

Poliuria y polidipsia

Javier Lumbreras Fernández⁽¹⁾, Benito Amil Pérez⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Son Espases. Grupo de Investigación Multidisciplinar en Pediatría. IdISBa. Palma de Mallorca

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla

Lumbreras Fernández J, Amil Pérez B. Poliuria y polidipsia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:93-102.



RESUMEN

Los niños pueden presentar poliuria y polidipsia como manifestación de una enfermedad renal o extrarrenal. Debemos conocer el concepto de poliuria, así como las causas que la provocan: exceso de ingesta de agua o pérdida anómala de agua por el túbulo renal (defecto reabsorptivo de agua y/o solutos).

Se incluye también una propuesta de evaluación inicial y un algoritmo diagnóstico para los pacientes con poliuria confirmada, que nos permitirá también limitar el uso del test de concentración con 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina (desmopresina) (DDAVP) para aquellos casos con verdadera sospecha de diabetes insípida central.

Polyuria and polydipsia

ABSTRACT

Children can present polyuria and polydipsia as a manifestation of renal or extrarenal disease. We must know the concept of polyuria as well as its causes: excessive water intake or abnormal loss of water through the renal tubule (reabsorptive defect of water and/or solutes).

An initial evaluation and a diagnostic algorithm are also included for patients with confirmed polyuria that will also allow us to limit the use of the concentration test with DDAVP for those cases with strong suspicion of nephrogenic or neurogenic diabetes insipidus.

1. INTRODUCCIÓN

El organismo sano mantiene de manera estable la cantidad de agua independientemente de si la ingesta o las pérdidas están alteradas. En este control el riñón juega un papel esencial mediante la dilución o la concentración de la orina.

Diversas patologías, propiamente renales o extrarrenales, generan un mayor volumen de orina (poliuria) que ocurre concomitantemente con una mayor ingesta de agua o líquidos (polidipsia).

En ocasiones, la poliuria y la polidipsia son los primeros síntomas de una nefropatía, porque otras anomalías no tienen repercusión clínica hasta fases avanzadas del proceso.

2. FISIOLÓGÍA DEL MANEJO DEL AGUA POR EL RIÑÓN

El volumen urinario normal en la infancia oscila entre 1 y 3 ml/kg/hora (Tabla 1).

El agua es filtrada libremente en el glomérulo y es reabsorbida en gran parte en el túbulo renal. La mayoría de esta reabsorción (2/3) tiene lugar en el túbulo contorneado proximal (TCP) debido al gradiente osmótico generado por el transporte de solutos y del HCO_3^- -peritubular y Cl^- intratubular, que facilita su reabsorción a través de los canales de agua, acuaporina-1 (AQP-1), para- y transcelulares. En la rama descendente del asa de Henle (AH) ocurre una reabsorción (10-15%) de forma pasiva por hipertonicidad de la médula renal (urea, ClNa) a través de AQP-1. El líquido que sale de la

rama ascendente gruesa del asa de Henle es hipotónico (100 mOsm/kg H_2O) y aquí la permeabilidad al agua es muy baja. En el túbulo contorneado distal (TD) no hay reabsorción de agua. Ya en el túbulo colector (TC), la hormona antidiurética (ADH) aumenta la permeabilidad del agua, pudiendo alcanzar la orina final una osmolalidad (concentración de partículas osmóticamente activas por kg de agua) de 1200-1400 mOsm/kg H_2O . Esto ocurre por la inducción de la inserción de acuaporina-2 (AQP-2) en la membrana luminal o apical. Las AQP 3 y 4 se encuentran en las membranas basolaterales y proporcionan una ruta de salida del agua hacia el intersticio.

La ADH es secretada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior, desde donde se secreta por cambios en la osmolalidad plasmática (Osm_p) y otros estímulos no osmóticos, como alteraciones del volumen sanguíneo total o de la distribución del volumen extracelular, dolor, estrés, de manera importante ante náuseas o vómitos, y también por algunos fármacos. Al aumentar la Osm_p a 285-288 mOsm/kg H_2O , se incrementa la síntesis de ADH, frenándose en caso de descenso de la Osm_p . Por otro lado, el mecanismo de la sed (hipotálamo lateral) se activa con valores de Osm_p algo mayores de 290 mOsm/kg H_2O .

3. CONCEPTOS

- Poliuria: la definición más aceptada de poliuria en Pediatría es la de una eliminación de orina mayor de 2 l/m²/día o bien >2 ml/kg/hora en niños mayores de un año y >3 ml/kg/hora en lactantes. Una forma sencilla de sospechar una poliuria sin recurrir a la

cuantificación de la diuresis es calcular el volumen de diuresis que corresponde a 100 ml de filtrado glomerular (V/FG), considerando poliuria si es superior a 1,25 ml/100 ml FG y grave si es superior a 3, en los mayores de 12 meses con FG normal (motivo de otro protocolo). $V/FG = (Cr_p \times 100) / Cr_o$, Cr_p = creatinina en plasma, Cr_o = creatinina en orina.

- **Polidipsia:** sed excesiva como síntoma de enfermedad o alteración psicológica.
- **Nicturia:** se aplica a situaciones en las que el niño se despierta por la noche más de una vez por la necesidad de orinar, debido al gran volumen urinario acumulado.

El exceso de pérdida de agua en la orina responde a dos grandes mecanismos: el déficit de reabsorción de agua (exceso de llegada de agua, alteración en el túbulo para la reabsorción) y la imposibilidad de rescatar solutos, con diuresis osmótica o de gradiente.

Tabla 1. Valores de diuresis normal en 24 horas en edad pediátrica

Valores de diuresis normal ¹²		
	Edad	Volumen (ml) en 24 horas
Recién nacido	1-2 días	15-60
	4-12 días	100-300
	15-60 días	250-450
Lactante	6-12 meses	400-600
Niño mayor	2-4 años	500-750
	6-7 años	650-1000
	8-19 años	700-1500

La **Tabla 2** engloba las posibles causas de poliuria, aunque, de manera práctica, debemos pensar que ante una ausencia de una poliuria osmótica inducida por exceso de glucosa en el

túbulo (diabetes *mellitus* mal controlada), hay tres principales causas de poliuria con eliminación de orina muy diluida (habitualmente < 250 – 300 mOsm/kg H₂O): polidipsia primaria (PP), diabetes insípida nefrogénica (DIN) y diabetes insípida central (DIC).

4. DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS FUNCIONALES

Aunque, con frecuencia, se asocia el diagnóstico de los pacientes con poliuria-polidipsia a la realización de pruebas funcionales, estas se deben restringir a casos altamente sospechosos de diabetes insípida central o nefrogénica (primarias o secundarias). Por una parte, los test pueden representar una complejidad por el consumo de tiempo y recursos; por otra, los resultados no son concluyentes en muchos casos, al menos por sí solos. Si bien se han descrito diversos test para medir la capacidad de concentración urinaria, recientemente se ha confirmado que su sensibilidad y especificidad no está contrastada y que podría ser relativamente baja (no mayor del 75%), sobre todo en los casos de DIC y DIN parciales y en algunos pacientes con PP (la poliuria crónica de cualquier causa altera la respuesta tubular a la ADH y derivados por dilución de la médula renal). Sin embargo, los test parecen clasificar mejor los defectos completos. Todo ello se debe a que los test no tienen un *gold standard* para compararlos, a la labilidad de la ADH en su análisis y al solapamiento de valores entre PP, DIN parcial y DIC parcial. Además, se ha demostrado una correlación pobre entre la medida de la respuesta de concentración urinaria y de la elevación de ADH plasmática, lo cual conduce a clasificación dispar de algunos pacientes. Actualmente, las pruebas más aceptadas son aquellas que miden las variaciones de osmola-

Tabla 2. Causas de poliuria

Causas de poliuria ^{4,11}	
Déficit de reabsorción de agua	
Exceso de llegada de agua al túbulo (ingesta)	Polidipsia primaria: psicógena (mayoría), hipotalámica (dipsógena: fármacos que causan sequedad oral como fenotiacinas, oxibutinina; traumatismos, procesos inflamatorios o infecciosos en el centro de la sed), sequedad oral secundaria a procesos patológicos, recomendación médica
Alteración en la reabsorción de agua en el túbulo	DI central: <ul style="list-style-type: none"> • Congénita • Adquirida: trauma, cirugía, tumor, fármacos, infección DI nefrogénica: <ul style="list-style-type: none"> • Congénita • Adquirida: <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad renal crónica – Deficiencia o depleción de K – Hipercalcemia y/o nefrocalcinosis – Fase poliúrica FRA y postratamiento – Fármacos – Nefronoptosis – Causas inmunológicas
Imposibilidad de reabsorber solutos (mecanismo osmótico)	
Diabetes <i>mellitus</i> (glucosa)	
Sales de Na, K, bicarbonato	
Insuficiencia renal (urea)	
Aportes exógenos de urea (tratamiento de SIADH) o dieta hiperproteica	
Tubulopatías y daño intersticial	
Fármacos (diuréticos)	

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; **DIC:** diabetes insípida central; **DIN:** diabetes insípida nefrogénica; **FRA:** fracaso renal agudo.

idad urinaria, ayudadas por las variaciones de ADH plasmática, en relación con la privación hídrica y la administración de DDAVP (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, o desmopresina, análogo de la ADH).

La medición de la copeptina (glicoproteína C-terminal de la pro-ADH) podría mejorar la discriminación entre PP y DIC, aunque necesita más

estudios. Presenta las ventajas analíticas respecto a la ADH de no tener una unión a plaquetas y ser estable hasta 7 días a temperatura ambiente. Como limitaciones, cabe destacar que sus niveles fisiológicos podrían estar determinados en parte por las hormonas sexuales (variando entre prepúberes y adolescentes, como mínimo), y están insuficientemente estudiados en niños tanto en situaciones fisiológicas como

patológicas o en contexto de test funcionales. Está estudiada en adultos y mejora la discriminación entre PP y DIC unida a test de sobrecarga de suero salino hipertónico; una determinación basal también podría ser útil para diagnosticar DIN. Sin embargo, entre los estudios en los que se evalúa la utilidad de la copeptina asociada a test funcionales se observan algunos problemas metodológicos como considerar un límite diagnóstico de poliuria <2 ml/kg/h, una baja proporción de pacientes con DIN o su exclusión, o no considerar la necesidad de alcanzar una osmolalidad >295 mOsm o Na>145 mEq/l en la fase de restricción (lo que puede explicar que no aporte una mejor discriminación diagnóstica en test de restricción hídrica). Finalmente, hay que destacar que todavía no hay kits comerciales para su determinación, por lo que es una prueba disponible en pocos centros.

Otros test basados en estímulos no osmóticos (nicotina, náuseas, hipoglucemia, hipotensión) tienen mala correlación entre sí debido a respuesta variable de la ADH.

El valor exacto de la resonancia magnética de la hipófisis está en estudio.

4.1. Orientación inicial

La orientación inicial cambiará sustancialmente si se trata de un paciente hospitalizado por otro motivo que debuta con poliuria o si es un paciente ambulatorio o ingresado específicamente por poliuria. En el primer caso, la sospecha irá orientada a causas de diuresis osmótica (sobrecarga salina, poliuria desobstructiva, resolución de necrosis tubular aguda, hiperglucemia, catabolismo proteico o alimentación hiperproteica que condiciona diuresis osmótica por urea, o nefropatía pierde-sal),

diuresis acuosa apropiada (sobrecarga oral o IV de líquidos hipotónicos), o nefropatía tubulointersticial tóxico-medicamentosa o secundaria a trastornos electrolíticos (hipopotasemia o hipercalcemia). En el segundo caso, habrá que pensar en DI central de origen congénito o adquirido, o nefrogénica de origen genético o por nefropatía tubulointersticial (tóxico-medicamentosa, por trastornos hidroelectrolíticos o tubulopatías genéticas). Los casos con poliurias más elevadas (más de 3-4 l/m²/día) suelen corresponder a DIC o DIN completas, PP o diuresis osmótica o acuosa apropiada. Por el contrario, los casos con nefropatías tubulointersticiales suelen presentar poliuria leve por el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, que reduce el filtrado ante un aumento de la llegada de cloruro sódico a la mácula densa.

La medición del aclaramiento osmolar (C_{osm})

$$(C_{osm}) = \frac{Osm\ orina\ (mOsm/kg) \times Volumen\ orina\ (ml\ l)}{Osm\ plasma\ (mOsm/kg) \times Tiempo\ (min)}$$

y puede ayudar a detectar los casos de diuresis osmótica, siendo altamente sugerente si alcanza valores superiores a 3 ml/min/1,73 m². La excreción osmolar diaria podría ser una alternativa. En adultos, con una dieta occidental, estaría en torno a 700-900 mOsm/día. Un valor superior sugeriría una poliuria osmótica. Sin embargo, requiere la recogida de una orina de 24 horas, y en niños la excreción osmolar no puede extrapolarse directamente de este valor al cambiar la dieta, especialmente en los primeros años de vida.

El **objetivo inicial** en el estudio será, pues:

- Identificar si existe una verdadera poliuria: recoger orina o pesar pañales durante 2 días

(hospitalizado si no hay fiabilidad o ya está ingresado). Una diuresis menor de 2 l/m²/día (o 3 ml/kg/h en lactantes y 2 ml/kg/h en niños más mayores) descarta la poliuria.

- En caso de existir poliuria, identificar con la historia clínica y un estudio básico inicial los casos claramente compatibles con PP, diuresis osmótica y diuresis acuosa apropiada. Es preferible utilizar el término “polidipsia primaria”, mejor que “potomanía”; no implica ningún juicio *a priori* de índole psiquiátrico, pues existen otras causas no psiquiátricas de PP, como se expone en la **Tabla 2**. Así se reducirá la realización de test innecesarios. Hay que tener en cuenta además que estos test pueden estar contraindicados en pacientes hospitalizados.

Se propone un esquema de estudio inicial (**Figura 1**), basado en datos concretos de la historia clínica y un estudio básico inicial (**Tabla 3**) orientado a valorar la función renal en su conjunto, así como descartar hiperglucemia y otras posibles causas. Obviamente, si la causa es clara por la historia clínica, la analítica podría hacerse más simple y orientada según sospecha.

Clínica sugerente de **polidipsia primaria**:

- Buen desarrollo ponderoestatural.
- No episodios de deshidratación recurrentes.
- Bioquímica plasmática sugerente: creatinina, urea, sodio y úrico en límites bajos de normalidad.
- Ausencia de alteraciones en la función renal y en ecografía renal.

Tabla 3. Pruebas complementarias iniciales en paciente con poliuria confirmada

Bioquímica plasmática (tras ayuno nocturno habitual): glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, úrico, proteínas totales, albúmina, osmolalidad

Gasometría venosa

Orina de 1.ª micción de la mañana (tras ayuno nocturno habitual y, si es posible, habiendo realizado una micción intermedia durante la noche): osmolalidad, sistemático y sedimento

Orina de 24 horas (solicitar en la orina aislada de 1.ª micción si el paciente no es continente): volumen (no si es micción aislada), creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, úrico, proteínas totales, proteinuria tubular (elegir para su análisis aquella proteína disponible en el laboratorio de cada hospital), albúmina, osmolalidad. Añadir urea (sobre todo en paciente hospitalizado por estado catabólico o si hay dieta hiperproteica o aportes exógenos de urea)

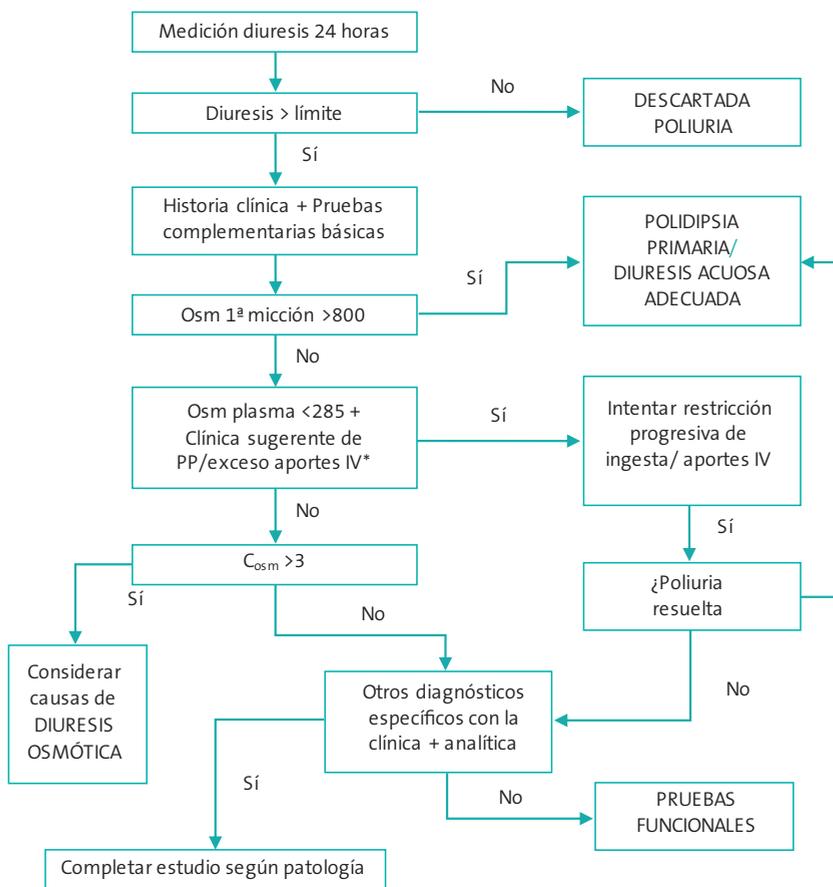
Ecografía renal y vías urinarias

4.2. Test funcionales

Siempre es deseable optar por test combinados de restricción hídrica y administración de DDAVP. En primer lugar, la finalización de la restricción hídrica y administración de DDAVP con una osmolalidad plasmática <295 mOsm/kg H₂O impedirá observar la respuesta tubular máxima espontánea, con lo cual el resultado no será válido para su interpretación según la **Figura 2**. Por otro lado, si no se ha alcanzado una osmolalidad urinaria espontánea máxima, esta podría seguir aumentando sin que se deba al efecto de la DDAVP, sino al propio estímulo de la privación, con lo cual también se falsearía el resultado.

La privación se podría hacer ambulatoriamente, aunque puede ser más aconsejable hacerla en un entorno hospitalario para comprobar que se hace correctamente. En los casos de mayor riesgo de deshidratación, se debería hacer siempre en medio hospitalario.

Figura 1. Algoritmo sugerido para la valoración inicial del paciente con poliuria



Estos test estarán contraindicados mientras el paciente presente: inestabilidad hemodinámica, cardiopatía congénita o adquirida con alteración de la función cardiaca, hiponatremia, edemas o deshidratación, administración de líquidos intravenosos y procesos intercurrentes agudos (especialmente aquellos que cursen con fiebre, dolor, náuseas o pérdidas digestivas aumentadas).

La restricción hídrica implica ausencia completa de ingesta de líquidos. Se debe medir el

peso, la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la temperatura al inicio y al final de la prueba, al menos cada 4 horas durante la realización de la prueba y siempre que existan signos de deshidratación, neurológicos o de inestabilidad hemodinámica.

Sería recomendable optar por una **fase de restricción hídrica máxima de 7 horas** si:

- Osmolalidad urinaria < osmolalidad plasmática en estudio basal o en algún episodio

clínico asociado a deshidratación, hipotensión o shock.

- V/FG >3 ml/100 ml FG (en mayores de 1 año; en menores, puede ser tolerable algo mayor).
- Diuresis >3-4 l/m²/día.
- Episodios recurrentes de deshidratación o fallo de medro sin causa establecida.

En estos casos, con mayor riesgo de deshidratación durante la prueba, es prudente canalizar una vía venosa periférica al comienzo, dado que podría ser complicado conseguir un acceso posteriormente. En el resto de los casos, se puede optar por una restricción más prolongada, hasta de 16 horas. En los lactantes es complicado conseguir una restricción hídrica prolongada, pero se debe intentar alargar lo máximo que toleren (generalmente lo marcará la irritabilidad por hambre o sed).

La restricción hídrica se deberá interrumpir si:

- Pérdida de más del 5% de peso.
- Irritabilidad en lactantes, afectación del nivel de conciencia o cualquier otro síntoma neurológico.
- Signos clínicos de deshidratación o hipotensión ortostática.
- Alteración de las constantes vitales: taquicardia, hipotensión, febrícula o fiebre.

Se puede hacer recogida de orina periódicamente para medir osmolalidad siendo también criterios para finalizar la fase de restricción la estabilización del ascenso de la osmolalidad y

el aumento por encima de los 800 mOsm/kg H₂O, indicativo de capacidad de concentración urinaria espontánea conservada.

Al finalizar la restricción hídrica, se hará una determinación analítica que incluirá, al menos, sodio, osmolalidad y ADH en plasma, y osmolalidad en orina.

La administración de suero salino hipertónico (al 3%) es una alternativa a la restricción hídrica o una medida complementaria para elevar la osmolalidad plasmática si no se alcanza con dicha restricción. Se procede a infundir a un ritmo de 0,1 ml/kg/min hasta alcanzar Osm plasmática >295 o Na⁺>145 mEq/l. Respecto a la restricción hídrica aislada, presenta con más frecuencia vértigo, mareos, cefalea y malestar general según algunos artículos, aunque otros sugieren una tolerancia aceptable sin efectos adversos graves.

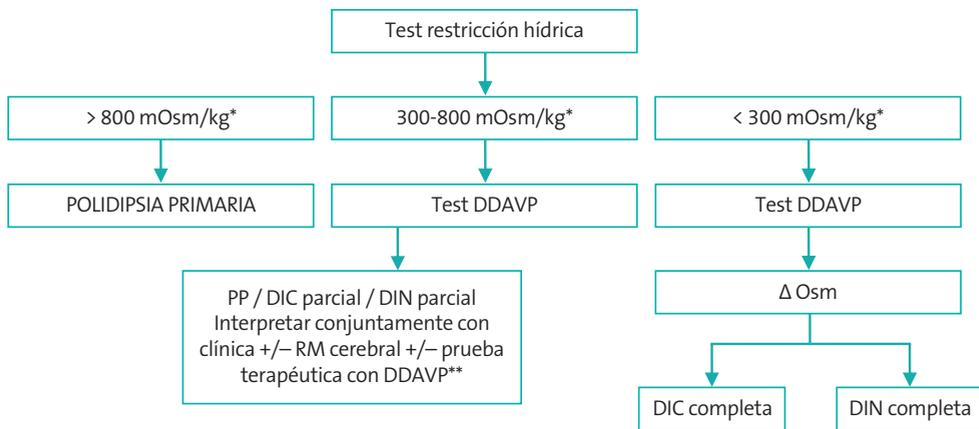
Una vez finalizada la restricción hídrica (con o sin suero salino hipertónico), y tras una micción, se administrará DDAVP intranasal (previa limpieza nasal y fraccionando la administración entre las 2 fosas nasales para mejor absorción), 10 µg en menores de 1 año y 20 µg en mayores (algunos autores indican 10 µg incluso en adultos). Se suele optar por la vía intranasal, pero podría administrarse subcutánea o intravenosa a 0,4 µg/kg, dosis máxima 1 µg en niños, 2 a 4 µg en adultos. Clásicamente los test incluyen la medición de osmolalidad plasmática y urinaria horarias que se podría sustituir por la medición de la densidad urinaria a pie de cama y medición de osmolalidad cuando se estabilizara el ascenso de la densidad urinaria, o en un tiempo máximo de 4-6 horas (límite del efecto de la desmopresina). Durante esta fase, se permitirá la ingesta de líquidos igual al volumen urinario que vaya eliminando.

En el caso de los lactantes más pequeños, dadas las limitaciones para hacer restricción hídrica prolongada y la alta sospecha de DIN, podría recurrirse directamente a un test de concentración con DDAVP, teniendo en cuenta las limitaciones en la interpretación que esto puede suponer, según lo descrito anteriormente. Tras recoger una primera orina (se suele recoger por bolsa, evitando el sondaje), se administra DDAVP y se recogen las micciones realizadas en las siguientes 5 horas, debiendo prolongar el test hasta 3 micciones si no se hubieran producido. Se restringirá la ingesta a la mitad de sus tomas

habituales desde 3 horas antes hasta 12 horas después de la medicación.

La interpretación de los resultados se resume en la **Figura 2**. Los resultados de ADH son auxiliares. En DIC completa, no aumentará ante el estímulo de osmolalidad en plasma elevada (a partir de 290 mOsm/kg H₂O). En polidipsia primaria, el aumento podría ser menor del normal por hiporregulación ante un plasma crónicamente con baja tonicidad. La interpretación de los valores de ADH en plasma es difícil en situaciones intermedias.

Figura 2. Algoritmo sugerido para interpretar los test funcionales de restricción hídrica y DDAVP



*Los valores absolutos y porcentuales son simplificaciones aproximadas a partir de los resultados de estudios. En lactantes < 1 año, la Osm₀ máxima es menor, oscila desde 543 ± 50 mOsm/kg H₂O al nacer hasta 864 ± 148 mOsm/kg H₂O al año de vida.

**Datos orientativos:

- Polidipsia primaria: trastornos psiquiátricos o de personalidad, síntomas fluctuantes, desarrollo gradual de poliuria, respuesta variable a DDAVP (normalmente Δ Osm < 9%), hiponatremia con DDAVP, RM hipófisis posterior hiperintensa (normal) en T1 con tallo hipofisario normal.
- DIC parcial: antecedente personal de trauma o cirugía cerebral, antecedente familiar de DI, inicio reciente de síntomas, necesidad constante de líquidos nocturna, preferencia por líquidos fríos, ausencia de señal hiperintensa en RM de hipófisis posterior con tallo engrosado, Δ Osm urinaria hasta 50% con DDAVP, mejoría clínica con DDAVP sin hiponatremia.
- DIN parcial: trastornos electrolíticos (hipercalcemia, hipopotasemia), tratamiento con toxicidad tubulointersticial, ausencia de respuesta a DDAVP, RM de hipófisis como en PP.

Los estudios genéticos pueden completar la valoración, en el caso de que sea compatible con DI central o nefrogénica de causa no aclarada. Tienen fines investigadores y diagnósticos en casos dudosos, aunque sin una firme finalidad terapéutica por el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Barakat AY. Appendix I. En: Renal Disease in Children. Clinical Evaluation and Diagnosis. Barakat AY (ed.). Nueva York: Springer-Verlag; 1990.
- Bichet DG. Evaluation of patients with polyuria. En UpToDate [en línea] [consultado en 10/2020]. Disponible en www.uptodate.com. Última actualización octubre 2020.
- Fenske W, Allolio B. Current State and Future Perspectives in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3426-3437.
- Gallego N, Rodrigo D. Poliuria y polidipsia. En: Protocolos Diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Madrid: AEP; 2008.
- García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B. Capítulo 4: Pruebas funcionales renales. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B (eds). *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Ed. Grupo Aula Médica; 2006.
- Grandone A, Marzuillo P, Patti G, Perrotta S, Maghnie M. Changing the diagnostic approach to diabetes insipidus: the role of copeptin. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7 Supp 8. doi:10.21037/atm.2019.11.80.
- Jakes AD, Bhandari S. Investigating polyuria. *BMJ*. 2013;347:f 6772.
- Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1349-58.
- Lidner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *Journal of Critical Care* 2013;28, 216. e11–216.e20.
- Mahon M, Amaechi G, Slattery F, Sheridan AL, Roche EF. Fifteen-minute consultation: Polydipsia, polyuria or both. *Arch Dis Child Educ Pract*. 2009;104(3):141-145.
- Rose BD, Post TW. Capítulo 9: Regulación de la osmolalidad plasmática. Capítulo 24: situaciones de hiperosmolalidad-hipernatremia. En: Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. 5.ª ed. Madrid: Ed. Marbán libros SL; 2005.
- Sam R, Feizi I. Understanding Hyponatremia. *Am J Nephrol*. 2012;36:97-104.
- Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, Matarazzo P, De Sanctis L. Copeptin role in polyuria-polydipsia syndrome differential diagnosis and reference range in paediatric age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jun;88(6):873-879.
- Van der Watt G, Omar F, Brink A, McCulloch M. Capítulo 21: Laboratory Investigation of the Child with Suspected Renal Disease. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein S. (eds.). *Pediatric Nephrology*. Berlín, Heidelberg: Springer-Verlag; 2016.
- Weitzmann R, Kleeman CR. Water Metabolism and the Neurohypophyseal Hormones. En: *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. Maxwell MH, Kleeman CR (eds.). Nueva York: McGraw Hill; 1980.