

PATOLOGÍA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

Patología del metabolismo del agua asociado a enfermedad hipofisaria

Luis Castaño, Begoña Calvo, Amaia Vela

Hospital de Cruces – Universidad del País Vasco, Vizcaya.

CIBERDEM - CIBERER

INTRODUCCIÓN

El mantenimiento del balance hídrico en el hombre es indispensable para una correcta homeostasis celular y está regulado por mecanismos hormonales, nerviosos y renales. La ingestión de agua está controlada por el centro de la sed, localizado en el hipotálamo y por la hormona vasopresina (hormona antidiurética ADH o arginina vasopresina AVP), producida también en el hipotálamo y almacenada por la neurohipófisis. Esta hormona aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos colectores por medio de las aquaporinas y regula la excreción del agua por el riñón.

La deficiencia en la secreción de la ADH o la resistencia a su acción conducen a una patología conocida como Diabetes Insípida (DI) caracterizada por la incapacidad parcial o total para concentrar la orina^(1,2). La forma más común es la DI central, caracterizada por una deficiencia parcial o total en la secreción de ADH. La resistencia de los túbulos renales a la acción de esta hormona se traduce en otra entidad menos frecuente conocida como DI nefrogénica. La sintomatología de la DI exige un diagnóstico diferencial con la ingesta excesiva de fluidos y supresión de la ADH, conocida como polidipsia primaria o potomanía. Cabe destacar también la DI gestacional, causada por una deficiencia de ADH durante el embarazo secundaria a una degradación de la hormona en la placenta. Por otra parte, cuando se producen niveles excesivos

de ADH tiene lugar el denominado Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), poco frecuente en niños y que se manifiesta por una retención de agua y una disminución de electrolitos en la sangre (hiponatremia e hipoosmolalidad)⁽³⁻⁵⁾.

BASES MOLECULARES DE LA DIABETES INSÍPIDA

A nivel molecular, el balance hídrico en el organismo depende de multitud de procesos, pero los que se relacionan de forma más relevante con la DI son tres: la secreción de la hormona AVP, la activación del receptor V_2 renal ante la exposición de la hormona y la movilización de la aquaporina 2 (AQP2) a la membrana apical de las células del túbulo colector.

Hormona antidiurética ADH o arginina-vasopresina AVP

La AVP se produce en las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo y está codificada por el gen *AVP-Neurophysin II*, *AVP-NPII* (OMIM 192340) localizado en el cromosoma 20p13. Estructuralmente este gen está formado por tres exones que expresan un polipéptido precursor de 164 aminoácidos (prepro-AVP-NPII) que tras una serie de modificaciones en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi dará lugar a la propia AVP, a la neurofisina II (NPII) y a una copeptina (Figura 1). Estas proteínas precursoras son empaquetadas en gránulos en el aparato de Golgi. Desde aquí las vesículas neurosecretoras son transportadas por los axones a la hipófisis posterior donde se acumulan hasta que algún estímulo secretor (por ej, osmótico) determine su fusión con la membrana axonal y su liberación como hormona al espacio extracelular y la circulación general^(3,8). Se considera que la función de la neurofisina

Correspondencia:

Dr. Luis Castaño

lcastano@osakidetza.net

Unidad de Investigación. Hospital de Cruces

Barakaldo, Vizcaya 48903. Teléfono: 946006099

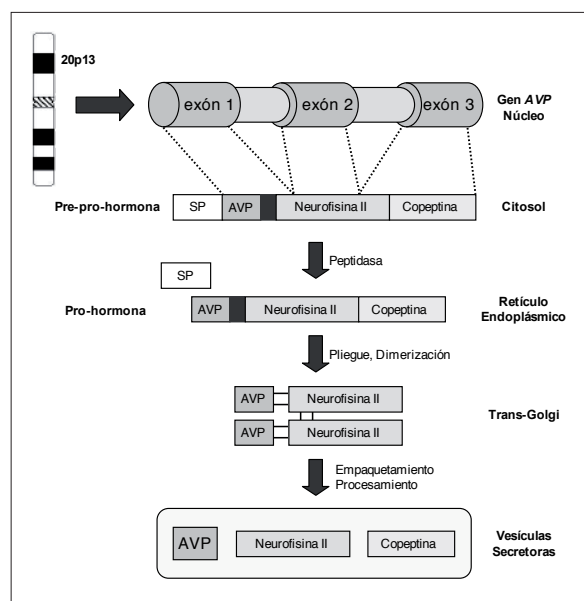


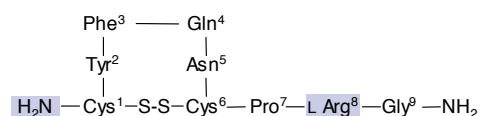
Figura 1. Estructura del gen que codifica la hormona anti-diurética (AVP). Se detallan los precursores hormonales y su localización en la célula. SP: péptido señal.

II es la de proteger a la hormona AVP de la degradación durante su almacenamiento. La función de la coceptina se desconoce, pero parece constituir un excelente biomarcador que refleja la secreción de la hormona AVP en diferentes situaciones clínicas. La propia hormona AVP está formada por 9 aminoácidos (Figura 2), tiene una vida media muy corta (menos de 15 minutos) debido a su proteólisis por diferentes aminopeptidasas circulantes, y viaja a través del torrente sanguíneo actuando sobre los receptores V2 en el túbulo contorneado distal y colector del riñón. A este nivel regula la reabsorción de agua para mantener la osmolaridad plasmática dentro de un estrecho margen (entre 280-295 mOsm/kg de H₂O). Un ligero aumento en la osmolaridad del 1% es capaz de estimular los osmoreceptores localizados en la *lamina terminalis* haciendo que se libere la hormona y que ésta actúe en la retención de agua a nivel renal estabilizando la osmolaridad.

Receptor V₂ de la AVP y aquaporina 2

La acción de la AVP está mediada por varios subtipos de receptores específicos: V₁R (vascular), V₂R (renal) y V₃R (hipofisario). De ellos, el receptor involucrado en el mantenimiento del balance hídrico celular es el V₂R, que se encuentra en la membrana apical de las células epiteliales renales, es codificado por el gen *AVPR2* (OMIM 300538) o *ADHR* (cromosoma Xq28) y, como el resto de los miembros de la superfamilia de receptores AVP, está ligado a una proteína G (7-10). Desde un punto de vista funcional (Figura 3), el receptor V₂ se activa mediante su unión a la hormona AVP lo que transduce una señal

Arginina vasopresina



Desmopresina

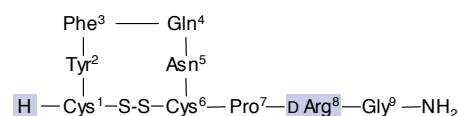


Figura 2. Estructura química de la hormona anti-diurética (AVP) y de la desmopresina. La desmopresina difiere de la AVP en que el residuo terminal cisteína está desaminado y la posición 8 está ocupada por una D arginina en lugar de por un isómero L que aparece en la AVP.

a través de la membrana activando la proteína G, que a su vez activa la adenilato ciclasa para convertir el ATP en AMPc. El aumento del AMPc intracelular produce la activación de la proteína quinasa A que fosforila la aquaporina 2 (AQP2), promoviendo el flujo de las vesículas que la contienen del citoplasma a la membrana apical del túbulo colector, donde facilitan el paso del agua a la célula y de ésta al espacio intersticial a través de la membrana basolateral mediante la acción de otros dos tipos de aquaporinas, AQP3 y AQP4⁽⁹⁻¹¹⁾.

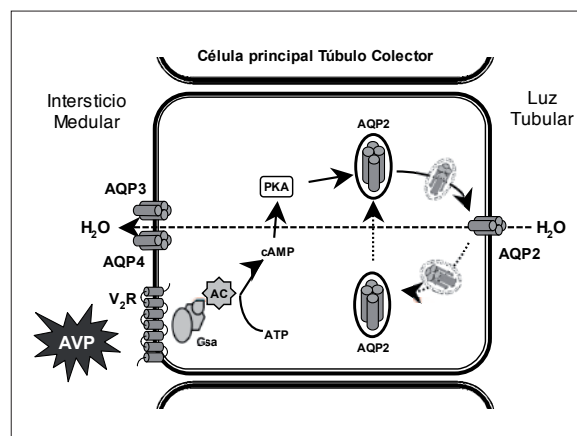


Figura 3. Acción de la hormona anti-diurética (AVP) en la célula renal: La AVP se une al receptor de la vasopresina (V₂R), activa la proteína Gsα (Gsa), activa la adenilato ciclasa (AC), que cataliza la síntesis de AMPc desde ATP. De esta forma se activa la proteína quinasa (PKA), que aumenta la expresión de aquaporina 2 (AQP2) formándose tetrámeros que actúan como canal para el agua. La AQP2 migra a la membrana apical incrementando la permeabilidad al agua hacia la célula y de esta hacia el espacio intersticial gracias a las aquaporinas 3 y 4 de la membrana basolateral.

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

La Diabetes insípida central (DIC) (OMIM 125700) conocida también como neurogénica, hipotalámica o neurohipofisaria se produce por una deficiencia en la secreción de la hormona antidiurética como consecuencia de la destrucción de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Las causas de estas lesiones pueden ser genéticas, congénitas, adquiridas y en muchos casos idiopáticas (Tabla 1). La poliuria y la polidipsia son la expresión clínica predominante, en respuesta a la incapacidad del paciente para mantener el equilibrio hídrico.

Causas genéticas de diabetes insípida central:

El trastorno genético de diabetes insípida central es raro y puede presentarse como una forma aislada de DIC familiar o una forma sindrómica (DIDMOAD o síndrome de Wolfram).

La forma familiar de DIC o neurohipofisaria (*familial neurohypophyseal diabetes insipidus* o *FNDI*) constituye menos del 5% de todos los casos de diabetes insípida central. De forma general, la enfermedad no está presente al nacimiento, sino que se desarrolla gradualmente durante los primeros años de la vida (fundamentalmente en la primera década). Se ha podido comprobar que al nacimiento la secreción de AVP es normal, pero va disminuyendo progresivamente durante la infancia temprana. Estudios de autopsias que se han podido realizar en estos pacientes, han permitido observar una atrofia de la neurohipofisis y una disminución del número de neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, indicativo de una degeneración de las células que normalmente producen la hormona. La forma clínica más frecuente tiene una transmisión autosómica dominante (*adFNDI*) y hasta la fecha se han publicado casi un centenar de familias con *FNDI* en las que se han podido identificar más de 60 mutaciones diferentes a lo largo de todo el gen *AVP-NPHII* que alteran uno o más aminoácidos presumiblemente implicados en el correcto plegamiento y/o asociación de la preprohormona en el retículo endoplásmico⁽¹²⁻¹⁴⁾. La hipótesis propuesta para la destrucción neuronal, apoyada por estudios de expresión de varias mutaciones asociadas a la enfermedad en cultivos celulares y en animales transgénicos, estaría basada en la producción de un precursor hormonal defectuoso que se acumularía y destruiría la neurona⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Frente a esta forma familiar de diabetes insípida aislada, el síndrome de Wolfram o DIDMOAD (OMIM 222300) es un trastorno neurodegenerativo muy raro, de carácter autosómico recesivo que cursa con diabetes insípida central (DI), diabetes mellitus (DM), atrofia óptica (OA) y sordera (D). La mayor

parte de los casos se han asociado con mutaciones en el gen *WFS1* (OMIM 606201) en el cromosoma 4p16.1 que codifica para la proteína WFS1 o wolframina de 890 aminoácidos. Esta glicoproteína se encuentra asociada a varias funciones celulares como el tráfico de membrana, el procesamiento proteico, la regulación de la homeostasis del calcio y la proliferación de células β regulando la apoptosis. Más recientemente, algunos casos de síndrome de Wolfram se han asociado con alteraciones en un segundo *locus* (*WFS2*) en el cromosoma 4q22-2 (OMIM 604928), en el que se han identificado mutaciones en el gen *ZCD2*. Al igual que en el caso de la wolframina, la proteína ERIS (*endoplasmic reticulum intermembrane small protein*), codificada por el gen *ZCD2*, interviene en la homeostasis del calcio y regula la apoptosis⁽¹⁵⁾. La presentación clínica de esta enfermedad es variable y no siempre es completa. La diabetes mellitus suele ser de aparición temprana (infancia), insulino dependiente, no autoinmune y sin asociación con el HLA. En la etapa peripuberal suele aparecer la atrofia óptica, que se manifiesta como una pérdida progresiva de la visión periférica. La diabetes insípida suele observarse en la segunda década de la vida y se atribuye a la falta de producción de hormona antidiurética y no a una alteración de las neuronas que constituyen los receptores osmóticos hipotalámicos. El cuadro neurológico es muy variable (sordera, anosmia, ataxia, convulsiones, disartria, disfagia, trastornos psiquiátricos, etc.). El tratamiento se adapta a la magnitud de cada una de las afecciones que presente el paciente.

Existen otras causas de diabetes insípida de origen congénito y malformativo, como la displasia septoóptica, que en algún caso se ha asociado con mutaciones en el gen *HESX1*, o alteraciones en la línea media. A menudo asocian otros déficits hormonales.

Causas adquiridas de diabetes insípida central

A menudo el origen de la diabetes insípida central en la infancia es idiopático, sin embargo, el avance en los métodos diagnósticos, especialmente de imagen (resonancia magnética), han permitido caracterizar muchos cuadros clínicos como de origen tumoral o infiltrativo (Tabla 1)^(16,17). Así, tumores supraselares (germinomas, craneofaringiomas o pinealomas, etc, ...) son una causa frecuente de diabetes insípida central, y procesos infiltrativos como la histiocitosis o trastornos autoinmunes como la infundibulohipofisitis linfocitaria pueden manifestarse con cuadros clínicos similares. También, la diabetes insípida puede ser consecuencia de la propia cirugía hipofisaria/hipotalámica por tumores, o secundaria a un traumatismo, procesos éstos que pueden tener una particularidades clínicas⁽¹⁸⁾. Así, los cuadros pueden ser permanentes o transitorios

y a veces existe una respuesta clínica trifásica de poliuria inicial en las primeras 24 horas, debido a la lesión local, seguida unos días más tarde de aumento de la osmolaridad urinaria y retención hídrica (aparente normalidad), para acabar con una diabetes insípida definitiva. Este proceso es importante reconocerlo ya que en la segunda fase, cuando el paciente está siendo tratado por la diabetes insípida inicial, existe una liberación importante y no regulada de ADH debido a la degeneración axonal y neurohipofisaria, lo que puede conllevar a un cuadro similar al síndrome inadecuado de ADH, con retención hídrica e hiponatremia y edema cerebral.

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

Frente a la diabetes insípida central, y con la que en ocasiones hay que hacer un diagnóstico diferencial está la diabetes insípida nefrogénica (DIN), una alteración renal caracterizada por dificultad para concentrar la orina secundaria a la resistencia renal a la hormona antidiurética.

La etiología de la DI nefrogénica es también congénita y adquirida (Tabla 1). La primera se hereda siguiendo un patrón de herencia ligado al cromosoma X (OMIM 304800) en el 90% de los casos y cursa con mutaciones en el gen que codifica para el receptor V_2 de la hormona antidiurética (gen *AVPR2* en el cromosoma Xp28). Con menos frecuencia, la herencia se transmite de forma autosómica dominante (OMIM 125800) o recesiva debido a mutaciones en el gen que codifica la *AQP2*.

En la forma ligada al cromosoma X la enfermedad se manifiesta en varones y hasta la fecha se han podido identificar más de 200 mutaciones en el gen *AVPR2* en más de 300 familias; en las series clínicas estudiadas, aproximadamente el 10% de estos defectos parecen ser *de novo*. Desde un punto de vista molecular, las mutaciones inducen una pérdida de la función del receptor V_2 y en función de las consecuencias funcionales las alteraciones se clasifican en cinco subtipos: aquellas mutaciones que no se traducen a proteína porque el ARN es inestable (clase I), mutaciones que producen proteínas que dada su conformación alterada no llegan a la membrana (clase II), mutaciones que producen un receptor que aún cuando llega a la membrana no es capaz de interactuar con la proteína G (clase III) o con la propia hormona AVP (clase IV), y por último alteraciones que si bien codifican para proteínas constitutivamente normales sufren defectos en la ruta intracelular lo que altera su disponibilidad en la membrana basolateral de las células principales (clase V)⁽⁹⁻¹¹⁾.

La diabetes insípida por mutaciones en el gen *AQP2* (OMIM 107777), en el cromosoma 12q13, supone el 10% de las familias con DI nefrogénica

congénita e incluye patrones de herencia autosómica dominante o recesiva, por lo que afecta tanto a varones como a mujeres y puede haber antecedentes de consanguinidad. Los pacientes pueden ser heterocigotos para dos mutaciones recesivas diferentes u homocigotos para la misma alteración procedentes de ambos progenitores. En algunos casos, las mutaciones producen una aquaporina que no se ha procesado correctamente en el retículo endoplásmico ni se ha liberado al citoplasma y en otros las aquaporinas se procesan de forma adecuada pero no se insertan apropiadamente en la membrana celular.

Las formas adquirida pueden ser secundarias a la administración de fármacos como el litio o los agentes antivirales, puede ser secundaria a patología renal crónica que distorsione la arquitectura renal propiamente dicha (enfermedad poliquística o trastorno infiltrativo renal), o puede estar causada por algún tipo de alteración metabólica (hipercalcemia o hipopotasemia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida central suele debutar de forma brusca. La poliuria y la polidipsia son los síntomas fundamentales pero su intensidad es muy variable y depende fundamentalmente del grado de déficit de ADH. La nicturia está prácticamente presente siempre, siendo este un dato fundamental en el diagnóstico diferencial con la polidipsia primaria (PP). Algunos pacientes presentan enuresis. Debido a la ingesta de grandes cantidades de agua se produce una menor ingesta de alimentos con la consiguiente pérdida de peso o escasa ganancia ponderal, la cual justificaría el fallo de medro en estos pacientes; sin embargo, hay que tener en cuenta que salvo en las formas familiares, puede haber otros déficits hormonales hipofisarios acompañantes, siendo el de hormona de crecimiento el déficit acompañante más frecuente. El centro de la sed funciona normalmente en la mayoría de los casos de diabetes insípida por lo que la deshidratación no suele ser una manifestación habitual, excepto en lactantes o niños pequeños en los que ingesta hídrica por la sed no está asegurada. En estos casos hay que tener en cuenta la posibilidad de la presencia del síndrome de hipodipsia/hipernatremia, con irritabilidad y fiebre, etc. La expresión clínica de la diabetes insípida central familiar autosómica dominante se manifiesta de forma tardía, con agravamiento progresivo y con gran variabilidad clínica en cuanto a la intensidad tanto inter como intrafamiliar. Aunque no se conoce el mecanismo, hay casos de diabetes insípida central familiar con aparente remisión en la vida adulta y es importante conocerlo a la hora de hacer una buena anamnesis familiar. El síndrome de Wolfram se transmite con un patrón de herencia

Tabla 1. Causas de poliuria.

Diabetes Insípida Central	Idiopática	
	Congénita	Familiar Autosómica dominante Autosómica recesiva Síndrome Wolfram (AR)
		Displasia Septoóptica
		Holoprosencefalia
		Síndrome Kabuki
		Ectopia y Alter. Línea media
	Aquirida	Trauma Sección del tallo Shock séptico (infarto) Hipoxia cerebral
		Neoplasmas Craneofaringioma Germinoma Pinealoma Glioma óptico Adenoma hipofisiario Leucemias
		Enfermedades Infiltrativas/autoinmunes
		Drogas Etanol, fenitoína, etc
		Infecciones Cryptococos Listeriosis Tuberculosis Toxoplasmosis Cytomegalovirus
		Aneurismas y quistes
		Embarazo (aumento de vasopresinasa)
Diabetes Insípida Nefrogénica	Congénita	Ligada al cromosoma X
		Autosómica dominante o recesiva
	Aquirida	Medicamentos (litio, antivirales)
		Alteración metabólica (hipopotasemia, hipercalcemia)
		Secundaria a patología renal (nefronoptosis, amiloidosis)
Polidipsia Primaria	Idiopática	
	Asociada a psicosis	

autosómico recesivo y presenta un cuadro de diabetes mellitus que comienza en la primera década de la vida, atrofia óptica, sordera neurosensorial en la mayoría de los pacientes y en más de un tercio de ellos se asocia una diabetes insípida central.

El inicio clínico de la diabetes insípida nefrogénica de origen genético suele ser muy precoz (primera semana de vida) o pueden tener aparición más tardía en el caso de cuadros parciales o secundarios a otros procesos. Las mujeres portadoras de mutaciones en el gen *AVPR2* son habitualmente asintomáticas, aunque pueden mostrar grados variables de poliuria y polidipsia como consecuencia de la inactivación del cromosoma X, y raramente muestran un defecto tan severo como los varones.

Existen otros casos de diabetes insípida neonatal secundaria a lesiones cerebrales y también al tratamiento con litio en madres gestantes. Hay que tener en cuenta que durante la lactancia materna no suele haber clínica debido a la baja osmolaridad de la leche y los síntomas comienzan cuando se pasa a lactancia artificial.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y ACTITUD TERAPÉUTICA

Como en muchos otros procesos, la anamnesis es fundamental para el diagnóstico. Es esencial documentar el volumen de orina de 24 horas para confirmar la poliuria. Un comienzo brusco o la presencia de nicturia puede orientar a diabetes insípida, por

el contrario la existencia de rasgos psicológicos anormales es frecuente en casos de polidipsia primaria. Son importantes los antecedentes familiares y la definición de un patrón de herencia determinado que nos oriente a un origen genético. El antecedente de traumatismo craneal, alteraciones de la línea media nos orientarían hacia una diabetes insípida central.

Las pruebas diagnósticas se basan en la capacidad de reabsorción de agua del riñón tras aumentar la osmolaridad plasmática. La prueba de restricción hídrica⁽⁴⁾ (Tabla 2) puede ser concluyente en el diagnóstico de una diabetes insípida. La principal diferencia entre una DI Central y la forma nefrogénica es en esta última la presencia de niveles normales o elevados de hormona antidiurética (la valoración de los niveles de ADH se ha de realizar en relación con la osmolaridad plasmática) y la ausencia de respuesta significativa a la administración exógena de desmopresina en la fase final de la prueba de restricción hídrica. Sin embargo, la interpretación de esta prueba (Tabla 3), puede ser difícil sobre todo en formas parciales, debido fundamentalmente a que (A) la poliuria crónica de cualquier etiología puede provocar un lavado en la médula renal que impide la capacidad de concentración urinaria, a pesar de tener una secreción normal de ADH, (B) los déficits incompletos de ADH mantienen parcialmente la capacidad de concentrar la orina hasta un límite en el que el diagnóstico se hace difícil, (C) algunos pacientes con polidipsia primaria pueden presentar respuesta a la administración de desmopresina debido a que la secreción de ADH puede estar disminuida de forma secundaria a la potomanía. En caso de que la prueba de restricción hídrica

no sea concluyente, se podría utilizar otras pruebas como la Infusión de salino hipertónico controlando los niveles de ADH y la osmolaridad plasmática.

Salvo en los cuadros claramente genéticos, el diagnóstico etiológico se apoya de forma importante en la Resonancia Nuclear Magnética. Así, la ausencia de la señal hiperintensa de la neurohipófisis es un signo no específico de diabetes insípida⁽¹⁹⁾. El engrosamiento del infundíbulo o del tallo hipofisario sugiere la presencia de enfermedades infiltrativas, aunque tampoco es un signo específico. Es importante tener en cuenta que la normalidad en la RNM no descarta patología oculta por lo que se recomienda repetir de forma periódica dicha exploración para poder diagnosticar posteriormente procesos incipientes. Además de las pruebas de imagen, otros parámetros como marcadores tumorales, anticuerpos antihipofisarios, hormonas hipofisarias pueden ser de ayuda. Ante una duda diagnóstica hay que hacer un seguimiento estrecho.

El tratamiento de la diabetes insípida central debe dirigirse en primer lugar a la causa (tumoral, inflamatoria, ...) y en segundo lugar a tratar la sintomatología. Se utiliza la desmopresina (DDAVP), un análogo de la hormona antidiurética que tiene menor efecto presor, mayor potencia antidiurética y una vida media más larga (Figura 2). La administración puede ser con fórmulas nasales o mediante administración oral, requiriendo en este último caso dosis muy superiores, aunque hay gran variabilidad entre pacientes⁽²⁰⁻²²⁾. El problema de la administración intranasal es la variabilidad de absorción (forma de administración, estado de la mucosa nasal) por lo que la forma oral se ha convertido en la vía

Tabla 2. Prueba de restricción hídrica.

1. Pesar y explorar al paciente
2. Determinación de niveles de ADH, de sodio y osmolaridad plasmática y urinaria.
3. Monitorización de forma horaria (peso, temperatura, presión arterial, sensación de sed y osmolaridad).
4. La restricción hídrica se mantendrá durante un máximo de 17 horas (iniciando a la 6 de la mañana en casos graves y a las 20 h del día anterior en casos leves). Hay otros formatos de prueba mas cortos.
5. Se suspenderá la prueba si: - Pérdida de peso superior al 3 % en mayores o del 5% en pequeños. - Sed insoportable por parte del paciente. - Estabilización de la osmolaridad urinaria en tres determinaciones. - Osmolaridad urinaria superior a 850 mOs/kg. o de 500 mOs/kg. en niños menores de tres meses. - Osmolaridad plasmática superior a 305 mOs/kg. y/o sodio superior a 148 meq/l, ya que descarta el diagnóstico de poliuria primaria.
6. Una vez suspendida la prueba se administrará vasopresina acuosa subcutánea (10 mU/kg.). Se pide al paciente que orine cada media hora durante las dos horas siguientes a la administración de la vasopresina.
7. Si la osmolaridad urinaria aumenta el 50% sobre la que presentaba antes de la administración se puede establecer el diagnóstico de diabetes insípida central.

Tabla 3. Interpretación del test de restricción hídrica⁽⁴⁾.

	Post restricción hídrica	Post DDAVP	Diagnóstico
Osm. U (mOsm/kg.)	< 300	>850	DIC
Osm. U (mOsm/kg.)	< 300	<300	DIN
Osm. U (mOsm/kg.)	300-850	<800	DIC,DIN,PP

DIC: diabetes insípida central. DIN: diabetes insípida nefrogénica.

PP: polidipsia primaria. DDAVP: desmopresina.

de administración ideal en la infancia. La formas parenterales se pueden utilizar en postoperatorios o en pacientes graves. En pacientes muy pequeños puede ser necesario emplear la vía parenteral por lo que será necesario controlar el sodio plasmático de forma estrecha.

Bibliografía

- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003; 17(4): 471-503.
- Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res*, 2003; 59 Suppl 1: 42-54.
- Bergada I. Trastornos de la hipófisis posterior. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Edit. Mc Graw-Hill, Madrid. 4ª Ed. 2009, cap. 28, pag.: pag 336-344.
- Ros P, Barrio R. Enfermedades endocrinas de la hipófisis posterior. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Edit. DOYMA Barcelona, 2ª Ed, 2000, cap. 22, pag.: 579-97.
- Robinson A, Verbalis JG. Posterior Pituitary. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonski K, Reed Larsen P. Williams Textbook of Endocrinology. Edit. Saunders Philadelphia. 11ªed. 2008. cap. 9, pag 263-95.
- Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current Perspective on the Pathogenesis of Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 18, 631-645.
- Srivatsa A, Majzoub J. Disorders of Water Homeostasis. En: Lifshitz F. Pediatric Endocrinology. Edit. Informa Healthcare USA, New York. 5th ed. 2007, cap 29, pag 651-692.
- Mohr E, Richter D. Subcellular vasopressin mRNA trafficking and local translation in dendrites. *J Neuroendocrinol*, 2004; 16(4): 333-339.
- Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P, Traber DL. Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008; 22: 253-263.
- Roben JH, Knoers NV, Deen PM. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006; 291: F257-270.
- Sands JM, Bichet DG, Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 2006; 144 :186-194.
- Christensen JH, Siggaard C, Corydon TJ, Robertson GL, Gregersen N, Bolund L, Rittig S. Differential cellular handling of defective arginine vasopressin (AVP) prohormones in cells expressing mutations of the AVP gene associated with autosomal dominant and recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2004; 89: 4521-4531.
- Calvo B, Bilbao JR, Urrutia I, Eizaguirre J, Gaztambide S, Castaño L. Identification of a novel nonsense mutation and a missense substitution in the vasopressin-neurophysin II gene in two Spanish Kindreds with familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1998; 83: 995-7.
- Ye L, Li X, Chen Y, Sun H, Wang W, Su T, Jiang L, Cui B, Ning G. Autosomal Dominant Neurohypophyseal Diabetes Insipidus with Linkage to Chromosome 20p13 but without mutation in the AVP-NP11 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 4388-4393.
- Amr S, Heisey C, Zhang M, Xia XJ, Shows KH, Ajlouni K, Pandya A, Satin LS, El-Shanti H, Shiang R. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet*. 2007 Oct;81(4):673-83.
- Larijani B, Bastanhagh MH, Pajouhi M, Shadab FK, Vasigh A, Agakhani S. Presentation and outcome of 93 cases of craniopharyngioma. *Eur J Cancer Care* 2003; 13:11-15.

17. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, Gadner H. Central Diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 594-599.
18. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Torney W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005; 152 (3): 371-7.
19. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*, 2005; 35: 1045-1055.
20. Thumfart J, Roehr CC, Kapelari K, Querfeld U, Eggert P, Müller D. Desmopressin associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. Are there predictive factors?. *J Urology* 2005; 174, 294-298.
21. Toumba M, Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin analogue treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 19 (3): 197-201.
22. Thumfart J, Roehr CC, Kapelari K, Querfeld U, Eggert P, Müller D. Desmopressin associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. Are there predictive factors?. *J Urology* 2005; 174, 294-298.