

## Nota Acerca de la Patogénesis de la Diabetes Insípida

Por el Dr. Eliseo Ramírez <sup>1</sup>

Era natural que los primeros observadores atribuyeran la diabetes insípida a una alteración renal, desde el momento que la poliuria era primitiva, y, por lo tanto, la polidipsia era la consecuencia y no la causa de la diuresis exagerada. Más tarde, y en vista de los resultados negativos en el examen de los riñones, Meyer-Bisch y Meyer emitieron la hipótesis de que en la producción del síndrome existía una perturbación en la fijación del agua por los tejidos, probablemente por alteración en el equilibrio de la relación  $\frac{Ca}{K}$ , hipótesis que fué comprobada por Epstein en las nefrosis y que posteriormente ha sido generalizada para explicar todos los casos de nefritis hidropígenas, por las experiencias de Fischler, Kempmann, Schade y Clausen, Baker, Steiglitz, etc. Sin embargo, en lo que respecta a la diabetes insípida, Depisch y Hoegler demostraron que ni el poder de imbibición proteica, ni el equilibrio iónico intervienen en la producción del síndrome.

Cuando Velden, Modrakowski, Halter y Falta, Veil, Leschke y otros señalaron que la ministración de pituitrina disminuye y aun hace desaparecer la poliuria en la diabetes insípida, se dirigieron los investigadores hacia la hipófisis, descubriéndose lesiones evidentes en la hipófisis y sus cercanías, en enfermos de esta dolencia.

Si la hipófisis posterior segrega un producto antidiurético y las lesiones de la base del encéfalo son constantes en la enfermedad provocada, parecería correcta la inferencia de que la insuficiencia hipofisaria y especialmente su destrucción o ablación, debería desencadenar la diabetes insípida. Desgraciadamente no sucede así: la extirpación estricta de la hipófisis no desencadena la poliuria insípida y cuando aparece, se debe, como lo evidenciaron Camus y Roussy y comprobaron Baily, Bremer, Curtis, Leschke y Schmeider, von Grafe y otros muchos, a la lesión del hipotálamo, condición necesaria y suficiente para la aparición del síndrome aun cuando sea en forma transitoria. P. E. Smith comprobó que animales a los que se les practica la hipofisectomía subdiafragmática, no presentan poliuria. Richter concluye de sus experiencias, que la poliuria insípida es una manifestación es-

1 Leído en la sesión del 13 de noviembre de 1935.

trictamente hipotalámica. La coexistencia de la poliuria con obesidad, hipotermia y perturbaciones en el metabolismo, depende de la extensión de las lesiones hipotalámicas. De ahí nació la doctrina rigorista, defendida por Leschke, de que en la producción de la diabetes insípida no toma ninguna participación la hipófisis. Esta interpretación, anatómicamente simplista, fué conmovida cuando Werner y otros, repitiendo las experiencias de Camus y Roussy, evidenciaron que en animales hipofisectomizados no se presenta poliuria a pesar de lesionar por puntura el hipotálamo, y, cuando aparece, es completamente fugaz.

La idea de descartar a la neurohipófisis de toda influencia en la producción de la diabetes insípida, no concuerda con el hecho de la disminución de la diuresis por la inyección de pituitrina en los efectos del síndrome poliúrico, ni con las observaciones de Cushing de la frecuente oliguria en los perros hipofisoprivos.

Parece indudable que la sección del tallo pituitario no se acompaña de diabetes insípida; en cambio, Maddock ha obtenido poliurias persistentes por la colocación de "elamps" en el tuber; poliurias mucho más prolongadas que las producidas por puntura hipotalámica, que en general son temporales.

Todas estas consideraciones, y otras que alargarían enormemente esta nota, se oponen a la opinión de Trendelenburg, quien supone que la pars tuberalis residual ejerce una acción vicariante con relación al lóbulo posterior de la hipófisis, cuya extirpación no origina poliuria o, en casos raros, es marcadamente fugaz.

Parece desprenderse de las experiencias efectuadas, que para la producción integral del síndrome es indispensable la alteración congénita o la lesión adquirida del hipotálamo; pero con la condición de la existencia funcional de la neurohipófisis.

Las investigaciones que se han efectuado señalan tres clases de relaciones visibles hipofisohipotalámicas: 1º, circulatorias; 2º, nerviosas; 3º, hormonales. Popa, Fielding y Basir han descrito recientemente (1930-1932) que la hipófisis y el hipotálamo están ligados por un sistema de circulación porta; lo cual indica con evidencia, que productos de metabolismo hipofisiario irrigan el hipotálamo antes de pasar a la circulación de vuelta. Histológicamente se ha señalado la existencia de fibras de asociación entre la hipófisis y los centros diencefálicos:

Kary mostró que la destrucción de la neurohipófisis se continúa con degeneración de los núcleos grises del tuber cinereum y del ganglio supraóptico; Pines, poco tiempo después, descubrió fibras que unen la pars nerviosa con los núcleos laterales de la base del diencefalo, y fibras amielínicas que bajando del infundíbulo penetran en la post-hipófisis y en el lóbulo medio, uniendo los núcleos paraóptico, supraóptico y óptico de Meynert; Stengel siguió las fibras neurohipofisarias hasta el piso del cuarto ventrículo. Estas observaciones han sido corroboradas y ampliadas por otros investigadores, entre los que deben citarse Greving y nuestro consocio Vergara Espino. Las relaciones de increción fueron señaladas por Herring. Para este autor, la secreción interna de la neurohipófisis va englobada en los cuerpos hialinos, que, producidos en la porción intermedia (la más rica en pituitrina), pasan al lóbulo posterior y de ahí, por entre las células ependimarias, a la cavidad del infundíbulo, ejerciendo su acción tanto sobre los núcleos del tuber cinereum como sobre los del hipotálamo.

Cushing y sus colaboradores han demostrado, por una serie de experiencias, que los extractos de la neurohipófisis desencadenan una actividad mucho más enérgica cuando se inyectan en la cavidad de los ventrículos cerebrales, que cuando se ministran por cualquiera otra vía, incluyendo la endovenosa. La acción no se debe a sensibilidad especial del tejido de la pared ventricular ante las drogas neuromiméticas, puesto que la histamina y la acetilcolina, de acción neuromimética brutal, tienen efecto poco apreciable cuando se inyectan en el ventrículo cerebral del mono. 0.002 gms. de dielorhidrato de histamina, que endovenosamente originan francas manifestaciones tóxicas, inyectadas al hombre en el ventrículo cerebral no producen manifestaciones ostensibles.

Podría admitirse que la pituitrina obra sobre los centros diencefálicos y que éstos, por vía nerviosa, regularizan el metabolismo del agua presidiendo la eliminación acuosa renal. Un hecho se opone formalmente a esta interpretación: Houssay y Rubio, Camus y Cornay y otros han evidenciado que la extirpación de la hipófisis no produce la diabetes insípida, y lo que es más importante: la enervación completa de los riñones no evita la producción de la poliuria insípida por picadura de los centros hipotalámicos.

Otra interpretación sería la siguiente: los centros hipotalámicos ejercen un control por la vía del tuber, sobre la secreción de pituitri-

na; pero no concuerda con la experiencia de que ni la ligadura ni la sección del tallo originan hiperdiuresis.

Si la acción sobre el riñón no se ejerce por vía nerviosa de origen hipotalámico, se ejercería directamente sobre el riñón impermeabilizándose por la pituitrina, como opinan Oeme, Modrakowski y Hatler, Bauer y Aschner, etc., o bien, como suponen Vieil, Molitor y Pick, disminuyendo el poder de inhibición de las proteínas celulares. Una experiencia contradictoria dió origen a una aclaración sobre el mecanismo de acción de la pituitrina. Magnus y Schaefer observaron que la inyección de extractos neurohipofisarios en animales anestesiados originaba diuresis en vez de oliguria y supusieron la existencia de dos fracciones, una diurética y otra inhibidora de la excreción renal. Kamm demostró que en la pituitrina existen dos fracciones, la pitressina, enérgicamente hipertensora, y la pitocina que produce el aumento de tono y la contracción de la fibra muscular lisa. Haciendo Hafer-ton y Lendle estudios comparativos entre la pitressina y la ergotina, demostraron que la narcosis suprime la acción hipertensora de la pitressina por un mecanismo semejante al de la acción de inversión adrenalínica por la ministración previa de ergotoxina, inversión que es suprimida por la narcosis. Hanschild y Lendle, muy recientemente (1935), comprobaron que el mecanismo de inhibición y de inversión es de origen periférico.

Valdés Villarreal demostró la importancia que tienen para la excreción renal los músculos de la papila. El líquido producido en los glomérulos de Malpighio es modificado y concentrado durante su recorrido por los tubos contorneados, los segmentos intermediarios y las asas de Henle. En el complejo mecanismo de la producción de orina intervienen la presión arterial, la presión en el sistema porta renal, el equilibrio de Donnan y el poder secretor del epitelio del riñón; pero en la concentración y eliminación influye, de un modo predominante, la presión intracanalicular gobernada por los músculos de las papilas renales que funcionan como válvulas de presión y escape. La parálisis de la papila renal permite la eliminación de orina glomerular concomitante a una poliuria marcadísima. Valdés Villarreal demostró por el método gráfico, que la adrenalina produce el relajamiento de los músculos de la papila y el aumento concomitante de la orina; en cambio, la pituitrina origina la contracción del esfínter papilar y, por ende, la anuria. Rivero y yo hemos podido comprobar que esta acción

se debe a la pitocina. Como la otra fracción de la pituitrina, la pitresina, es hipertónica, es congruente suponer que su increción aumenta la orina glomerular.

La diuresis normal podría mantenerse por un equilibrio entre las proporciones de adrenalina que paraliza el músculo de la papila, la pitocina que tapa el riñón y la pitressina de enérgica acción hipertensora. Que se necesita un equilibrio entre las proporciones de pitresina y pitocina parece demostrarlo el que Gerchmann no haya obtenido modificaciones en el contenido de Ca y P sanguíneos por inyección de pituitrina y, en cambio, sí se observen cuando se inyectan por separado las fracciones hipertensora y leiotónica. Este desequilibrio también concuerda con las formas normoclorémica e hiperclorémica de la diabetes insípida.

La hipótesis que someto a la consideración de la Academia, con respecto a la patogénesis de la diabetes insípida, es la siguiente: la diuresis normal está regida por el equilibrio proporcional entre la adrenalina, la pitressina y la pitocina. Para que este equilibrio se mantenga es indispensable la existencia de la hipótesis segregadora de la pituitrina y la integridad funcional de los centros diencefálicos, que obran como reguladores y distribuidores de las dos fracciones antagónicas de la increción neurohipofisiaria, y cuyas relaciones con el sistema simpático están ampliamente probadas desde los trabajos iniciales de Karplus y Kreidl. Así se explicaría también la observación de Eaves y Croll, de que lesiones ligeras del infundíbulo originan mayor intensidad en la poliuria insípida que las grandes destrucciones del hipotálamo.



## **Necesidad de Practicar Exámenes Frecuentes a los Aviadores**

**Por el Dr. Fernando Ocaranza <sup>1</sup>**

Si el título del presente trabajo estuviera escrito entre dos signos de interrogación, mi respuesta sería rápida y afirmativa. Sí, contestaría, es de todo punto necesario. Mas no tiene el carácter de pregunta y sí, por el contrario, de una proposición afirmativa. En tal concepto, es de toda necesidad demostrarla.

<sup>1</sup> Leído en la sesión del 4 de diciembre de 1935.