

NEUROHIPOFISIS. DIABETES INSIPIDA.

ANATOMÍA DE LA SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE HORMONA

La parte posterior de la hipófisis (a diferencia de la parte anterior) no es una glándula, sólo las terminales axonales de las neuronas magnocelulares hipotalámicas que llegan a la neurohipófisis. En la neurohipófisis no se sintetiza ninguna hormona, la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina son hormonas sintetizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y que tras su síntesis viajan a través de los axones nerviosos hasta la neurohipófisis, lugar donde son almacenadas hasta su posterior liberación al torrente circulatorio.

OXITOCINA

Sus funciones fisiológicas se limitan a la lactación y el parto.

Lactación Las hormonas hipotalámicas/hipofisarias cruciales para la lactación son la prolactina y la oxitocina. La oxitocina estimula la bajada de leche relacionada con el amamantamiento.

Parto Durante el embarazo, se libera oxitocina, pero la oxitocinasa disminuye la concentración plasmática de oxitocina.

El papel más específico de la oxitocina puede ser la liberación de la misma desencadenada por dilatación vaginal y cervical, conocida como el reflejo de Fergusson. Esto puede ser importante en la estimulación del músculo uterino para contraerse al máximo y cerrar vasos sanguíneos para disminuir la pérdida de sangre. El parto esté controlado por muchas vías diferentes de estimulación cruzada. La oxitocina permanece como el estimulante más fuerte de la contracción miometrial, lo que explica su valor como agente terapéutico en la inducción del parto.

HORMONA ANTIDIURETICA

El mantenimiento del volumen y la osmolalidad de los fluidos intra y extracelulares está dentro de un estrecho margen, regulado por una compleja integración de mecanismos hormonales y nerviosos. La ADH, (arginina-vasopresina (AVP)) posee un papel clave en el mantenimiento del equilibrio del agua corporal y solutos, por lo que defectos en su producción o acción se asociarán con una alteración en la osmolalidad plasmática y el equilibrio hidroelectrolítico.

Los reguladores fisiológicos de la presión osmótica, los osmorreceptores, que controlan tanto la sed como la regulación osmótica de la vasopresina están situados en el hipotálamo en posición justo anterior al tercer ventrículo. Los

aumentos de la osmolalidad estimulan el osmorreceptor para que envíe una señal positiva para estimular la sed y liberar vasopresina.

Para la regulación del volumen y presión, los receptores están situados en el tórax. Hay barorreceptores de PA alta en el seno carotídeo y el arco aórtico, y receptores de presión y volumen bajos en las aurículas y el sistema venoso pulmonar. Influencias barorreceptoras tanto excitadoras como inhibitoras actúan sobre las neuronas magnocelulares. La disminución del volumen plasmático y de la PA a través de barorreceptores también estimulan la secreción de ADH, por ejemplo en respuesta a una hemorragia.

Otros estímulos que aumentan la secreción de la ADH son las náuseas, el estrés, la hipoxia, la hipercapnia y la fiebre, mientras que el frío y el alcohol inhiben su secreción.

FISIOLOGIA DE LA FUNCIÓN HORMONAL

La vasopresina es la hormona que retiene agua en todos los mamíferos y, junto con la sed, es el regulador primario de la osmolalidad. La presión y el volumen están regulados principalmente por cambios del equilibrio de Na mediados por SRAA. La AVP es muy sensible a cambios de OSMp (1% de la osmolalidad). Sin embargo, la secreción de AVP es menos sensible a los barorreceptores, requiere disminución de 10 a 15% del volumen /presión antes de que haya incremento medible de la AVP p.

En la figura se ilustra la sensibilidad extrema en la relación de la pOsm, con la uOsm y el volumen de orina. El rango normal de Osm p abarca un rango de aproximadamente 10 mOsm/L (280-290). Cambios pequeños de la pOsm producen un cambio correspondiente y lineal de la AVP y uOsm (desde diluida al máximo hasta concentrada al máximo); se logra con un rango estrecho de AVP (aproximadamente 1 hasta 5 pg/ml).

En circunstancias poco comunes, la pOsm puede aumentar hasta cifras más altas que el rango normal, y hay un aumento correspondiente de la AVP, pero la uOsm alcanza una meseta a la concentración de la médula interna renal. Cuando la orina en el conducto colector es isoosmótica con la orina en la médula interna, se alcanza la concentración máxima de orina.

Mientras que la relación pOsm-AVP-uOsm es lineal, la relación de éstas con el volumen de orina no es lineal. El volumen de orina cambia relativamente poco hasta que la AVP y la concentración de orina casi están ausentes; entonces el volumen de orina aumenta de modo notorio desde algunos litros por día hasta 18 a 20 L/día.

NEFRONA: En los riñones, el líquido se conserva mediante reabsorción de sodio y líquido en los TCP y TCD, y después reabsorción de agua en el TC. El

sistema multiplicador de contracorriente en el asa de Henle genera una osmolalidad alta en la médula renal.

La AVP actúa sobre las células principales en el TC mediante R V2 que estimulan la expresión de canales de agua intracelulares, acuaporina-2, a través de la vía de AMPc. En la membrana celular, las acuaporinas actúan como canales de agua, de modo que el agua se mueve a favor del gradiente osmótico. *En respuesta a cambios en la vasopresina, la acuaporina-2 puede trasladarse con rapidez hacia dentro y hacia afuera de la membrana, lo que produce cambios rápidos de la reabsorción de agua y la concentración de la orina.*

La AVP en niveles fisiológicos posee una acción antidiurética; en cantidades suprafisiológicas ejerce una acción presora, en respuesta a una hipotensión severa, al estimular a los R V1 arteriales.

En casi todas las situaciones fisiológicas, los cambios de la osmolalidad y del volumen son aditivos o sinérgicos en la producción de la respuesta fisiológica apropiada. Por ejemplo, la mayor parte de los casos de deshidratación da por resultado mayor pérdida de agua que de soluto. Esto produce incremento de la pOsm y disminución del volumen → estimular la sed y la secreción de AVP, que promueve la retención de agua. De modo similar, la ingestión excesiva de líquido hipotónico produce un descenso de la pOsm y un aumento del volumen plasmático, ambos de los cuales disminuyen la AVP y dan por resultado excreción de orina diluida.

FISIOPATOLOGÍA

Cuando hay disminución de AVP o falta de la misma (DI), hay excreción anormal de un volumen grande de orina diluida; esto debe causar hiperosmolalidad y un aumento del Na sérico → la pOsm alta estimula la sed, y un paciente beberá un volumen grande de líquido → el pNa se mantiene dentro del rango normal. La presentación clínica de vasopresina disminuida se relaciona con poliuria y orina diluida, junto con polidipsia, pero con sodio sérico normal.

VASOPRESINA DEFICIENTE: DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida literalmente es la excreción de un gran volumen de orina (diabetes) que es hipotónica, diluida y sin sabor (insípida). Los pacientes se presentan con polaquiuria. Es necesario excluir otras causas de polaquiuria, como diuresis osmótica que ocurre en la DM o la enfermedad renal intrínseca.

Fisiopatología:

A. Polidipsia primaria

La polidipsia primaria con ingestión de grandes cantidades de agua produce decrementos modestos de la pOsm, secreción disminuida de vasopresina, y excreción de grandes cantidades de orina. Puesto que el volumen de líquido diluido llevado al conducto colector es de aproximadamente 18 L/ día, esta cantidad de orina diluida puede excretarse a diario mientras se mantiene la osmolalidad sérica en el rango normal. La polidipsia primaria puede ocurrir como una anomalía conductual en pacientes psiquiátricos en quienes la ingestión de agua y la micción excesivas pueden representar delirios enlazados con limpieza corporal.

B. Síntesis y secreción anormales de vasopresina

La pérdida considerable de la capacidad para secretar vasopresina puede ocurrir antes de que haya gran pérdida de la capacidad para concentrar la orina e incluso puede ocurrir antes de que haya un incremento notable del volumen de orina.

1. DI CENTRAL.

La DI central se debe a un déficit parcial o completo en la síntesis o secreción de ADH, por destrucción o pérdida de las neuronas magnocelulares de los núcleos hipotalámicos o lesiones de la hipófisis posterior (aunque en este caso la DI suele ser transitoria, ya que la ADH no se deja de sintetizar a nivel hipotalámico).

Para que la enfermedad sea clínicamente evidente, se requiere una destrucción de, al menos, el 80% de las neuronas magnocelulares. Es una enfermedad rara (prevalencia 4 casos por 100.000 habitantes). Las causas varían en frecuencia según la edad del paciente, siendo en los niños más frecuentes las genéticas y los defectos en el desarrollo craneofacial, y en los adultos las causas adquiridas.

Causas genéticas

La DI familiar representa menos del 10% de los casos de DI central y se origina por una mutación AD en el gen AVP-NP_{II} (vasopresina-neurofisina_{II}) en el cromosoma 20. Estas mutaciones causan plegado anormal de la proteína precursora → mediante mecanismos poco definidos, esto lleva a muerte celular de las neuronas productoras de AVP.

Dado que la enfermedad en estas neuronas aparece con el tiempo, los niños de más corta edad pueden tener producción normal de orina, y la DI no

se expresa sino hasta etapas avanzadas de la niñez. Asimismo, ocurre una forma dominante de diabetes insípida en asociación con diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera (DIDMOAD), también conocida como síndrome de Wolfram.

Causas adquiridas: Las causas adquiridas representan la mayoría de los casos de DI.

-Tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas.

El tumor sólido más común que produce diabetes insípida es el craneofaringioma. El meningioma supraselar o el pinealoma, que puede relacionarse con pubertad precoz, por lo general producen diabetes insípida. Mx hacia el área hipofisaria-hipotalámica, por ejemplo, desde cáncer mamario o pulmonar, es más probable que produzca DI que una deficiencia de hormonas de la parte anterior de la hipófisis, porque las mx se alojan en el tallo hipofisario. El linfoma o la infiltración del hipotálamo con leucemia son causas raras de diabetes insípida.

-Traumatismo o intervención quirúrgica.

El corte del tallo hipofisario posterior produce un patrón característico de diabetes insípida conocido como la respuesta trifásica. El choque axonal inicial inhibe la liberación de cualquier ADH, y hay un periodo de diabetes insípida que dura 5 a 10 días. A continuación, los axones cortados en la parte posterior de la hipófisis se hacen necróticos y hay liberación descontrolada de vasopresina. Si se administra exceso de líquido durante este tiempo, se produce el SIADH con hiponatremia. Esto dura 5 a 10 días hasta que toda la vasopresina residual escapa de las terminales axonales, cuando reaparece DI.

El suceso más común después de Qx en la hipófisis o el hipotálamo es diabetes insípida transitoria que dura algunos días sin secuelas subsiguientes.

Los pacientes con DI debida a intervención quirúrgica o traumatismo pueden recuperarse con el tiempo. Además, tras Qx o Tx pueden desarrollarse ramificaciones de axones en el hipotálamo, y estas ramas pueden generar nuevas conexiones de neuronas.

-Enfermedad granulomatosa.

Histiocitosis de células de Langerhans, granulomatosis de Wegener y la sarcoidosis.

-Infundibulohipofisitis linfocítica.

Ahora se reconoce que muchos casos de DI, que previamente se denominaban idiopáticos, probablemente se deben a infiltración linfocítica de la neurohipófisis con una base autoinmunitaria. Las radiografías pueden revelar agrandamiento del tallo hipofisario.

-Hipernatremia esencial—diabetes insípida hipotalámica adípsica.

Una rara variante de DI comprende falta de función de osmorreceptor, pero función de barorreceptor intacta. Los pacientes no sienten sed y, por ende, no beben agua → aumento de la pOsm porque el osmoR no responde estimulando la liberación de ADH o estimulando la sed.

Con todo, la síntesis de vasopresina y el almacenamiento de la misma son normales según se demuestra por respuesta a estímulos de barorreceptor. Es característico que estos pacientes no beban agua y queden suficientemente deshidratados como para que sus barorreceptores estimulen la liberación de AVP; entonces permanecen en una situación equilibrada con concentración sérica alta de sodio, orina relativamente concentrada, y falta de sed.

C. Metabolismo aumentado de la vasopresina en el embarazo.

Durante el embarazo, hay un verdadero reajuste del osmostato a una osmolalidad de aproximadamente 10 mOsm/kg H₂O menos que la relación pOsm-PAVP normal → la pOsm-PAVP tendría la misma relación lineal pero estaría desviada hacia abajo en el gráfico; el incremento de la PAVP empieza a una pOsm de 270. A la pOsm más baja ocurren tanto aumentos como disminuciones de la vasopresina plasmática, mientras que la uOsm y la respuesta del volumen U a la PAVP permanece igual. Debido al osmostato reajustado, un sodio sérico “normal” durante el embarazo puede representar deshidratación.

Durante el embarazo la placenta produce una enzima, cisteína aminopeptidasa, que se conoce como oxitocinasa que degrada también la AVP. El metabolismo de la ADH está aumentado durante el embarazo, de modo muy notorio desde las 20-40 semanas de gestación.

Hay dos tipos de DI que se relacionan con el embarazo.

- En el primero, la mujer tiene una limitación preexistente de la función de vasopresina, como DI hipotalámica parcial o DI nefrogénica leve. La capacidad para concentrar la orina puede ser limitada pero suficiente para mantener volumen de orina aceptable previo al embarazo. Con el aumento del metabolismo de la vasopresina durante la gestación, estas pacientes

pueden no tener suficiente capacidad de concentración para mantener un volumen de orina aceptable → DI manifiesta que se revierte hacia el estado asintomático cuando termina el embarazo.

- Una segunda forma de diabetes insípida ocurre cuando la concentración de cisteína aminopeptidasa (oxitocinasa) es extraordinariamente más alta que en el embarazo normal, y produce DI en una paciente con hipófisis y función renal normales.

D. Diabetes insípida nefrogénica

La DI nefrogénica se debe a una resistencia a la acción de la ADH circulante a nivel renal. Los niveles de ADH son normales o elevados, y de forma característica la ADH administrada de forma exógena es incapaz de aumentar la osmolalidad urinaria y reducir el volumen de orina.

1. Diabetes insípida nefrogénica congénita

Hay dos causas de diabetes insípida nefrogénica congénita:

- 1) una mutación recesiva ligada a X del receptor V2, que explica 90% de los casos.
- 2) una mutación autosómica recesiva de los canales de agua acuaporina 2.

El trastorno ligado a X, por supuesto, sólo ocurre en varones, mientras que la enfermedad debida a mutaciones del gen que codifica para acuaporina-2 sucede en varones y mujeres. Las portadoras de anomalía de receptor V2 ligada a X por lo general no tienen enfermedad clínica; tampoco la tienen los portadores heterocigotos de las mutaciones de acuaporina-2 recesivas.

Las manifestaciones clínicas suelen ocurrir durante la primera semana de vida, con vómito, estreñimiento, falta de crecimiento y desarrollo, fiebre y poliuria. Se encuentra hipernatremia con uOsm baja. Cuando se mide, la concentración de vasopresina está alta.

2. Diabetes insípida nefrogénica adquirida

Una forma de diabetes insípida nefrogénica se produce por enfermedad renal que deforma la estructura de los riñones, como en la nefropatía poliquística, los infartos, la anemia de células falciformes, y otras por el estilo. Puede relacionarse con deficiencia de potasio como con hipercalcemia (muestran vínculo con expresión disminuida de acuaporina-2). Entre los fármacos que producen nefrotoxicidad, los que producen con mayor frecuencia DIN son el litio y la demeclociclina.

CLINICA

Los pacientes con DI presentan poliuria, nicturia, aumento de la sed y polidipsia. En los casos asociados a alteración del nivel de conciencia o alteraciones en la percepción de la sed podrían asociarse a hipernatremia, deshidratación → irritabilidad, astenia, fiebre e incluso convulsiones y muerte.

En los adultos, los casos en los que la clínica presenta un comienzo brusco suelen ser DI de origen central, mientras que los casos de origen más gradual suelen corresponder a casos de DI nefrogénica.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE DIABETES INSÍPIDA

A. Pruebas de deshidratación

Se pesa al paciente al principio de la prueba y se miden la concentración sérica de sodio y la osmolalidad plasmática. Se establece ayuno absoluto, y se registran el volumen y la Osm de cada micción. Se pesa al paciente después de que se excreta cada litro de orina. Cuando dos mediciones consecutivas de la uOsm difieren por menos de 10%, y el paciente ha perdido 2% de su peso corporal, se vuelven a cuantificar la concentración sérica de sodio y la pOsm, y se extrae una muestra de sangre para cuantificación de la pAVP. A continuación se administran al paciente por vía parenteral 2 µg de desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina, y se registran la uOsm y la producción de orina durante otras 2 h. La duración de la prueba varía, pero en la mayoría de los pacientes se alcanzará una meseta en la osmolalidad urinaria hacia las 18 h. La prueba se suspende si el paciente pierde 3% del peso corporal.

Si el paciente está deshidratado y presenta hiperosmolaridad, y la orina está diluida cuando se observa por vez primera, no se necesita deshidratación adicional. Se extrae sangre para medir la vasopresina plasmática, y se cuantifica la respuesta a desmopresina.

La polidipsia primaria se distingue de la diabetes insípida por la concentración de la orina a una meseta, que suele ser de 500 a 700 mOsm/kg, y por la falta de respuesta adicional a la desmopresina administrada.

Los enfermos con diabetes insípida central tienen concentración plasmática indetectable o baja de vasopresina al final de la deshidratación, concentración mínima de la orina, y un incremento adicional de la osmolalidad urinaria a la desmopresina administrada de al menos 50%, pero a menudo de 200 a 400%.

Los pacientes con diabetes insípida nefrogénica tienen una concentración mínima, con concentración pAVP alta, a menudo de más de 5 pg/ml al final de

la prueba. Además, no hay incremento adicional de la uOsm después de la administración de desmopresina.

En ocasiones, los pacientes con diabetes insípida hipotalámica parcial concentran la orina ligeramente con deshidratación, pero no se alcanza su concentración urinaria máxima, y hay refuerzo adicional con la desmopresina administrada.

B. Estudios de imágenes en diabetes insípida

Incluso 10% de las neuronas de vasopresina puede ser suficiente para mantener la homeostasis sin síntomas. Debido a la amplia distancia anatómica entre los núcleos paraventricular y supraóptico, los tumores que producen DI son suficientemente grandes para destruir 90% de las neuronas de vasopresina o, con mayor frecuencia, están ubicados justo por arriba del diafragma de la silla donde se forma el tallo hipofisario.

En imágenes T1-ponderadas, la parte posterior de la hipófisis aparece como una mancha brillante en estudios de MRI. La mancha brillante se produce por la hormona almacenada en la parte posterior de la hipófisis. La mayoría de los pacientes con DI carece de una mancha brillante. Una MRI puede revelar engrosamiento del tallo y falta de la mancha brillante en la parte posterior de la hipófisis. Este es un dato característico de algunas enfermedades granulomatosas de la neurohipófisis, y de infundibulitis linfocítica.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA

El objetivo del tratamiento es replecionar el agua corporal y restaurar la homeostasis osmótica evitando las complicaciones. Los adultos con mecanismos de la sed intactos por lo general beben suficiente líquido para mantener la concentración sérica de sodio dentro del rango normal. Los lactantes y los adultos sin acceso a líquido, o los pacientes inconscientes, pueden no beber y presentarán deshidratación e hipernatremia graves.

Si la diabetes insípida hipotalámica se produce por una enfermedad específica, esa enfermedad debe tratarse. No obstante, rara vez, el tratamiento exitoso de la enfermedad subyacente produce remisión de la DI.

La DI hipotalámica se trata mejor mediante el análogo de la vasopresina desmopresina (desamino, d-8 arginina vasopresina, DDAVP). Tiene mayor vida media y menor actividad presora. Como tto crónico puede administrarse como tabletas (0.1 y 0.2 mg), vía intranasal (100 µg/ml) o vía sublingual (120 µg).

Hay considerable variabilidad individual en la duración de acción de la desmopresina, de modo que la dosificación se debe individualizar. Por lo general puede lograrse un programa satisfactorio con dos a tres tabletas al día o una a dos dosis por vía intranasal.

En tto agudo se puede administrar vasopresina parenteral (4 µg/12h) por vía IV, IM o SC, y es 5 a 20 veces más potente que la dosis intranasal. Su efecto dura 6-12 h.

La clorpropamida es un antidiabético oral que produce un aumento de AMPc y un aumento de sensibilidad a la ADH a nivel renal, reduciendo la diuresis entre un 30 - 70%. Podría tener utilidad en casos parciales de déficit de ADH. La dosis inicial es de 100 mg/día, y se va incrementando en función de la diuresis, hasta una dosis media de 250-300 mg/día. Entre los efectos adversos está la hipoglucemia y el efecto antabús.

La desmopresina es el único agente terapéutico que se recomienda para tratamiento de diabetes insípida durante el embarazo porque la cisteína aminopeptidasa no destruye la desmopresina, y esta última tiene actividad oxitócica mínima sobre el útero.

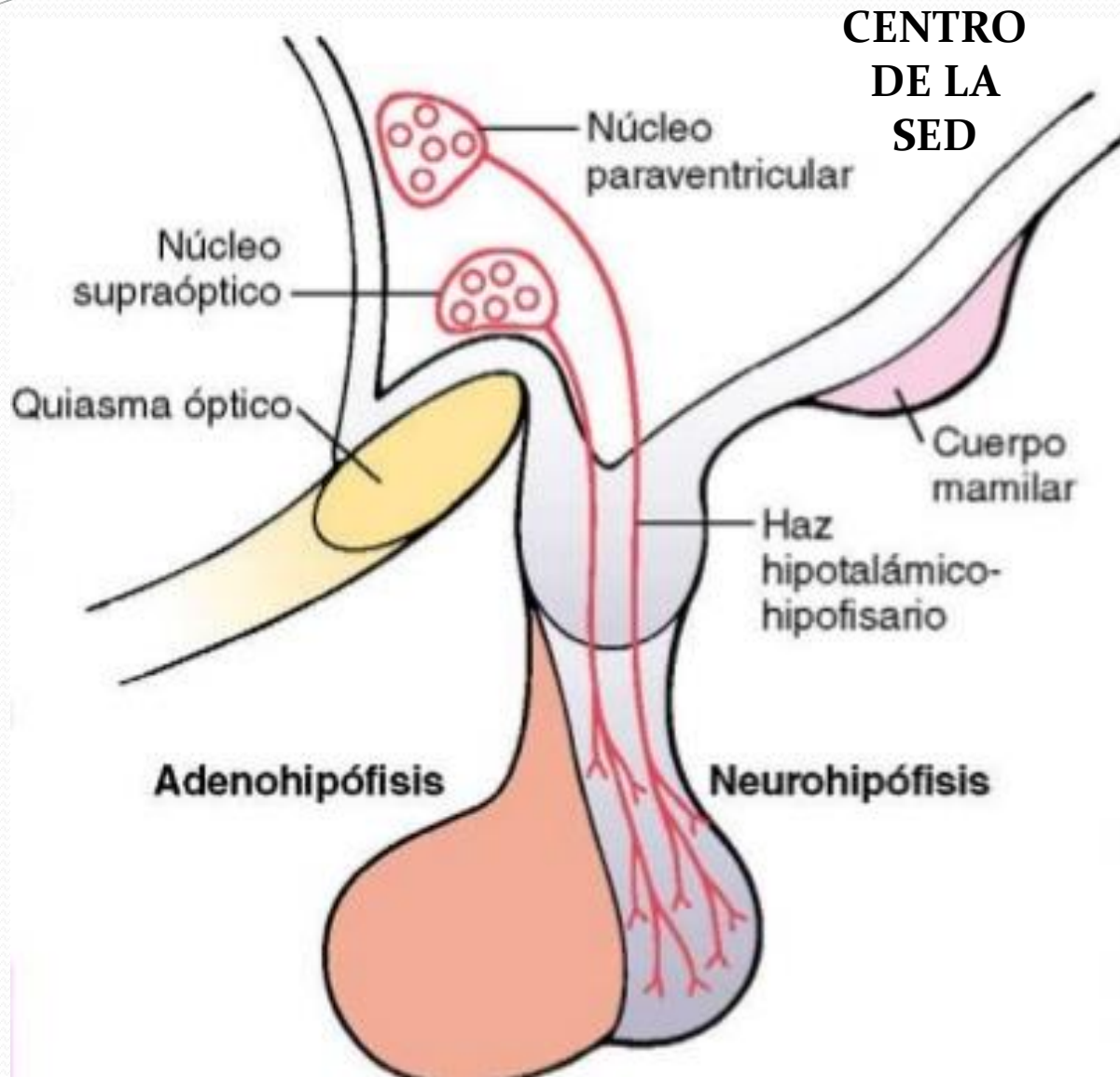
En la diabetes insípida nefrogénica, debe suspenderse cualquier fármaco lesivo, o corregir cualquier anormalidad de electrólito, que podría producir DIN adquirida. En la DIN congénita, la terapia se dirige a reducir el volumen urinario mediante restricción de sodio y un diurético tiazídico. Esto causa una natriuresis que produce algo de contracción del volumen de líquido extracelular, decremento del FG y decremento del volumen urinario. La amilorida se recomienda especialmente en estas circunstancias debido a su preservación del potasio.

La indometacina tiene una acción antidiurética que prolonga en especial la acción de la vasopresina y la desmopresina administrada; también disminuye el volumen de orina en la DIN, pero hay preocupación acerca de sangrado gastrointestinal.

HIPÓFISIS POSTERIOR. HORMONAS DE LA NEUROHIPÓFISIS. DIABETES INSÍPIDA.

Maria Picallo Perez
MIR₁ de Endocrinología y Nutrición.

ANATOMÍA DE LA NEUROHIPÓFISIS



Terminales axonales de las neuronas magnocelulares hipotalámicas.

Núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo se sintetizan ADH y oxitocina.



Transportadas a través de axones nerviosos a la neurohipófisis.

OXITOCINA

FUNCIONES FISIOLÓGICAS

- **Lactación**: la oxitocina estimula la bajada de leche para el amamantamiento.
- **Parto**: Durante el embarazo se libera oxitocina, pero la oxitocinasa disminuye su [].

Reflejo de Fergusson: dilatación vaginal y cervical → liberación de oxitocina → estimulación de la contracción del miometrio.

El parto está controlado por muchas vías diferentes, pero oxitocina es el estimulante más fuerte de la contracción miometrial → fármaco usado en la inducción del parto.

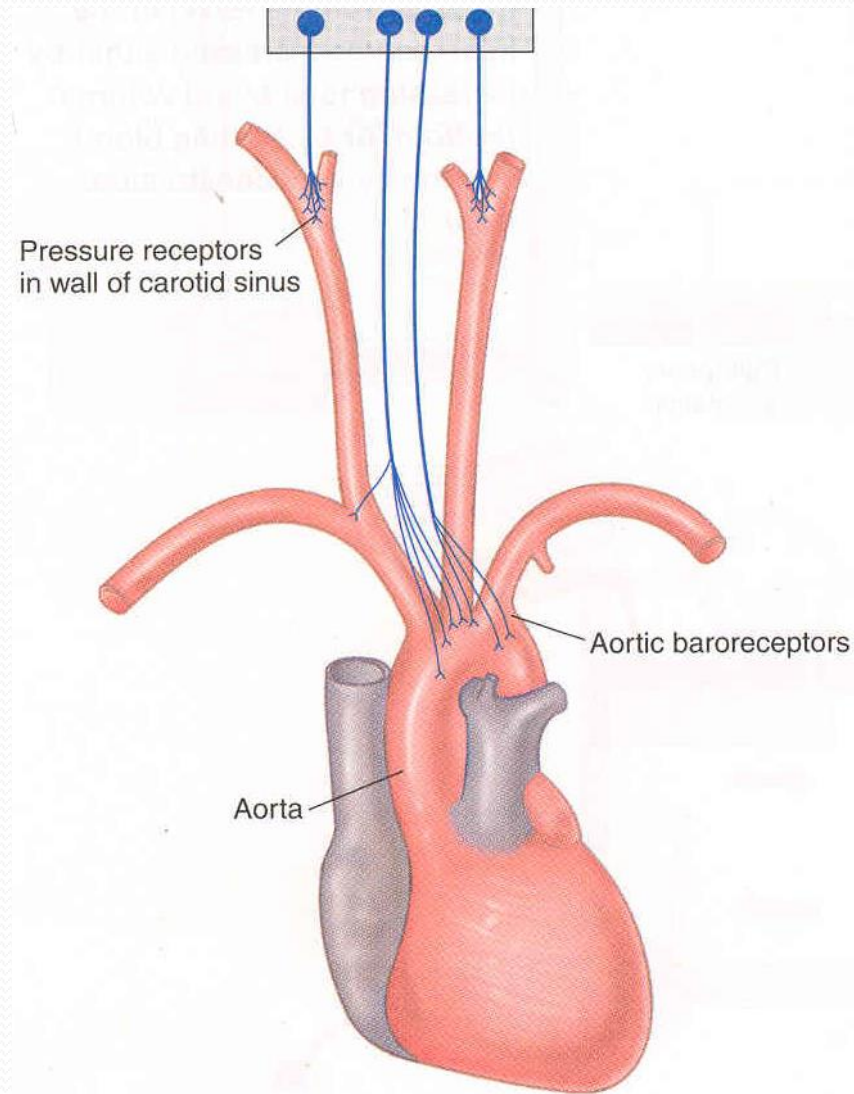
HORMONA ANTIDIURÉTICA.

Vasopresina

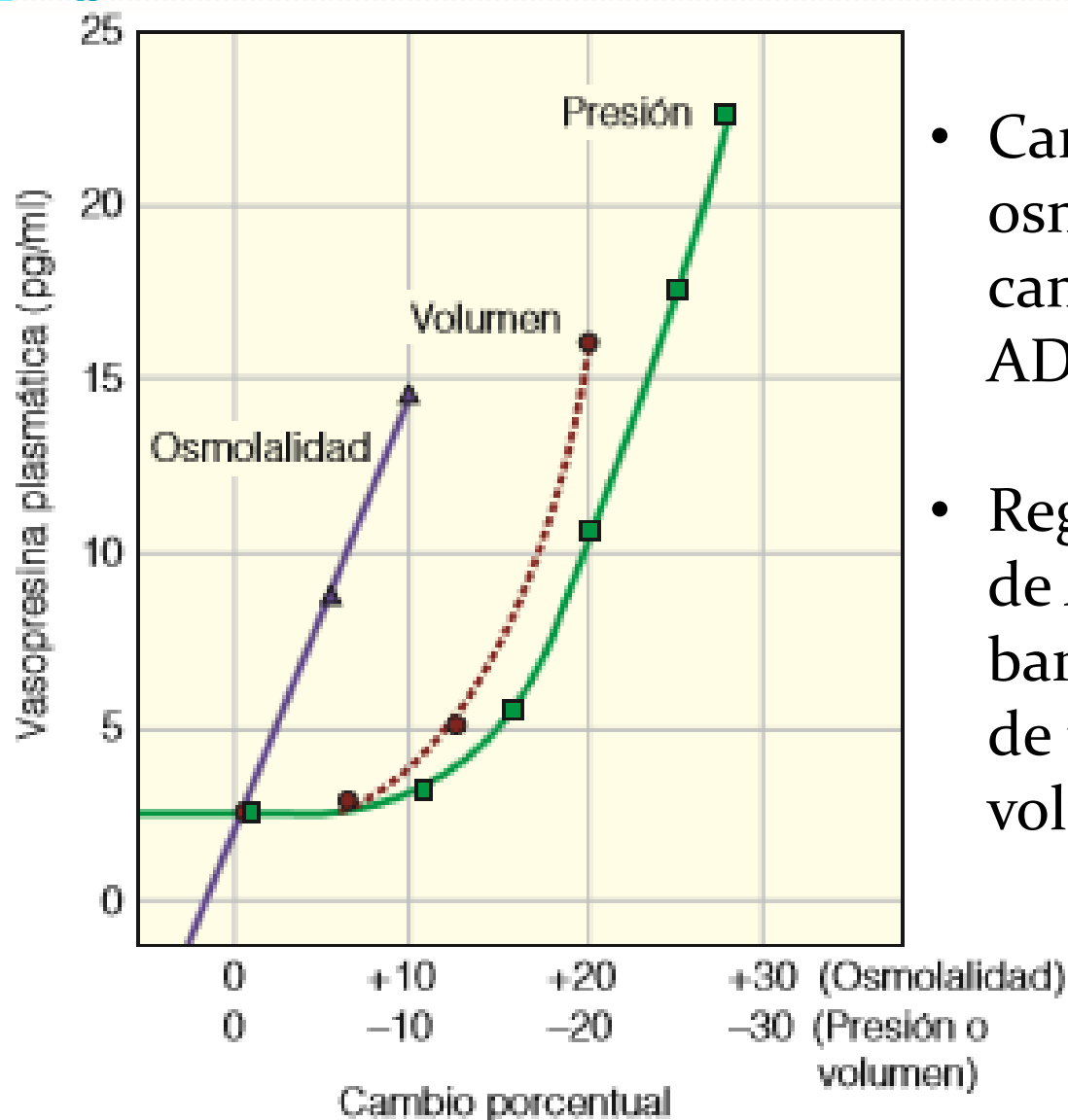
-ADH= AVP → mantenimiento del equilibrio del agua corporal y los solutos (regulador primario de la pOsm).

-La PA y el volumen están regulados por cambios del Na⁺ mediados por SRAA.

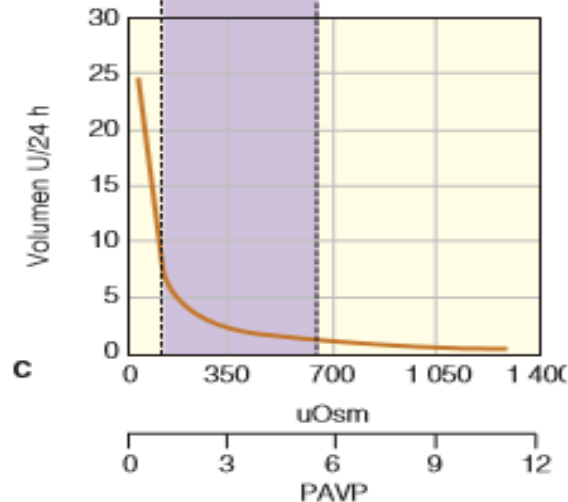
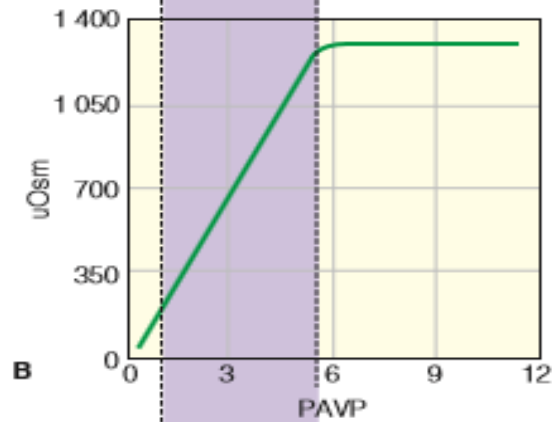
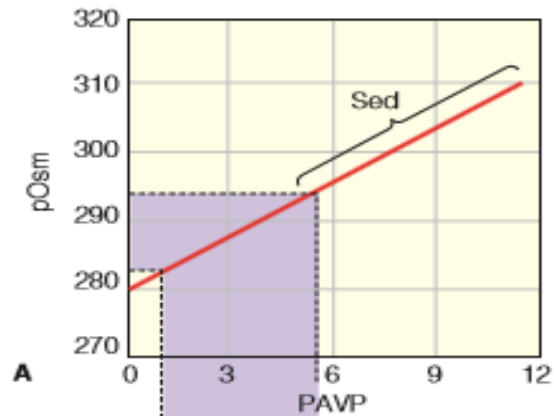
- **Osmorreceptores** (regulación de pOsm) situados en el hipotálamo.
- **Barorreceptores** (regulación de volumen/presión) situados en seno carotídeo, arco Ao, aurículas y vv. pulmonares.



FISIOLOGIA DE LA FUNCIÓN HORMONAL



- Cambios del 1% de la osmolalidad generan un cambio de secreción de ADH.
- Regulación de la secreción de ADH por barorreceptores requiere ↓ de 10 - 15% del volumen/presión.



- Cambios pequeños de la pOsm → cambio lineal de la pAVP → aumento lineal de la uOsm (orina diluida al máximo → orina concentrada al máximo).

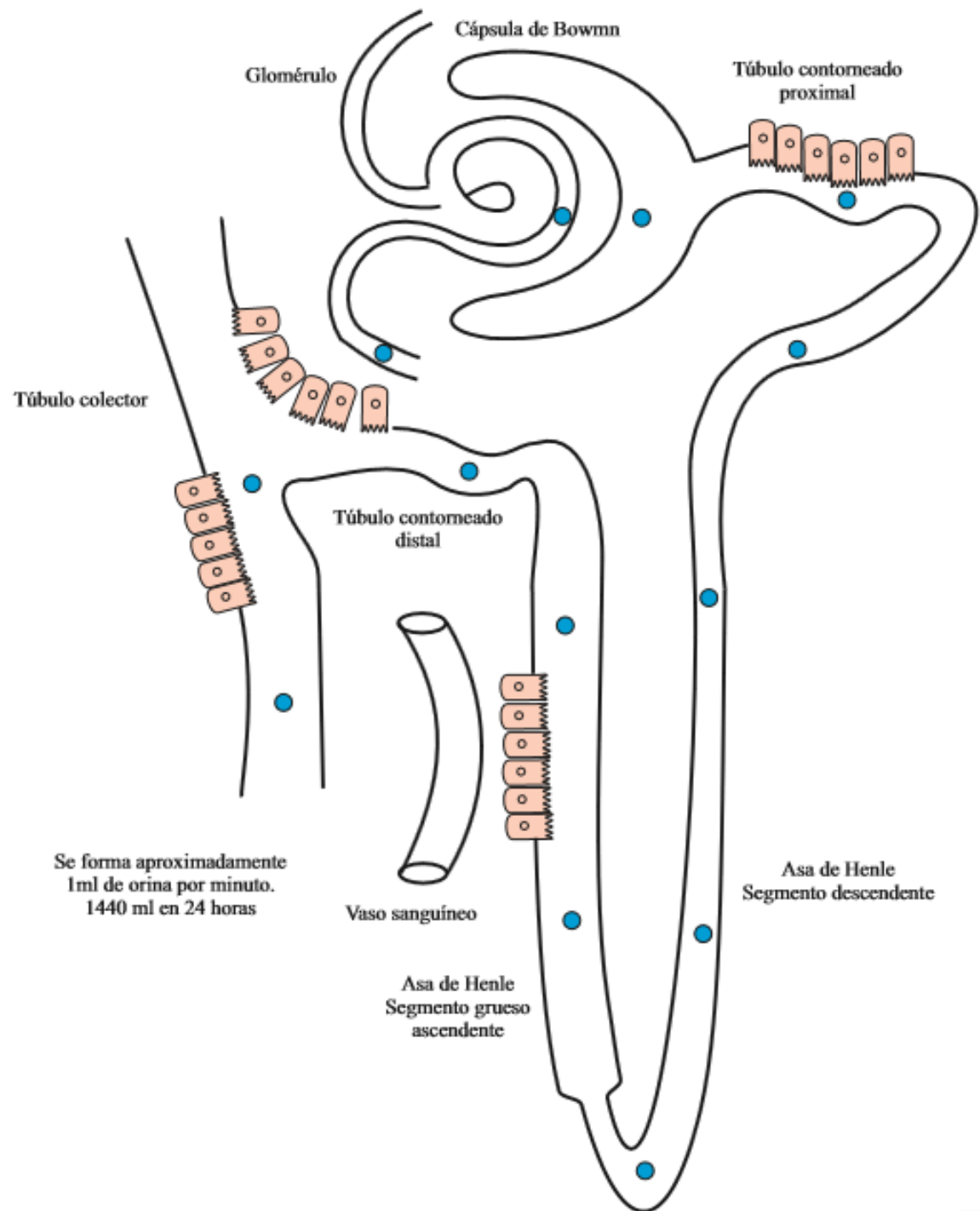


Comprende un rango estrecho de pAVP (1 - 5 pg/ml).

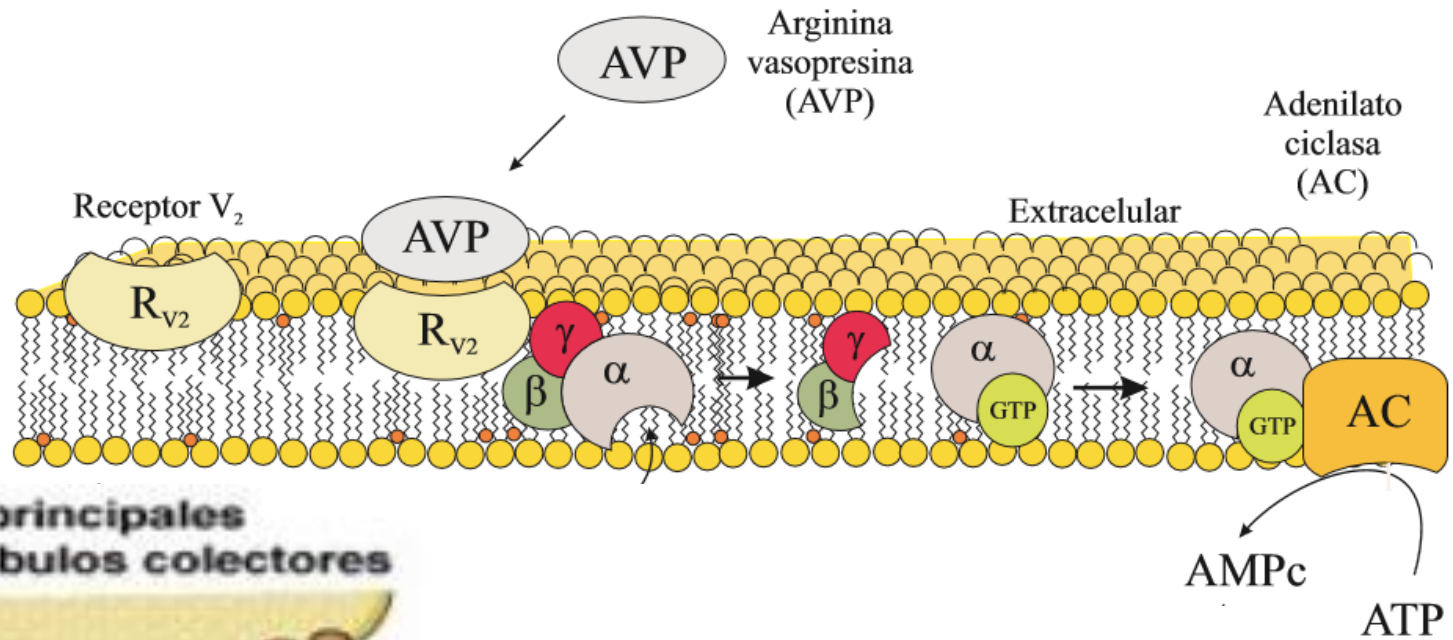
uOsm alcanza una meseta: orina en el CC es isoosmótica con la orina en la MI.

- Relación de la pOsm- PAVP- uOsm es lineal. La relación de éstas con el uVol no es lineal (relación logarítmica) → el volumen de orina total cambia relativamente poco hasta que la PAVP está casi ausente.

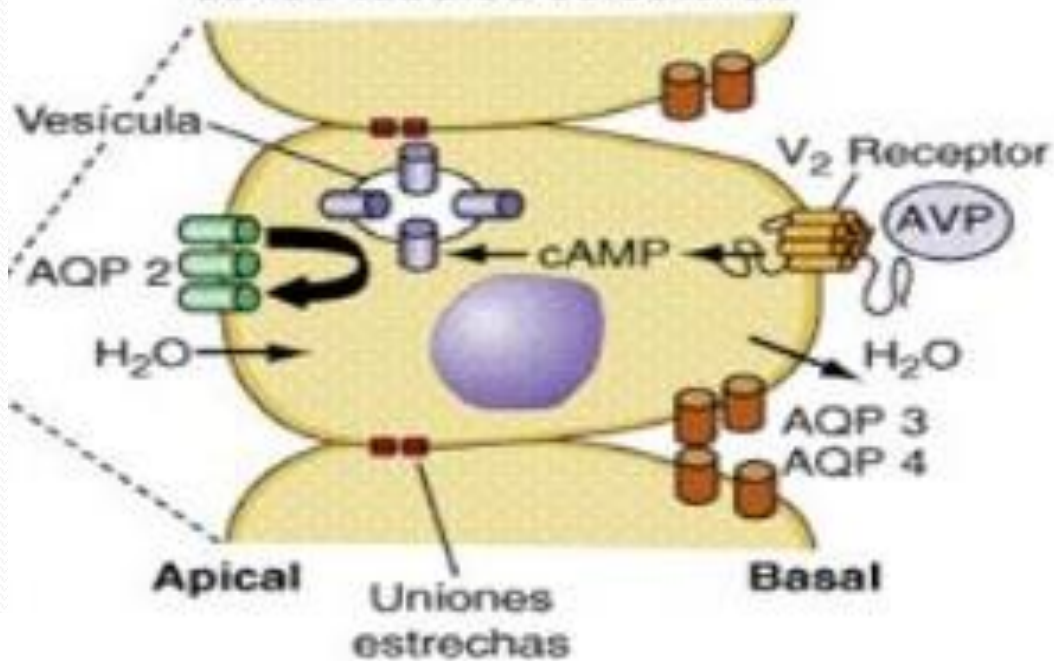
NEFRONA



FISIOLOGIA DE LA FUNCIÓN HORMONAL



Células principales de los túbulos colectores



DIABETES INSIPIDA

Excreción de un gran volumen de orina (diabetes) hipotónica, diluida y sin sabor (insípida).
Presentan **polaquiuria**.



Causaría hiperosmolalidad e hipernatremia.

↑↑ pOms estimula la sed → mantendrá [Na⁺] Ø.

Presentación:

- Poliuria y orina diluida
- Polidipsia
- Na⁺ plasmático normal.

FISIOPATOLOGIA

1. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

- Déficit parcial o completo en la síntesis o secreción de AVP por destrucción de neuronas magnocelulares del hipotálamo o lesión de la neurohipófisis (transitoria).
- Destrucción > 80% de neuronas magnocelulares.
- Prevalencia 4 casos/100.000 habitantes.
- Causas genéticas (< 10% de los casos de DIC).
 - Mutación AD en el gen AVP-NPII cromosoma 20 → plegado anormal de la proteína precursora → muerte neuronal.
 - Síndrome de Wolfram (DIDMOAD): DI + DM + atrofia óptica + sordera.

• Causas adquiridas:

- Tumores: Craneofaringioma, Mx en tallo hipofisiario, etc.
- Traumatismo o Qx: sección del tallo hipofisiario:

→ DI transitoria (<10 días)

→ DI permanente.

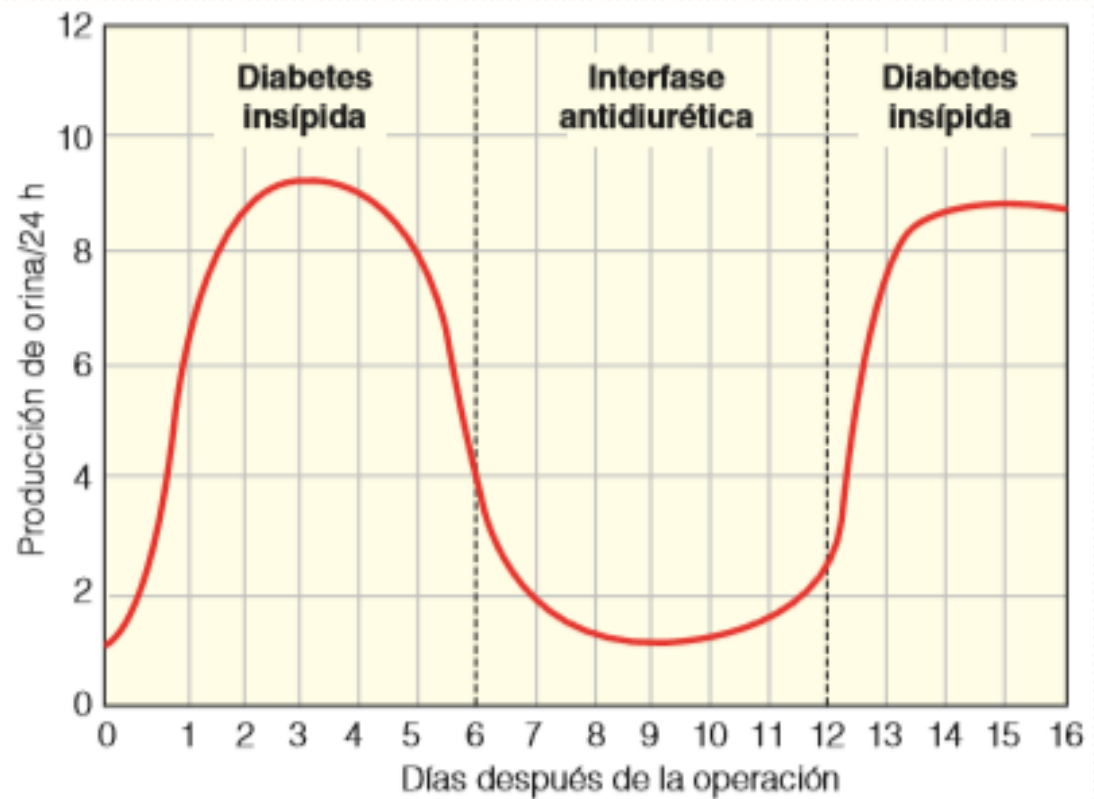
→ Respuesta trifásica:

1. DI debido al choque de vasopresina.

2. Interfase con SIA de vasopresina por los

3. Reaparición de DI por vasopresina de la neuroniponisis.

→ Respuesta bifásica.



FISIOPATOLOGIA

Causas adquiridas de DIC:

- Enfermedad granulomatosa.
- Infundibulohipofisitis linfocítica (idiopática).
Agrandamiento del tallo hipofisario.
- DIC adípica (Hipernatremia esencial):
 - Fallo de osmorreceptor . Función de barorreceptor y síntesis de AVP Ø.
 - No sienten sed y no beben agua → $\uparrow$ pOsm ,
deshidratación → barorreceptores estimulan la liberación de ADH.
 - Situación final equilibrada: $[Na^+]_p$ alta, orina relativamente concentrada y falta de sed.

2. DI NEFROGÉNICA

Resistencia a la ADH a nivel renal.

Niveles de pAVP son $\emptyset$ o $\uparrow$.

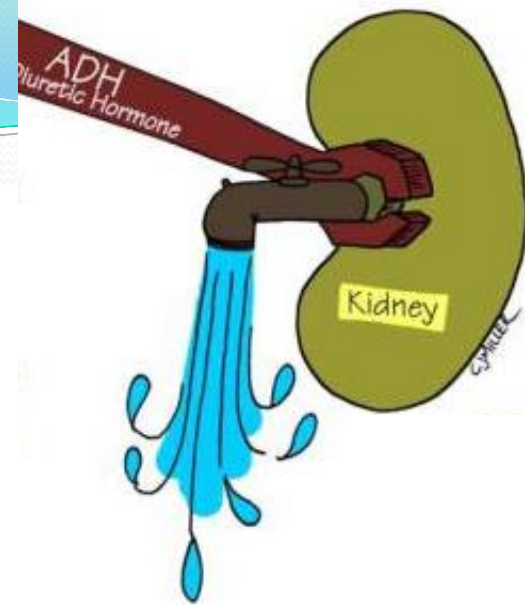
1. DIN congénita

- Mutación recesiva ligada a X del R V2 (90%).
- Mutación AR del gen de acuaporina-2.

Se manifiesta durante la 1ª semana de vida $\rightarrow$ vómito, falta de crecimiento, fiebre y poliuria. Hipernatremia + uOsm $\downarrow$ + [pAVP] $\uparrow$.

2. DIN adquirida:

- Enfermedad renal: nefropatía poliquística, infartos renales, anemia de células falciformes, etc.
- Trastornos electrolíticos: hipokalemia, hipercalcemia.
- Fármacos nefrotóxicos: litio y demeclociclina.



FISIOPATOLOGIA. Diagnóstico Diferencial

POLIDIPSIA PRIMARIA

- Ingestión de grandes cantidades de agua.
- pOsm y natremia en el límite normal-bajo.
- Secreción disminuida de ADH.
- Excreción de grandes cantidades de orina diluida (18 L/ día).

DI DEL EMBARAZO.

Durante el embarazo:

- Metabolismo $\uparrow$ de AVP por cisteína aminopeptidasa (oxitocinasa).
- Reajuste del osmostato: comienza a $\uparrow$ la PAVP con pOsm de 270. Una p[Na⁺] “normal” puede representar deshidratación.

Patogenia:

1. Limitación preexistente (DIC parcial / DIN leve) $\rightarrow$ durante el embarazo la [AVP] es insuficiente para concentrar la orina $\rightarrow$ DI manifiesta. Reversible.
2. Concentración de cisteína aminopeptidasa $\uparrow\uparrow\uparrow$.

CLÍNICA

- Poliuria, nicturia, aumento de la sed y polidipsia.
- Si alteración del nivel de consciencia o alteración de la sed
→hipernatremia y deshidratación →sintomatología neurológica con fiebre, irritabilidad... convulsiones y muerte.

DIAGNÓSTICO

1. CONFIRMACIÓN DE DI

- Poliuria $> 3\text{L/día}$ ($> 40\text{ ml/Kg/24h}$ en adultos o $> 100\text{ ml/kg/24h}$ en niños).
- Orina hipotónica ($\text{uOsm} < 300\text{ mOsm/Kg}$)
- Aumento de la sed y polidipsia
- pOsm y $\text{natremia} \uparrow\uparrow$.

2. ESTABECER EL ORIGEN

Pruebas funcionales: Test de deshidratación o prueba de la sed.

TEST DE DESHIDRATACIÓN

1. Medir peso corporal, $p[Na^+]$, $pOsm$.
2. Se establece ayuno absoluto.
3. Cada hora se pesa al paciente y se determina $uOsm$ y $p[Na^+]$. Cada 2h se determina $pOsm$.
 - $uOsm > 600 \text{ mOsm/kg}$, no pérdida de peso $> 1\text{Kg}$ o la $pOsm < 294 \text{ mOsm/Kg} \rightarrow$ descarta DI.
 - $uOsm < 300$ y $pOsm > 295 \rightarrow$ confirma DI.
4. Cuando la $uOsm$ varíe $< 10\%$ en dos mediciones consecutivas, $pOsm > 290 \text{ mOsm/Kg}$, $p[Na^+] > 145$ o se pierda $> 5\%$ del peso corporal
 - $\rightarrow$ cuantificar $pAVP$
 - $\rightarrow$ administrar desmopresina parenteral ($2 \mu\text{g SC}$).
5. Se registra $uOsm$ y volumen urinario 2 h más

RESULTADOS DEL TEST DE DESHIDRATACIÓN

	Osmol u	Osmol p	Test deshidratación	↑ Osmol u tras ADH
Normal	> 750	288-291	Osmol u > Osmol p(>2)	< 9%
Polidipsia 1. ^a	> 750	288-291	Osmol u > Osmol p	< 9%
DIC parcial	300-750	295-305	Osmol u variable	15-50%
DIC completa	< 300	310-320	Osmol u < Osmol p	> 50%
DIN	< 300	310-320	Osmol u < Osmol p	No respuesta o < 5%

DIAGNÓSTICO

3. DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO:

RM del área hipotálamo-hipofisiaria para excluir tumores o lesiones del área selar.

T1 la neurohipófisis se observa como una mancha brillante → la mayoría de pacientes con DI carece de mancha brillante.

Engrosamiento del tallo → enf granulomatosas e infundibulitis linfocítica.

TRATAMIENTO

Objetivo:

- Replecionar el agua corporal
- Mantenimiento de la homeostasis osmótica

En pacientes inconscientes, lactantes o adultos sin acceso a líquido → deshidratación e hiperNa → fluidoterapia IV .

Cálculo del déficit de agua: $0,6 \times \text{peso corporal} \times [\text{pNa}^+ / 140] - 1$.

1. DI CENTRAL

Desmopresina (DDAVP) . Tiene efecto antidiurético pero no vasopresor.

Flas	Comprimidos	Spray intranasal	Gotas nasales	Intravenosa/ subcutáneo
60 µg	0,1 mg		5 µg	
120 µg	0,2 mg	10 µg (1 pulverización)	10 µg	1 µg
240 µg	0,4 mg	20 µg (2 pulverizaciones)	20 µg	2 µg

Hay variabilidad individual en la duración de acción de la DDAVP, se debe individualizar la dosificación.

TRATAMIENTO

DDAVP en DI del embarazo → no es destruida por la cisteína aminopeptidasa.

2. DI NEFROGÉNICA

- DIN adquirida → suspender fármacos nefrotóxicos, corregir alteraciones hidroelectrolíticas, etc.
- DIN congénita → restricción de sodio en la dieta y tiazidas (natriuresis → contracción del EEC → ↓ volumen urinario) o indometacina (cierto efecto antidiurético).

BIBLIOGRAFIA

- GREENSPAM. Hipófisis posterior (Neurohipófisis).
- Enfermedades de la Neurohipofisis. *E. Fernandez, I. Bernabeu y F.F Casanueva. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.*
- Guía Clínica de manejo de diabetes insípida y del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en el posoperatorio de la cirugía hipofisiaria. *Cristina Lamas, Carlos del Pozo y Carles Villabona, en representación del grupo de Neuroendocrinología de la SEEN.*