

# Diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y síndrome pierde sal cerebral

Amalia Martínez Antón<sup>(1)</sup>, Juan F. Collado Caparrós<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>UCIP, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

<sup>(2)</sup>UCIP, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Martínez Antón A, Collado Caparrós JF. Diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y síndrome pierde sal cerebral. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021;1:653-70.



## 1. DIABETES INSÍPIDA

### 1.1. Concepto

La diabetes insípida (DI) se define como la incapacidad para concentrar la orina y es secundaria a una alteración en la secreción de hormona antidiurética (ADH, por sus siglas en inglés) o resistencia a su acción a nivel renal.

### 1.2. Fisiopatología

La ADH es sintetizada en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, donde se almacena como una pre-hormona en gránulos intracitoplasmáticos. Se transporta por los axones de las neuronas de dichos núcleos a la neurohipófisis, donde se transforma en hormona activa. Se libera al torrente sanguíneo unida a unas proteínas transportadoras (neurofisinas) por exocitosis, por un mecanismo dependiente del calcio, y se distribuye de forma libre.

Su síntesis está regulada sobre todo por cambios en la osmolalidad plasmática ( $Osm_p$ ) que

son detectados por los osmorreceptores hipotalámicos y, en menor medida, por las variaciones del volumen circulante efectivo y de la presión arterial captadas por los barorreceptores carotídeos y paraaórticos. Existen además otros estímulos para la secreción de ADH, como el reflejo nauseoso, el estrés, la hipoglucemia, la hipoxia, la hipercapnia y el dolor.

Los osmorreceptores del hipotálamo mantienen la  $Osm_p$  entre 280 y 290 mOsm/kg mediante cambios en la secreción de ADH, que por debajo de 280 está inhibida y por encima de 290 mOsm/kg presenta una estimulación máxima, al igual que los osmorreceptores de la sed.

La hormona se une al receptor V2 de la membrana basal del túbulo colector a nivel renal. La activación de estos receptores produce la inserción de canales de acuaporina 2 a lo largo de la membrana celular apical que permiten la reabsorción de agua libre a ese nivel, aumentando la concentración urinaria.

En ausencia de ADH se establece una incapacidad para reabsorber agua libre que provoca

una poliuria marcada con densidad urinaria baja y activación del mecanismo de la sed para compensar las pérdidas hídricas.

### 1.3. Etiología

Las causas más frecuentes se detallan en la **Tabla 1**.

Según la etiología podemos distinguir entre diabetes insípida central (DIC), que se caracteriza por ausencia de síntesis de ADH y que puede ser transitoria o permanente, y diabetes insípida nefrogénica (DIN), en la que los pacien-

tes presentan una insensibilidad del riñón a la acción de dicha hormona. La causa más frecuente de DIC son los tumores hipotálamicos (30%); por orden de frecuencia: germinoma, craneofaringioma y neurinoma del nervio óptico, seguidos de los procesos infiltrativos y la DIC idiopática.

En el contexto de las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, la DIC es el trastorno hidroelectrolítico que con mayor frecuencia se presenta en el posoperatorio neuroquirúrgico y tras traumatismos craneoencefálicos graves. La destrucción directa de las neuronas

**Tabla 1.** Etiología de la diabetes insípida

Diabetes insípida central	Diabetes insípida nefrogénica
<b>Congénita</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia septo-óptica</li> <li>• Hipoplasia hipofisaria</li> <li>• Holoprosencefalia</li> </ul>	
<b>Genética</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autosómica dominante</li> <li>• S. Wolfram (<i>WFS1</i>): diabetes <i>mellitus</i> tipo I, diabetes insípida, atrofia óptica, sordera (DIDMOAD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ligada al X: mutaciones inactivadoras en AVPR2</li> <li>• Autosómica recesiva en AQP-2</li> </ul>
<b>ADQUIRIDA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopática</li> <li>• Tumores intracraneales (germinoma, pinealoma, craneofaringioma y glioma óptico)</li> <li>• Infiltrativo (histiocitosis, sarcoidosis, leucemia)</li> <li>• Hipofisitis autoinmune</li> <li>• Infecciones (meningitis, encefalitis, infección congénita por citomegalovirus y toxoplasma)</li> <li>• Traumática (traumatismo craneoencefálico y neurocirugía)</li> <li>• Daño hipóxico-isquémico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal primaria</li> <li>• Uropatía obstructiva</li> <li>• Alteraciones metabólicas (hipopotasemia e hipercalcemia)</li> <li>• Drepanocitosis</li> <li>• Fármacos:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– Litio</li> <li>– Demeclocilina</li> <li>– Foscanet</li> <li>– Anfotericina B, aminoglucósidos</li> <li>– Antineoplásicos (vinblastina, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida)</li> <li>– Metoxiflurano</li> <li>– Colchicina</li> <li>– Sulfonilureas</li> </ul> </li> </ul>

productoras de ADH o la reprogramación de los osmorreceptores que modifican su umbral osmótico para la secreción de esta son los posibles mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la clínica en estos pacientes. Un 40% de los pacientes pediátricos diagnosticados de muerte encefálica y potenciales donantes de órganos presenta DIC. El tratamiento en estos pacientes debe iniciarse de forma agresiva y precoz para evitar la hipovolemia resultante y favorecer el correcto mantenimiento de los órganos.

La causa más frecuente de DIN en la infancia es la congénita y es más frecuente la afectación del receptor V2 que los defectos en el canal de aquaporina. En ocasiones es debido a resistencia a la ADH inducida por medicación. La forma más frecuente de presentación es la poliuria y la polidipsia marcada durante la lactancia, asociada a frecuentes episodios de deshidratación hipernatrémica.

#### 1.4. Clínica

La clínica típica es la asociación de poliuria y polidipsia con sensación de sed extrema, con apatencia especial por líquidos fríos.

La poliuria se define como uno de los siguientes:

- Diuresis mayor de 2 l/m<sup>2</sup>/día o
- 150 ml/kg/día en neonatos, 100-110 ml/kg/día hasta los 2 años y 40-50 ml/kg/día en niños mayores de esa edad.

Se acompaña de reducción de la tasa de crecimiento, ya que la ingesta de grandes cantidades de agua provoca una menor ingesta de alimentos y mayores enuresis y nicturia.

En niños con alteración del nivel de conciencia o niños con imposibilidad de acceso al agua puede producir diferentes grados de deshidratación hipernatrémica por la pérdida de agua libre. En estos casos se suele asociar con irritabilidad y fiebre de origen desconocido.

Además, la ADH provoca aumento del aclaramiento de uratos que, junto a la disminución del volumen intravascular en la diabetes insípida central, hace que los niveles de ácido úrico estén aumentados.

En los pacientes en los que la etiología es un traumatismo craneoencefálico grave o posoperatorios de neurocirugía, puede presentar tres patrones diferentes de aparición:

- **DI transitoria:** En la forma más frecuente la clínica se inicia en las primeras 24 horas tras la agresión y se mantiene durante 2-3 días. La causa es la disfunción transitoria de las neuronas productoras de ADH secundaria al traumatismo o por la reducción del aporte sanguíneo al tallo y a la hipófisis posterior. Suele resolverse a los 10 días.
- **DI permanente:** ocurre también en las primeras horas tras la cirugía pero es permanente, ya que se debe a la lesión del tallo o a la destrucción de más del 90% de las células productoras de ADH.
- **DI bifásica (DI-SIADH) o trifásica (DI-SIADH-DI):** es la forma menos frecuente. Se instaura la DIC en las primeras 24-48 horas de ingreso, dura entre 5-7 días y da paso posteriormente a una fase asintomática o, más frecuentemente, de SIADH por suelta de ADH residual que dura hasta 10 días, instaurándose finalmente una DIC permanente.

## 1.5. Diagnóstico

La poliuria marcada asociada a deshidratación hipernatrémica debe hacernos sospechar el diagnóstico de DI. Se realizarán las siguientes pruebas complementarias:

### 1.5.1. Laboratorio (ver Tabla 2)

- Orina: osmolalidad urinaria, densidad urinaria, sodio.
- Sangre: osmolalidad sérica, iones (sodio, potasio, calcio), glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico.
- Diagnóstico de sospecha:
  - Orina: poliuria con densidad urinaria baja (1001-1010), sodio en orina bajo ( $\leq 40$  mmol/l), hiposmolalidad urinaria ( $\leq 300$  mOsm/kg).
  - Sangre: hiperosmolalidad plasmática ( $\geq 300$  mOsm/l) a expensas de hipernatremia (sodio plasmático  $\geq 150$  mEq/l).

Hablamos de **osmolalidad** cuando la concentración se expresa en osmoles por kg de agua y **osmolaridad** cuando se expresa en osmoles por litro de solución. Como en los líquidos corporales las diferencias entre ambas son pequeñas, para la mayoría de los cálculos se pueden usar indistintamente. Cuando no es posible realizar en el laboratorio la osmolalidad plasmática y urinaria, podemos calcular la osmolaridad mediante las siguientes fórmulas:

- Osmolaridad plasmática

$$\text{Osmolaridad}_p = 2 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/l}) + \frac{\text{Glucosa}(\text{mg/dl})}{18} + \frac{\text{BUN}(\text{mg/dl})}{2,8}$$

- Osmolalidad urinaria

- Fórmula 1: tomando como referencia densidad urinaria y del agua (=1), la osmolaridad se obtiene multiplicando los últimos dos valores de la densidad por 35.

$$\text{Osm}_o (\text{mOsm/kg}) = (\text{densidad orina} - 1000) \times 35$$

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial entre diabetes insípida, síndrome pierde sal y secreción inadecuada de ADH

	DI	SIADH	SPS
<b>Volumen plasmático</b>	Disminuido	Aumentado	Disminuido
<b>Hipovolemia/deshidratación</b>	SI	NO	SI
<b>Osmolalidad sérica (mOsm/kg)</b>	$\geq 300$	$\leq 270$	$\leq 270$
<b>Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)</b>	$\leq 300$	$\geq 500$	$\geq 300$
<b>Osmolalidad urinaria / osm plasmática</b>	$< 1,5$	$> 1$	$> 1$
<b>Densidad urinaria</b>	$\leq 1005$	$\geq 1020$	$\geq 1010$
<b>Diuresis (ml/kg/h)</b>	$> 4$	$< 1$	$> 3$
<b>Sodio plasmático (mmol/l)</b>	$\geq 150$	$\leq 130$	$\leq 130$
<b>Sodio urinario (mmol/l)</b>	$\leq 40$	$\geq 60$	$\geq 120$
<b>ADH plasmática</b>	Disminuida	Aumentada	Disminuida/aumentada (menos que en SIADH)

Corrección: por cada g/dl de glucosuria disminuir la densidad de orina medida 0,004. Por cada g/dl de proteinuria, descender la densidad urinaria medida 0,003.

Limitaciones: no es válida cuando se administra manitol, piperacilina, carbenicilina o carbapenems.

- Fórmula 2: a través de determinación de electrolitos y urea urinarios (una vez descartada glucosuria).

$$\text{Osm}_o \text{ (mOsm/kg)} = (\text{Na}_o^+ + \text{K}_o^+) \times 2 + (\text{Urea}_o \text{ [mg/dl]}/5,6)$$

### 1.5.2. Test de restricción hídrica

Un cuadro clínico sugestivo con una relación  $\text{Osm}_o/p < 1,5$  es suficiente para efectuar el diagnóstico. Solo ocasionalmente se precisa una restricción hídrica y normalmente es suficiente unas pocas horas.

En pacientes críticos ingresados en UCIP que presentan factores de riesgo y cuadro clínico compatible con DI no se realiza prueba de restricción hídrica, sino que se inicia tratamiento con desmopresina y se observa la respuesta para confirmar el diagnóstico.

Por tanto, realizaremos la prueba de restricción hídrica para la confirmación sobre todo en neonatos y niños pequeños en los que se sospecha DIN congénita.

Está contraindicado en pacientes inestables con cifras de sodio plasmático elevadas.

Debe realizarse con monitorización estrecha, interrumpiendo la prueba en cualquier mo-

mento si el paciente presenta signos o síntomas de hipovolemia.

#### • Fase de sed

– Determinaciones:

- Basal:
  - \* Medir peso y signos vitales (FC, TA, T.<sup>a</sup>).
  - \* Analítica de sangre: sodio, osmolalidad, BUN.
  - \* Analítica de orina: sodio, osmolalidad, densidad.

◦ Horario:

- \* Medir peso y signos vitales (FC, TA).
- \* Analítica de sangre: sodio, osmolalidad, BUN.
- \* Analítica de orina: sodio, osmolalidad, densidad.
- \* Diuresis.

– Durante la prueba:

- Si  $\text{Osm}_p < 300$  mOsm/kg,  $\text{Na} < 145$  mEq/l,  $\text{Osm}_o < 600$  mOsm/kg: continuar la prueba salvo que las constantes vitales sugieran hipovolemia.
- Si  $\text{Osm}_p > 300$  mOsm/kg y  $\text{Osm}_o < 600$  mOsm/kg: se confirma DI.
- Suspender la prueba si:
  - \* Signos de hipovolemia, pérdida de peso >5% o sed intolerable.

\*  $Osm_o$  de 3 muestras horarias que varían menos de 30 mOsm/kg.

\* Si  $Osm_o > 1000$  mOsm/kg o Si  $Osm_o > 600$  mOsm/kg estable en dos determinaciones.

después de la administración de vasopresina.

– Nefrogénica: no se modifica la diuresis ni la  $Osm_o$ .

### • Fase de desmopresina

Para realizar diagnóstico diferencial entre central y periférica, administrar desmopresina.

Vaciar la vejiga en el momento de la administración y limitar el aporte de líquidos desde 1 hora antes a 8 horas después de la administración (hasta 1,5 veces el volumen de orina excretado en la hora previa).

Peso (kg)	Nasal	SC o IM	IV
<10 kg	10 µg	0,1 µg	0,1 µg/kg Máx. 4 µg
10-30 kg	20 µg	10-20 kg: 0,2 µg 20-30 kg: 1 µg	
30-50 kg	30 µg	2 µg	En 20 min
>50 kg	40 µg	4 µg	

Medir en el momento de la administración y cada 30 min durante 4 horas (2 horas en lactantes):

- Signos vitales (FC, TA).
- $Osm_o$ , densidad urinaria y diuresis.

En esta fase se permite comer y beber pero hasta 1,5 veces el volumen de orina excretado en la hora previa, por riesgo de hiponatremia.

- Central: disminución de la diuresis y aumento de la  $Osm_o$  al menos el 50% 1 h

### 1.5.3. Pruebas de imagen

Si se confirma DI central y la causa no es evidente, se recomienda, para completar el estudio, realizar una prueba de neuroimagen, y la más útil es la **resonancia nuclear magnética**. Si se identifica afectación hipofisaria existe mayor riesgo de desarrollar déficits hormonales dependientes de la hipófisis anterior, y el más frecuente es el déficit de hormona de crecimiento.

### 1.5.4. Diagnóstico diferencial de poliuria

- Administración en **exceso de fluidos hipotónicos intravenosos**. Aunque la natremia puede ser baja, en estos casos no existe un aumento de sed.
- **Síndrome pierde sal**: presenta poliuria pero con osmolalidad sérica baja ( $\leq 270$  mOsm/kg) y osmolalidad urinaria alta  $\geq 300$  mOsm/kg (ver **Tabla 2**).
- **Polidipsia primaria**: eliminan orina hipotónica secundaria a exceso de ingesta de líquidos con inhibición de ADH y presentan poliuria sin deshidratación. En este caso, la osmolalidad y el sodio plasmáticos son normales. El aumento del aclaramiento de uratos produce una disminución de ácido úrico plasmático.
- **Poliuria osmótica** por eliminación renal de solutos osmóticamente activos que

arrastran un gran volumen de orina, como glucosa (diabetes, glucosuria renal...), urea (traumatismos, dietas hiperproteicas...), medicamentos (manitol, diuréticos), contrastes radiológicos, etc. Además, en el contexto de hiperglucemia podemos ver niveles falsamente bajos de sodio plasmático (Sodio corregido:  $\text{Na}^+$  medido +  $(1,6 \times ([\text{glucosa} (\text{mg/dl}) - 100]/100))$ )

## 1.6. Tratamiento

### 1.6.1. Diabetes insípida central

El paciente diagnosticado de DIC debe permanecer ingresado en UCIP con monitorización continua de la función cardiaca (frecuencia cardiaca, presión venosa central, presión arterial...), respiratoria (frecuencia respiratoria y saturación de hemoglobina), débito urinario, balance hídrico estricto horario y peso del paciente, así como vigilancia neurológica estrecha.

- **Controles:** Es preciso realizar análisis de electrolitos y osmolalidad plasmática y urinaria frecuentes (2-4 horas).
- **Objetivo:** conseguir una diuresis de 2-3 ml/kg/h, corregir la hipovolemia y la hipernatremia asociadas manteniendo densidad urinaria 1010-1020 y natremia de 140-145 mEq/l.
- **Manejo de líquidos y electrolitos:**

Si el paciente está consciente y conserva la sensación de sed, esta es la mejor guía de las necesidades de ingesta hídrica, y únicamente mantendremos una monitorización estrecha. Si por el contrario el paciente no tolera

vía oral o tiene una inadecuada percepción de la sed, deberemos iniciar sueroterapia iv.

En los casos que presentan *shock* hipovolémico se debe tratar con fluidos isotónicos (suero salino 0,9%). Debemos evitar soluciones hiposmolares por el riesgo de descenso brusco de la osmolalidad plasmática y de edema cerebral secundario. Una vez remontado el *shock*, es necesario reponer el exceso de pérdidas urinarias.

En cuanto al manejo de líquidos, solo existe consenso en que la reposición debe ser con líquidos hipotónicos. Aunque existen distintas pautas, una de ellas es:

- Reponer las pérdidas insensibles (300-500 ml/m<sup>2</sup>/día) con suero glucosalino 5%/0,45% (suero salino 0,45% 500 ml + suero glucosado 50% 50 ml) con 20 mEq/l de ClK.
- Reponer cada 1 ml de diuresis con 1 ml de suero glucosalino 2,5%/0,2% (suero glucosado 5% 500 ml + suero salino 0,45% 500 ml) para evitar aportes excesivos de glucosa y sobrecarga de sodio.

Posteriormente se ajustará el ritmo del suero en función de la tendencia del sodio y las pérdidas, pero se recomienda no exceder de 4 l/m<sup>2</sup>/día.

- **Tratamiento farmacológico (Tablas 3 y 4):**

Se iniciará en los pacientes con poliuria excesiva e incómoda para el paciente (por las noches) o si presenta hipernatremia.

- **Desmopresina:** es el fármaco de elección, sobre todo en donantes de órganos, ya

**Tabla 3.** Dosis y vías de administración de la desmopresina para el tratamiento de la diabetes insípida central

Vía de administración	Duración	Dosis	Comentarios	Principales efectos secundarios
<b>ORAL</b> Solución: 360 µg/ml Comprimidos: 0,1, 0,2 mg	6-12 h	0,025-1,2 mg/día. Repartido en 1-3 dosis  Iniciar 0,05 mg/12 h. Aumentar hasta: <12 años: 0,1-0,8 mg/día >12 años: 0,1-1,2 mg/día		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA</li> <li>• Taquiflaxia</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Hiponatremia</li> </ul>
<b>NASAL</b> Nebul Nasal (10 µg/dosis) Solución acuosa nasal (100 µg/ml)	5-21 h	Alternar fosas nasales *5-30 µg/día. Repartido en 1-2 dosis *10-40 µg/día. Repartido en 1-3 dosis	Importantes diferencias en la absorción en relación con infecciones respiratorias	La forma nasal además: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congestión nasal</li> <li>• Conjuntivitis</li> <li>• Epistaxis</li> </ul>
<b>SUBLINGUAL</b> Evitar en <5 años Liofilizado (sublingual): 60,120 o 240 µg	6-20 h	1-4 µg/kg/día. Repartido en 2 dosis Adultos: 60-120 µg/dosis		
<b>Iv/im (4 µg/ml)</b> Evitar en <3 meses Diluir con SSF hasta concentración de 0,5 µg/ml Lento en 15-30 min		1µg iv = 10 µg intranasal 0,025 µg/kg  <12 años: 0,1-1 µg >12 años: 2-4 µg 1-3 veces al día	Indicada en pacientes críticos	
<b>SUBCUTÁNEA (4 µg/ml)</b>		0,01 µg/día  Si se necesitan dosis menores se puede diluir 1:10 con agua estéril	Útil en lactantes por generar menos fluctuaciones en la natremia que la forma intranasal	

que no produce isquemia tisular. Se trata de un análogo sintético de la hormona antidiurética con duración más prolongada y escaso efecto vasoconstrictor. Es un agonista de los receptores V2 y posee un potente y duradero efecto antidiurético. Puede administrarse de diferentes formas aunque en pacientes críticos se administrará por vía iv.

El uso de desmopresina puede producir intoxicación acuosa e hiponatremia

dilucional. Si existe buena respuesta al tratamiento se producirá un aumento de la densidad y la osmolalidad urinaria, disminución de la poliuria y normalización de la natremia y osmolalidad plasmática.

– **Vasopresina:** tiene una vida media más corta y más efectos secundarios. Se utiliza en perfusión continua 0,25-3 mU/kg/h y se aumenta la dosis cada 30 minutos hasta conseguir el efecto deseado. Se usará en aquellos casos en que necesitemos un



**Tabla 4.** Otros tratamientos usados para la diabetes insípida central o nefrogénica (Dabrowski)

Fármaco	DIC / DIN	Vía de administración	Dosis	Principales efectos secundarios
Hidroclorotiazida	DIC DIN	Oral	1-3 mg/kg/día Repartido en 1-2 dosis Máximo 50 mg/12 h	Alcalosis hipoclorémica Hipopotasemia Hiperuricemia Hipercalcemia
Indometacina	DIN	Oral	1-2 mg/kg/día	Sangrado Trastornos gastrointestinales
Amiloride	DIC DIN	Oral	0,3-0,625 mg/kg/día Repartido en 2 dosis	Hipopotasemia Trastornos gastrointestinales

inicio de acción más rápido. Actualmente no disponible en todos los centros.

- En lactantes existe mayor riesgo de intoxicación acuosa por desmopresina, por lo que una alternativa es la **hidroclorotiazida**, que en lactantes con dieta baja en solutos como la leche materna parece que tiene efecto antidiurético paradójico, mediante el incremento en la inserción de acuaporinas en la membrana apical del túbulo colector, según modelos animales. La dosis de inicio recomendada es 1-3 mg/kg/día con ajustes posteriores según niveles de sodio, diuresis y efectos secundarios. La transición a desmopresina se realiza más adelante cuando el 80% de la dieta sea sólida.

## • Consideraciones especiales

### – Pacientes adípicos

Un tercio de los pacientes con DI tras la resección de un craneofaringioma tienen adipsia, con alteración de la vía de estímulos tanto osmóticos como no osmóticos. El manejo de estos pacientes consiste

en administrar una cantidad fija de líquidos diaria con dosis de desmopresina que permita una adecuada osmolalidad urinaria. Se calcula una cantidad teórica de líquidos basada en las necesidades basales y las pérdidas insensibles, y se irá ajustando según el peso diario del paciente.

### – DI posoperatoria

Antes de la cirugía de hipófisis es recomendable realizar una osmolalidad en sangre y orina para descartar DI prequirúrgica.

En todos los pacientes intervenidos de hipófisis se deben monitorizar la ingesta hídrica, la diuresis y los niveles de sodio. Si la diuresis es  $>4$  ml/kg/h, se debe medir además osmolalidad en sangre y orina. Si  $Osm_o < 600$  mOsm/kg con  $Osm_p > 300$ , es probable una DI.

Cuando es difícil reponer las pérdidas por orina, se puede considerar el tratamiento con desmopresina durante su estancia en cuidados intensivos. Como el curso de la DI suele ser breve, lo más frecuente es

que solo necesiten una dosis. Si no disminuye la diuresis en las siguientes horas, se debe interrumpir el tratamiento y continuar con ajustes de líquidos.

Estos pacientes tienen además riesgo de déficit de ACTH, que puede enmascarar una DI por el efecto antidiurético de la vasopresina que se secreta junto con la CRH y por la disminución de la eliminación de agua libre por el déficit de cortisol, que no estimula la inserción de canales de acuaporinas en el túbulo colector por la vía del óxido nítrico. Una vez iniciado el tratamiento con glucocorticoides, se inhibe la producción de CRH, y secundariamente vasopresina, y se estimula de nuevo vía óxido nítrico la eliminación de agua libre, desenmascarándose la posible DI.

#### – DI durante la quimioterapia

En pacientes que precisan grandes cantidades de líquidos por quimioterapia ( $>3\text{ l/m}^2/\text{día}$ ) se deben considerar bajas dosis de desmopresina e ir titulando la dosis para conseguir una densidad urinaria entre 1004-1009 con peso, diuresis e iones estables.

### 1.6.2. Diabetes insípida nefrogénica

En muchos casos se confirma el diagnóstico ante la ausencia de respuesta al tratamiento con desmopresina.

El tratamiento se basa en:

- Restricción salina (ingesta de sodio de  $0,7\text{ mEq/kg/día}$ ) y control de la ingesta proteica para reducir la carga renal osmolar y la excreción obligatoria de agua.

- Asegurar una ingesta hídrica adecuada.
- Fármacos: se recomienda hidroclorotiazida asociada a amiloride o indometacina.
  - Diuréticos tiazídicos (**hidroclorotiazida**  $1\text{-}3\text{ mg/kg/día}$ ), que disminuyen el aclaramiento de agua libre de forma independiente al mecanismo de la ADH.
  - Diuréticos ahorradores de potasio (**amiloride**  $0,3\text{ mg/kg/día}$ ), para evitar la hipopotasemia secundaria al uso de tiazidas.
  - Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (**indometacina**  $0,75\text{-}1,5\text{ mg/kg/día}$ ), que disminuyen la tasa de filtración glomerular y aumentan el gradiente osmótico medular disminuyendo por tanto la producción de orina. Tienen efecto sinérgico con las tiazidas.

## 2. SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

### 2.1. Concepto

Se define como un aumento inadecuado de la secreción de ADH en respuesta a una variación de la volemia o de la osmolalidad plasmática.

### 2.2. Fisiopatología

En el SIADH, existe un aumento de ADH por estímulos no fisiológicos que da como resultado hiponatremia dilucional, no por pérdida de sodio, disminución de la osmolalidad sérica y aumento de la osmolalidad urinaria. El aumento de la volemia activará mecanismos natriuréticos, como el sistema renina-angio-

tensina-aldosterona y el péptido natriurético, produciendo eliminación urinaria del sodio aportado. Con este sodio eliminado, se eliminará agua, quedando el paciente normovolémico.

### 2.3. Etiología

- Alteraciones del sistema nervioso central (SNC): infecciones, traumatismos, tumores, infartos, hemorragias, hidrocefalia.
- Fármacos:
  - Antiepilepticos: carbamazepina, oxcarbazepina, valproato sódico.
  - Quimioterápicos: ciclofosfamida (especialmente importante ya que suelen ser pacientes hiperhidratados para prevenir la toxicidad vesical), vincristina, vinblastina, cisplatino.
  - Otros: metotrexate, haloperidol...
- Secreción ectópica de ADH: rara en niños. Relacionado frecuentemente con el carcinoma pulmonar de células pequeñas.
- Cirugía mayor: sobre todo neurocirugía y cirugía torácica. Probablemente como respuesta al dolor. Dentro de las intervenciones neuroquirúrgicas, es especialmente frecuente en la cirugía hipofisaria transesfenoidal de forma tardía (entre el 7.<sup>o</sup> y 10.<sup>o</sup> día) tras una primera fase poliúrica.
- Enfermedad pulmonar:
  - Infecciones: neumonía, tuberculosis.
  - Insuficiencia respiratoria: bronquiolitis, asma, atelectasias.
  - Asociada a ventilación mecánica.

- Hereditaria asociada a mutaciones en el receptor V2: también conocida como SIADH nefrogénico. Es indistinguible del SIADH salvo porque los niveles plasmáticos de ADH son indetectables.

### 2.4. Clínica

La clínica dependerá de la gravedad y el grado de instauración de la hiponatremia. Puede oscilar desde manifestaciones generales como náuseas, vómitos, irritabilidad o cefalea, cuando la hiponatremia es moderada, hasta síntomas neurológicos importantes, como convulsiones, obnubilación, coma y signos de hipertensión intracraneal secundarios al edema cerebral cuando la hiponatremia es grave (<120 mEq/l) y se instaura de forma rápida (<48 horas). Los pacientes en los que se desarrolla de forma muy lenta pueden cursar sin síntomas.

### 2.5. Diagnóstico

Son características de este síndrome:

- Hiponatremia (sodio <130 mEq/l) e hipoosmolalidad plasmática (<270 mOsm/kg).
- Natriuresis (>40 mEq/l) y osmolalidad urinaria (>300 y frecuentemente >500 mOsm/kg) inapropiadamente altas.
- Cociente osmolalidad urinaria/plasmática >1.
- Diuresis < 1 ml/kg/hora, aunque no siempre es así.
- Volemia normal o ligeramente aumentada.

Además, en estos pacientes no hay alteración del equilibrio ácido-base, la concentración de pota-

sio es normal y la de ácido úrico está frecuentemente disminuida por la eliminación urinaria de uratos. La ADH y la aldosterona estarán elevadas, aunque el diagnóstico de SIADH se realiza habitualmente con los criterios clínicos y analíticos expuestos anteriormente, por lo que no son necesarias las determinaciones hormonales.

## 2.6. Diagnóstico diferencial

Debemos realizarlo fundamentalmente con aquellas causas de hiponatremia que cursen con normovolemia:

- Hipopotasemia.
- Alteraciones hormonales: hipopituitarismo, hipotiroidismo.
- Administración de fármacos que estimulen la producción de ADH como la desmopresina.

El resto de causas de hiponatremia con hipoosmolalidad cursarán con:

- Hipervolemia (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, síndrome nefrótico) o
- Deshidratación: por pérdidas de sodio.
  - Renales (diuréticos, síndrome pierde sal).
  - Digestivas (vómitos, diarrea).
  - Cutáneas (sudor).

## 2.7. Exámenes complementarios

- Bioquímica completa: sodio, potasio, cloro, osmolalidad, función renal, ácido úrico, enzimas hepáticas y pancreáticas. Además,

solicitaremos glucosa, proteínas, colesterol y triglicéridos para descartar falsas hiponatremias.

- Bioquímica urinaria: osmolalidad, sodio, potasio y creatinina.
- Función tiroidea y adrenal (cortisol libre urinario y ACTH) para descartar otras causas de hiponatremia con normovolemia.
- Hemograma.
- Otras: radiografía de tórax (si sospecha de patología torácica), TC craneal (si síntomas neurológicos) o Mantoux (si sospecha de tuberculosis).

## 2.8. Tratamiento

Se basa en el tratamiento de la enfermedad subyacente y en el aumento del sodio sérico. La gravedad de la clínica neurológica será la que marque la rapidez de la corrección de la hiponatremia. El aumento de esta deberá ser inferior a 10 mEq/l en 24 horas y menor de 18 mEq/l en 48 horas.

### 2.8.1. Pacientes con clínica grave y convulsiones

Deberemos corregir el sodio de forma rápida hasta 120-125 mEq/l administrando 2-4 ml/kg de suero salino hipertónico 3%. Una vez alcanzado un valor seguro, el tratamiento clásico consiste en restricción hídrica al 50-70% de las necesidades basales y administración de diuréticos de asa (furosemida) para aumentar la pérdida de agua libre, sobre todo en pacientes que presenten una osmolalidad urinaria superior al doble de la

plasmática. La concentración de electrolitos en el suero administrado debe ser superior a la concentración de estos en orina para que favorezca la eliminación de agua. El suero salino fisiológico no suele ser efectivo (y empeora la hiponatremia dilucional).

Ejemplo:

Imaginemos un paciente de 10 kg con SIADH y natremia de 115 mEq/l con una osmolaridad urinaria fija de 600 mOsm/l. Administramos 1000 ml de suero salino fisiológico con 150 mEq/l de sodio y 150 mEq/l de cloro (300 mOsm/l). El paciente eliminará todo el cloruro sódico administrado, pero lo hará en solo 500 ml (la mitad del volumen administrado) ya que la osmolaridad urinaria es el doble de la del líquido que infundimos. El resultado final será que el paciente ha retenido agua libre, empeorando así la hiponatremia.

En cambio, si al mismo paciente le aportamos la misma cantidad de sodio y cloro (150 mEq de cada uno) como suero salino hipertónico al 3% (900 mOsm/l), solo deberemos administrar 300 ml de líquido. El paciente también eliminará el cloruro sódico administrado en 500 ml de volumen urinario, por lo que el resultado ahora es una pérdida de 200 ml de agua libre con aumento de la natremia.

Si además añadimos un diurético de asa, la osmolaridad urinaria disminuirá, aumentando la cantidad de agua necesaria para eliminar la misma cantidad de sodio.

En el mismo ejemplo, si administramos furosemida al paciente y la osmolaridad urinaria baja a 300 mOsm/l, para eliminar los 300 ml de salino 3% (300 mOsm) serán necesarios

1000 ml de orina, con lo cual el balance será de -700 ml.

Se puede entender mejor con la siguiente fórmula:

Sodio plasmático = Sodio corporal total / agua corporal total.

En este caso, conocemos el sodio plasmático y el agua corporal total (peso x 0,6).

En nuestro ejemplo, sodio corporal total = 115 mEq/l x 6 l (10 kg x 0,6) = 690 mEq.

Hemos visto que el sodio administrado es eliminado, por lo que el sodio total no se modifica. Si lo hace en cambio el agua total. En nuestro paciente, con salino 3% y furosemida, habrá disminuido 700 ml, por lo que el agua corporal total será ahora de 5,3 l y el sodio plasmático será, aplicando la fórmula, (690 mEq / 5,3 l) = 130 mEq/l.

### 2.8.2. Pacientes con clínica leve o SIADH crónico

La base del tratamiento será la restricción hídrica (50% de las necesidades basales). Si no es suficiente, se puede aumentar la ingesta de sal, que aumentará el volumen urinario.

### 2.8.3. Otros tratamientos

- Urea: en adultos se ha demostrado que la administración diaria de 15-30 g de urea aumenta la diuresis de forma segura y eficaz, pero las dosis pediátricas no están claramente establecidas.
- Antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina: actúan estimulando la pérdida

de agua libre, sin electrolitos. Son una opción alternativa al tratamiento. Existen dos:

- Tolvaptan (administración vía oral).
- Conivaptan (administración intravenosa).

En nuestro país solo está comercializado el primero de ellos. Se recomienda empezar a dosis bajas y titular efecto, permitiendo al paciente el acceso a agua para evitar fluctuaciones rápidas de la natremia, lo que puede por otra parte limitar su efectividad. En la actualidad, su uso en pacientes menores de 18 años se considera fuera de ficha técnica ya que, aunque se han publicado varias series de casos en las que se ha utilizado con eficacia, hacen falta más estudios que evalúen la dosis en este grupo de pacientes y su perfil de seguridad.

## 2.9. Evolución

En general es un proceso autolimitado y los síntomas desaparecen al solucionarse la causa.

## 3. SÍNDROME PIERDE SAL (SPS) CEREBRAL

### 3.1. Concepto

El síndrome pierde sal cerebral se caracteriza por la existencia de hiponatremia y disminución de volumen extracelular debido a la pérdida urinaria de sodio en pacientes con daño cerebral. Es una causa de hiponatremia menos frecuente que el SIADH.

### 3.2. Fisiopatología

El mecanismo por el que se produce la pérdida renal de sodio no está bien definido y se proponen dos teorías:

- Afectación del tono simpático renal tras un daño cerebral. Producirá una disminución de la reabsorción de sodio, agua y ácido úrico a nivel del túbulo proximal junto con una disminución de la secreción de renina y, a su vez, de aldosterona. Esto justificaría la ausencia de pérdida urinaria de potasio a pesar del aumento de sodio a nivel del túbulo distal.
- Existencia de uno o más factores natriuréticos (atrial y, sobre todo, cerebral) que aumentan en pacientes con daño cerebral en respuesta al aumento de la presión intracraneal, provocando la disminución de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo colector y la inhibición directa de la liberación de renina. Parece que esta es la teoría más probable.

Algunos autores ponen en duda la existencia real de este síndrome, justificando la pérdida de sodio urinario por disminución de la capacitancia venosa característica de situaciones de vasoconstricción catecolaminérgica, o bien por el aumento de aporte iatrogénico de sodio con expansiones de suero salino fisiológico, que conlleva un aumento de la pérdida de este.

### 3.3. Etiología

Se ha descrito fundamentalmente en pacientes adultos con hemorragia subaracnoidea. En niños, la mayoría de los casos se han asociado a intervenciones neuroquirúrgicas, aunque también se han encontrado casos en pacientes con meningitis infecciosa, encefalitis, poliomielitis y tumores del sistema nervioso central.

### 3.4. Clínica

Las manifestaciones clínicas se inician en los diez días siguientes al daño cerebral.

Como consecuencia del aumento de la excreción renal de sodio, el paciente presentará hiponatremia moderada-grave que puede empeorar la situación de edema cerebral. Puede manifestarse desde síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos y cefalea hasta clínica neurológica grave, como convulsiones, disminución del nivel de conciencia, coma y muerte.

La pérdida asociada de agua producirá poliuria con disminución de volumen extracelular, objetivándose datos de deshidratación: mucosas secas, disminución de la turgencia cutánea, ojos hundidos, hipotensión arterial o aumento del hematocrito.

### 3.5. Diagnóstico

Debe considerarse en cualquier paciente con enfermedad del sistema nervioso central que presente hiponatremia. El correcto diagnóstico de este síndrome y su diferenciación del SIADH va a ser fundamental, pues la actitud terapéutica va a ser completamente diferente.

Sus características son consecuencia de la pérdida renal de sodio y agua:

- Aumento de la concentración urinaria de sodio  $>120$  mEq/l y de la osmolalidad urinaria  $>100$  mOsm/kg (a menudo  $>300$  mOsm/kg).
- Hiponatremia ( $<130$  mEq/l) con osmolalidad plasmática disminuida.
- Poliuria (en general, superior a 4 ml/kg/hora) y signos de deshidratación por volumen extracelular disminuido. Es la principal diferencia con el SIADH.
- Disminución de la concentración sérica de ácido úrico (que persiste tras la corrección

de agua y sodio plasmático) con aumento de la excreción de uratos en orina ( $>10\%$ ).

- Disminución de la concentración plasmática de aldosterona.
- Aumento de péptidos natriuréticos (no siempre).
- ADH disminuida al inicio, pero puede encontrarse aumentada posteriormente en respuesta a estímulos como dolor o a la hipovolemia (la hipovolemia es un estímulo más efectivo para su liberación que la hipoosmolaridad, y puede empeorar la hiponatremia).

### 3.6. Tratamiento

El manejo de estos pacientes deberá realizarse en UCIP dadas las potenciales complicaciones de este síndrome. Aparte de los controles habituales de todo paciente crítico, se monitorizará el sodio plasmático y urinario, la diuresis horaria y los balances de forma estricta.

El tratamiento consiste en la reposición de líquido por vía parenteral manteniendo un balance de sal positivo. En pacientes sintomáticos, se iniciará con suero salino hipertónico 3% (3 ml/kg en bolo iv en 10-30 minutos según la gravedad de los síntomas) hasta que la natremia se eleve  $>120-125$  mEq/l. En el resto de casos puede iniciarse con suero salino fisiológico con monitorización horaria para mantener un ritmo de reposición de 1-2 mEq/l/h. La corrección de la hipovolemia con su administración disminuirá el estímulo de la ADH y favorecerá la normalización de la natremia (evitar elevaciones superiores a los 10 mEq/l cada 24 horas). Una vez corregido, puede ser necesaria la administración de aportes altos de sal por vía oral hasta la resolución de la natriuresis.

Se han descrito casos que se han beneficiado del uso de fludrocortisona (0,1-0,4 mg/día), mineralocorticoide que actúa directamente sobre el túbulo renal aumentando la reabsorción de sodio. El inconveniente es su vida media larga, por lo que otros autores han utilizado la hidrocortisona, que tiene también efecto mineralocorticoide con una vida media más corta, permitiendo un manejo más seguro.

### 3.7. Evolución

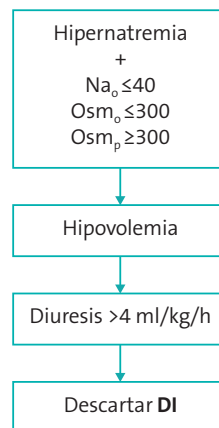
En general, no es necesario el tratamiento a largo plazo ya que se trata de un cuadro auto-limitado que se resuelve en 3-4 semanas.

## 4. GUÍA RÁPIDA

- Los trastornos del sodio son las principales alteraciones electrolíticas en pacientes pediátricos críticos, especialmente cuando existe afectación del SNC. Los principales cuadros son la diabetes insípida (DI), el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y, con menor frecuencia, el síndrome pierde sal cerebral (SPS).
- La DI se produce por un déficit en la secreción de ADH (central/neurogénica) o por una insensibilidad renal a su acción (periférica/nefrogénica). Se caracteriza por poliuria con polidipsia si el mecanismo de la sed está intacto y el paciente tiene acceso al agua. En caso de que no sea así, se producirá una deshidratación hipernatrémica (**Figura 1**). Si el paciente está en *shock*, se estabilizará con expansiones de suero salino fisiológico utilizando posteriormente líquidos hipotónicos de mantenimiento para reponer las pérdidas urinarias. En caso
- En los pacientes que presenten hiponatremia, será fundamental distinguir si estamos ante un SIADH o un síndrome pierde sal cerebral, ya que el manejo será completamente diferente. Ambos se caracterizan por natriuresis y osmolalidad urinaria elevadas con hiponatremia. La principal diferencia será que el primero de ellos se presenta con oliguria y normovolemia y el segundo con poliuria y deshidratación. En ambos casos, si la hiponatremia es grave o sintomática, se administrará inicialmente suero salino 3% hasta que la cifra de sodio sea >120-125 mEq/l.
- El tratamiento del SIADH se basa en la restricción hídrica, administrando líquidos que tengan una concentración de electrolitos superior a la urinaria. La asociación de diuréticos del asa aumenta la excreción de agua libre. En casos crónicos puede considerarse como alternativa el uso de tolvaptan.

de que esto no sea suficiente, se utilizará desmopresina o, como alternativa, hidroclorotiazida.

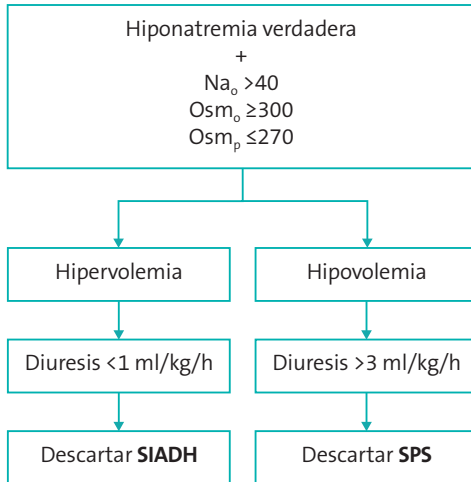
**Figura 1.** Algoritmo de diabetes insípida





- El tratamiento del SPS consiste en la administración de SSF para corregir la deshidratación hiponatémica. Puede considerarse además el uso de fludrocortisona en pacientes en los que no se controle la pérdida urinaria de sodio.

**Figura 2.** Algoritmo diferencial de SPS y SIADH



## BIBLIOGRAFÍA

1. Casado Flores J, Serrano González A. Urgencias y tratamiento del niño grave. 3.ª edición. Madrid: Editorial Ergón. p. 1386-1390.
2. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015 [en línea]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>
3. Concha A, Rey C, Medina A. Secreción inadecuada de hormona antidiurética. Diabetes insípida. Síndrome pierde sal cerebral. En: López-Herce J, Calvo C, Rey C, Rodríguez A. Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. 5.ª edición. Madrid: Publi-med. p. 328-333.
4. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;30(2): 317-328.
5. García García E. Diabetes insípida. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:49-62.
6. Godoy DA, Álvarez E, Campi V, Soler C, Masotti L, Di Napoli M. Enfoque práctico para el diagnóstico y tratamiento de los estados poliúricos en pacientes con injuria cerebral aguda. *Rev. Med. Chile.* 2013;141(5): 616-625.
7. Hardesty D, Kilbaugh T, Storm P. Cerebral salt wasting syndrome in post-operative pediatric brain tumor patients. *Neurocrit Car.* 2012;17: 382-387.
8. Jiménez R, Casado-Flores J, Nieto M, García-Teresa MA. Cerebral Salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. *Pediatr Neurol.* 2006;35(4):261-263.
9. Lamas C, Del Pozo C, Villabona C; Neuroendocrinology Group of the SEEN. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(4):e15-e24.
10. Moritz M. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Pediatr Clin N Am.* 2019;66:209-226.
11. Sorkhi H, Salehi M, Barari R, Baghdadi F, Nakhajvani N, Bijani A. CSWS versus SIADH as the probable causes of hyponatremia in children with acute CNS disorders. *Iran J Child Neurol.* 2013;7:34-39.
12. Tuli G, Matarazzo P, de Sanctis L. Clinical approach to sodium homeostasis disorders in children with pituitary-suprasellar tumors. *Neuroendocrinology.* 2020;110(3-4):161-171.

13. Vela Desojo A, Rica Etxebarria I, Aguayo Calcena A, Jiménez Huertas P, Martul Tobío P. Diabetes Insípida. En: Avances en Endocrinología Pediátrica, 13.º Curso de Formación de Posgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2007. p. 1-14.
14. Villa Alcázar LF. Medimecum 2019: Guía de terapia farmacológica. 24.ª edición. Londres: Eviscience Publications. p. 589.
15. Young Oh J, Il Shin J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome: similarities and differences. *Front Pediatr.* 2015;22(2):146.