencia media, contribuyendo mayormente en la conexión con la adenohipófisis, debido a la

síntesis de diversos factores liberadores de hormonas, los cuales actuarán sobre la hipófisis anterior. Las células de este núcleo contienen **dopamina**, que liberada al sistema porta-hipofisario, hará su acción en la hipófisis anterior inhibiendo la secreción de prolactina. Otro factor liberador de hormona que se sintetiza a este nivel es la **hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)** y **hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)**<sup>1,2,3,9</sup> (tabla 1). Por último, sus neuronas contienen derivados de la **propiomelanocortina**, la cual tras su fragmentación acabará dando **hormona liberadora de corticotropina (ACTH)**,  **$\beta$ -lipotropina** (estimula a los melanocitos y regula la movilización de las grasas interviniendo, por ejemplo, en la lipólisis) y **endorfinas** (contribuyendo al manejo del dolor)<sup>3</sup>.

#### **Zona posterior o región mamilar:**

- **Cuerpos mamilares:** grupo neuronal que hace relieve en el suelo del diencefalo (Figuras 4, 6). Al estar integrado en el sistema límbico, interviene en el proceso del aprendizaje y la memoria. A su vez se subdivide en tres núcleos mamilares<sup>1,2,3,9</sup>.
  - **Núcleo mamilar medial:** el más grande de los tres.
  - **Núcleo mamilar intermedio:** más pequeño, en forma de “gorro” apoyándose dorsolateralmente sobre el núcleo medial.
  - **Núcleo mamilar lateral.**
- **Núcleo hipotalámico posterior:** situado dorsalmente a los cuerpos mamilares, siendo un centro termorregulador y que participa en la estimulación de la actividad vegetativa simpática<sup>2,3</sup>.

#### **5.4.2.a.2. Núcleos de la zona lateral<sup>1,2,3</sup>:**

Esta región comprende los núcleos situados lateralmente a la columna anterior del fórnix, estando delimitada lateralmente por el borde medial de la cápsula interna y la región subtalámica.

- **Núcleo preóptico:** hemos comentado anteriormente, que este núcleo presenta una zona medial y otra lateral.
- **Núcleo supraquiasmático:** parte de él también se encuentra en la región lateral.
- **Núcleo hipotalámico lateral:** sus células se encargan de emitir impulsos para fomentar la alimentación, regulando la ingesta de agua y el apetito, siendo el **centro del hambre**<sup>5</sup>.
- **Núcleos tuberales:** a menudo crean pequeños relieves visibles en la base del hipotálamo.
  - **Núcleo tuberomamilar:** única fuente cerebral de histamina, interviniendo en la regulación del ritmo circadiano.
  - **Núcleo tuberal lateral.**

#### **5.4.2.a.3. Zona periventricular:**

La zona periventricular, es una delgada capa de neuronas situada en la pared del tercer ventrículo, justo por detrás de las células ependimarias de este. Formado por neuronas

parvocelulares, cuyas proyecciones, a través del fascículo tuberoinfundibular, como comentaremos más adelante, llegan al sistema vascular porta-hipofisario para continuar su camino hacia la hipófisis anterior y realizar allí su acción<sup>2</sup>. La **somatostatina** u hormona inhibidora de la hormona del crecimiento se sintetiza principalmente en esta región (tabla 1), sobre todo en una localización más anterior<sup>8</sup>.

Cuidado con no confundir esta región periventricular con el núcleo paraventricular, situado también en la región medial del hipotálamo.

Debemos tener en cuenta que la producción de determinados factores liberadores no puede adscribirse a núcleos hipotalámicos definidos.

#### **b) Clasificación según la mielinización hipotalámica<sup>9</sup>:**

Ya hemos comentado los núcleos más importantes de hipotálamo. Ahora clasificaremos el área hipotalámica en dos regiones, una pobre en mielina y otra rica en mielina.

- **Hipotálamo pobre en mielina:** comprende la región cerebral más rica en neurona peptidérgicas, las cuales además de formar los diferentes núcleos que comentaremos a continuación, también nos las encontramos esparcidas difusamente por la zona (figuras 4, 5). Los diferentes núcleos que comprenden esta región son:
  - **Región preóptica:** núcleos preópticos, núcleo anterior, núcleo supraquiasmático, núcleo supraóptico, núcleo paraventricular, núcleo supraquiasmático.
  - **Región del tuber cinereum:** núcleo ventromedial, núcleo dorsomedial, núcleo arcuato.
  - **Región lateral:** núcleo hipotalámico lateral, núcleos tuberales (tuberomamilar y tuberal lateral).
- **Hipotálamo rico en mielina:** comprende la región de los cuerpos mamilares (figuras 4, 6).

## **6. CONEXIÓN HIPOTÁLAMO – HIPOFISARIA**

Una vez comentados los núcleos hipotalámicos y sus funciones, vamos a ver como esos productos, sintetizados a nivel hipotalámico, alcanzan la hipófisis para fomentar la secreción de las hormonas hipofisarias a nivel de la adenohipófisis, o para su liberación directa al torrente sanguíneo por parte de la neurohipófisis. Ya hemos ido avanzando las diferentes conexiones entre el hipotálamo y la hipófisis, tanto la anterior, siendo ésta una conexión vasculonerviosa a través del **sistema porta – hipofisario**, como la posterior, siendo ésta otra una conexión nerviosa a través del **haz hipotálamo – hipofisario**<sup>1,2,3</sup>.

Debido a que el trabajo está orientado al estudio de la conexión del hipotálamo con la neurohipófisis, nos centraremos más en la síntesis, transporte y acción de las hormonas que intervienen en esta vía neuronal.

**Tallo hipofisario o infundíbulo:** es una prolongación de tejido que conecta anatómicamente el hipotálamo con la hipófisis. Se inicia a nivel de la eminencia media,

que se corresponde a la porción más basal del hipotálamo o tuber cinereum que se estrecha para originar la entrada del infundíbulo (figura 1, 2, 4). En su interior se encuentran tanto los vasos sanguíneos del plexo capilar 1º encargados de la conexión hipotálamo adenohipófisis, como los haces nerviosos del haz hipotalámico-hipofisario encargados de la relación con la neurohipófisis<sup>1,2,3</sup>.

### 6.1. Conexión hipotálamo - adenohipófisis

La unión entre los núcleos hipotalámicos productores de los factores estimuladores o inhibidores de las hormonas hipofisarias y la hipófisis anterior inicialmente es por vía nerviosa mediante el **haz tuberoinfundibular**, que se continua, a nivel de la eminencia media con la vía vascular a través del **sistema porta hipofisario**. (Figura 7)

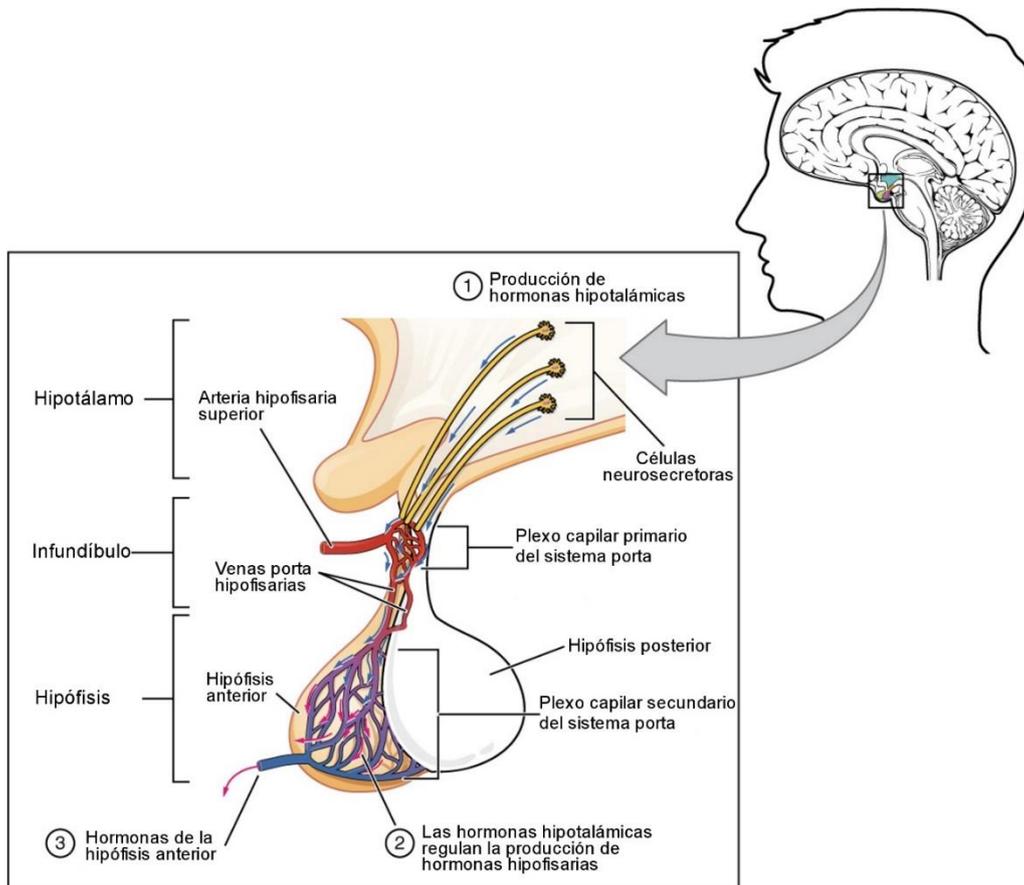
#### 6.1.1. Haz tuberoinfundibular <sup>1,2,3,8,9</sup>

Se origina principalmente por fibras de los núcleos de la región tuberal como el núcleo arcuato, núcleo ventromedial y núcleo dorsomedial, de ahí el nombre, recibiendo aferencias desde el resto de las neuronas parvocelulares implicadas en la conexión con la hipófisis anterior. Su trayecto se continua en dirección hacia la eminencia media, donde termina la conexión nerviosa. A este nivel se sitúan los vasos del plexo capilar 1º desde el que se originarán los vasos portales que continuarán con la vía vascular. A pesar de estar formado por fibras delgadas, en sus axones se pueden ver los nódulos secretorios, esta función endocrina de las neuronas se denomina **neurosecreción**.

#### 6.1.2. Sistema porta – hipofisario <sup>2,3,4,8,9</sup>

Comenzaremos explicando que es un sistema porta. Un sistema porta está formado por una arteria que forma una red capilar, el cual drena en las venas portales, que, a diferencia de la circulación sistémica normal, desembocan en una segunda red capilar, sin pasar por el corazón.

La hipófisis esta irrigada por arterias procedentes de la arteria carótida interna, la **arteria hipofisaria superior** y la **arteria hipofisaria inferior**. Las arterias hipofisarias inferiores penetran directamente en la neurohipófisis. Ambas superiores forman un anillo envolviendo el inicio del infundíbulo, siendo a partir de las cuales se forma el sistema porta hipofisario. A nivel de la eminencia media las arterias superiores forman una red capilar o **plexo primario**, donde liberan su contenido las células neurosecretoras del haz tuberoinfundibular. Esos factores hipotalámicos viajan después a través de las venas portales, que recorren el infundíbulo de proximal a distal, desde el plexo primario hasta la adenohipófisis donde forman una segunda red capilar o **plexo secundario**. Allí se liberan y actúan las hormonas hipotalámicas, que gracias al rápido trayecto no se destruyen en el camino. A su vez, las hormonas adenohipofisarias pasan a los capilares del plexo secundario, el cual drena en las **venas hipofisarias anteriores** hacia la circulación sistémica para alcanzar los diferentes tejidos diana.

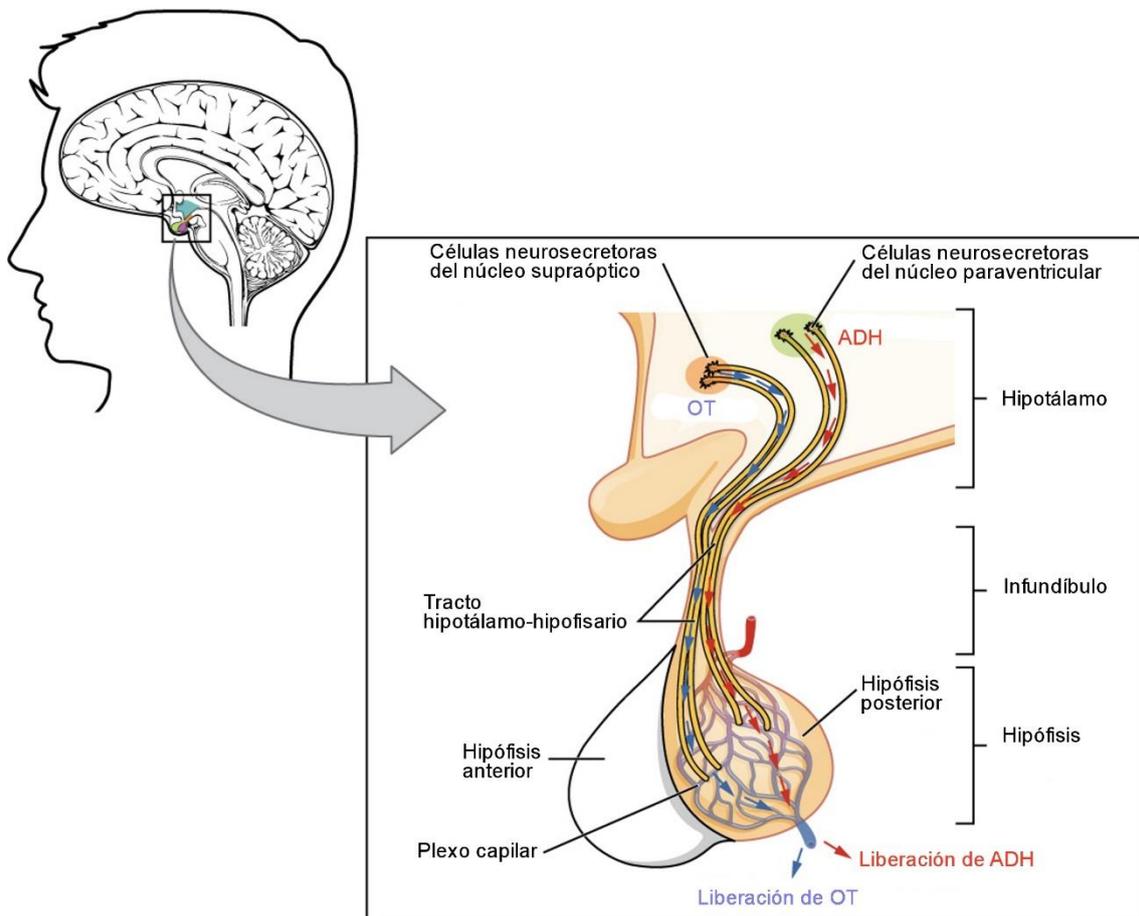


**Figura 7:** Conexión entre el hipotálamo y la adenohipófisis. Vemos el haz tuberoinfundibular (amarillo) desde los diferentes núcleos hipofisarios hasta la eminencia media, donde libera su contenido al plexo primario del sistema porta (rojo-azul) que, continuándose por venas portales, llega hasta plexo secundario situado en la adenohipófisis. "File:1808 The Anterior Pituitary Complex esp.jpg" by OpenStax College is licensed under CC BY-SA 3.0

## 6.2. Conexión hipotálamo – neurohipófisis

### 6.2.1. Haz hipotalámico-hipofisario

Anteriormente hemos mencionado que esta conexión es puramente nerviosa, los axones amielínicos de las neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico forman el tracto **supraopticohipofisario** y los axones amielínicos de las neuronas magnocelulares del núcleo paraventricular forman el tracto **paraventriculohipofisario**, los cuales se unen para formar el **haz hipotalámico-hipofisario**, formado por cerca de 100.000 axones (figura 8). Este atraviesa la eminencia media y se continúa por el infundíbulo hasta terminar en la hipófisis posterior, donde los gránulos de neurosecreción permanecen almacenados hasta que se produce un estímulo nervioso que provoque su liberación<sup>1,3,9</sup>.



**Figura 8:** Conexión entre el hipotálamo y la neurohipófisis. Desde los núcleos supraóptico y paraventricular salen los axones que, descendiendo por el infundíbulo, llegan hasta la hipófisis posterior donde liberan su contenido directamente a la circulación sistémica. "File:1807 The Posterior Pituitary Complex esp.jpg" by OpenStax College is licensed under CC BY-SA 3.0

Hemos comentado que la hipófisis está irrigada por unas arterias hipofisarias superior y otras inferiores, las cuales, al penetrar en la neurohipófisis, crean los capilares fenestrados, donde se liberan los gránulos de secreción, principalmente oxitocina y ADH, de las neuronas del haz hipotalámico-hipofisario, directamente hacia la circulación general<sup>1,3,9</sup>.

Se ha descrito una proyección de axones magnocelulares procedentes del núcleo paraventricular desembocando en la eminencia media, detectándose niveles elevados de hormona antidiurética en el sistema porta-hipofisario. Aunque no se conoce la función a ciencia cierta, se sospecha que interviene en la regulación de la liberación de hormona adrenocorticotropa a nivel hipofisario<sup>3</sup>.

Las células del núcleo supraóptico y del núcleo paraventricular, además de oxitocina y ADH, contienen otras sustancias biológicamente activas como encefalina, colecistoquinina, glucagón, dinorfina y angiotensina<sup>3</sup>.

#### a) Síntesis hormonal

La oxitocina y la vasopresina son péptidos de nueve aminoácidos con estructura anular. Son sintetizados como péptidos grandes (prehormonas) que en su trayecto hacia el

terminal sináptico se va fragmentando en los diferentes componentes. Las prehormonas se sintetizan en el retículo endoplasmático y se empaquetan en el aparato de Golgi de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular. Predomina la oxitocina en el núcleo paraventricular y la hormona antidiurética en el núcleo supraóptico<sup>8</sup>.

### b) Transporte hormonal

El transporte axonal puede ir en ambas direcciones (retrogrado y anterógrado), a su vez es de dos tipos:

- **Transporte axonal rápido** (100 mm/día – 400 mm/día): se debe a dos proteínas motoras asociadas con la adenosina ATPasa de los microtúbulos. En el movimiento anterógrado, los orgánulos recubiertos de **kinesina** se mueven hacia un extremo (+) del túbulo, mientras que en el movimiento retrógrado, los orgánulos recubiertos de **dineína** se mueven hacia el extremo contrario (-) del túbulo<sup>10</sup>.
- **Transporte axonal lento** (0,1 mm/día – 0,3 mm/día): solo en dirección anterógrada, implicando el movimiento de gran parte del hialoplasma o citosol, incluyendo a las mitocondrias. Aunque no se han identificado motores celulares específicos, algunas **kinesinas** se han visto implicadas<sup>10</sup>.

Si miramos con microscopia electrónica estas células neurosecretoras, podremos distinguir en el interior de sus terminaciones sinápticas tres tipos diferentes de vesículas delimitadas por membrana. En relación con el tamaño tendremos<sup>7</sup>:

- **Vesículas de entre 10 – 30 nm**: son las vesículas de **neurosecreción** que contienen en su interior el precursor de la oxitocina y de la hormona antidiurética. Cada hormona va en una neurona diferente, es decir hay neuronas de ADH y neuronas de oxitocina. Durante el transporte a través del axón, las hormonas precursoras sufren un procesamiento proteolítico, dando origen a la hormona final (ADH u oxitocina) y a la neurofisina (neurofisina I en caso de acompañar a la oxitocina y neurofisina II en el caso de la vasopresina). Además, en el interior de cada vesícula hay ATP. Cuando estas vesículas se acumulan, dilatan los segmentos axónicos donde se encuentran, llamándose a esas dilataciones **cuerpos de Herring** (figura 10A). Estos, además de numerosas vesículas de neurosecreción, contienen mitocondrias, microtúbulos y cisternas de retículo endoplasmático liso (REL)<sup>3,9</sup>.
- **Vesícula de 30nm**: contienen **acetilcolina**, necesaria para la liberación de las vesículas de neurosecreción.
- **Vesículas de entre 50 – 80nm**

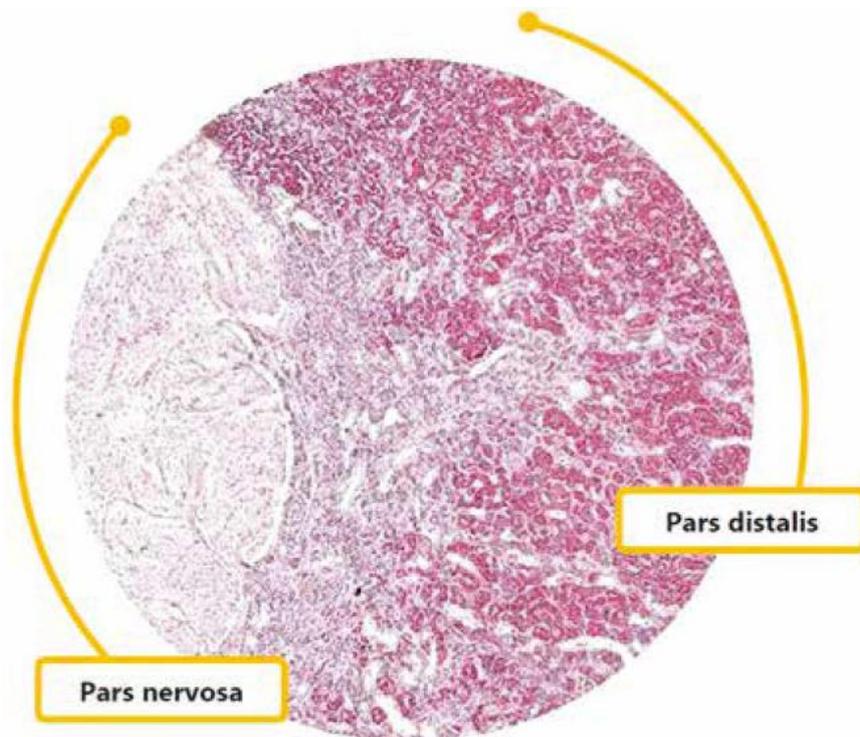
Una característica de estas vesículas es que se encuentran en todas las partes de la neurona, es decir, en los axones, terminales axónicos y soma. Las neuronas neurosecretoras, debido a su alta actividad secretora, presentan **corpúsculos de Nissl** muy desarrollados (conglomerados de retículo endoplasmático rugoso, cuya función principal es la síntesis y transporte de proteínas en el interior celular)<sup>7,10</sup>.

## 7. HIPÓFISIS

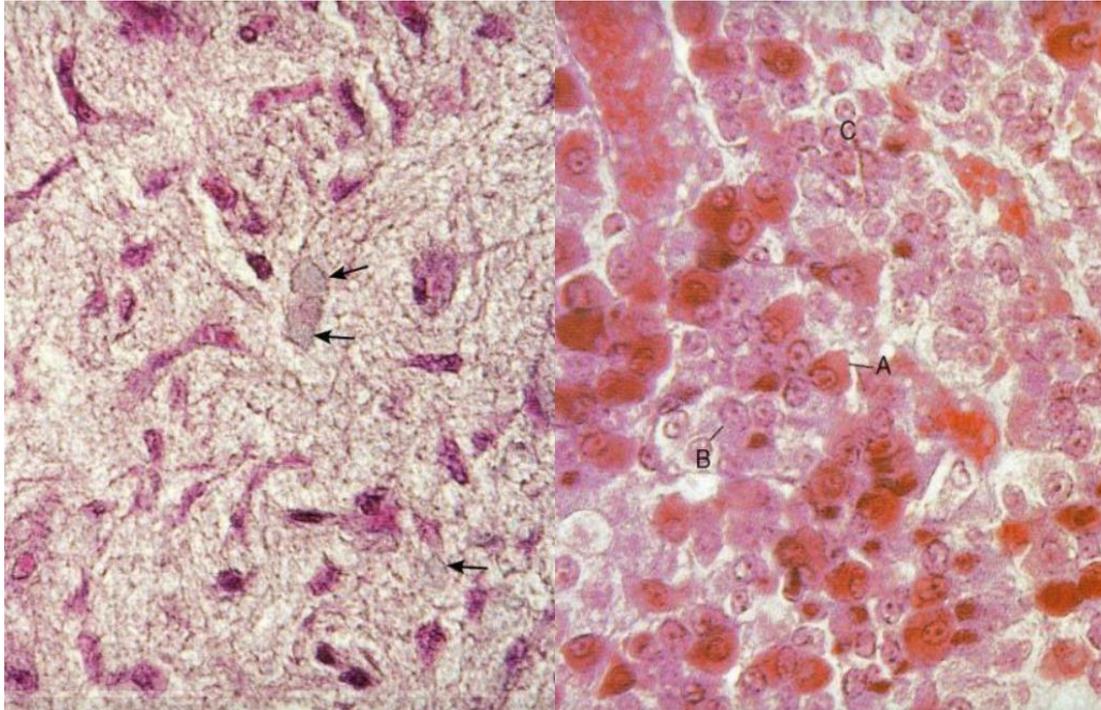
La hipófisis es una glándula endocrina situada en el interior de la silla turca, hendidura formada en el hueso esfenoides a nivel de la base del cráneo. Tiene el tamaño de un guisante, pesando ente 0,5 – 1,5 gr. Se conecta con el hipotálamo a través del infundíbulo<sup>6,7</sup>. Tiene una doble composición<sup>6,7</sup> (figura 9):

- Tejido epitelial glandular: **hipófisis anterior o adenohipófisis.**
- Tejido nervioso secretor: **hipófisis posterior o neurohipófisis.**

Ambas regiones además de tener funciones diferentes funcionan de una forma totalmente independiente una de la otra. Asimismo, el origen embriológico de cada una es diferente.



**Figura 9:** Corte histológico de la glándula hipófisis de un humano. Se observan la pars distalis (adenohipófisis) y la pars nervosa (neurohipófisis). Entre ambas vemos la pars intermedia. (x4). Tinción con hematoxilina y eosina<sup>11</sup>.



**Figura 10: A (izquierda).** Fotomicrografía de la parte nerviosa de la glándula hipófisis que muestra pituicitos y cuerpos de Herring (flechas). (x132). **B (derecha).** Fotomicrografía de la parte anterior de la glándula hipófisis donde vemos los diferentes tipos celulares existentes. Acidófilas (A), basófilas (B) y cromóforas (C). (x470). Tinción con hematoxilina y eosina<sup>12</sup>.

### 7.1. Adenohipófisis

El lóbulo anterior hipofisario se sitúa en la porción distal del infundíbulo, su conexión con el hipotálamo es mayoritariamente vascular a través del sistema porta hipofisario. En ella se forman las diferentes hormonas hipofisarias que finalmente ejecutarán su acción directa sobre el tejido diana o la formación de hormonas activas en las diferentes glándulas endocrinas. Podemos distinguir dos regiones<sup>7,13</sup>:

- Región tuberal: extensión superior de la adenohipófisis dispuesta en la parte anterior del infundíbulo, en la cual no parece sintetizarse ninguna hormona.
- Porción distal: región más importante de la que hablaremos mayoritariamente en este estudio de la adenohipófisis.

Las diferentes hormonas hipofisarias se pueden dividir según su actividad<sup>7</sup> (tabla 1):

- **Hormonas tróficas:** aquellas que actúan sobre otras glándulas endocrinas.
  - **ACTH:** hormona adrenocorticotropa que actúa sobre la glándula suprarrenal.
  - **TSH:** hormona tiroestimulante que actúa sobre la glándula tiroides.
  - **FSH y LH:** hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante, actuando ambas a nivel gonadal principalmente.
- **Hormonas no tróficas:** realizan su acción directamente sobre órganos no endocrinos.
  - **GH:** hormona del crecimiento, actuando sobre diversos tejidos directamente.

- **PRL:** prolactina ejerciendo su acción a nivel mamario.

### 7.1.1. Histología

Las células a nivel adenohipofisario se disponen en forma de nidos o cordones, entrelazándose con los capilares fenestrados circulantes. Podemos clasificar las diferentes células en función de la tinción o mediante su funcionalidad<sup>7</sup> (figura 9, 10B).

#### a) Clasificación tintorial<sup>7,13</sup>

En este caso utilizamos la técnica de tinción con Hematoxilina – Eosina. La tinción con hematoxilina, al ser un colorante básico, tiñe en tonos azules los elementos ácidos de la célula. La eosina, por el contrario, al ser un colorante ácido tiñe en tonos rosas los componentes básicos de las células (figura 10B). En base a esto podemos clasificar las células en:

- **Cromófilas:** se tiñen con colorantes ácidos o básicos.
  - **Células acidófilas (40%):** presentan en su citoplasma numerosas vesículas que contienen hormonas peptídicas que tienen afinidad por los colorantes ácidos. Esto ocurre en las células somatotropas (productoras de GH) y en las lactotropas (productoras de PRL)
  - **Células basófilas (10%):** presentan en su citoplasma numerosas vesículas que contienen hormonas glucoproteicas que tienen afinidad por los colorantes básicos. Esto ocurre con las células corticotropas (productoras de ACTH), gonadotropas (productoras de FSH y LH) y las células tirotropas (productoras de TSH).
- **Cromófobas (50%):** carecen de vesículas en su citoplasma, tras el vaciado citoplasmático de las vesículas conteniendo hormonas y, por ello, son aquellas que no se tiñen.

#### b) Clasificación funcional

Cada hormona hipofisaria se sintetiza en un tipo celular particular, identificadas gracias a diversas reacciones inmunohistoquímicas, diferenciando cinco tipos celulares diferentes<sup>4,6,7</sup> (tabla 1):

- **Células somatotropas (50%):** en ellas se sintetiza la **hormona del crecimiento (GH)**. Son células medianas ovoideas con núcleo redondo central, al mismo tiempo, son **acidófilas**. Los factores hipotalámicos que regulan la secreción hipofisaria son la **hormona liberadora de hormona del crecimiento** (estimula la secreción) y la **somatostatina** (inhibe la secreción de GH). Una tercera hormona, la **grelina**, actúa como un gran estimulador de la secreción de GH.
- **Células lactotropas (15 – 20%):** productoras de **prolactina**. Son poliédricas, grande y con núcleo ovoide. Al igual que las somatotropas son **acidófilas**. Su secreción se controla a través de un estímulo inhibitorio producido por la **dopamina** sintetizada a nivel hipotalámico. Por el contrario, la TRH y el péptido inhibitorio vasoactivo (VIP) estimulan la síntesis y la secreción de PRL hipofisaria.

Durante el embarazo y la lactancia, estas células sufren hiperplasia e hipertrofia, provocando un aumento de tamaño hipofisario en estos periodos.

- **Células corticotropas (15 – 20%):** en ella se sintetiza **ACTH** a partir de la escisión de la **proopiomelanocortina (POMC)**, liberando a su vez  $\beta$ -lipotropina, hormona melanocitoestimulante,  $\beta$ -endorfina y encefalina. Su regulación depende de la **hormona liberadora de corticotropina (CRH)**. Son células poliédricas medianas cuyo núcleo es redondo y excéntrico. Son **basófilas** y **PAS+** (por la presencia de hidratos de carbono asociados a POMC)
- **Células gonadotropas (10%):** células liberadoras de **FSH** y **LH**, la mayoría sintetizan ambas hormonas en la misma célula, aunque se ha visto que hay otras células que producen una u otra. La **hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)** es el estímulo hipotalámico de liberación hormonal. Son células ovoides pequeñas con núcleo esferoidal y excéntrico. **Basófilas** y **PAS+**.
- **Células tiotropas (5%):** células poliédricas grandes con núcleo excéntrico redondeado encargadas de la síntesis y liberación de **TSH** tras ser estimuladas por la **hormona liberadora de tiotropina (TRH)**. Son **basófilas** y **PAS+**.

**Tabla 3:** Características de los diferentes tipos celulares<sup>7</sup>.

Tipo celular	% Total	Tinción general	Tamaño/forma	Núcleo
Somatotropa	50%	Acidófila	Mediana / ovoide	Redondeado /central
Lactotropa	15 – 20%	Acidófila	Grande / poliédrica	Ovoide / central
Corticotropa	15 – 20%	Basófila	Mediana / poliédrica	Redondeado / excéntrico
Gonadotropa	10%	Basófila	Pequeña / ovoide	Redondeado / excéntrico
Tirotropa	5%	Basófila	Grande / poliédrica	Redondeado / excéntrico

Sin embargo, no todas las células presentes en la adenohipófisis son productoras de hormonas, también presenta **células foliculoestrelladas**, su nombre se debe a la presencia de numerosas prolongaciones citoplasmáticas que rodean al resto de células hormonoproducidas, asemejándose a una estrella. Estas **no producen hormonas**. Entre sí están conectadas mediante nexos a través de la proteína **conexina – 43**, lo que favorece la transmisión de señales desde la porción tuberal hasta la porción distal donde se encuentran las diferentes células homonosecretoras, participando en la regulación de la liberación hormonal, al igual que el sistema porta – hipofisario<sup>7</sup>.

### 7.1.2. Regulación hormonal<sup>4,7</sup>

A nivel hipofisario anterior, la liberación hormonal se regula a partir de tres mecanismos:

- **Factores hipotalámicos:** en función de las concentraciones sanguíneas de las hormonas finales y de diferentes impulsos del SNC, se liberan los factores estimuladores o inhibidores hipotalámicos, generando señales positivas o negativas que regulan la transcripción y secreción de las diferentes hormonas hipofisarias.

- **Sustancias elaboradas por las células hipofisarias de forma autocrina y paracrina:** diferentes citoquinas y factores de crecimiento sintetizados por las células hipofisarias fomentan o inhiben la liberación de los propios factores hipofisarios.
- **Efecto feed-back por parte de las hormonas circulantes:** generalmente el aumento de la hormona circulante inhibe la secreción de factores hipotalámicos e hipofisarios (**feed-back negativo**), mientras que la disminución de la concentración de la hormona circulante fomenta la liberación de factores hipotalámicos e hipofisarios (**feed-back positivo**).

### 7.2. Parte intermedia<sup>7,13</sup>

La hipófisis se compone de dos regiones muy bien diferenciadas (adenohipófisis y neurohipófisis). Entre ambas hay una pequeña región, apenas diferenciada, que se corresponde con esta parte intermedia. Presenta células parenquimatosas que rodean folículos llenos de coloide. Las células foliculares derivan de células foliculoestrelladas o de células secretoras de la adenohipófisis, asimismo presentan uniones apicales y contienen vesículas más grandes que las halladas a nivel adenohipofisario distal. En esta porción nos encontramos tanto células **basófilas** como **cromóforas** (figura 9).

Como hemos mencionado, no está muy desarrollada en el humano, pero en otras especies se ha visto que presentan vesículas que contienen  $\alpha$ -endorfinas o  $\beta$ -endorfinas. Otra sustancia que se ha identificado en otros animales es la presencia de **MSH** (hormona estimulante de melanocitos), implicada en la producción y dispersión del pigmento melanocítico, no siendo en los humanos una hormona funcional, sino un producto del procesamiento de la lipotropina. Debido a la relación con la MSH, se sospecha que las células de esta región son **corticotropas**.

### 7.3. Neurohipófisis

El lóbulo posterior hipofisario se considera una extensión del sistema nervioso central, formando la región nerviosa de la hipófisis, donde se almacenan y liberan los diferentes productos sintetizados a nivel del hipotálamo, principalmente hormona antidiurética y oxitocina, procedente de los núcleos supraóptico y paraventricular. La región del tallo hipofisario que conecta con la neurohipófisis se denomina infundíbulo, y es por donde circulan los axones de cerca de 100.000 neuronas del haz hipotálamico-hipofisario, encontrándose los terminales axónicos a nivel distal. Estos terminales axónicos no terminan sobre otras neuronas ni sobre otras células diana, sino que secretan su contenido directamente a los capilares fenestrados del lóbulo posterior, formados por la arteria hipofisaria inferior, los cuales drenan en las venas hipofisarias posteriores, hacia el seno cavernoso y la vena yugular interna. La liberación de las vesículas se realiza por exocitosis, desencadenada por la entrada de  $Ca^{2+}$  que favorece el acoplamiento de la vesícula a la membrana del terminal axónico<sup>7,8</sup>.

Dentro del lóbulo posterior, además de las neuronas neurosecretoras tenemos fibroblastos, mastocitos y **pituicitos** (células especializadas de la neuroglia, son muy irregulares y con numerosas ramificaciones, pareciéndose a los astrocitos) (figura 9, 10A). Estos pituicitos poseen unos filamentos intermedios específicos, formados por la

proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Tiene prolongaciones que se relacionan con los vasos fenestrados, sirviendo como célula de sostén, como los astrocitos en el resto del SNC<sup>6,7</sup>.

### 7.3.1. Hormonas

Como hemos comentado, las hormonas principales liberadas a nivel de la hipófisis posterior son la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina. Ambas son polipéptidos compuestos por nueve aminoácidos, difiriendo entre sí únicamente por dos aminoácidos. Las secuencias son<sup>6</sup>:

- Hormonas antidiuréticas: Cis–Tir–Fen–Gln–Asn–Cis–Pro–Arg–GliNH<sub>2</sub>.
- Oxitocina: Cis–Tir–Ile–Gln–Asn–Cis–Pro–Leu–GliNH<sub>2</sub>.

La vasopresina tiene fenilalanina y arginina, mientras que la oxitocina en su lugar tiene isoleucina y leucina. Los genes tanto de una como de la otra se encuentran en el cromosoma 20<sup>6</sup>.

Ambas hormonas viajan en su forma libre por la circulación sistémica y son eliminadas rápidamente por el riñón principalmente, aunque parte también se metaboliza a nivel encefálico y hepático<sup>6</sup>.

#### a) Hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH), también llamada vasopresina, es un neuropéptido sintetizado principalmente en el **núcleo supraóptico** (figura 8) (tabla 2). A nivel neurohipofisario un 10-20% se libera rápidamente, mientras que el resto se va liberando lentamente a posteriori. La liberación responde a estímulos osmóticos e hipovolémicos principalmente, aunque también existen estímulos hormonales y no osmóticos.

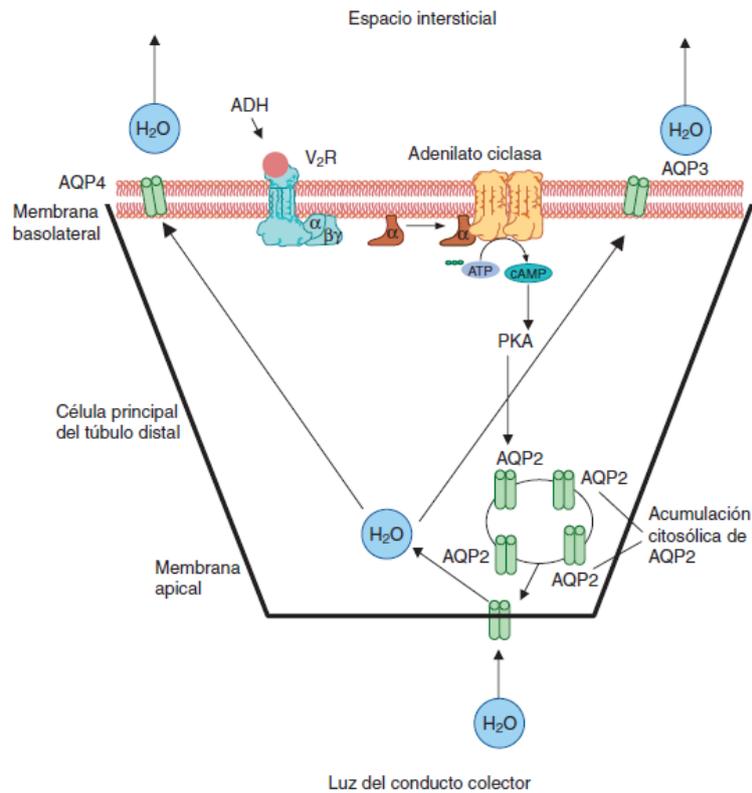
#### 7.3.1.a.1. Funciones y mecanismo de acción

Actúa a través de receptores de membrana **acoplados a proteína G**. Se han identificados 3 receptores diferentes, con diferencias en cuanto al lugar donde se expresan y la proteína G específica<sup>8</sup>.

Como indica su nombre la función principal de la hormona antidiurética es la **antidiuresis**, es decir, el ahorro renal de agua al incrementar la permeabilidad de los túbulos colectores renales, favoreciendo la reabsorción de agua a ese nivel, dando como resultado orinas más concentradas.

La ADH actúa a nivel de los túbulos colectores a través del receptor **V2**, ubicados en la región celular basolateral. Tras la unión hormona – receptor, se fomenta la producción de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), lo cual activa a la proteína Kinasa A, produciéndose finalmente la fosforilación de unas vesículas citoplasmáticas, las cuales contienen en su interior las **Acuaporinas (AQP2)**, desplazándose hasta la membrana citoplasmática de las células lumbinales, situándose a nivel apical. Las acuaporinas son unos canales transmembrana por los que se transporta agua. Una vez ha penetrado el agua hacia el interior celular, a nivel basolateral se encuentran las **acuaporinas 3 y 4**, por donde el agua abandona la célula hacia los vasos sanguíneos (figura 11). Todo este

proceso dura entre 5 – 10 minutos y la reversión del proceso dura otros 5 – 10 minutos, consiguiéndose así una respuesta rápida<sup>6-8</sup>.



**Figura 11:** Mecanismos celulares de ADH que participan en la conservación de agua<sup>8</sup>.

**Tabla 4:** Características fundamentales de las acuaporinas<sup>8</sup>.

<u>Acuaporina</u>	<u>Localización y función</u>
AQP1	Se expresa de manera constitutiva en la membrana apical y basolateral de las células de los túbulos proximales y rama descendente del asa de Henle. Participa en el 90% de la reabsorción de agua a nivel renal.
AQP2	Se expresa de manera exclusiva en los tubos colectores en presencia de ADH.
AQP3/AQP4	Se expresan de forma constitutiva en la membrana basolateral de las células de los tubos colectores.

Debido a este efecto antidiurético tenemos dos enfermedades que comentaremos más en profundidad<sup>7,8</sup>:

- **Diabetes insípida:** en ausencia o disminución de ADH, los túbulos colectores serían prácticamente impermeables al agua, induciendo a una pérdida renal masiva de agua (poliuria). Esta disminución se puede deber a un problema central (disminución de la secreción a nivel hipotálmico-hipofisario) o renal

(mutación del receptor V2 del túbulo colector, denominándose diabetes insípida nefrogénica).

- **Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH):** el aumento de ADH, aumenta en gran medida la permeabilidad de los túbulos colectores, teniendo orinas muy concentradas.

La otra acción principal, aunque menos importante, de la vasopresina es el incremento de la resistencia vascular, es decir, tiene un papel **vasoconstrictor periférico**, de ahí que también se denomine vasopresina. Siendo importante esta función en situaciones de falta de respuesta a otros vasoconstrictores, como por ejemplo ante una hemorragia intensa (shock hipovolémico) o ante una sepsis. Este efecto lo hace a través de los receptores **V1a**, situados en el músculo liso vascular<sup>8,14</sup>.

Otra acción menos conocida realizada a través de los receptores V1a es la liberación del factor de Von Willebrand e intervención en la agregación plaquetaria<sup>14,15</sup>.

Hemos comentado que existen tres receptores, el **V1b** se localiza a nivel hipofisario, favoreciendo la liberación de ACTH<sup>14,15</sup>. (Figura 12).

Subtipo	V1a	V1b	V2
Membrana	Hígado	Hipófisis	Riñón
Efecto tisular	↑ Glucogenólisis y neoglucogénesis	ACTH	↑ Antidiuresis
Otros tejidos	Contracción m. liso Agreg. plaquetas Síntesis PGs	-----	?????
Señales	IP <sup>3</sup> Ca <sup>++</sup>	IP <sup>3</sup> Ca <sup>++</sup>	AMPc

PGs: prostaglandinas. IP<sup>3</sup>: inositol-trifosfato de calcio. AMPc: adenosin-monofosfato cíclico.

Figura 12: Receptores de vasopresina<sup>14</sup>.

### 7.3.1.a.2. Regulación y secreción

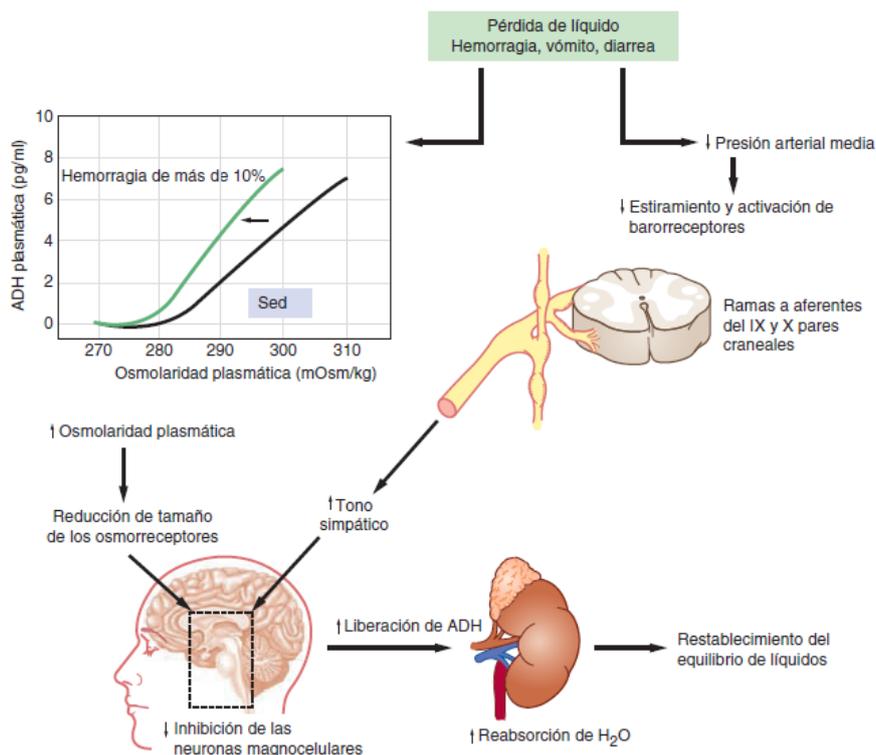
Los dos estímulos principales que fomentan el aumento de ADH son la **elevación de la osmolaridad plasmática** y la **disminución del volumen sanguíneo**. (Figura 13).

- **Elevación de la osmolaridad plasmática:** ante pequeños aumentos de osmolaridad, desde un 1% por encima de la osmolaridad plasmática normal (280 a 284 mOsm/Kg de agua) se produce un incremento significativo de la liberación de hormona antidiurética. Estos cambios osmolares lo detectan **osmorreceptores**, ubicados tanto a nivel periférico (vena porta) respondiendo a los cambios osmolares inducidos por los alimentos y líquidos ingeridos. Como a nivel central, localizados en el hipotálamo probablemente a nivel del núcleo supraóptico, y en tres estructuras asociadas a la lámina terminal (órgano subfornical, órgano vasculoso sobre la lámina terminal y el núcleo preóptico mediano). Cuando el líquido pericelular se concentra en exceso, por osmosis sale líquido de la célula osmorreceptora, disminuyendo su tamaño, lo que desencadena un estímulo nervioso que fomenta la liberación de ADH. Si el

líquido extracelular se diluye, entra en la célula osmorreceptora, hinchándose y suprimiendo el estímulo de liberación de ADH<sup>6-8,16</sup>.

- **Disminución del volumen sanguíneo circulante e hipotensión:** cuando el volumen sanguíneo disminuye entre un 15-25% se intensifica la liberación de ADH, al igual que ante un descenso de la presión arterial de un 10%. Con esto vemos que la ADH es mucho más sensible a pequeños cambios en la osmolaridad plasmática que a las variaciones de volumen circulante. Estos cambios son detectados por los **barorreceptores**, situados a nivel de la aurícula izquierda y ventrículos (detectan cambios en el volumen) y a nivel del arco aórtico y seno carotideo (detectan cambios de presión arterial). Los receptores auriculares detectan la distensión de esta, cuando el llenado es excesivo, estos se distienden, enviando señales al hipotálamo para suprimir la liberación de ADH. En cambio, la disminución de distensión auricular se traduce como hipovolemia, lo que fomenta el aumento de secreción de ADH. Cuando se activan estos receptores, también se inician mecanismos adrenérgicos, se libera renina y se modula la liberación del péptido atrial natriurético para conseguir un control hemodinámico.

Los factores que reducen el gasto cardíaco, como la hipotensión ortostática y la presión positiva respiratoria también fomentan la liberación de vasopresina<sup>6-8,16</sup>.



**Figura 13:** Integración de las señales que desencadenan la liberación de ADH<sup>14</sup>.

Además de los estímulos principales, existen estímulos hormonales y no osmóticos capaces de fomentar el aumento de ADH a nivel periférico.

- **Regulación hormonal:** cuando se da un shock, una serie de hormonas se liberan para estimular (acetilcolina, histamina, dopamina, nicotina, prostaglandinas, angiotensina II) o inhibir (opioides, óxido nítrico, ácido gamma-aminobutírico,

péptido natriurético auricular) la liberación de ADH. Por otro lado, tenemos la norepinefrina, que tiene efecto tanto inhibitor como estimulante, dependiendo del receptor por el que actúe<sup>7,16</sup>.

- **Regulación no osmótica:** dolor, náuseas, acidosis, estrés emocional...<sup>7,16</sup>

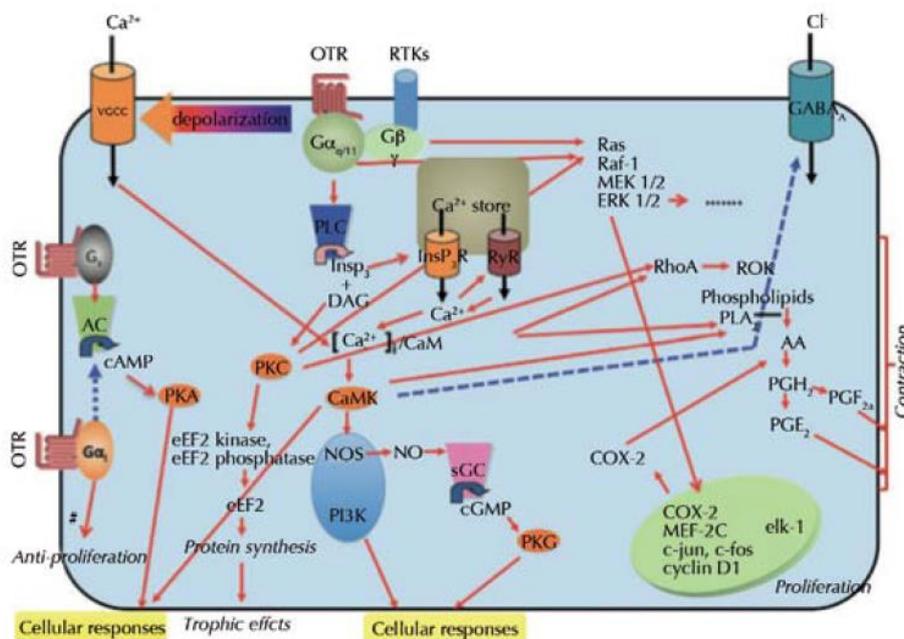
### b) Oxitocina

La oxitocina, es un neuropéptido sintetizado principalmente en el núcleo paraventricular, aunque también se produce en el cuerpo lúteo ovárico. Se libera principalmente durante el **trabajo del parto** y la **lactancia**<sup>7,8,17,18</sup>.

#### 7.3.1.b.1. Funciones y estímulos de secreción

La oxitocina tiene numerosos efectos periféricos (actuación hormonal) y centrales (actuación como neurotransmisor). Los efectos más conocidos son los que ocurren en la mujer durante el trabajo del parto y durante la lactancia, pero vamos a comentar también otras funciones menos conocidas de esta hormona.

El receptor de oxitocina, al igual que el de hormona antidiurética, es un receptor acoplado a proteína  $G_q$ , que requiere  $Mg^{++}$  y colesterol para su correcto funcionamiento. El mecanismo principal se basa en que tras la activación del receptor acoplado a proteína G, se activa la fosfolipasa C (PLC), que a su vez escinde PIP2 en inositoltrifosfato (INSP3) y diacilglicerol (DAG). Finalmente se acaba liberando  $Ca^{2+}$ . A su vez, la activación del receptor de membrana provoca la despolarización de la célula, que fomenta la activación de canales de calcio, aumentando aún más el calcio citosólico, el cual estimula CaMK, provocando la acción principal de contraer el músculo liso<sup>8,18</sup>. (Figura 14)



**Figura 14:** Representación esquemática de las vías de señalización de receptores específicos de oxitocina<sup>18</sup>.

A nivel periférico las funciones principales se basan en la contracción del músculo liso tanto uterino (miometrio) como alveolar mamario (células mioepiteliales), siendo esta contracción más potente que la producida en el músculo liso vascular por la ADH<sup>7,8</sup>.

- **Contracción uterina:** se considera una de las hormonas responsables de la inducción del parto, este hecho se ha demostrado por varias razones<sup>6,19</sup>:
  - Si se secciona la hipófisis de la hembra preñada, aumenta mucho el tiempo de dilatación.
  - Durante el parto, la concentración plasmática de oxitocina sube considerablemente.
  - El músculo uterino contiene un mayor número de receptores de oxitocina durante los últimos meses de la gestación y en el momento del parto.
  - La estimulación del cuello uterino de la hembra preñada fomenta las señales nerviosas encargadas de incrementar la secreción hipotalámica de oxitocina.

Por todo esto sabemos que el estímulo principal que desencadena el aumento de oxitocina durante el parto es la **distensión del cuello uterino** (o reflejo de Ferguson). El incremento del número de receptores de oxitocina y del número de uniones estrechas entre las células del músculo liso y el incremento de la síntesis de prostaglandinas, aumenta considerablemente la respuesta del músculo uterino a la oxitocina. Debemos tener en cuenta que existe un mecanismo de **retroalimentación positiva**, a medida que se va distendiendo el cuello uterino, se va liberando más y más oxitocina, de ahí que las contracciones vayan aumentando en intensidad y frecuencia<sup>7,8,20</sup>. (Figura 15).

Esta contracción uterina no es útil únicamente en el trabajo del parto, sino que, tras el expulsivo, fomenta la involución del útero y disminuye el riesgo de sangrado, tanto es así, que durante las primeras semanas de lactancia la oxitocina liberada por el reflejo de succión sigue causando ciertas contracciones implicadas en la recuperación anatómica y funcional del útero<sup>8</sup>.

Los análogos sintéticos de la oxitocina se utilizan durante el trabajo de parto para favorecer y fortalecer las contracciones uterinas y tras este, disminuyen las hemorragias y fomentan también la involución uterina<sup>7</sup>.

- **Lactancia:** durante la lactancia la oxitocina produce la contracción de las células mioepiteliales que recubren los alveólos y los conductos de la glándula mamaria, con esto se produce la eyección de la leche. El principal estímulo es la **succión del pezón**, desencadenando estímulos nerviosos que tras viajar por los nervios somáticos y pasar por la médula espinal, tálamo, corteza cerebral y finalmente a nivel del hipotálamo y neurohipófisis fomentan la liberación de oxitocina al torrente circulatorio, a esto se le llama **reflejo de lactancia**, el cual dura entre 30 segundos y un minuto por lo que inicialmente no se obtiene casi leche. Tras este breve periodo de tiempo comienza a fluir la leche, llamando a esto **eyección o subida de la leche**. Hay que tener en cuenta, que no solo se produce el flujo de leche en la mama estimulada, sino que se produce en ambas mamas. Otras señales como el llanto del niño o caricias que se le hacen a este pueden fomentar señales que llegan al hipotálamo y estimulan la eyección de la leche. Existen

preparados de oxitocina inhalada utilizado en mujeres que tienen problemas en la lactancia<sup>7,8,19</sup>. (Figura 15).

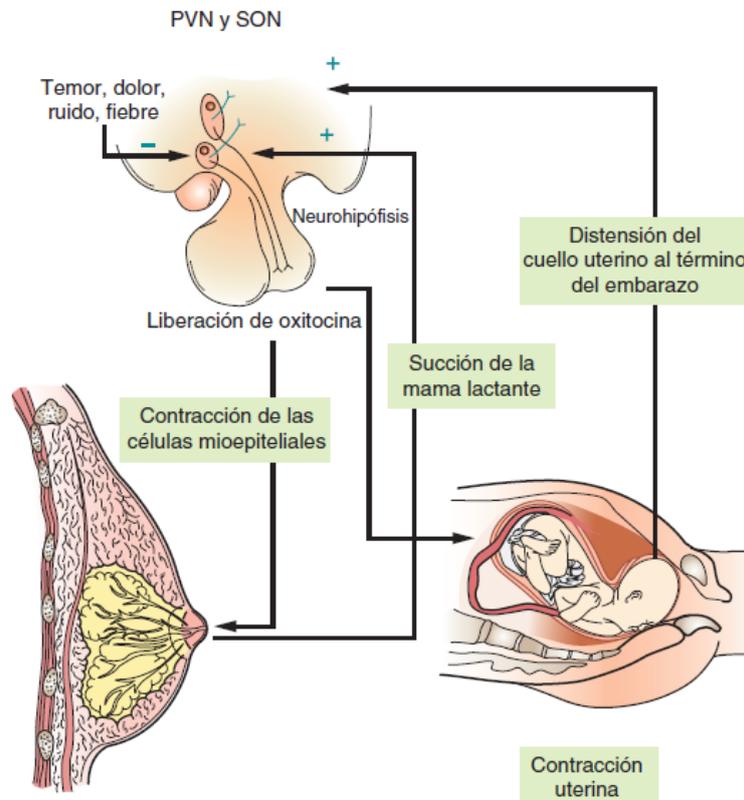


Figura 15: Efectos fisiológicos y regulación de la liberación de oxitocina<sup>8</sup>.

### 7.3.1.b.2. Otras funciones de la oxitocina

Es fundamental su acción en la reproducción por su implicación en la **fecundación**. En las mujeres, la estimulación sexual durante el acto sexual aumenta la secreción de oxitocina, produciéndose, durante el orgasmo, contracciones uterinas, las cuales facilitan la fertilización del óvulo al propulsar el esperma hacia las trompas de Falopio. En los hombres, la acción de la oxitocina en la reproducción se basa en favorecer la erección al actuar sobre el cuerpos esponjoso y cavernoso, en un proceso dependiente de  $Ca^{2+}$ , óxido nítrico y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Además, estimula la eyaculación a través de la activación de receptores V1 de vasopresina ubicados el músculo liso de los conductos reproductores<sup>18</sup>.

A nivel central hemos comentado al inicio del apartado que actúa como neurotransmisor, actuando como neuromodulador, interviniendo en numerosos **procesos conductuales**, implicada en la creación de vínculos entre individuos y en el establecimiento de relaciones duraderas, entre ellas creando el fuerte vínculo entre la madre y el hijo. Asimismo, interviene en las relaciones de enamoramiento, junto con otras sustancias como la noradrenalina, dopamina y serotonina. Participando en el enamoramiento, al ser responsables de emociones positivas, facilita no solo el estado emocional positivo, sino también el apego hacia la pareja. He de recalcar que la convivencia con mascotas también aumenta la producción de oxitocina cerebral. Por su liberación durante el orgasmo, tanto femenino como masculino y por su relación en las relaciones interpersonales, se le llama coloquialmente "**hormona del amor**"<sup>2,17</sup>.

Otro aspecto importante a nivel de la neuromodulación es su implicación en diferentes neuropatologías como el autismo, al estar implicada en diferentes regiones cerebrales como el hipocampo, núcleo accumbens, amígdala... interviniendo en la percepción social, la motivación y las emociones. Se han hecho experimentos donde se ha visto que la administración de oxitocina en pacientes autistas reduce algunos de los comportamientos típicos del espectro autista<sup>21,22</sup>.

En relación con el **dolor**, se ha demostrado que inyecciones intraventriculares de oxitocina alivia el dolor en pacientes con cáncer terminal, sugiriendo el papel de la oxitocina como un analgésico interno. Debido a esto se está estudiando la administración intranasal de oxitocina para el tratamiento de las migrañas<sup>17</sup>.

Por otro lado, diversas investigaciones han concluido un papel de la oxitocina para el cese del dolor a nivel cutáneo. Esto se debe a que los queratinocitos también liberan oxitocina, estimulando su liberación ante caricias. Lo que podría intervenir en el efecto analgésico que se da cuando frotamos una zona que ha sufrido un golpe<sup>17</sup>.

## **8. ENFERMEDADES ASOCIADAS**

Las enfermedades derivadas de la alteración de las hormonas neurohipofisarias se centran, sobre todo, en la alteración de la vasopresina, tanto por exceso como por defecto<sup>23,24</sup>:

- Por exceso: **SIADH**
- Por defecto: **Diabetes insípida**

La patología derivada de la alteración de la oxitocina no está muy estudiada, existiendo poca información de los cambios corporales derivados del exceso o del defecto de esta, por lo que no nos centraremos en su explicación.

### **8.1. DIABETES INSÍPIDA (DI)**

#### **8.1.1. Generalidades**

La diabetes insípida es la enfermedad resultante de la falta de secreción o acción, parcial o completa, de la hormona antidiurética. La enfermedad consiste en la excreción de grandes volúmenes de orina (**diabetes**), siendo esta hipotónica (<300 mosmol/Kg en parciales y <100 mosmol/kg en total) e **insípida** (a diferencia de la orina de la diabetes mellitus que es hipertónica y dulce por la presencia de glucosa). La DI a su vez puede ser adquirida o genética<sup>25,26</sup>.

Es una enfermedad rara, afectando a 1/25000 – 40000 habitantes<sup>26</sup>.

Tenemos cuatro síndromes englobados en esta poliuria hipotónica insípida<sup>25,26,27</sup>:

- **Polidipsia primaria:** ingesta excesiva de líquidos.
- **Diabetes insípida central:** secreción insuficiente o nula de ADH por parte de la neurohipófisis ante estímulos fisiológicos.

- **Diabetes insípida nefrogénica:** resistencia renal a la acción de la hormona antidiurética.
- **Diabetes insípida gestacional:** destrucción de la hormona antidiurética por enzimas placentarias.

### 8.1.2. Manifestaciones clínicas<sup>23,25</sup>

Todos presentan **poliuria** (diuresis de 24h >50ml/kg/día), pero el grado de deshidratación dependerá del funcionamiento óptimo del centro de la sed.

- La mayoría tiene un mecanismo de la sed intacto, por lo que no llegan a deshidratarse, presentando **poliuria y polidipsia**, secundaria a la sed excesiva.
- Los pacientes con un mecanismo de la sed inadecuado podrán deshidratarse rápidamente, desarrollando hipernatremias graves. La clínica irá desde irritabilidad, desorientación, fallos cognitivos y confusión hasta llegar a desencadenar **encefalopatía hipertónica**, cursando con obnubilación, convulsiones y hasta coma. Además, la deshidratación cerebral puede provocar hemorragias subaracnoideas e intraparenquimatosas.

### 8.1.3. Neuroimagen de la neurohipófisis

En la resonancia magnética potenciada en T1 veremos a nivel de la silla turca una mancha brillante, correspondiente a las hormonas almacenadas en la neurohipófisis, presente en el 80% de los sujetos normales y ausente en la mayoría de los pacientes con DI (figura 16). Aunque se obvia la presencia de oxitocina en esos almacenajes, la presencia de la mancha en pacientes con DI es posible por la presencia de esta hormona. En los diferentes tipos de DI mencionaremos la presencia o no de esta mancha hipofisaria<sup>25,28</sup>.



**Figura 16:** Anatomía normal de la región hipotálamo-hipofisaria en RM. Corte sagital en secuencia ponderada en T1 sin contraste intravenoso, que demuestra la baja señal de la adenohipófisis (flecha gruesa blanca) y la alta señal de la neurohipófisis (flecha hueca), con tallo pituitario perceptible (flecha fina)<sup>29</sup>. En caso de DI central, el realce neurohipofisario se perdería.

#### **8.1.4. Síndromes poliúricos**

##### **a) Polidipsia primaria o potomanía<sup>25,26,28</sup>**

La polidipsia primaria consiste en la presencia de diabetes insípida, a pesar de una adecuada secreción de AVP y una buena respuesta renal, producida por ingesta excesiva de líquidos, inhibiendo así la secreción de ADH, pudiendo incluso contribuir a un SIADH.

Puede producirse por lesiones hipotalámicas, asociándose especialmente a la **sarcoidosis** hipotalámica. Trastornos que provoquen elevación de renina/angiotensina o algunos fármacos también puede desencadenarlo. En caso de no encontrar una causa clara, se asocia la patología a síndromes psiquiátricos.

En esta entidad generalmente veremos la mancha brillante en la RM.

##### **b) Diabetes insípida central**

La DI central se denomina a la DI debida a una disminución de la síntesis o de la secreción de hormona antidiurética, por parte del hipotálamo o de la neurohipófisis. Todo ello con una estimulación adecuada.

Tenemos formas **primarias**, tanto hereditarias como idiopática, siendo esta última la causa más frecuente (aunque en el fondo debe considerarse un origen autoinmunitario), además tiene que realizarse RM periódicas dado el riesgo de aparición de patología estructural en el futuro no identificable al diagnóstico. Y por otro lado tenemos las formas **secundarias** a tumores, cirugía, fármacos.... A su vez la falta de ADH puede ser parcial o completa<sup>25,26,28</sup>.

Para que se produzca la DI central sintomática deben destruirse al menos el 90% de las neuronas vasopresinérgicas, por lo que para que una lesión produzca la enfermedad, se debe destruir o una superficie extensa de hipotálamo o bien localizarse la lesión donde convergen los axones vasopresinérgicos bilaterales a nivel de la base del hipotálamo o durante su trayecto por el tallo hipofisario<sup>25,26,28</sup>.

Para valorar el tallo utilizamos la RM, donde si hay lesión observaremos engrosamiento y aumento de tamaño, además, este engrosamiento se asocia a ausencia de mancha brillante neurohipofisaria. Algunas causas de aumento de tamaño del tallo son el germinoma, craneofaringioma, metástasis hipotalámicas, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, histiocitosis, Wegener), TBC...<sup>25,26,28</sup>

##### **8.1.4.b.1. Causas genéticas**

Se caracteriza por el inicio de la sintomatología durante la infancia o en adultos jóvenes, no soliendo estar presente durante la lactancia. Cuando la enfermedad se manifiesta desde la infancia puede ser difícil reconocer la sintomatología, siendo frecuente presentar retraso del crecimiento, que se recuperará tras el tratamiento<sup>26</sup>.

La mancha brillante de la RM estará presente al nacimiento, pero irá desapareciendo progresivamente con el tiempo<sup>25</sup>.

Tenemos diferentes formas de herencia<sup>25,30</sup>:

- **Autosómica dominante:** mutaciones en el gen de AVP situado en el cromosoma 20, afectando principalmente a la porción de la neurofisisina o del péptido señal, por lo que se produce un plegamiento anómalo generándose agregados fibrilares de péptidos mutantes en el retículo endoplasmático (RE) provocando la muerte de las neuronas vasopresinérgicas.
- **Autosómica recesiva** (Síndrome de Wolfram o DIDMAOS): por mutación en el gen WFS1, que codifica la proteína wolframina situada en el RE y encargada del correcto plegamiento proteico, formándose agregados produciendo la muerte celular. Cursa con DI, DM, atrofia óptica y sordera.
- **Recesiva ligada a X:** se han descrito casos, pero aún no se conocen las mutaciones concretas.

#### 8.1.4.b.2. Causas adquiridas<sup>25</sup>

- **Neoplasias malignas:** los germinomas y los craneofaringiomas aparecen característicamente en el hipotálamo, asociando habitualmente DI y otros signos de hipopituitarismo. La enfermedad metastásica afecta con más frecuencia a la hipófisis posterior que a la anterior, debido a la irrigación directa por las arterias hipofisarias inferiores. Otras neoplasias que pueden afectar a esta región son linfomas y leucemias mieloides principalmente. Se verá en la RM el tallo engrosado.
- **Enfermedades granulomatosas:** en la mayoría de los casos existe enfermedad en otras localizaciones. Veremos ensanchamiento de tallo en la RM.
- **Cirugías en la región hipotálamo - neurohipofisaria o traumatismo craneoencefálico (TCE):** normalmente el estrés de la propia cirugía estimula la secreción de vasopresina, reteniendo líquidos, por lo que tras la intervención se excreta ese líquido sobrante, no debiendo confundirnos. Hasta un 60% de los pacientes presentaran DI transitoria en las primeras 24 horas tras la cirugía de la región hipofisaria. En caso de una sección completa del tallo puede aparecer la DI trifásica, con una primera fase de DI de 24 horas de duración tras la cirugía, la segunda fase, al contrario, es antidiurética (por liberación de ADH por parte de los axones neuronales en degeneración). Una vez liberado todo el contenido vuelve a aparecer la DI, constituyendo la tercera fase. Finalmente, la DI puede quedar permanente o resolverse con el tiempo. En caso de los TCE, siendo la segunda causa más frecuente de DI central tras los casos idiopáticos, podemos ver en la RM hemorragia hipotalámica o neurohipofisaria, además, existe una elevada incidencia de afectación adenohipofisaria asociada.

## ***Diabetes insípida y muerte encefálica***

Hasta un 90% de los pacientes con muerte encefálica presentan DI, debiendo controlar las alteraciones electrolíticas en caso de donación de órganos principalmente<sup>25</sup>.

### **c) Diabetes insípida nefrogénica**

La DI nefrogénica hace referencia a la DI debida a una falta de respuesta renal, total o parcial, a la hormona antidiurética. Al igual que en la DI central, existen causas **primarias** y **secundarias** a patología renal, alteraciones electrolíticas o a fármacos, siendo en este caso más frecuentes que las primarias<sup>25,27,28</sup>.

#### **8.1.4.c.1. Causas genéticas**

En este caso, la clínica aparecerá en las primeras semanas de vida, manifestándose en forma de vómitos, estreñimiento, retraso del desarrollo, fiebre y poliuria<sup>25,30</sup>.

Lo más frecuente es que se presente en forma de herencia ligada a X, siendo el 90% de las mutaciones inactivantes de AVPR2, formando parte del receptor V2 al cual se une la ADH para la activación de la cascada de reacciones encargadas de finalmente el transporte de las aquaporinas hacia la membrana plasmática de las células del túbulo colector. El 10% restante suele presentar la mutación en la aquaporina 2. La mutación de la aquaporina 2 también puede ser autosómica recesiva apareciendo en mujeres<sup>25,30</sup>.

#### **8.1.4.c.2. Causas secundarias<sup>25,27</sup>**

- **Causas renales:** diferentes enfermedades renales como nefropatías crónicas tubulointersticiales, poliquistosis renal, uropatías obstructivas, insuficiencia renal crónica... producen alteraciones a nivel del mantenimiento de la hiperosmolaridad de la médula interna del riñón, alterando el correcto funcionamiento tubular y dificultando el manejo de los diferentes volúmenes corporales.
- **Alteraciones electrolíticas:** la hipercalcemia, hipercalciuria y la hipopotasemia se posicionan como causa de alteración renal teniendo como resultado una DI nefrogénica.
- **Fármacos:** aunque fármacos como la anfotericina B, los aminoglucósidos, cisplatino, rifampicina... se relacionen con la DI nefrogénica, el gran protagonista de este grupo es el Litio. La DI inducida por litio puede aparecer, aún estando dentro de los rangos terapéuticos, hasta en un 50% de los pacientes que lo toman. El mecanismo por el cual produce esta patología es porque produce una reducción de respuesta de la vasopresina sobre las aquaporinas, existiendo un 95% menos de aquaporinas, e incluso el 5% restante no se transportan de manera correcta hacia la membrana celular. La retirada de este resuelve el cuadro total o parcialmente, aunque puede llevar un tiempo.

### **d) Diabetes insípida gestacional<sup>25,27</sup>**

La DI que aparece durante el embarazo se debe al metabolismo acelerado de la vasopresina debido a la presencia elevada de aminopeptidasas (vasopresinasa u

oxitocinasa) de origen placentario, cuya función es la prevención de las contracciones prematuras producidas por la presencia de oxitocina a nivel plasmático.

En situaciones como la preeclampsia, hígado graso agudo, o el síndrome HELLP existe una elevada actividad de la vasopresinasa, teniendo como consecuencia un metabolismo acelerado de la ADH, disminuyendo sus niveles plasmáticos produciendo la DI.

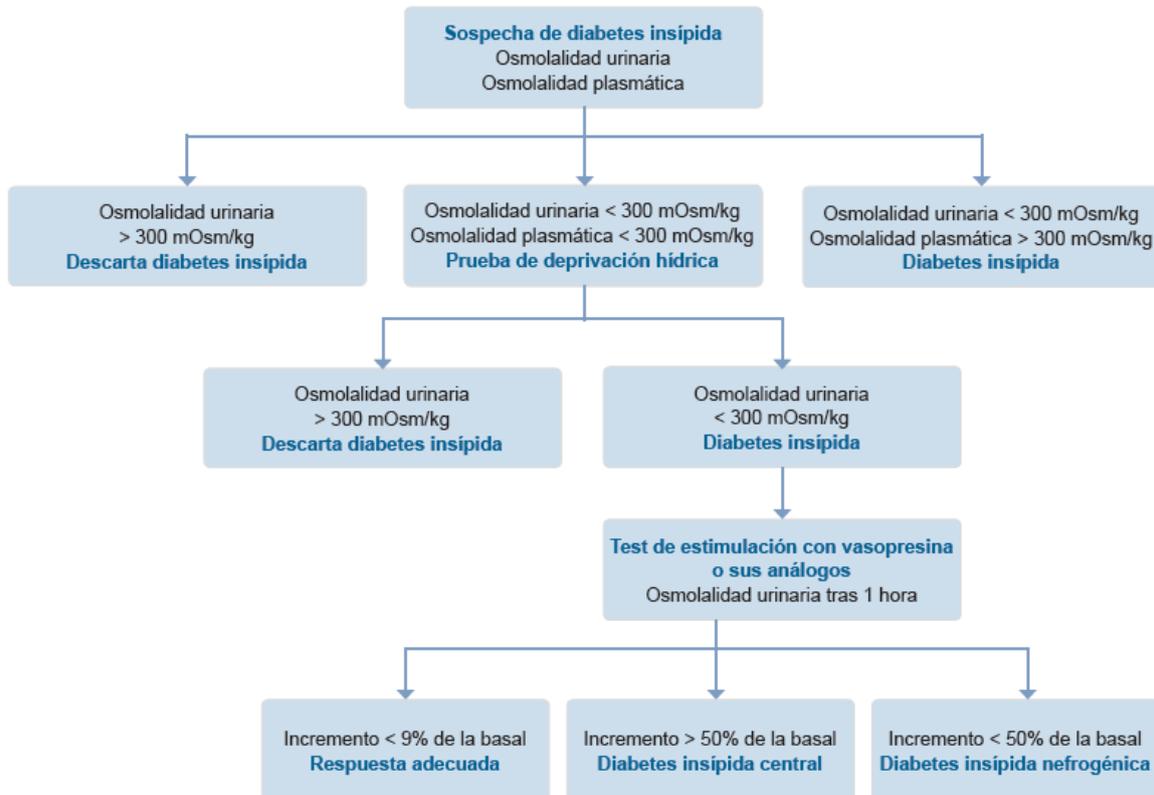
En caso de ser muy sintomática puede representar una grave amenaza por el alto riesgo de deshidratación y por el desequilibrio electrolítico producido.

#### 8.1.5. Diagnóstico<sup>23,25-27</sup>

Nos basamos en criterios analíticos, en concreto la osmolaridad urinaria y plasmática. En caso de dudas realizaremos la **prueba de la deshidratación** o Test de Miller. (Figura 17)

- Disminución de la osmolaridad urinaria (<300 mOsm/kg).
- Aumento de la osmolaridad plasmática (>290 mOsm/kg).
- **Prueba de la deshidratación:** consiste en la evaluación periódica de la osmolaridad plasmática y urinaria tras un periodo de restricción de ingesta de líquidos. Una vez llegados a unos niveles concretos de deshidratación se administra **desmopresina** y se vuelve a determinar la osmolaridad plasmática y urinaria. Con esta prueba se valora la capacidad renal para la excreción de orina hipertónica ante el estado de deshidratación provocado. Dependiendo de la patología habrá unos valores u otros respecto a las osmolaridades y una mayor o menor concentración de la orina tras la administración de desmopresina.
  - **Función hipofisaria normal:** la ADH al estar presente y actuar correctamente a nivel renal, en caso de deshidratación, la osmolaridad urinaria llegara hasta a cuadruplicar la osmolaridad plasmática. Además, tras la desmopresina la osmolaridad urinaria no se elevará más de un 9%, ya que la reabsorción urinaria ya es máxima durante la deshidratación.
  - **Polidipsia primaria:** la orina en este caso tardará más en concentrarse que en pacientes sin patología, por lo que prolongaremos el periodo de restricción hídrica, pero finalmente aparecerá ese aumento de osmolaridad urinaria. Tras la administración de desmopresina la osmolaridad urinaria aumentará, pero menos de un 9%.
  - **Diabetes insípida central:** tras el periodo de restricción hídrica la osmolaridad urinaria no aumentará, por lo que tendremos que controlar cuidadosamente al paciente por el riesgo de deshidratación grave. Al administrar la desmopresina, como el problema se encuentra en la falta, parcial o total, de la hormona, si la administramos de forma exógena la osmolaridad urinaria aumentara >9%. En concreto aumentara >50% si el déficit es total, y entre un 9-50% si el déficit es parcial.

- **Diabetes insípida nefrogénica:** al igual que en la DI central la osmolaridad urinaria no aumentará tras el periodo de restricción hídrica al no poder realizar la ADH su acción sobre los receptores renales. Por otro lado, tendremos que controlar la posible deshidratación. En este caso, tras la administración de desmopresina, la osmolaridad urinaria no aumentará al no poder realizar su acción a nivel renal al igual que la ADH endógena.



**Figura 17:** Procedimiento diagnóstico de la diabetes insípida: prueba de deprivación del agua seguida de prueba de la vasopresina<sup>29</sup>.

### 8.1.6. Tratamiento

#### a) Tratamiento de la polidipsia primaria<sup>25</sup>

En caso de no existir lesión estructural, los tratamientos empleados para el resto de DI no suelen funcionar, dando **propranolol**, con cierto éxito al producir una inhibición sobre el sistema renina/angiotensina.

#### b) Tratamiento de la DI central<sup>23,25,26</sup>

Además de un correcto aporte de agua, tenemos diferentes fármacos que inducen la retención de agua, siendo de elección **desmopresina**. La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina, presente en forma oral, sublingual, intranasal y parenteral. Otros fármacos menos eficaces son la clorpropamida o los diuréticos tiazídicos, los cuales disminuyen el volumen urinario.

La hiponatremia es una complicación infrecuente, apareciendo en pacientes que, a pesar de la antidiuresis, continúan con la polidipsia.

### c) Tratamiento de la DI nefrogénica<sup>23,25</sup>

Ni la vasopresina ni la desmopresina exógena son útiles para el tratamiento, ya que el problema está a nivel de los receptores principalmente.

El tratamiento se basa en la reducción de la poliuria sintomática, siguiendo para eso una dieta baja en sal y asociando un diurético tiazídico. Se ha demostrado que los diuréticos en sí mismos pueden estimular la presencia de aquaporinas en la membrana celular independientemente de la presencia de ADH. En los casos producidos por fármacos se debe promover su retirada y en caso de no mejorar se administrará un diurético tiazídico.

En ambos casos se recomienda la asociación de un ahorrador de potasio.

### d) Tratamiento de la DI gestacional<sup>25,27</sup>

Como tratamiento usamos la **desmopresina**, pero tenemos que hacer revisiones a la paciente ya que tiene cierta actividad oxitócica. Tras el parto la oxitocinasa disminuye drásticamente, recuperándose completamente generalmente.

## 8.2. SINDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

### 8.2.1. Generalidades

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética es el resultado de la elevación de las concentraciones plasmáticas de ADH, en condiciones en las que la secreción fisiológica de dicha hormona debería estar suprimida<sup>23,25,31</sup>.

#### a) Patogenia

Las fuentes del aumento de ADH tiene dos orígenes<sup>25</sup>.

- Secreción paraneoplásica (ectópica).
- Hipersecreción hipofisaria.

Como resultado tendremos una mayor reabsorción renal de agua libre, teniendo como resultado una reducción de la osmolaridad plasmática (**hiposmolaridad – hiponatremia dilucional**). Por otro lado, tendremos una mayor concentración de sodio urinario (**natriuresis**)<sup>25</sup>.

Debemos tener en cuenta que, a pesar de la excesiva reabsorción renal de agua libre, nos encontramos ante una **hiponatremia euvolémica**, siendo la causa más frecuente de esta. Siendo, asimismo, la causa más frecuente de hipoosmolaridad en la práctica clínica. Esto se debe a que inicialmente existe una ligera expansión del volumen sanguíneo, lo cual suprime el sistema renina/angiotensina y por otro lado aumenta la secreción de péptido natriurético como respuesta a la distensión auricular provocada por el aumento de volumen, gracias a estos dos mecanismos se mantiene la euvolemia y no aparecen edemas<sup>25,31,32</sup>.

La estimulación renal crónica por la ADH estimula la producción y la inserción en la membrana plasmática de las aquaporinas 2. Sin embargo, la expansión volémica y la hipotonicidad producidas provocan una reducción llamativa de la cantidad y de la acción de estas aquaporinas<sup>25</sup>.

#### **b) Etiología<sup>25,32,33</sup>**

Las causas más frecuentes de SIADH son las enfermedades pulmonares (malignas y benignas), enfermedades neurológicas y los fármacos. En la figura 18 veremos la totalidad de las etiologías.

- **Tumores:** el tumor que más frecuentemente produce SIADH es el **tumor microcítico de pulmón**, teniendo el SIADH una incidencia de hasta un 11% y de hasta un 33% en casos de enfermedad extendida, por lo que ante un caso de SIADH no explicado deberemos hacer pruebas complementarias en busca de esta patología. Otros cánceres como los que afectan a la región de la cara y del cuello también se relacionan con la producción de SIADH.
- **Patología pulmonar benigna:** se relacionan con esta entidad las neumonías (atípicas, sobre todo), tuberculosis, EPOC, asma...
- **Trastornos del sistema nervioso:** traumatismos, tumores, enfermedades inflamatorias (encefalitis, meningitis...), la **hemorragia subaracnoidea**...
- **Fármacos:** los fármacos que más frecuentemente causan SIADH son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Otros fármacos implicados son la clorpropamida, carbamacepina, vasopresina, ciclofosfamida....
- **Otros:** SIDA, SIADH hereditario, la realización de ejercicio prolongado (triatlones, maratones...), idiopático...

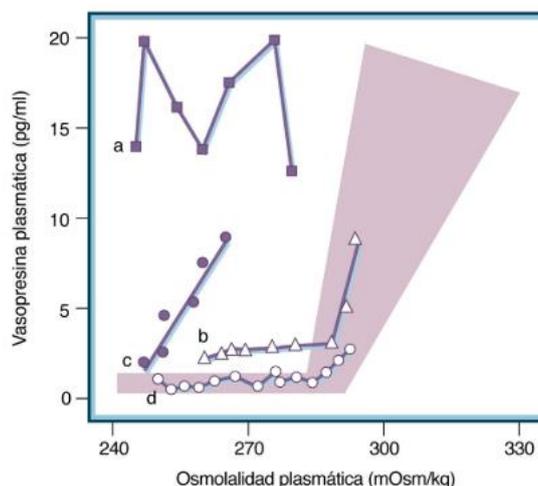
<b>Neoplasias</b>	<b>Neurológicas</b>
Carcinomas	Síndrome de Guillain-Barré
Pulmón	Esclerosis múltiple
Duodeno	Delirium tremens
Páncreas	Esclerosis lateral amiotrófica
Ovario	Hidrocefalia
Vejiga y uréter	Psicosis
Otras neoplasias	Neuropatía periférica
Timoma	<b>Malformaciones congénitas</b>
Mesotelioma	Agenesia del cuerpo calloso
Adenoma bronquial	Labio y paladar hendidos
Carcinoide	Otros defectos de la línea media
Gangliocitoma	<b>Metabólicos</b>
Sarcoma de Ewing	Porfiria intermitente aguda
<b>Traumatismo craneoencefálico</b>	<b>Pulmonar</b>
<b>Infecciones</b>	Asma
Neumonía, bacteriana o vírica	Neumotórax
Absceso, pulmonar o cerebral	Respiración con presión positiva
Cavitación (aspergilosis)	<b>Fármacos</b>
Tuberculosis, pulmonar o cerebral	Vasopresina o DDAVP
Meningitis, bacteriana o vírica	Clorpropamida
Encefalitis	Oxitocina en dosis altas
Sida	Vincristina
<b>Vasculares</b>	Carbamazepina
Obstrucciones vasculares cerebrales y hemorragia	Nicotina
Trombosis del seno cavernoso	Fenotiazinas
<b>Genéticas</b>	Ciclofosfamida
Recesiva ligada al cromosoma X (gen del receptor V <sub>2</sub> )	Antidepresivos tricíclicos
	Inhibidores de la monoaminoxidasa
	Inhibidores de la recaptación de serotonina

**Figura 18:** Causas de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)<sup>23</sup>.

### c) Modelos de secreción de vasopresina

Existen cuatro modelos diferentes de secreción de ADH (figura 19):

- **Tipo A (hipersecreción aleatoria de vasopresina):** es el patrón más común de secreción anormal de ADH. Se relaciona frecuentemente con una producción paraneoplásica<sup>25,31</sup>.
- **Tipo B (liberación basal inadecuada y no suprimible, pero secreción normal ante aumento de la osmolaridad plasmática):** se relaciona con el *síndrome de pérdida de sal cerebral*, en el cual se produce una excesiva e inadecuada liberación de péptidos natriuréticos, con su consecuente natriuresis y pérdida de volumen plasmático, lo cual estimula la secreción de ADH, por eso encontramos niveles basales elevados para la osmolaridad plasmática<sup>25,31,32</sup>.
- **Tipo C (reajuste del osmostato):** la hormona antidiurética se secreta a un umbral anormalmente bajo de osmolaridad plasmática. Aparece en situaciones de depleción de volumen y durante el embarazo<sup>25,31</sup>.
- **Tipo D (concentración de ADH plasmáticas bajas – indetectables):** a pesar de esto, se comporta clínicamente como un SIADH y aunque no se conoce bien su mecanismo, se relaciona con un aumento de la sensibilidad renal hacia la hormona, activando en exceso los receptores V2 en presencia de concentraciones plasmáticas indetectables. Debido a esto es más apropiado denominarlo *síndrome nefrógeno de antidiuresis inadecuada*, dejando el término SIADH a los modelos en los que existen valores de ADH detectables e inadecuadamente elevados. Otra teoría es la secreción de sustancias antidiuréticas por parte de las células tumorales<sup>25,31</sup>.



**Figura 19:** Resumen esquemático de los cuatro modelos de secreción de ADH en los pacientes con SIADH<sup>25</sup>. Tipo A (a), tipo B (b), tipo C (c) y tipo D (d).

#### 8.2.2. Manifestaciones clínicas<sup>25,31,32,34</sup>

La clínica se caracteriza por los síntomas típicos de la hiponatremia, los cuales dependerán de los valores de sodio plasmático y de la velocidad de instauración de la hiponatremia.

- **Asintomáticos:** ante hiponatremias leves y crónicas, en las cuales el organismo se adapta lentamente a esa bajada del sodio plasmático.
- **Síntomas leves:** aparecen ante hiponatremias con Na >120 mEq/L e instauración >48 horas, siendo estos síntomas la cefalea, irritabilidad, bradipsiquia, anorexia, náuseas, vómitos, somnolencia... La hiponatremia crónica se relaciona con un aumento de riesgo de caídas y fracturas óseas, osteoporosis y con la alteración del sistema inmunitario, explicando la mayor tasa de infecciones en pacientes hiponatrémicos.
- **Síntomas moderados/graves:** aparecen tras una hiponatremia grave (Na <120 mEq/L) y de instauración rápida (<48 horas). Los cambios osmóticos rápidos impiden que se produzcan los mecanismos de adaptación de volumen a nivel cerebral, por lo que el agua entra en las células produciendo edema cerebral, y como consecuencia aparecerá la sintomatología de lo que llamamos **encefalopatía hiponatrémica**. Estos síntomas son la debilidad muscular, estupor, coma, depresión respiratoria etc.
  - En los casos de instauración aguda (<24 horas), o en casos donde existe patología cerebral de base, la herniación cerebral es la complicación que más preocupa al clínico.

### 8.2.3. Diagnóstico<sup>25,31,34</sup>

Tenemos una serie de criterios necesarios para el diagnóstico del síndrome de secreción inadecuada de ADH:

- Hipoosmolaridad plasmática hiponatrémica:
  - Osmolaridad plasmática <275 mOsm/kg.
  - Hiponatremia: Na plasmático <135 mEq/L.
- Normovolemia: ausencia de signos de hipovolemia (ortostatismo, deshidratación cutánea, sequedad de mucosas, taquicardia etc.) y de hipervolemia (no edemas, no ascitis etc.).
- Alteraciones urinarias:
  - Osmolaridad urinaria no suprimida: >100 mOsm/kg, siendo inadecuada en relación con la hipoosmolaridad plasmática.
  - Sodio urinario inadecuadamente alto para la osmolaridad plasmática: Na urinario >40 mmol/L.
- Ausencia de otras posibles causas de hipoosmolaridad euvolémica:
  - Hipotiroidismo.
  - Hipocortisolismo.
  - Toma de diuréticos.

Los siguientes criterios no son diagnósticos, pero si son criterios de sospecha:

- Hipouricemia: la vasopresina al actuar en exceso sobre los receptores V1 renales favorecen el aclaramiento renal de ácido úrico.
- Balance de potasio y equilibrio ácido-base sin alteraciones.

En situaciones de estrés, dolor, hipovolemia, hipotensión u otros estímulos que fisiológicamente estimulen la secreción de ADH no podremos diagnosticar SIADH con seguridad.

#### **8.2.4. Tratamiento**

Los objetivos de tratamiento se basan principalmente en la recuperación de los valores normales de sodio plasmático teniendo estrategias desde perfusiones continuas de suero (hipertónico), pasando por la restricción de líquidos y hasta el uso de medidas farmacológicas. Para elegir el tratamiento adecuado deberemos evaluar los beneficios y las diferentes toxicidades y complicaciones de cada uno de los tratamientos, además de individualizar el tratamiento a cada paciente<sup>25</sup>.

##### **a) Medidas terapéuticas**

###### **8.2.4.a.1. Tratamiento de la enfermedad de base<sup>25</sup>**

Hemos comentado las numerosas enfermedades relacionadas con la producción de esta enfermedad, su tratamiento será imprescindible para conseguir los objetivos terapéuticos. Otra medida necesaria será la retirada del fármaco implicado en la aparición de la patología.

###### **8.2.4.a.2. Restricción de líquidos<sup>25,31,33</sup>**

Terapia de primera línea en pacientes con SIADH crónico. Se basa en la restricción de líquido a unos 500ml/día por debajo del volumen urinario diario. Debemos tener en cuenta una serie de factores:

- Se deben tener en cuenta todos los líquidos durante la restricción, es decir, no solo los líquidos ingeridos, sino que debemos tener en cuenta comidas como las frutas, sopas... y los medicamentos intravenosos.
- La elevación del sodio plasmático es lenta (1-2 mmol/l/día) por lo que se requieren varios días para la normalización de la osmolaridad plasmática.
- A pesar de la restricción de líquido, se debe mantener la ingesta de sodio para suplir las pérdidas renales debido a la natriuresis. También deberemos mantener la ingesta de proteínas.

Normalmente es mal tolerada por los pacientes por el aumento de la sensación de sed y la sequedad de mucosas, lo que lleva a incumplimientos de la acción terapéutica.

###### **8.2.4.a.3. Suero hipertónico (NaCl al 3%)<sup>25,31,33</sup>**

La administración de suero hipertónico se utiliza en casos de hiponatremias agudas y graves, necesitando un tratamiento inmediato, representando el método más fiable para elevar rápidamente la concentración sérica de sodio. La administración se realiza en el ambiente hospitalario en forma de perfusión continua. Según consideraciones del propio facultativo se requerirán deferencias especiales como el traslado a unidad de cuidados intensivos.

Una de las complicaciones más temidas a la hora de la rápida corrección de la natremia es la aparición del *síndrome de desmielinización osmótica (SDO) o mielinosis pontina*.

Debido a esto es necesaria la monitorización estrecha del sodio plasmático para poder identificar una corrección demasiado rápida.

Tenemos una velocidad diaria de aumento de natremia plasmática, la cual cambiará en función de tener o no riesgo de SDO:

- Paciente estándar: aumento de entre 10-12 mmol/l/día.
- Pacientes de alto riesgo de SDO: aumento de entre 6-8 mmol/l/día.

El aumento inicial de 4-6 mmol/l de concentración de sodio es suficiente para reducir el riesgo de herniación y de muerte aguda por hiponatremia. Este aumento inicial es recomendable realizarlo mediante la administración de bolos de 100ml NaCl al 3%, pudiendo repetirse su administración hasta dos veces en caso de ausencia de respuesta en 30 minutos.

Existen numerosos métodos para calcular la velocidad inicial de perfusión, uno de los más sencillos sería:

$$\text{Peso del paciente (Kg)} \times \text{velocidad de corrección deseada (mEq/l/h)}$$

El suero fisiológico puede empeorar la hiponatremia por lo que se encuentra contraindicado en casos de hiponatremia por SIADH.

#### **8.2.4.a.4. Diuréticos**

##### **8.2.4.a.4.1. Diuréticos de Asa<sup>25,35</sup>**

La furosemida elimina proporcionalmente más agua que sodio, ayudando a la corrección de la hiponatremia. Se toma simultáneamente con suplementos orales de sodio, como medida de compensación de las pérdidas renales.

##### **8.2.4.a.4.2. Urea oral<sup>25,31,35</sup>**

Actúa como acuarético al arrastrar agua libre a nivel renal (diuresis osmótica). Se considera un tratamiento de segunda elección, administrándose vía oral, siendo aconsejable la disolución de esta en zumo de naranja para camuflar el sabor amargo que presenta. Se ha demostrado una eficacia comparable a la de los vaptanes para el tratamiento de la hiponatremia en casos de SIADH crónico.

Además del mal sabor, otra desventaja que presenta es el desarrollo de azoemia en caso de administración de dosis altas, pero no suponen riesgo de afectación renal.

##### **8.2.4.a.4.3. Antagonistas del receptor de arginina vasopresina (Vaptanes)<sup>25,31,35,36</sup>**

Los vaptanes actúan como antagonistas de los receptores V2 de vasopresina a nivel del tubo colector, induciendo diuresis hipotónicas sin afectación electrolítica. Son tratamientos de segunda elección tras la restricción hídrica. Aunque existen numerosos vaptanes, en la Unión Europea solo está aprobado el **Tolvaptan**, cuya indicación se restringe a la hiponatremia eurolémica. Otros vaptanes como el Conivaptan (aprobado

en EE.UU.) también tiene indicación de uso en otros tipos de hiponatremia como la hipervolémica.

Debe iniciarse el tratamiento en el ambiente hospitalario, monitorizando la velocidad de incremento de sodio plasmático los primeros días cada 12-24 horas. Se ha demostrado que la elevación del sodio plasmático es más marcada en pacientes cuya concentración inicial de sodio era más baja.

La administración es vía oral dosis/día. Iniciando con una dosis de 15mg/día y ajustándola posteriormente hasta 60mg/día en función de la respuesta al fármaco.

Dentro de los efectos secundarios tenemos la sed, boca seca, poliuria, mareos, polaquiuria, náuseas, hipotensión ortostática... Presenta numerosas interacciones, interfiriendo con el metabolismo de otros fármacos a través de CYP 450, debiendo tener en cuenta el resto de medicación que toma el paciente antes de iniciar el tratamiento con los vaptanes. Otra limitación que presenta es su elevado coste.

#### **8.2.4.a.5. Tóxicos renales<sup>31,35</sup>**

Se trata de la demeclociclina (derivado de las tetraciclinas) y del litio. Ambos disminuyen la respuesta renal a ADH al provocar DI nefrogénica. No suelen utilizarse debido a sus efectos adversos como la nefrotoxicidad, hepatopatía, erupciones cutáneas fotosensibles etc.

### **b) Gestión de SIADH según la gravedad**

#### **8.2.4.b.1. Hiponatremia crónica**

En los pacientes con hiponatremias crónicas que presentan síntomas leves o inespecíficos, presentando generalmente  $\text{Na} > 120 \text{ mEq/l}$  y/o instauración en  $> 48$  horas, utilizamos como medidas terapéuticas:

- Restricción hídrica con ingesta de sal normal o aumentada.
- Diuréticos (furosemida) con suplementos orales de sodio.
- Urea.

#### **8.2.4.b.2. Hiponatremia aguda**

En los pacientes con sintomatología moderada/grave secundaria a hiponatremias agudas,  $< 120 \text{ mEq/l}$  y/o instauración  $< 48$  horas, utilizamos como medidas terapéuticas:

- Bolos iniciales de solución salina hipertónica (NaCl al 3%) + perfusión continua de solución salina hipertónica (NaCl al 3%).

## **9. CONCLUSIONES**

El hipotálamo, región cerebral que cierra ventralmente el tercer ventrículo, es el área encargada de la homeostasis corporal. La hipófisis se divide en una región anterior o adenohipófisis y en una región posterior o neurohipófisis. La conexión hipotálamo-adenohipofisaria es neurovascular, teniendo una primera porción nerviosa desde los núcleos hipotalámicos hasta la eminencia media, donde se continua con la porción vascular a través de el sistema porta-hipofisario. La conexión hipotálamo-neurohipófisis es puramente nerviosa, desde los núcleos supraópticos y paraventriculares. El hipotálamo se distribuye en diferentes núcleos neuronales encargados de la producción y liberación de los diferentes factores inhibidores y liberadores de hormonas hipofisarias que actuarán a nivel de la adenohipófisis. A su vez, el hipotálamo secreta oxitocina y hormona antidiurética en la neurohipófisis.

La oxitocina, producida a nivel del núcleo paraventricular, se libera principalmente durante el trabajo de parto, fomentando las contracciones, y durante la lactancia interviniendo en la eyección láctea. Además, se encuentra implicada en la creación de vínculos entre individuos, llamándose de forma coloquial "hormona del amor". Su papel en neuropatologías como el autismo también está siendo estudiado. La hormona antidiurética, producida a nivel del núcleo supraóptico, interviene en la regulación de la osmolaridad y del volumen plasmático gracias a su función de antidiuresis.

La diabetes insípida es la enfermedad resultante de la ausencia de ADH, cursando con poliuria hipoosmolar asociada a polidipsia, el grado de deshidratación dependerá del correcto funcionamiento del centro de la sed. La diabetes insípida puede ser central por ausencia de producción hormonal, nefrogénica por falta de acción a nivel renal, o gestacional debido al aumento del metabolismo hormonal. La neuroimagen nos permite detectar la presencia o ausencia de hormona antidiurética a nivel de la neurohipófisis. Para el diagnóstico nos basamos en la prueba de restricción hídrica sumada a la administración posterior de desmopresina. El tratamiento de la DI central se basa en la administración de desmopresina. En el caso de la DI nefrogénica el manejo irá encaminado a reducir la poliuria sintomática mediante dietas bajas en sal y diuréticos tiazídicos.

El síndrome de secreción inadecuada de ADH responde a la patología secundaria a el aumento de hormona antidiurética, generalmente secundario a otras patologías o fármacos, cursando con hiponatremia euvolémica, presentando desde síntomas leves como cefalea o náuseas, hasta síntomas graves de encefalopatía hiponatémica como coma o incluso la muerte. Para su diagnóstico nos basaremos en parámetros analíticos, debiendo descartar otras causas de hipoosmolaridad euvolémica como el hipotiroidismo, hipocortisolismo o la toma de diuréticos. El tratamiento se basa en el tratamiento de la enfermedad de base, restricción hídrica, diuréticos (como los vaptanes, siendo antagonistas del receptor de ADH a nivel renal), o incluso infusión de suero hipertónico en casos de hiponatremia grave.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Richard SS. Neuroanatomía clínica. 7º. 2009. 642–661 p.
2. García-Porrero JA, Hurlé JM. Neuroanatomía Humana. Madrid; 2015. 150–158 p.
3. Malcolm B. Carpenter AB. Neuroanatomía Fundamentos. 4º. Vol. 53. 2013. 286–309 p.
4. Tortora GJ ;Brya. D. Tortora - Principios de anatomía y fisiología. 11º. 2011. 629–632 p.
5. González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J, González-Jiménez E. Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados. Nutr Hosp. 2012;27(6):1850–9.
6. Hall JE, Guyton AC. Fisiología médica. Guyton y Hall. 12º. 2011. 895–906 p.
7. Ross MH, Pawlina W. Ross. Histología: Texto y Atlas. 7º. 2015. 803–814 p.
8. Raff H, Michael L. FISIOLÓGÍA MÉDICA, Un enfoque por aparatos y sistemas. 2013. 613–620 p.
9. Kahle W. Atlas de Anatomía para estudiantes y médicos (Tomo 3. Sistema nervioso y órganos de los sentidos) [Internet]. 5º. 1977. 182–193 p. Available from: papers2://publication/uuid/4D086C4E-67C2-4E54-9BAF-C0A63BE65F4F
10. Richard SS. Neuroanatomía clínica. 7º. 2009. 76–92 p.
11. Barrios L, Osorio C, Contreras S, Rodríguez R. Guías de laboratorio de histología práctica: aplicación de un modelo constructivista. 2016. 45–48 p.
12. Gartner LP, Hiatt J. Texto Atlas de Histología. 2º. 2002. 289–310 p.
13. Gartner LP, Hiatt JL. Histología Básica [Internet]. 2011. 188–192 p. Available from: file:///C:/Users/Patricio.DESKTOP-APBAJRL/Desktop/2B/ALEX/HISTOLOGIA/LIBROS/Histologi\_a\_Ba\_sica\_Leslie\_P.\_Gartner\_Ja.pdf
14. Repetto HA. Hormona antidiurética. Arch Argent Pediatr. 2014;12(2):153–9.
15. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology , Vasopressin. 2021;
16. Carrillo-Esper R, González-Salazar JA, Calvo-Carrillo B. Uso de la Vasopresina en el Estado de Choque. Gac Med Mex. 2004;140(1):71–6.
17. González Hernández A. Oxitocina : la hormona del amor y del dolor. Ciencia. 2020;71(2):38–43.
18. López-Ramírez CE, Arámbula-Almanza J, Camarena-Pulido EE. Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen. Ginecol Obstet Mex.

2014;82(7):472–82.

19. Hall JE, Guyton AC. Fisiología médica. Guyton y Hall. 12º. 2011. 1003–1017 p.
20. Martínez MF, Gómez OI. Nivel de Cumplimiento del protocolo MINSa, en el abordaje del embarazo prolongado en el Hospital Bertha Calderón Roque en el periodo Septiembre–Octubre 2014. 2015;
21. Olza Fernández I, Marín Gabriel MÁ, López Sánchez F, Malalana Martínez AM. Oxitocina y autismo: una hipótesis para investigar. ¿La alteración de la producción de oxitocina endógena en torno al parto puede estar involucrada en la etiología del autismo? *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011;4(1):38–41.
22. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(1):193–8.
23. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Manual de Medicina- Harrison. 18º. 2012. 1113–1116 p.
24. Makaryus AN, McFarlane SI. Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(1):65–71.
25. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. WILLIAMS Tratado de Endocrinología. 13th ed. 2017. 305–332 p.
26. García EG, Endocrinología U De, Hospital P, Sevilla R. Diabetes insípida. 2019;49–62.
27. Jenny HA. Diabetes insipidus. *Tidsskr den Nor Laegeforening.* 2017;(14):213–25.
28. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;34(5):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101398>
29. Silva Á, García R, García L, De Caso A, Alejandro A, Fernández M, et al. Papel de la RM en los pacientes con diabetes insípida. *SeRam Soc Española Radiol Médica.*
30. Scherthaner-Reiter MH, Stratakis CA, Luger A. Genetics of Diabetes Insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(2):305–34.
31. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;30(2):175–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2016.02.009>
32. Moritz ML. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(1):209–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.005>
33. Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for

diagnosis and management. J Endocrinol Invest. 2016;39(9):991–1001.

34. Jones DP. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia. Pediatr Rev. 2018;39(1):27–35.
35. Decaux G. SIADH et traitement par vaptans. Ann Endocrinol (Paris). 2012;73(2):130–4.
36. Gómez JM. Actualización en Neuroendocrinología. 2015. 251–264 p.

## **11. AGRADECIMIENTOS**

Agradecer a mi tutor Juan Carlos Villegas Sordo por el apoyo y la ayuda recibida en la realización de este trabajo. También agradecer a mi familia y especialmente a mi compañero y amigo Fernando Márquez Soto por su ayuda y apoyo durante todo este recorrido.