

Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico

Diabetes insipidus. Diagnostic and therapeutic approach

Francisco Javier Mejorado Molano, Leandro Soriano Guillén

Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Resumen

La diabetes insípida es un trastorno del metabolismo del agua caracterizado por la presencia de poliuria y polidipsia, que se clasifica en central (DIC) o nefrogénica (DIN) en función de si existe alteración en la síntesis o en la acción de la hormona vasopresina. Se trata de una enfermedad rara con mayor prevalencia de la DIC que de la DIN. Tanto en la DIC como en la DIN podemos observar etiología genética y adquirida. El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con la polidipsia primaria. Desde el punto de vista bioquímico, la DI se caracteriza por $\text{Na} \geq 145$ mEq/L, osmolaridad sanguínea ≥ 295 mOsm/kg y osmolaridad urinaria < 300 mOsm/kg. En ocasiones, es necesario recurrir al test de restricción hídrica para poder aclarar el diagnóstico. La determinación basal del péptido copeptina puede resultar de utilidad en el diagnóstico diferencial de la diabetes insípida. La realización de RM craneal y del área hipotálamo-hipofisaria valorando el tamaño del tallo hipofisario es mandatorio en pacientes con DIC, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento posterior. Los estudios genéticos se centrarán en pacientes con antecedentes familiares y en formas idiopáticas de inicio temprano. El pilar del tratamiento de la DIC lo constituye la desmopresina en sus distintas formas de presentación.

Abstract

Diabetes insipidus is a water metabolism disorder characterized by the presence of polyuria and polydipsia. It is classified as central (DIC) or nephrogenic (DIN) depending on whether there is a disturbance in the synthesis or action of the hormone vasopressin. It is a rare disease with higher prevalence of DIC compared to DIN. In both DIC and DIN we can observe genetic and acquired etiology. The differential diagnosis is mainly raised with primary polydipsia. From a biochemical point of view, DI is characterized by $\text{Na} \geq 145$

mEq/L, serum osmolarity ≥ 295 mOsm/kg, and urine osmolarity < 300 mOsm/kg. Sometimes, it is necessary to perform a water deprivation test to clarify the diagnosis. Baseline determination of copeptin may be useful in the differential diagnosis of diabetes insipidus. Brain and hypothalamic area MRI assessing the size of the pituitary stalk is mandatory in patients with DIC at the time of diagnosis and for the subsequent follow-up. Genetic studies will focus on patients with a family history and patients with idiopathic early-onset clinical presentation. The mainstay of DIC treatment is desmopressin in its different forms of presentation.

Introducción

La diabetes insípida (DI) es un trastorno del metabolismo del agua caracterizado por un incremento notable de la diuresis (poliuria) junto con una disminución de la capacidad de concentración de la orina (hipostenuria) que como consecuencia produce un aumento considerable de la ingesta hídrica (*polidipsia*)⁽¹⁻³⁾.

Cuando se evidencia un volumen urinario superior a 2 L/m²/24 horas a cualquier edad hablamos de poliuria. A continuación, se muestran otros criterios de poliuria en función de la edad:

- > 150 mL/kg/día en el periodo neonatal;
- > 100 - 110 mL/kg/día hasta los dos años;
- > 40 - 50 mL/kg/día a partir de los dos años⁽²⁾.

Tras la exclusión de trastornos de la diuresis osmótica, como la diabetes mellitus, el diagnóstico diferencial de la DI comprende formas primarias y secundarias de poliuria. Dentro de las formas primarias nos encontramos la DI central (DIC) y la DI nefrogénica (DIN). La DIC es debida a una alteración de la síntesis y/o secreción de la hormona arginina vasopresina (AVP) en el sistema hipotálamo-neurohipófisis en respuesta a un incremento de la osmolaridad. A diferencia de la

DIN, que resulta de la resistencia renal a la acción de la AVP. Por otra parte, el grupo de poliuria secundaria aparece representado por la polidipsia primaria. Esta entidad se caracteriza por un aumento desmesurado de la ingesta de líquidos sin objetivarse alteración en la síntesis ni en la acción de la AVP ⁽³⁾.

Epidemiología

Aunque no existen datos precisos sobre la frecuencia real de la DI, se trata de una enfermedad rara con una prevalencia estimada de alrededor de 1:25000 sin evidenciarse diferencias entre hombres y mujeres. De forma global, la DIC es la forma más frecuente de DI ^(2,3).

Generalmente, las formas genéticas se manifiestan en edades más tempranas que las formas adquiridas y suponen menos del 10% de los casos. Aunque no existen datos concretos, dentro de la DIC parece que el patrón hereditario más frecuentemente observado es el autosómico dominante por mutaciones en el gen *AVP*. Dentro de este grupo, se ha documentado una prevalencia de síndrome de Wolfram entre 1 y 9 casos/10⁶. Al centrarnos en la DIN, las mutaciones del gen *AVPR2* son responsables de aproximadamente el 90% de las formas hereditarias siguiendo un patrón de herencia recesivo ligado al X, con una frecuencia de alrededor 8 casos/10⁶ recién nacidos vivos varones. El 10% restante corresponde a DIN con patrón de herencia autosómico dominante o recesivo por mutaciones en el gen *AQP2* ⁽²⁻⁴⁾.

Tampoco existe información epidemiológica precisa sobre la polidipsia primaria en la edad pediátrica. Es más prevalente entre individuos con alteraciones del neurodesarrollo como autismo y discapacidad intelectual y en trastornos psicóticos que pueden debutar en la adolescencia. Por otra parte, en adultos sin patología psiquiátrica, se ha documentado mayor incidencia de polidipsia primaria en los últimos años. Es lo que se conoce con el término de ingesta hídrica compulsiva. Esta entidad se ha vinculado a una creciente popularidad de programas de estilos de vida saludable en los que se recomienda una mayor ingesta hídrica⁽³⁾. Este tipo de consumo desmesurado de agua puede extenderse a niños y adolescentes del mismo núcleo familiar. Como pediatras, deberemos permanecer en alerta y documentar esta posible tendencia en los próximos años.

Etiopatogenia

En el mantenimiento de un adecuado balance hídrico intervienen el mecanismo de la sed, la hormona AVP y los riñones. Así pues, la neurohipófisis está formada por neuronas magnocelulares que producen AVP y oxitocina. Los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran situados en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y los axones se proyectan a la neurohipófisis donde estas hormonas son secre-

tadas a la circulación sistémica. De esta forma, AVP actúa sobre su órgano diana, el riñón, incrementando la osmolaridad urinaria merced a su unión a los receptores V2 de la membrana basolateral de los túbulos colectores renales. A través de esta unión se favorece el incremento en la formación de AMPc que, a su vez, activa a la fosforilación de los canales de agua AQP2 localizados en vesículas intracelulares. Estos canales AQP2 fosforilados se desplazan a la membrana celular apical permitiendo la entrada de agua desde el lumen a la nefrona de los túbulos colectores, concentrando la orina ⁽²⁾.

Como queda reflejado en la Tabla 1, tanto la DIC como la DIN se relacionan con causas genéticas y adquiridas.

Diabetes insípida central

Adquirida

La DIC se relaciona con diferentes trastornos que afectan al área hipotalámica. De esta forma, cuando se destruye el 80-90% de las neuronas secretoras de AVP, ya sea por incremento de la presión intracraneal y/o por infiltración, aparece la clínica de poliuria. El espectro etiológico es variado: tras cirugía de área hipotálamo-hipofisaria, enfermedades autoinmunes, procesos inflamatorios, histiocitosis de Langerhans, traumatismo craneoencefálico y tumores intracraneales, entre otros. Cuando no se encuentra una causa subyacente hablamos de DIC idiopática que representa aproximadamente el 30-50% de los casos de DIC ^(3,5).

Tras la cirugía de tumores que afectan al área hipotalámica la prevalencia de DIC asciende hasta un 80% de los casos. En estos pacientes puede observarse el fenómeno que se conoce como respuesta trifásica que consiste en:

- primera fase: DIC que puede durar de horas a varios días;
- segunda fase: secreción inapropiada de hormona antidiurética. Persiste de dos a 14 días, debido a la liberación masiva de AVP al torrente circulatorio;
- tercera fase: DIC permanente ⁽⁵⁾.

Genética

Mucho menos prevalente y a edades más tempranas que la DIC de etiología adquirida. Así pues, una DIC de comienzo en la etapa de lactante o preescolar deberá hacernos sospechar una posible etiología genética. De esta forma, el tipo de herencia observado, así como la sospecha de un cuadro sindrómico resultará de especial relevancia para tratar de orientar un probable diagnóstico genético causante de DIC. Así, la mutación del gen *AVP* con patrón de herencia autosómico dominante es la etiología genética más frecuente, habiéndose descrito más de 80 mutacio-

Tabla 1. Etiología de la diabetes insípida.

Diabetes insípida central	Diabetes insípida nefrogénica
Idiopática	Idiopática
Genética • Mutaciones gen <i>AVP</i> (locus 20p13): patrón HAD/HAR • Patrón HRLX (locus Xq28): no se ha identificado gen • Mutaciones gen <i>WFS1</i> (4p16): síndrome de Wolfram, HAR • Mutaciones gen <i>PCSK1</i> (5q15): junto con obesidad mórbida, HAR	Genética • Mutaciones del gen <i>AVPR2</i> (locus Xq28): patrón HRLX. • Mutaciones del gen <i>AQP2</i> (12q13): patrón HAD/HAR
Adquirida • Patología tumoral: - Craneofaringioma - Germinoma - Linfomas o leucemias - Metástasis • Malformaciones congénitas: - Displasia septoóptica - Aneurismas • Postcirugía y/o radioterapia hipotálamo-hipofisaria • Infecciones: - Encefalitis viral - Meningitis - Toxoplasma o citomegalovirus congénitos • Enfermedades granulomatosas: - Histiocitosis de células de Langerhans - Granulomatosis de Wegener - Sarcoidosis - Tuberculosis • Autoinmune: - Infundíbulo-neurohipofisitis linfocitaria • Traumatismo craneoencefálico	Adquirida • Alteraciones electrolíticas: - Hipercalcemia - Hipopotasemia • Uropatía obstructiva • Alteraciones del parénquima renal: - Poliquistosis - Necrosis tubular aguda - Pielonefritis • Fármacos: - Litio - Aminoglucósidos - Cisplatino - Colchicina • Enfermedades sistémicas:: - Sarcoidosis - Amiloidosis - Lupus eritematoso sistémico

DIC: diabetes insípida central; DIN: diabetes insípida nefrogénica; HAD: herencia autosómica dominante; HAR: herencia autosómica recesiva; HRLX: herencia recesiva ligada al cromosoma X.

nes hasta el momento. Por el contrario, mutaciones del gen *AVP* con patrón de herencia autosómica recesiva (HAR) se han documentado únicamente en cuatro familias con clínica de poliuria y polidipsia en los primeros meses de vida. Cabe destacar que en alguno de estos pacientes con patrón de HAR la sintomatología aparece incluso en el periodo neonatal. Hasta la fecha, sólo se ha reportado una única familia con DIC que presenta un patrón de herencia ligado al X pero en el que el posible gen responsable de esta alteración no ha sido identificado todavía. Finalmente, existen alteraciones genéticas causantes de afectación multisistémica como el síndrome de Wolfram, caracterizado por la presencia de DIC, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial. Se trata de un trastorno neurodegenerativo progresivo causado por mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuesta del gen *WFS1*. En-

tre un 29 y un 73% de estos pacientes presentan DIC a una edad media de 15 años. Por añadidura, mutaciones en homocigosis del gen *PCSK1* se asocian con obesidad severa de inicio temprano, diarrea malabsortiva, hipocortisolismo, hipotiroidismo central, hipogonadismo hipogonadotrofo, déficit de hormona de crecimiento y DIC. Tras el análisis de los distintos casos reportados, se ha podido constatar que la mayoría de pacientes presentaba DIC antes de los dos años de vida ⁽⁶⁾.

Diabetes insípida nefrogénica

En primer lugar, conviene puntualizar que la DIN es mucho menos frecuente que la DIC tanto en la infancia como en la etapa adulta; sin embargo, la etiología adquirida de DIN es más frecuente entre los individuos adultos. Así, el tratamiento con litio constituye la cau-

sa más frecuente de DIN adquirida, alcanzando una prevalencia cercana al 20% en población adulta ^(3,7). El tratamiento con litio en la edad pediátrica resulta excepcional. Por ello, las principales causas relacionadas con DIN en esta franja de edad son: alteraciones electrolíticas, uropatía obstructiva, algunos fármacos (aminoglucósidos, cisplatino, colchicina) y trastornos sistémicos (amiloidosis, sarcoidosis) ⁽⁸⁾.

Mutaciones inactivantes del gen *AVPR2* constituyen más del 90% de los casos de DIN primaria. Presenta un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X habiéndose descrito más de 250 mutaciones hasta el momento. Mutaciones con pérdida de función del gen *AQP2* representan aproximadamente el 10% restante de casos de DIN primaria. Generalmente, presentan un patrón de HAR, aunque también se han descrito casos con patrón de HAD. Hasta la fecha, se han identificado cerca de 50 mutaciones en este gen ^(3,8,9).

Aproximación diagnóstica

Manifestaciones clínicas

En primer lugar, va a resultar de suma importancia constatar empíricamente la relevancia de la poliuria. Además, teniendo en cuenta la edad y la colaboración del paciente, la realización de un balance hídrico resultará de utilidad. Otro dato importante a recabar va a ser la edad de inicio de la sintomatología. De esta forma, la forma dominante de DIC suele presentarse antes de los seis años de edad frente a la recesiva que lo hace antes de los dos años de vida. Las formas genéticas de DIN suelen manifestarse en los primeros meses de vida. Adicionalmente, deberemos recoger información sobre la gradualidad de la presentación de síntomas. Si era un niño previamente continente, interrogar por escapes urinarios durante el día y/o si presenta nicturia. A cualquier edad, resultará imprescindible evaluar la evolución ponderal y de la velocidad de crecimiento ^(2,5,10).

En los dos primeros dos años de vida puede resultar complicado detectar un incremento de la diuresis. Por ello, deberemos solicitar información referente al cambio de pañales a lo largo del día y, si fuera factible, pesar los mismos. Asimismo, para el diagnóstico diferencial con polidipsia primaria, será necesario interrogar por la ingesta de líquidos a lo largo de 24 horas y cómo ha evolucionado en los últimos meses. Otros datos sugerentes de DI en edades tempranas son: procesos febriles de repetición, deshidratación hipernatrémica, irritabilidad por sed intensa, dificultades para conciliar el sueño y estancamiento ponderoestatural ^(2,5).

Conviene llamar la atención sobre la presencia de datos de alarma ("*red flags*") como cefalea mantenida, vómitos recurrentes, letargia y/o alteraciones de la agude-

za visual puesto que la posibilidad de patología endocraneal se incrementa notablemente ^(5,10).

En el abordaje diagnóstico de un niño con sospecha de DI, junto a la historia clínica reciente, conviene obtener información sobre los antecedentes familiares y personales y realizar un examen físico dirigido previo a la solicitud de pruebas complementarias de forma escalonada en virtud a los hallazgos encontrados (Tabla 2).

Exámenes de laboratorio y test de restricción hídrica

Tras confirmar la presencia de poliuria y, una vez descartado el diagnóstico de diabetes mellitus mediante la cuantificación de glucosa, evaluaremos la osmolaridad urinaria y sanguínea junto con la natremia a primera hora de la mañana intentando que el paciente no beba la noche previa al estudio o, al menos, un mínimo de tres a cuatro horas. Si no fuera posible, deberá indicar el momento de la última ingesta hídrica. Si la osmolaridad urinaria es superior a 700-800 mOsm/kg, indica una adecuada capacidad de concentración de la orina y se descarta DI con alta probabilidad. Los hallazgos del laboratorio diagnósticos de DI son: osmolaridad urinaria <300 mOsm/kg junto con osmolaridad sanguínea ≥ 295 mOsm/kg y natremia ≥ 145 mEq/L. Para aproximarnos al diagnóstico etiológico de la misma (DIC vs. DIN), será necesario evaluar la respuesta a la administración de 1-deamino-8-D arginina vasopresina (DDAVP) ya sea en su forma intranasal, oral o intravenosa. Una respuesta consistente en la disminución de la poliuria y un incremento de la osmolaridad urinaria confirmará el diagnóstico de DIC ⁽⁵⁾.

Para aquellas situaciones intermedias sin un diagnóstico certero (osmolaridad urinaria entre 300 y 700 mOsm/kg) se plantea la realización de un test de restricción hídrica (Tabla 3, Figura 1). No obstante, este test presenta varios inconvenientes. En primer lugar, las dificultades logísticas derivadas de la realización del mismo como, por ejemplo, la necesidad de supervisión clínica continua, realización de extracciones sanguíneas y urinarias frecuentes que precisan del conocimiento de los resultados a la mayor brevedad posible. Además, suele asociar mala tolerancia en la edad pediátrica, mayor a menor edad. Finalmente, no en pocas ocasiones plantea dificultades en su interpretación, particularmente en situaciones de polidipsia primaria de larga evolución que conllevan "*downregulation*" de la expresión *AQP2* en el riñón lo que limita la respuesta renal a concentrar adecuadamente la orina en respuesta a la osmolaridad sanguínea y a la secreción de AVP. Por todo ello, con el fin de superar estas limitaciones, se ha estado investigando la utilidad de la determinación basal de varios péptidos en los últimos años. El primero de ellos fue ADH, observando en estudios iniciales unos valores por debajo de la normalidad en pacientes con DIC frente a niveles por encima de la normalidad en sujetos con DIN. No obstante, la determinación de ADH no ha me-

Tabla 2. Aproximación al diagnóstico de diabetes insípida.

Datos clínicos	Examen físico	Pruebas complementarias
Historia clínica reciente: Poliuria: ¿desde qué edad? ¿Comienzo súbito o progresivo? ¿Se acompaña de enuresis diurna y/o nocturna? Lactantes: ¿Le nota que tiene que cambiar con mucha frecuencia de pañal? ¿Tiene cada vez más avidez por el biberón? ¿Se encuentra más irritable de lo habitual? ¿Duerme mal? ¿Cuántos procesos febriles ha tenido? ¿Se ha deshidratado en alguna ocasión? ¿Ha perdido la conciencia y/o ha tenido convulsiones? ¿Gana bien de peso? ¿Crece bien? ¿Vomita con frecuencia? ¿Se encuentra estreñido? Niños > 2 años: ¿Ha cuantificado la cantidad de orina durante 24 horas? ¿Bebe más de lo normal? ¿Cuánto? ¿Ha presentado procesos febriles de repetición? ¿Ha tenido episodios de deshidratación? ¿Ha perdido la conciencia y/o ha tenido convulsiones? ¿Está tomando alguna medicación? - Curva ponderal y de crecimiento ¿Presenta cefalea, vómitos, letargia y/o alteración de la agudeza visual? Antecedentes familiares: ¿Consanguinidad? ¿Existen antecedentes de alteraciones del metabolismo hídrico? Analizar posible patrón de herencia Antecedentes personales: Período neonatal: datos antropométricos, ¿ictericia? ¿Hipoglucemia? ¿Cómo ha sido el desarrollo psicomotor? ¿Presenta algún cuadro sindrómico y/o discapacidad intelectual? ¿Tiene alguna enfermedad crónica? ¿Ha tenido algún traumatismo craneoencefálico grave? Información relativa a tratamiento médico y/o quirúrgico y/o radioterápico recibido ¿Ha sido diagnosticado previamente de algún déficit hormonal? ¿Presenta dolores y/o deformidades óseas? ¿Ha tenido otitis de repetición?	Fenotipo: - Cuadro sindrómico - Anomalías de la línea media Grado de hidratación Temperatura Tensión arterial y frecuencia cardíaca Peso (Kg, SDS) Talla (cm, SDS) IMC (valor absoluto, SDS) Velocidad de crecimiento (cm, SDS) Valoración de articulaciones Presencia de linfadenopatías Piel: - Lesiones cutáneas específicas de histiocitosis Fondo de ojo: - Descartar papiledema Examen neurológico	Primer escalón Glucemia Urea, creatinina Iones: sodio, potasio, cloro Osmolaridad sanguínea y urinaria Sedimento y densidad urinaria Segundo escalón Test de restricción hídrica y test de respuesta a desmopresina Tercer escalón Si sospecha DIC: - RM craneal - Valoración del resto hormonas hipofisarias Cuarto escalón <i>B-HCG</i> en plasma y líquido cefalorraquídeo si sospecha de germinoma <i>Gammagrafía ósea y/o RM</i> de todo el cuerpo ante sospecha de histiocitosis Biopsia de lesión tumoral <i>Anticuerpos anti-hipófisis</i> si sospecha de hipofisitis linfocitaria Valores de <i>enzima convertidora de angiotensina</i> y <i>estudio IL2R</i> si sospecha de sarcoidosis <i>Mantoux</i> y <i>quantiferon</i> si sospecha de tuberculosis <i>Metabolismo del hierro</i> si impresión diagnóstica de hemocromatosis Estudio de <i>electroforesis</i> si sospecha de amiloidosis Análisis dirigido de anticuerpos (<i>ANA</i>, <i>ANCA</i>) si cuadro sugestivo de vasculitis Si antecedentes familiares o idiopática de presentación clínica temprana, <i>estudio genético dirigido</i>.
Diagnóstico diferencial		
Polidipsia primaria Ingesta hídrica excesiva Tras restricción hídrica: adecuada capacidad para concentrar orina	Síndrome pierde sal de origen central Tras cirugía endocraneal Poliuria y natriuresis incrementada Hiponatremia y aumento de osmolaridad urinaria	Síndrome de secreción inadecuada de ADH En el postoperatorio de patología endocraneal podemos observar una respuesta trifásica. Inicialmente una fase inicial de DI seguida de de SIADH caracterizado por oliguria e hiponatremia. Finalmente, DIC permanente. Pues bien, en la fase inicial, tras iniciar terapia con desmopresina, que disminuye notablemente la diuresis y la natremia, puede enmascarar el diagnóstico de SIADH

Tabla 3. Test de restricción hídrica.

Evaluación inicial a primera hora de la mañana	
a)	Si $\text{Osm}_u > 700\text{-}800$ mOsm/kg: adecuada capacidad de concentrar la orina. Se descarta DI.
b)	Si $\text{Na} \geq 145$ mEq/L, $\text{Osm}_s \geq 295$ mOsm/kg y $\text{Osm}_u < 300$ mOsm/kg: sospecha DI. Valorar respuesta desmopresina.
c)	Si $\text{Na} < 145$ mEq/L, $\text{Osm}_s < 295$ mOsm/kg y Osm_u entre 300 y 700 mOsm/kg: plantear test de restricción hídrica.
Test de restricción hídrica	
1)	Duración: 7-8 horas suelen ser suficientes.
2)	Acceso venoso periférico para extracción de muestras. Sondaje en pacientes no continentes.
3)	Al inicio: peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca, Na, Osm_s y Osm_u .
4)	Monitorizar: • Tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, peso y grado de hidratación cada hora. • Volumen urinario cada hora. • Na, Osm_s y Osm_u cada 2 horas.
5)	Suspender test en cualquier momento si acontece alguno de los siguientes supuestos: • Temperatura corporal $> 38^\circ\text{C}$ y/o sed incontrolable. • Pérdida de peso $> 5\%$. • Tensión arterial sistólica y/o diastólica $< p5$ para la edad y sexo. • $\text{Na} \geq 145$ mEq/L y/o $\text{Osm}_s \geq 295$ mOsm/kg. • $\text{Osm}_u > 700\text{-}800$ mOsm/kg en dos determinaciones seguidas u $\text{Osm}_u > 1000$ mOsm/kg en una determinación. • Duración > 17 horas (12 horas en lactantes).
6)	Resultados posibles durante o al final del test: a) Si $\text{Na} < 145$ mEq/L, $\text{Osm}_s < 295$ mOsm/kg y $\text{Osm}_u > 700$ mOsm/kg: estudio normal. b) Si $\text{Na} \geq 145$ mEq/L, $\text{Osm}_s \geq 295$ mOsm/kg y $\text{Osm}_u < 300$ mOsm/kg: se confirma DI. A continuación, test de respuesta a administración de desmopresina para diferenciar entre DI central o DI nefrogénica. c) Si $\text{Na} < 145$ mEq/L, $\text{Osm}_s < 295$ mOsm/kg y Osm_u 300-700 mOsm/kg: posibles formas parciales de DI central/nefrogénica o polidipsia primaria de larga evolución. <i>Se recomienda la administración de forma empírica de desmopresina en forma nasal u oral durante varios días valorando como respuesta la disminución del grado de poliuria y polidipsia e incremento de la osmolaridad urinaria.</i>
Test de respuesta a desmopresina (DDAVP)	
1)	Administrar dosis única de desmopresina: • Subcutánea/intramuscular: < 10 kg: 0,1 μg; 10-20 kg: 0,2 μg; 20-30 kg: 1 μg; 30-50 kg: 2 μg; > 50 kg: 4 μg. • Intranasal: 10 μg en adolescentes.
2)	Permitir comer alimentos y líquidos sin superar 1,5 veces el volumen urinario de la hora previa.
3)	Monitorizar Osm_u y volumen urinario durante las siguientes 4 horas: a) Si Osm_u se incrementa $> 50\%$: DI central. b) Si Osm_u se incrementa $< 20\%$: DI nefrogénica. c) Si Osm_u se incrementa entre un 20 y un 50%: forma parcial de DI central o de DI nefrogénica. <i>Se recomienda la administración de forma empírica de desmopresina en forma nasal u oral durante varios días valorando como respuesta la disminución del grado de poliuria y polidipsia e incremento de la osmolaridad urinaria.</i>
*** Podría evitarse la realización del test de desmopresina si se confirma diabetes insípida a través del test de restricción hídrica si existe una causa de origen central como tumor cerebral, postcirugía/radioterapia cerebral o traumatismo craneoencefálico.	

DI: diabetes insípida; Na: natremia; Osm_s : osmolaridad sanguínea; Osm_u : osmolaridad urinaria.

orado la capacidad diagnóstica del test de restricción hídrica ya que presenta varias limitaciones relevantes:

- ausencia de datos de normalidad que relacionen ADH con osmolaridad sanguínea a diferentes edades entre los kits comerciales disponibles;
- elevada inestabilidad preanalítica en las muestras recogidas para cuantificar ADH;

- poca precisión diagnóstica, alcanzando menos del 40% en pacientes con DI; d) poco útil para diferenciar formas parciales de DI y polidipsia primaria ⁽³⁾. Por todo ello, no se ha incorporado a la práctica clínica habitual.

Más recientemente, se ha investigado la utilidad de copeptina como biomarcador en el diagnóstico dife-

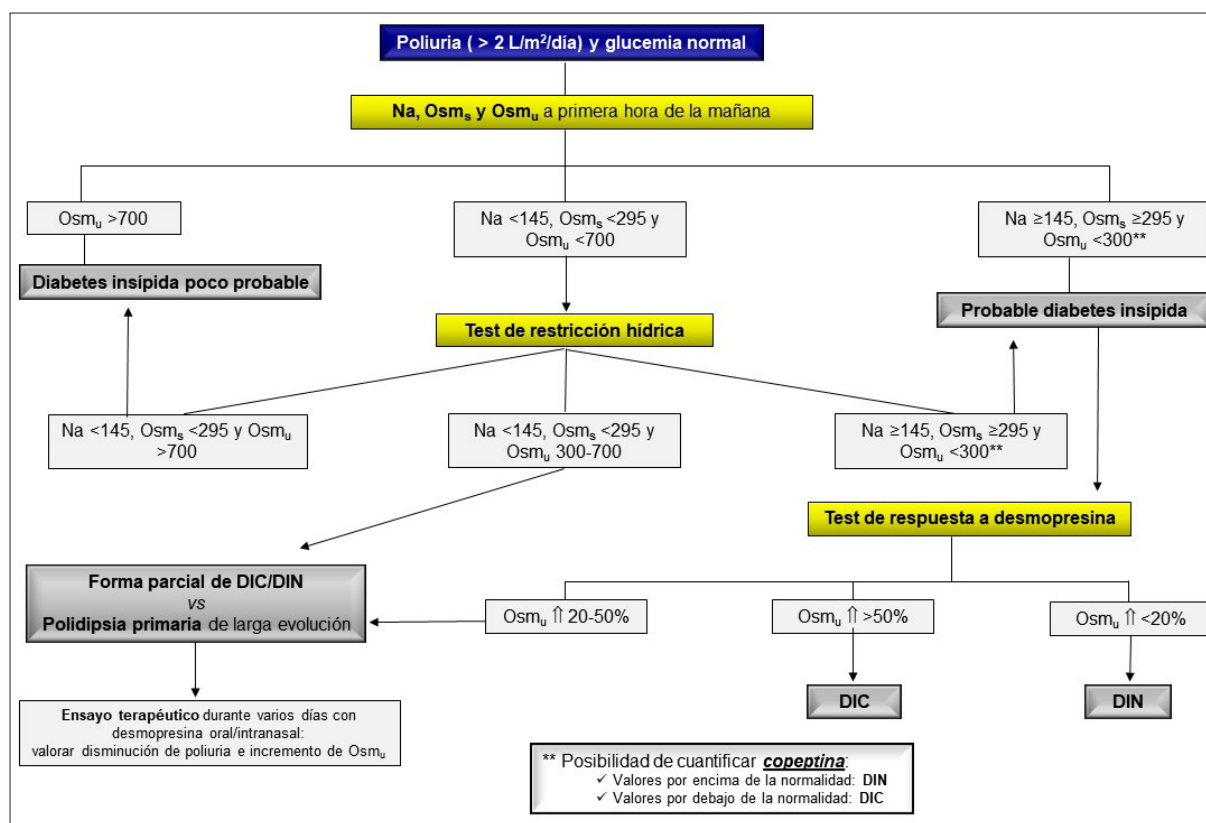


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la diabetes insípida.

rencial de cuadros de poliuria. Se trata de un péptido, que corresponde al segmento C-terminal de la preprohormona de AVP, al que no se le ha relacionado con ninguna función fisiológica concreta. Los niveles sanguíneos de copeptina presentan una significativa correlación positiva con los de ADH. Además, su grado de correlación positiva con la osmolaridad sanguínea es superior al de ADH. Otra ventaja adicional sobre ADH es que estamos ante un péptido más estable preanalíticamente y precisa menor cantidad de sangre para su dosificación. Por añadidura, presenta la ventaja de la comercialización de diversos kits con adecuados estándares de calidad y reproducibilidad que han permitido establecer valores de normalidad. Así, en situaciones de osmolaridad normal, los valores se sitúan entre 1 y 13,8 pg/mL. Conviene precisar que no se ha constatado correlación alguna con la edad. Valores basales sin ingesta hídrica reciente por encima de 21,4 pmol/L son indicativos de DIN con un nivel de precisión diagnóstica del 100%. Valores inferiores a 2,6 pmol/L tras una restricción hídrica nocturna sugieren DIC con una precisión diagnóstica del 78% ⁽¹¹⁾. Para aquellas situaciones intermedias en las que todavía no pueda diferenciarse entre DIC y polidipsia primaria, puede plantearse la realización de un test salino hipertónico al 3%. De esta forma, si la cifra de copeptina es mayor de 4,9 pmol/L con una natremia ≥ 150 mEq/L, el diagnóstico de polidipsia primaria es altamente probable ^(3,11,12). También se está trabajando en el establecimiento de puntos de corte tras test de estímulo con arginina:

- DIC: $\leq 3,8$ pmol/L;
- polidipsia primaria: $> 3,8$ pmol/L.

Este test parece ser más sencillo de implementar y con menos efectos adversos que el test salino hipertónico. Finalmente, también se está investigando la posible utilidad de copeptina como marcador predictor de DIC permanente o transitoria tras cirugía endocraneal ⁽¹¹⁾. Los datos anteriormente comentados proceden de estudios realizados en adultos. A día de hoy, no existen datos similares en la población infanto-juvenil. Disponemos de valores de copeptina en un número muy reducido de pacientes con DIC en la edad pediátrica comparados con un grupo control. Entre estos últimos, parece que los niños puberales presentan valores más elevados de copeptina que las niñas puberales ⁽⁵⁾.

Tanto el test salino hipertónico como en el test de arginina no se incluyen en la valoración de un paciente pediátrico con DI ^(2,4,5). En la práctica clínica habitual se sigue implementando el test de restricción hídrica en el que, en no pocas ocasiones, obtendremos valores que no confirman el diagnóstico de DI: osmolaridad urinaria entre 300 y 700 mOsm/kg que se mantiene inferior a 700 mOsm/kg tras una dosis de desmopresina. Teniendo en cuenta la escasez de datos sobre copeptina en la edad pediátrica, ¿cómo intentar diferenciar entre una polidipsia primaria frente a formas parciales de DIC y DIN? Llegados a este punto y teniendo en cuenta los datos recogidos en la anamnesis,

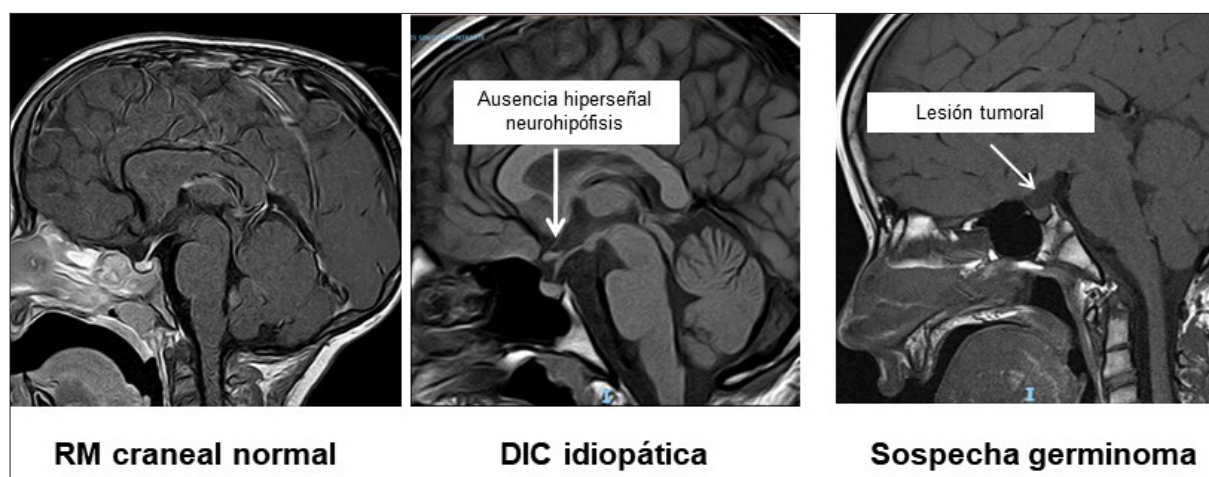


Figura 2. Neuroimagen en el diagnóstico de la diabetes insípida central.

la administración de forma empírica de desmopresina en forma nasal u oral durante varios días valorando como respuesta la disminución del grado de poliuria y polidipsia e incremento de la osmolaridad urinaria resulta una práctica extendida entre las unidades de endocrinología infantil.

Neuroimagen

Ante el diagnóstico de DIC deberá realizarse en todos los casos RM craneal y del área hipotálamo-hipofisaria ^(2,4). Un protocolo recientemente propuesto por Patti y colaboradores ⁽⁵⁾ incluye:

- corte sagital SE T1: evaluación de la morfología y tamaño de la hipófisis anterior y posterior y para la detección de lesiones hemorrágicas;
- corte sagital T2 DRIVE: para estudio basal y posterior seguimiento del tallo hipofisario, evaluación de la estructura de la glándula pineal;
- corte coronal TSE T2: forma y tamaño hipofisario, orientación del tallo y descripción del quiasma óptico;
- corte axial FLAIR: estudio de todo el cerebro;
- corte axial DWI: estudio de difusión en distintas secuencias con el objetivo de diferenciar distintos tejidos;
- corte coronal y sagital post-contraste SE T1: evaluación del tallo hipofisario, caracterización de lesiones tumorales;
- corte axial SE T1 tras contraste: estudio de diseminación. Adicionalmente, puede incluirse una espectroscopia cerebral para el análisis de la producción de metabolitos ante sospecha de lesión tumoral.

En la DIC no se va a visualizar la hiperseñal característica de la neurohipófisis. Además, mediante la neuroimagen podremos descartar la presencia de distintas lesiones de diversa etiología: tumoral, inmune e inflamatoria (Figura 2). De no objetivarse de forma nítida

una lesión, hablaremos de DIC idiopática. En estos pacientes, la evaluación del tallo hipofisario va a resultar de suma utilidad para el seguimiento posterior debido al riesgo de aparición de patología endocraneal, particularmente, germinoma ^(2,5). Lamentablemente, apenas existen datos sobre el tamaño del tallo hipofisario en niños sanos. Así pues, se ha recomendado establecer como punto de corte el valor de 3 mm en virtud a valores recabados de niños con distintas patologías endocrinas. De tal forma que se habla de engrosamiento del tallo hipofisario cuando supera los 3 mm de grosor. En suma, en función del tamaño del mismo, se han establecido diferentes guías de actuación y seguimiento posterior. De manera que, si no hay engrosamiento del tallo, se recomienda RM craneal cada seis meses durante al menos dos años. Si hay engrosamiento del mismo, se aconseja seguimiento semestral hasta que se objeive regresión del mismo. Si, por el contrario, existe progresión de la lesión, deberá replantearse el diagnóstico. Para lo cual, quizás sea necesaria la realización de una biopsia de la lesión ⁽⁵⁾. Finalmente, en cualquier momento del seguimiento, deberá tenerse en cuenta la existencia de otras lesiones cerebrales que puedan contribuir a orientar el diagnóstico.

Estudios genéticos

Debe considerarse en:

- DIC: historia familiar o formas idiopáticas de comienzo anterior a los seis años;
- DIN: historia familiar o aquellos sujetos con ausencia de patología adquirida demostrable;
- cuadro sindrómico ^(5,6).

Tratamiento

Diabetes insípida central

El avance científico observado en la metodología diagnóstica de la DI en los últimos años no se ha evi-

Tabla 4. Fármacos y vías de administración en el tratamiento de la DIC.

	Oral	Intranasal	Subcutáneo/ Intramuscular	Intravenosa
Acetato de desmopresina: <i>1-deamino-8-d-arginina vasopresina (DDAVP)</i> <i>Análogo sintético de la hormona antidiurética.</i>	Presentación: • Comprimidos: 100 y 200 µg. • Forma liofilizada sublingual: 120 µg. Duración: 8-12 horas. Dosis: • Forma de comprimidos: de 100 a 400 µg cada 8-12 horas. • Forma liofilizada sublingual: de 60 a 120 µg cada 8 horas. Ventajas: facilidad de administración. Desventajas: en ocasiones es menos efectiva que la intranasal. Precisa buena tolerancia oral y capacidad de deglución.	Presentación: 0,1 mg/ml de solución para pulverización nasal. Cada nebulización corresponde a 10 µg. Duración: 8-12 horas. Dosis: 10-30 µg cada 8-12 horas. Ventajas: puede usarse en caso de vómitos o cuando por la edad no puedan digerirse adecuadamente los comprimidos. Desventajas: absorción variable en infecciones respiratorias y/o rinitis.	Presentación: ampolla 4 µg/ 1 ml. Duración: 8-12 horas. Dosis: • 0,1 µg para menores de 10 kg • 0,2 µg entre 10 y 20 kg • 1 µg de 20 a 30 kg • 2 µg de 30 a 50 kg • 4 µg para mayores de 50 kg Ventajas: puede utilizarse en el diagnóstico diferencial de DI tras finalizar prueba de restricción hídrica. Desventajas: dolor, mayor riesgo de intoxicación hídrica.	Presentación: ampolla 4 µg/ 1 ml. Duración: 8-12 horas. Dosis: • 12 meses a 12 años: 0,1-1 µg cada 12-24 horas. • Mayores 12 años: 1-4 µg cada 12 horas-24 horas. Ventajas: de utilidad en postoperatorio de cirugía cerebral en el que dada la gravedad del paciente, se desaconsejan otras vías de administración. Desventajas: mayor riesgo de intoxicación hídrica
Vasopresina: <i>Solución acuosa sintética de arginina vasopresina (Pitresin).</i>			Presentación: 20 UI/ml. Dosis: 0,1 UI/kg. Duración: entre 2 y 8 horas. Ventajas: de utilidad en el diagnóstico diferencial entre DIN y DIC tras restricción hídrica. Desventajas: no se encuentra disponible en nuestro país	Presentación: 20 UI/ml. Dosis en perfusión continua: iniciar a 0,5 mil unidades/kg/hora en perfusión continua. Incrementos de 0,5 mil unidades/kg/hora cada 10 minutos hasta conseguir diuresis < 2 ml/kg/hora. Duración: 5-10 minutos. Ventajas: menor vida media (entre 10 y 20 minutos) y posibilidad de administrar en perfusión continua. De esta manera, se mejora la farmacocinética y se disminuye el riesgo de intoxicación hídrica. Desventajas: no se encuentra disponible en nuestro país, posibilidad de efectos adversos como hipertensión y disminución del flujo sanguíneo intestinal

denciado en el tratamiento médico ^(1,13). De esta forma, el pilar fundamental del tratamiento sigue siendo el acetato de desmopresina en sus diferentes formas de presentación y administración (Tabla 4).

Postoperatorio de cirugía cerebral

Para el abordaje de pacientes inestables sin adecuada tolerancia oral, se plantean dos aproximaciones terapéuticas ⁽¹³⁾. La primera de ellas consistiría en el uso exclusivo de fluidoterapia intravenosa. Con este tipo de tratamiento se evitarían los riesgos derivados de la administración de desmopresina intravenosa como la posibilidad de intoxicación hídrica y enmascarar la aparición de SIADH. Esta opción sería parti-

cularmente recomendable para lactantes y preescolares. Así, se recomienda rehidratar en función de la diuresis horaria utilizando de 1 a 3 litros/m²/día de aportes (40-120 mL/m²/hora). De esta manera, sería aconsejable suministrar suero glucosado 5% + ClNa 37,5 mEq/L (suero glucohiposalino ¼) a un ritmo de infusión de 40 mL/m²/hora. Si la diuresis horaria fuese inferior a 40 mL/m²/hora, no habría que reponer líquido alguno y continuaremos con la perfusión basal. Si, por el contrario, la diuresis horaria fuese superior a 40 mL/m²/hora, repondremos con suero glucosado al 5% hasta un máximo de 120 mL/m²/hora. Asimismo, debería añadirse 20 mEq/L de ClK hasta garantizar una adecuada tolerancia oral. Se plantea el siguiente

ejemplo práctico: si tenemos un niño con una superficie corporal 0,6 m² que recibe suero glucosado al 5% de forma basal a razón de 24 mL/hora y presenta una diuresis de 50 mL/hora, deberá suministrarse 26 mL/hora de suero glucosado al 5% de forma adicional. Con este régimen terapéutico deberá monitorizarse la glucemia, especialmente si reciben tratamiento glucocorticoide concomitante⁽¹³⁾. Otra opción de fluidoterapia propone suero glucosado 5% + ClNa 75 mEq/L (suero glucosado al 5% al ritmo de 300-500 mL/m²/día con ClK 20 mEq/L. Adicionalmente, se recomienda reponer con 1 mL de suero glucosado 2,5% + ClNa 30 mEq/L por cada 1 mL de diuresis⁽⁴⁾.

La otra opción terapéutica para pacientes inestables sería la administración de desmopresina iv. Con esta alternativa, no debería superarse la administración de 1 litro/m²/día de un suero glucosado al 5%⁽¹³⁾. No obstante, cada hospital suele disponer de su propio protocolo de fluidoterapia para este menester. En cualquier caso, deberá monitorizarse estrechamente la natremia y la osmolaridad sanguínea.

En nuestro país, no disponemos de la forma acuosa de arginina vasopresina iv (pitresina), cuya vida media es mucho menor y, por tanto, plantea menor riesgo de intoxicación hídrica⁽¹³⁾.

Fase crónica

Actualmente, el tratamiento más extendido es el de acetato de desmopresina. La dosis es muy variable para cada paciente y, además, cambia en función de la vía de administración empleada (Tabla 4). Dicha dosis no se relaciona ni con el peso ni con la edad^(4,5). Se estima la siguiente equivalencia de dosis entre los distintos preparados: 1 µg por vía parenteral = 2,5 µg por vía nasal = 100 µg por vía oral = 60 µg por vía sublingual⁽¹⁴⁾.

Debido al riesgo de intoxicación acuosa con hiponatremia y potencial mielinolisis pontina, es preferible comenzar por dosis bajas e ir ajustando según las necesidades para mantener la natremia en límites normales. Por otro lado, la regulación del tratamiento con desmopresina va a depender, entre otros factores, de la edad del paciente. Así, en pacientes pequeños que no controlan esfínteres, será necesario controlar la diuresis midiendo pañales. En niños mayores continentes, vigilemos la cantidad de orina, así como el aspecto de la misma^(1,2,4,5).

Deberá tenerse especial precaución con lactantes donde el riesgo de intoxicación hídrica e hiponatremia con el tratamiento con desmopresina se incrementa exponencialmente^(4,5). Para evitar estos efectos adversos, se ha propuesto una dosis más ajustada de desmopresina (2-3 µg/kg/día) repartida en dos dosis. Para administrar estas dosis por vía oral, será necesario diluir el preparado oral en agua y administrar la dosis exacta para el peso⁽⁵⁾.

Diabetes insípida nefrogénica

El tratamiento de la DIN se centra en tres pilares:

- hidratación adecuada, ya sea oral o intravenosa;
- dieta con disminución de sobrecarga osmótica: aporte restringido de proteínas y sodio;
- tratamiento médico: diuréticos (tiazidas, amilorida) e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina). En estos momentos, se está investigando la eficacia del tratamiento de formas congénitas con chaperonas moleculares y antagonistas del receptor AVPR2⁽⁸⁾.

Perspectivas futuras

- Desarrollo de bases de datos que incluyan a diferentes centros nacionales e internacionales y, de esta forma, mejorar los conocimientos epidemiológicos de este trastorno.
- Evaluar la utilidad de copeptina y nuevos péptidos en el diagnóstico diferencial de la DI en la edad pediátrica evitando la realización del test de restricción hídrica.
- Homogeneizar los protocolos de la realización de pruebas de neuroimagen en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con DIC.
- Investigar sobre nuevos preparados que reduzcan el riesgo de intoxicación hídrica e hiponatremia en pacientes con DIC tras cirugía cerebral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Argente J, Soriano-Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica (2ª Edición). Madrid: Editorial Ergón 2014.
- Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77(2): 69-84.
- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):54. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0103-2>.
- Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(2):317-28.
- Patti G, Ibba A, Morana G, et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101440>.

6. Spiess M, Beuret N, Rutishauser J. Genetic forms of neurohypophyseal diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101432>.
7. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3): 517-31.
8. Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(1):227-34.
9. Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of familial nephrogenic diabetes insipidus. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2): R29-R40.
10. Mahon M, Amaechi G, Slattery F, Sheridan AL, Roche EF. Fifteen-minute consultation: Polydipsia, polyuria or both. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019;104(3):141-5.
11. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus. 2019 Feb 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, Grossman A, Hersman JM, Hofland J, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Singer F, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
12. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101398.
13. Majzoub SA, Muglia LJ, Srivatsa A. Disorders of the posterior pituitary. Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology* (4th edition). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2014; p. 405-443.
14. Robertson GL, Cheetham T. Disorders of water metabolism. Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth R, editors. *Textbook Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism* (2nd Edition). New York: Editorial Mc Graw Hill. 2017; p.895-919.