

Diabetes insípida

Emilio García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

García García E. Diabetes insípida. Protoc diagn ter pediatr. 2019;1:49-62.



RESUMEN

La diabetes insípida es la enfermedad producida por la falta absoluta o relativa de secreción o de acción de la hormona antidiurética, con la consecuente poliuria por eliminación de un gran volumen de orina diluida.

Hay que diferenciar la incapacidad de concentrar la orina por déficit en la secreción de esta hormona (diabetes insípida central) o por déficit en la acción de la misma (diabetes insípida nefrogénica), de otras situaciones como la eliminación de orina hipotónica secundaria al exceso de ingesta de líquido (polidipsia primaria) o la diuresis osmótica.

Una analítica basal normal no excluye una diabetes insípida en un paciente con sensación de sed intacta y libre acceso a líquidos. El aporte hídrico mantendrá el sodio y la osmolalidad plasmática normales. Hay que realizar una prueba de sed para diagnosticarla en estos casos, para la cual hay que remitir al niño a Atención Hospitalaria.

Tras la confirmación de una diabetes insípida central, si la causa no es evidente, hay que descartar tumoraciones de la región hipotálamo-hipofisaria mediante resonancia magnética nuclear. En caso de que la neuroimagen sea normal, hay que repetirla periódicamente por la posibilidad de un tumor pequeño en crecimiento.

En los casos de diabetes insípida central, el tratamiento consiste en la administración de desmopresina, evitando la sobredosificación absoluta o relativa por riesgo de intoxicación hídrica e hiponatremia dilucional. En los pacientes sin sentido de la sed o sin acceso a líquidos hay que proporcionarles las reposiciones hídricas que eviten el desarrollo de una hipernatremia.

Palabras clave: poliuria; diabetes insípida; hipernatremia; hiponatremia; desmopresina.

Diabetes insipidus

ABSTRACT

Diabetes insipidus is the disease produced by the absolute or relative lack of secretion or action of the antidiuretic hormone, with the consequent polyuria by elimination of a large volume of diluted urine.

We must differentiate the inability to concentrate urine due to deficit in the secretion of this hormone (central diabetes insipidus) or in its action (nephrogenic diabetes insipidus), from other situations such as elimination of secondary hypotonic urine to excess fluid intake (primary polydipsia) or osmotic diuresis.

A normal blood test does not exclude diabetes insipidus in a patient with thirst and access to fluids. The water supply will maintain normal sodium and plasma osmolality. A water restriction test must be performed to diagnose diabetes insipidus in these cases, for which the patient must be sent to hospital care.

The diagnosis of central diabetes insipidus requires discarding tumors of the hypothalamic-pituitary region by means of nuclear magnetic resonance. If the neuroimaging is normal, it should be repeated periodically because of the possibility of a small growing tumor.

In central diabetes insipidus the treatment consists in the administration of desmopressin, avoiding at all costs its overdose due to risk of water intoxication and dilutional hyponatremia. In patients without a sense of thirst or without free access to fluids, they should be provided with water replacements that prevent the development of hypernatremia.

Key words: polyuria; diabetes insipidus; hypernatremia; hyponatremia; desmopressin.

1. DEFINICIÓN

La diabetes insípida (DI) es la enfermedad producida por la falta absoluta o relativa de secreción o de acción de la hormona antidiurética (ADH), con la consecuente poliuria por eliminación de un gran volumen de orina diluida¹⁻⁴.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La DI es una patología rara. Su prevalencia oscila entre un caso por cada 25 000-40 000 habitantes de la población¹⁻⁴.

3. FISIOLÓGÍA

3.1. Secreción de ADH

La ADH, también llamada vasopresina, se sintetiza en neuronas localizadas en núcleos hipotalámicos cuyos axones llegan a la hipófisis posterior o neurohipófisis, por donde se segrega¹⁻⁵.

Su secreción está regulada principalmente por la osmolalidad del plasma, estimulándose cuando esta aumenta, lo que indica un déficit de agua extracelular y viceversa. De esta forma, la osmo-

lidad plasmática se mantiene normalmente en un rango muy preciso entre 275 y 290 mOsm/kg.

Los osmorreceptores hipotalámicos son tan discriminativos que captan variaciones del 1% en la osmolalidad plasmática. En sujetos normales el umbral osmótico para la liberación de ADH es 280 mOsm/kg y su nivel aumenta de forma lineal conforme lo hace la osmolalidad plasmática hasta 295 mOsm/kg. En este punto se siente sed, estando ya la ADH estimulada de forma máxima.

El sistema de receptores volumétricos y de presión arterial también desencadena la liberación de ADH, pero de forma menos sensible, requiriendo una disminución mayor del 5% en el volumen sanguíneo.

El estrés, el dolor, la hipoxia, la hipoglucemia, la hipercapnia, las náuseas y diversos fármacos son otros estímulos para la liberación de ADH.

3.2. Acción de la ADH

El principal órgano diana de la vasopresina es el riñón. En el túbulo colector renal se une al receptor antidiurético V_2 activando la adenil ciclasa. Esta estimula una proteína quinasa intracelular que fija las vesículas citoplásmicas que contienen la proteína acuaporina 2 (“canal del agua”) a la membrana luminal, permitiendo el paso de agua libre de la luz de la nefrona al interior de las células ductales y concentrando así la orina¹⁻⁵.

4. ETIOLOGÍA DE LOS ESTADOS POLIÚRICOS

Hasta no haber cuantificado la diuresis no podemos hablar de poliuria, pues muchos pacientes manifiestan orinar abundantemente cuando en realidad se trata de polaquiuria, nicturia

o enuresis. Poliuria se define en niños y adolescentes como una diuresis mayor de 2 l/m² de superficie corporal/día. En aquellos cuya alimentación es mayoritariamente líquida, como los neonatos y lactantes, el umbral definitorio sube a 2,5 l/m²/día, pues excretan de forma fisiológica el mayor aporte hídrico recibido¹⁻⁵.

La poliuria puede corresponder a cuatro situaciones clínicas: incapacidad de concentrar la orina por déficit en la secreción de ADH (diabetes insípida central [DIC]), por déficit en la acción de la misma (diabetes insípida nefrogénica [DIN]), eliminación de orina hipotónica secundaria a exceso de ingesta de líquido con inhibición de la ADH (polidipsia primaria) y diuresis osmótica por eliminación renal de solutos osmóticamente activos que arrastran un gran volumen urinario. A diferencia de la cuarta, en las tres primeras situaciones la orina es acuosa, hipotónica, con una osmolalidad inapropiadamente baja en relación a la del plasma.

4.1. Diabetes insípida central

La DIC se define como la situación resultante del déficit de producción o secreción de vasopresina. Puede ser de presentación esporádica o familiar¹⁻⁵.

4.1.1. DIC esporádica

La DIC es una entidad muy heterogénea, que puede producirse por cualquier causa que dañe el hipotálamo. Puede presentarse de forma aislada o asociada a déficits de las hormonas anterohipofisarias.

Tras el diagnóstico de una DIC, si la causa no es evidente, habrá que descartar mediante una resonancia magnética nuclear (RMN) lesiones

del área hipotálamo-hipofisaria, siendo la más frecuente en las edades pediátricas el craneofaringioma. Otras neoplasias, como el germinoma, inicialmente pueden no llegar a verse en la RMN o manifestarse exclusivamente como un ensanchamiento del tallo hipofisario. En tales casos habrá que hacer un seguimiento radiológico y si la imagen se hace mayor de 7 mm o se afecta la adenohipófisis o el tercer ventrículo está indicada la biopsia. Metástasis de carcinomas pulmonares, de mama o gastrointestinales, leucemias y linfomas también pueden producir DIC.

Los traumatismos craneoencefálicos pueden causar DIC permanente o transitoria (de horas a semanas de duración), así como la cirugía y la radioterapia que afecten a la región selar, los procesos hipóxicos e isquémicos de sistema nervioso central, los infiltrativos como la histiocitosis X, la sarcoidosis, la hipofisitis linfocitaria autoinmune o la granulomatosis de Wegener, los infecciosos, tales como citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis, encefalitis viral y meningitis bacteriana, y las malformaciones congénitas como la displasia septoóptica. Actualmente, con los avances logrados en cuidados intensivos y soporte vital, una causa frecuente de DIC es la muerte encefálica, requiriendo un correcto manejo por la posibilidad de donación de órganos.

En la gestación se produce una DIC transitoria debida a la degradación enzimática de la ADH por la vasopresinasa producida por la placenta. Se inicia en el tercer-cuarto mes de gestación y finaliza 4-6 semanas tras el parto.

4.1.2. DIC familiar

La DIC es familiar en un 5% de los casos, por mutaciones o deleciones en el gen que codifica la ADH, situado en el cromosoma 20. Se hereda,

en la mayoría de los casos, con un patrón autosómico dominante y se expresa clínicamente entre el segundo y el sexto año de edad, aunque puede hacerlo precozmente, en la lactancia, o tardíamente, en el adulto joven. No suele ser tan temprana como la DIN familiar, que lo hace en el periodo neonatal. Tras su debut, la sintomatología generalmente aumenta con la edad. Se han descrito tres familias con formas autosómicas recesivas de aparición neonatal⁶.

El síndrome de Wolfram o DIDMOAD asocia DIC, diabetes *mellitus*, atrofia óptica progresiva bilateral y sordera. Es un trastorno hereditario autosómico recesivo causado por mutaciones de los genes *WFS1* y *ZCD2*. La DIC se suele poner de manifiesto en la segunda o tercera década de la vida, precedida por la diabetes *mellitus* y la atrofia óptica, que lo suelen hacer en la primera. Posteriormente aparecen trastornos cognitivos y psiquiátricos.

La DIC también puede aparecer en cuadros de hipopituitarismo congénito con afectación de otras hormonas hipofisarias como la displasia septoóptica.

4.1.3. DIC idiopática

En una importante proporción de casos de DIC no se averigua la causa. Estos pacientes deben reevaluarse periódicamente mediante RMN en busca de una tumoración oculta, cuya sospecha aumenta en caso de afectación hipofisaria anterior. La neuroimagen se repite cuatrimestralmente en los dos primeros años de seguimiento y anualmente en los tres siguientes.

En algunos casos de DIC idiopática se han demostrado anticuerpos anti neuronas productoras de ADH y una mayor prevalencia de otras

enfermedades autoinmunes, pudiendo tener tal origen. Estos anticuerpos se han encontrado también en pacientes sanos, por lo que su presencia no exime del seguimiento insistente con neuroimagen en busca de una tumoración que sea la realmente responsable de la DIC. El proceso autoinmune puede producir ensanchamiento de la hipófisis posterior y del tallo. Si además se producen anticuerpos frente al órgano subfornical se destruye el centro de la sed, dando lugar a una adipsia asociada⁷.

4.2. Diabetes insípida nefrogénica

En la DIN, los túbulos renales son total o parcialmente resistentes a la acción de la ADH. Igualmente puede ser de presentación esporádica o familiar¹⁻⁵.

4.2.1. DIN esporádica

La DIN acompaña a diferentes enfermedades renales, tales como insuficiencia renal crónica, uropatía obstructiva y nefropatías túbulo-intersticiales, a trastornos electrolíticos como hipercalcemia, hipercalciuria e hipopotasemia, y a los tratamientos crónicos con litio, anfotericina B, aminoglucósidos, cisplatino, rifampicina, fosfocarnet y tetraciclinas, entre otros.

4.2.2. DIN familiar

La DIN familiar es rara, suele ser de herencia ligada a X y se manifiesta de forma grave en la lactancia, desde la primera semana de vida, a veces ya con polihidramnios. Se debe a múltiples mutaciones o deleciones en el gen que codifica el receptor V₂, localizado en la región Xq28. Como este receptor también media la acción de la ADH sobre los factores de coagulación VIII y de Von Willebrand, esta también será deficitaria.

Existen otras formas familiares, aún más raras, de transmisión generalmente autosómica recesiva (y en algún caso dominante) causadas por alteraciones del gen de la acuaporina 2, situado en el cromosoma 12.

4.3. Polidipsia primaria

La ingesta excesiva de líquido disminuye ligeramente la osmolalidad del medio interno, lo cual suprime la secreción de ADH e induce poliuria. Generalmente esta se limita al día y respetada, o es menos intensa, en la noche¹⁻⁵.

Puede tener dos orígenes: psicógeno o dipsógeno. Hablamos de origen psicógeno si es secundaria a un trastorno de conducta o a psicopatologías tales como ansiedad, esquizofrenia o trastorno obsesivo compulsivo.

La de origen dipsógeno se debe a un trastorno primario de la sed, ya sea por medicamentos tales como las fenotiazinas, que producen sequedad de boca, o por alteraciones hipotalámicas que disminuyen el umbral osmótico para la sensación de sed, como ocurre en sarcoidosis, tuberculosis, esclerosis múltiple, esclerosis tuberosa o trauma craneal que afecten al hipotálamo.

4.4. Poliuria osmótica

Esta poliuria es producida por la excreción renal de solutos osmóticamente activos que arrastran gran cantidad de orina, tales como glucosa (diabetes, aporte de glucosa, glucosuria renal...), urea (hemorragias, estados catabólicos como traumatismos, sepsis..., dietas hiperproteicas, tras la resolución de una obstrucción renal, insuficiencia renal...), medicamentos (diuréticos, manitol), contrastes radiológicos, cloruro sódico (aumento de aporte, síndrome

pierde sal...), bicarbonato (aumento de aporte o de excreción del mismo), etc.¹⁻⁵.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de la poliuria, el paciente con libre acceso a líquidos y mecanismos de la sed intactos también va a manifestar polidipsia compensadora. Por el contrario, si no repone las pérdidas de agua, sufrirá deshidratación hipernatrémica e hipovolemia.

Cuando la polidipsia es excesiva impide la correcta alimentación y se producirá pérdida de peso y fallo de medro. Lactantes y niños pequeños que no reciban la adecuada reposición hídrica pueden presentar además otros síntomas inespecíficos (vómitos, estreñimiento, fiebre, irritabilidad y llanto).

En caso de insuficiencia suprarrenal asociada, la clínica de la DI estará larvada y la poliuria se pondrá de manifiesto al comenzar la reposición de corticoides, que son imprescindibles para excretar el agua libre. El mismo fenómeno pero menos evidente puede ocurrir ante un hipotiroidismo concomitante.

La DIC de causa postraumática y posquirúrgica puede presentarse de forma trifásica: en una primera fase, que se inicia en las primeras 24 horas y dura unos 4 o 5 días, hay poliuria por inhibición de la liberación de ADH. La fase intermedia, del 5.º al 11.º día aproximadamente, debido a la liberación masiva de esta hormona, puede cursar con hiponatremia y su sintomatología (cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, edema cerebral). Esta puede ser la única con expresión clínica si las otras dos pasaron desapercibidas por ser parciales. En la tercera

fase ya hay un déficit completo de ADH y vuelve la poliuria.

Los pacientes con DIC tienen baja la densidad mineral ósea lumbar y femoral a pesar del tratamiento con desmopresina, dado que la formación de hueso podría ser un efecto de la ADH a través de los receptores V_1 , mientras que su análogo actúa en los V_2 ¹⁻⁵.

6. DIAGNÓSTICO

El primer paso será demostrar la poliuria cuantificando la diuresis 24 horas. El siguiente sería hacer una analítica basal de sangre y orina, que solo será diagnóstica en una minoría de pacientes, requiriendo la mayoría una prueba de sed⁸⁻¹⁰.

6.1. Analítica basal

La analítica basal de sangre y orina nos puede servir para descartar una poliuria osmótica o una DIN secundaria.

En orina, tanto la DI como la polidipsia primaria cursan con densidad y osmolalidad bajas, a diferencia de la diuresis osmótica.

En plasma deben medirse la osmolalidad y los niveles de sodio (que van a depender de si el paciente tiene indemne el sentido de la sed y libre acceso a ingesta de líquidos o no), así como los de glucosa, urea, calcio y potasio.

6.1.1. Pacientes sin acceso a líquidos o sin sensación de sed

En pacientes inconscientes, sin acceso a líquidos o con alteraciones del mecanismo de la sed se puede diagnosticar la DI solamente con una ana-

lítica basal, dado que al no reponer por sí mismos el déficit hídrico desarrollan hipertonicidad del medio interno e hipernatremia. Los criterios diagnósticos son: diuresis mayor de 4 ml/kg/hora (al menos en dos horas consecutivas), sodio plasmático mayor de 150 mEq/l, osmolalidad plasmática mayor de 310 mOsm/kg y osmolalidad urinaria menor de 300 mOsm/kg (densidad urinaria menor de 1010). Es decir, existe una osmolalidad urinaria inapropiadamente baja para la alta osmolalidad plasmática. Tras la administración de desmopresina, la normalización de estos parámetros indicará DIC y si no cambian nos encontraremos ante una DIN.

6.1.2. Pacientes con libre acceso a líquidos y sentido de la sed conservado

En estos casos, la analítica basal normal no excluye una DI, ya que el aporte hídrico en respuesta a la sed mantendrá el sodio y la osmolalidad plasmática dentro del rango normal.

El nivel de sodio plasmático puede orientar a polidipsia primaria o a DI, pero no de forma totalmente fidedigna. En la polidipsia primaria tenderá a estar en el límite bajo de la normalidad, por debajo de 137 mEq/l, mientras que en la DI se mantendrá en la parte alta, sobre 142 mEq/l, pero tampoco ascenderá más, por estímulo de la sed.

6.2. Prueba de sed

El fundamento de esta prueba es la privación de líquido para lograr hipertonicidad del plasma y comprobar la capacidad de concentrar la orina en respuesta a la misma y después de administrar el análogo de ADH desmopresina. No es necesaria si en la analítica basal nos encontramos un medio interno hipertónico (con un sodio

basal mayor de 145 mEq/l) y una orina inapropiadamente hipotónica en relación al plasma.

En la **Tabla 1** se presenta el protocolo con su preparación, fases (de sed y de desmopresina) y posibles resultados. Debe realizarse en el medio hospitalario por sus potenciales complicaciones: deshidratación hipernatrémica e hipovolemia.

En la fase de sed o de privación hídrica, el individuo sano y el polidipsico primario mantienen la osmolalidad plasmática dentro del rango normal a costa de aumentar la osmolalidad urinaria. En la DI se mantiene una osmolalidad urinaria inapropiadamente baja para el ascenso de la plasmática, lo que lleva al diagnóstico.

Tras la administración de desmopresina determinaremos el tipo de DI: la normalización de estos parámetros indicará DIC y si no cambian nos encontraremos ante una DIN.

En la polidipsia primaria, donde los niveles de ADH están suprimidos, también se concentra la orina tras desmopresina, por lo que la fase de sed previa es necesaria para distinguir esta entidad. Excepcionalmente, en recién nacidos y lactantes, así como en niños inconscientes, que no pueden padecer polidipsia primaria, se puede evaluar la respuesta a desmopresina de entrada, sin restricción hídrica previa.

Hay situaciones en las que la prueba de sed no es discriminativa o sus resultados pueden ser erróneos:

- En las fases iniciales de una DIC parcial el paciente se encuentra poliúrico, pero al someterse a la privación hídrica y aumentar la osmolalidad plasmática, la ADH se libera

Tabla 1. Prueba de sed

PREPARACIÓN
Adolescentes y niños grandes: ayunas 7 horas previas, con libre ingesta de líquidos equilibrada a la diuresis (excepto café o té), suspendiendo líquidos 3 horas antes de la prueba
Niños pequeños: se realiza inmediatamente tras desayunar
FASES
1. Fase de sed
En esta fase el paciente no puede ingerir nada y requiere estrecha supervisión
Parámetros que monitorizar:
<ul style="list-style-type: none"> • Volumen y osmolalidad urinaria cada hora • Peso, presión arterial, signos clínicos de deshidratación y de hipovolemia • Sodio y osmolalidad plasmáticos cada dos horas (cada hora en niños pequeños)
Criterios de interrupción de la prueba:
<ul style="list-style-type: none"> • Signos de hipovolemia, pérdida de peso mayor del 5% o sed intolerable • Osmolalidad plasmática mayor de 300 mOsm/kg o sodio mayor de 147 mEq/l • Osmolalidad urinaria de tres muestras horarias consecutivas que varía menos de 30 mOsm/kg
Duración: muy variable, en casos de poliuria leve o moderada se pueden requerir hasta 14 horas
2. Fase de desmopresina
Se administran 0,1 µg/kg (máximo 4) IV en 20 minutos o subcutánea o 5 µg intranasal (10 en adolescentes y adultos)
No se debe administrar antes de que la osmolalidad urinaria se haya estabilizado o la plasmática sea mayor de 295 mOsm/kg (o el sodio >145 mEq/l), pues antes la ADH endógena no se ha liberado de forma máxima. Por encima de 295, si la secreción de ADH endógena está intacta, la administración de desmopresina no aumentará más la osmolalidad urinaria
En esta fase se permite comer y beber hasta 1,5 veces el volumen de orina excretado en la hora previa (una ingesta copiosa puede producir hiponatremia)
Se debe medir volumen y osmolalidad urinaria cada media hora durante 4 horas (dos horas en lactantes y niños pequeños)
RESULTADOS SEGÚN OSMOLALIDAD URINARIA (mOsm/kg)
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes insípida central: <300 tras la sed y >750 o aumento >50% tras desmopresina • Diabetes insípida central parcial: 300-600 tras la sed y aumento 15-50% tras desmopresina • Diabetes insípida nefrogénica: <300 en las dos fases o aumento <20% tras desmopresina • Diabetes insípida nefrogénica parcial: <600 en las dos fases o aumento <45% tras desmopresina • Polidipsia primaria y sujeto normal: >600 en las dos fases con incremento tras desmopresina <10%, pues la liberación endógena está intacta

adecuadamente, pues queda reserva endógena, concentrando la orina y dando una respuesta semejante a la del PP, sin mejorar el efecto al administrar la desmopresina.

- En casos de polidipsia primaria o DIC evolucionadas, la médula renal pierde tonicidad (el soluto del intersticio renal disminuye reduciéndose el gradiente osmótico a través

de la célula tubular renal, esencial para la acción de la ADH), lo que lleva a una resistencia parcial a la acción de esta, es decir, a una DIN parcial secundaria.

- En casos de DIN parcial la secreción de ADH está aumentada y al someterse a la prueba de sed aumenta más aun consiguiendo una respuesta normal.

6.3. Determinación de ADH y copeptina

La determinación de ADH en plasma tiene muchos inconvenientes y no suele estar incorporada a la práctica clínica habitual. Los métodos disponibles son poco sensibles y con muchos falsos negativos (dado que esta hormona tiende a formar agregados y es muy inestable al extraerla del plasma) y positivos por ascenso de sus niveles por la reacción vagal de la punción.

No podemos definir valores normales de ADH sino adecuados o no para el ascenso de osmolalidad del plasma. Se miden por tanto al final de la prueba de sed o tras la administración de suero hipertónico, como después veremos. En DIC subirán menos de lo adecuado, a diferencia de DIN y polidipsia primaria, donde ascenderán adecuadamente.

La infusión de salino hipertónico se postula como alternativa la prueba de sed cuando aquella no es discriminativa, sobre todo en casos parciales de DI. Tiene la ventaja de conseguir una mayor osmolalidad plasmática en mucho menos tiempo que la privación hídrica, pero se utiliza muy poco por los inconvenientes de la determinación de ADH y por ser un suero muy irritante. Mide el ascenso de vasopresina tras la infusión de salino al 5% en dos horas a 0,05 ml/kg/min o hasta elevar la osmolalidad

del plasma a 300 mOsm/kg (se va midiendo cada 30 minutos hasta obtenerla).

La copeptina es una glicoproteína marcadora de la secreción de ADH. Su determinación plasmática, aún en estudio, podría ser útil en el futuro y sustituir a la de ADH. Técnicamente es más fácil de medir, con menos falsos y más cómoda para el paciente, pues se determina en circunstancias basales, sin necesidad de someter a prueba de sed ni de hipertónico¹¹.

6.4. Neuroimagen

La RMN muestra en el 70% de los casos de DIC y en algunos de DIN una disminución o desaparición de la señal (normalmente hiperintensa) de la neurohipófisis en su secuencia T1, correspondiendo al déficit de producción o al exceso de liberación de ADH, respectivamente. La señal es normal en polidipsia primaria. Esta es la prueba menos discriminativa para el diagnóstico diferencial de los estados poliúricos, por lo que debe reservarse para la investigación etiológica de la DIC una vez diagnosticada.

6.5. Ensayo terapéutico con desmopresina

En la práctica clínica habitual, cuando obtenemos una prueba de sed no discriminativa, recurrimos al ensayo terapéutico con desmopresina. Tras un periodo de 3 o 4 días en el que determinamos diariamente el peso, la osmolalidad, la natremia y la diuresis, se administra una pequeña dosis subcutánea (0,3-0,5 µg in niños menores de 10 años y 0,5-1 µg en mayores) de desmopresina durante 7 días. Mantenemos las mismas determinaciones durante este tiempo y hasta algunos días después.

Los pacientes con DIC responden con disminución progresiva de la sed y de la diuresis y manteniendo la natremia en rango normal. Aquellos con DIN no responden, persistiendo la sed y la poliuria. Por último, los individuos con polidipsia primaria responden disminuyendo la diuresis, pero al permanecer sedientos van desarrollando hiponatremia dilucional por exceso de aporte hídrico entre el segundo y el cuarto día.

7. TRATAMIENTO

En la polidipsia primaria lo apropiado es reducir el aporte de líquidos y tratar el proceso subyacente, estando contraindicada cualquier medicación antidiurética que produciría una intoxicación acuosa y consiguiente hiponatremia.

En la DIN secundaria el cuadro cede generalmente unas semanas después de la suspensión del fármaco o de la resolución del trastorno causal. El tratamiento de la DIN primaria se sale de los objetivos de este capítulo, que se centra en el manejo de la DIC por ser la que corresponde a Endocrinología Pediátrica.

El objetivo primordial del tratamiento de la DI es disminuir y normalizar la cantidad de diuresis y, en el caso de pacientes sin sentido de la sed o sin acceso a líquidos, reemplazar las pérdidas hídricas para prevenir la hipernatremia¹²⁻¹⁶.

7.1. Desmopresina

El fármaco de elección en el tratamiento de la DIC es la desmopresina, análogo sintético de la ADH con acción antidiurética más prolongada que la hormona natural y mínimo efecto vasopresor. La dosis requerida y el intervalo de administración son muy variables individualmente. Al prescribir-

la tenemos que conocer los riesgos de hiponatremia que puede producir la sobre e infradosificación, respectivamente, pues las dos situaciones pueden poner en riesgo la vida del niño.

7.1.1. Sobredosificación de desmopresina

El mayor riesgo del tratamiento es la hiponatremia dilucional por incapacidad de excretar el agua libre si hay exceso absoluto o relativo de dosis, pudiendo producir convulsiones, disminución del nivel de consciencia y edema cerebral.

Para prevenirla se comienza por una pequeña dosis antes de dormir que se va subiendo hasta evitar la nicturia y conseguir el descanso nocturno. Posteriormente, si se requiere, se asocian nuevas administraciones diurnas para disminuir la diuresis en las horas de colegio. Por ejemplo, si la dosis nocturna pierde su efecto y la poliuria recurre a media mañana, administraremos otra dosis, mitad de la nocturna, para el resto del día. En algunos pacientes el efecto puede durar casi las 24 horas y no necesitar nada más. Hay que dejar algún periodo del día en el que esté infradosificado y mantenga alta la diuresis, por ejemplo, por la tarde, en las horas de ocio.

La sobredosificación relativa ocurre cuando, habiendo administrado su dosis habitual, el paciente recibe un aporte hídrico extraordinario. En estas circunstancias el sujeto normal inhibe su secreción de ADH y aumenta la diuresis. Sin embargo, la desmopresina administrada no es supresible, el aporte hídrico en exceso no se excreta y ocurre una hiponatremia dilucional.

Por tanto, los pacientes con desmopresina solo pueden beber en respuesta a su sed y evitar la sobrecarga hídrica que les llevaría a hiponatre-

mia. La ingesta de líquido sin sed (bebidas sociales, comidas líquidas...) exigen un retraso o disminución de la dosis de desmopresina. De igual forma, un aporte extraordinario de fluido parenteral (para hiperhidratar, administrar quimioterapia u otra medicación) exige bajar la dosis de desmopresina y retrasarla hasta haberlo excretado.

Hay que educar a los pacientes y sus familias para que no sigan bebiendo al ritmo previo al tratamiento y vigilar la natremia en los primeros días del mismo. Deben conocer los síntomas iniciales de hiponatremia (náuseas, vómitos, cefalea y letargia) y consultar antes de que convulsionen o pierdan consciencia. En los casos que pueden ser transitorios, hay que instruir para ir bajando la dosis si se observa menor poliuria.

7.1.2. Infradosificación de desmopresina

En sujetos con sentido de la sed indemne, este impide la hipernatremia. En tales casos la infradosificación no conlleva más problema que la incomodidad para el paciente de persistir la poliuria y la polidipsia.

7.1.3. Peculiaridades en pacientes adípicos (sin sensación de sed)

El gran reto lo suponen los pacientes con adiposidad o hipodipsia, que carecen de la señal de alarma de hipernatremia en situación de déficit hídrico. En estos hay que fijar cada día la ingesta de líquido y la dosis de desmopresina, monitorizando diariamente el balance de fluidos y periódicamente la natremia¹⁷.

Para prevenir la hipernatremia, en caso de aumento de pérdidas hídricas (ya sea por diuresis

superior a la teórica, fiebre o hipertermia, taquipnea o pérdida de otros líquidos biológicos), estas deben reponerse con bebidas hipotónicas además del aporte hídrico ordinario. Si se llega a producir hipernatremia mayor de 150 mEq/l, su corrección debe ser lenta, salvo que se haya instaurado en pocas horas.

En pacientes ingresados que no tienen vía oral las pérdidas hídricas deben reponerse con sueros hipotónicos por vía intravenosa (salino al 0,45% o glucosalino 1/3), nunca con agua destilada que produciría hemólisis. Si se hace con suero glucosado se puede producir hiperglucemia y glucosuria. La glucosuria produce diuresis osmótica resistente a la ADH y debe prevenirse y tratarse energicamente con insulina.

7.1.4. Vías de administración y presentaciones de desmopresina

Disponemos de una presentación parenteral de desmopresina que puede administrarse por vía intravenosa (debe diluirse a 0,5 µg/ml y pasar en 30 minutos) o subcutánea.

Hay comercializadas actualmente dos presentaciones para administración intranasal (una solución de 0,1 mg/ml y un aerosol que aporta una dosis fija de 10 µg). En neonatos, lactantes y niños pequeños la solución nasal puede diluirse. Es una vía en general bien tolerada, aunque tiene el inconveniente de la falta de efecto en caso de rinitis o incorrecta administración.

Por vía oral disponemos de comprimidos de 200 µg. La absorción disminuye un 50% si se toma con las comidas. Es una vía más lenta, pues la acción antidiurética se pone de manifiesto en la segunda hora tras la administración, alcanzando el pico máximo a las cuatro

horas. Para uso por vía sublingual hay comprimidos bucodispersables de 120 µg.

Las equivalencias aproximadas entre las distintas vías son: 1 µg vía parenteral = 10 µg vía nasal = 120 µg vía sublingual = 200 µg vía oral. Dado que estas no son exactas, al cambiar la vía de administración hay que volver a titular la dosis.

Se recomienda empezar con la vía nasal. En adultos y niños mayores de 12 años se inicia con 5 µg nasal de noche. En niños menores se suele empezar con la mitad. Una vez comprobada la duración del efecto empíricamente en cada caso, la dosis total diaria puede llegar a ser de 4 a 8 veces la inicial, repartida en dos o tres administraciones al día.

7.2. Otros tratamientos

En condiciones de incapacidad de concentrar la orina, tal y como ocurre en la DI, el volumen de diuresis está determinado por la ingesta de solutos que debe eliminar el riñón. Los casos de poliuria leve o moderada por DI parcial se pueden tratar como una DIN utilizando una dieta baja en sal y proteína, puesto que el sodio y la urea, producto del catabolismo proteico, son los principales solutos renales.

Los diuréticos tiazídicos tienen un efecto anti-diurético paradójico en la DI. Actúan de forma independiente a la ADH y su acción conjunta es aditiva. Asociados a una dieta baja en solutos inducen una depleción moderada de volumen. Esta hipovolemia disminuye la liberación de agua de los túbulos colectores donde debe actuar la ADH, por lo que se reduce un 40% más la diuresis. Se utiliza la hidroclorotiazida a dosis de 1 o 1,5 mg/kg/12 h en menores de 6 meses

y 1 mg/kg/12 h en mayores de 6 meses (máximo 50 mg/12 h). Hay que vigilar posible hipopotasemia e hiperuricemia como efectos adversos.

Clorpropamida, carbamacepina y clofibrato se usan en adultos con DI parcial, pues aumentan la liberación y respuesta a la ADH. No se usan en niños por tener más efectos secundarios y por ser, en la escasa experiencia que hay, menos eficaces.

7.3. Peculiaridades en neonatos y lactantes pequeños

Los neonatos y lactantes pequeños toman la mayor parte de la alimentación en forma de líquidos, por lo que tienen que eliminar en condiciones normales gran cantidad de orina diluida (es normal una diuresis alta, de hasta 2,5 l/m², y una osmolalidad urinaria baja, de 100-150 mOsm/l). Si se les trata con exceso de desmopresina tienen gran riesgo de hiponatremia por intoxicación hídrica.

Además, deben vigilarse con más cuidado, pues sufren cambios rápidos e inexplicados de osmolalidad. Con frecuencia presentan enfermedades intercurrentes que afectan al aporte hídrico y a las pérdidas extraordinarias.

La vía subcutánea es preferible en estos niños, pues permite una dosificación más exacta de pequeñas cantidades de desmopresina y menor variabilidad de efecto. Se comienza con 0,01 µg y se va aumentando (suele necesitarse hasta 0,08 µg/12 h).

Los lactantes con DIC que no se manejen bien con desmopresina pueden tratarse con tiazidas y una dieta de baja carga renal de solutos,

cambiando a desmopresina cuando el 80% de la dieta sea sólida. La leche materna tiene muy pocos solutos (75 mOsm/kg), pero en caso de alimentación artificial debemos cambiar a fórmulas hipoosmolares, con 90 mOsm/kg, frente a 110-130 de las fórmulas habituales¹⁷⁻²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheetham T, Baylis PH. Diabetes insipidus in children: pathophysiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2002;4(12):785-96.
- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, *et al*. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med*. 2000;343(14):998-1007.
- Jain V, Ravindranath A. Diabetes insipidus in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(1):39-45.
- Al-Agha AE, Thomsett MJ, Ratcliffe JF, Cotterill AM, Batch JA. Acquired central diabetes insipidus in children: a 12-year Brisbane experience. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(2):172-5.
- Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(7):631-45.
- Christensen JH, Rittig S. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus-an update. *Semin Nephrol*. 2006;26(3):209-23.
- Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, *et al*. Adipsic hypernatremia without hypothalamic lesions accompanied by autoantibodies to subfornical organ. *Brain Pathol*. 2017;27(3):323-31.
- Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:359-75.
- Lugo N, Silver P, Nimkoff L, Caronia C, Sagy M. Diagnosis and management algorithm of acute onset of central diabetes insipidus in critically ill children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;10(6):633-9.
- Robertson GL. Diabetes insipidus: differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(2):205-18.
- Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, Arici B, Rutishauser J, *et al*. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2268-74.
- Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T Jr., Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl 1:115-23.
- Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Clinical review: treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):3958-67.
- Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017;8(3):33-48.
- Garrahy A, Sherlock M, Thompson CJ. Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):R217-33.
- Edate S, Albanese A. Management of electrolyte and fluid disorders after brain surgery for pituitary/suprasellar tumours. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(5):293-301.

17. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary*. 2017; 20(3):372-80.
18. Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:459-69.
19. Abraham MB, Rao S, Price G, Choong CS. Efficacy of hydrochlorothiazide and low renal solute feed in neonatal central diabetes insipidus with transition to oral desmopressin in early infancy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):11.
20. Raisingani M, Palliyil Gopi R, Shah B. Use of chlorothiazide in the management of central diabetes insipidus in early infancy. *Case Rep Pediatr*. 2017;2017:2407028.