



Diabetes insípida central. Análisis de caso y algoritmo diagnóstico

Claudia Lorena Táquez-Castro,^{1,*} Juan Mirón-García,² René Olalde-Carmona³

¹ Médico Pediatra. ² Nefrólogo Pediatra; adscrito al Servicio de Nefrología Pediátrica; ³ Nefrólogo Pediatra; Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE. Ciudad de México.

RESUMEN

La diabetes insípida central se caracteriza por un déficit de secreción de la hormona antidiurética, que regula principalmente la capacidad de concentrar la orina, entre otras funciones. Este déficit ocasiona poliuria y orina hipotónica. Se presenta el caso clínico de un adolescente que inicia con poliuria, polidipsia y síntomas progresivos de deterioro neurológico, en quien se detecta tumor de la región pineal y es llevado a cirugía, y a pesar de la restricción del aporte hídrico, continuó con poliuria, detectándose hipernatremia, osmolaridad urinaria baja y osmolaridad sérica elevada. A través del algoritmo diagnóstico institucional se concluye la presencia de diabetes insípida central, por lo cual se incrementa aporte hídrico y se administra vasopresina intranasal (10 µg), presentando progresivamente mejoría clínica y en los exámenes de laboratorio mencionados. El diagnóstico patológico corresponde a un tumor germinal en región pineal, lo cual compromete el eje hipotálamo-hipofisiario. Con dicho algoritmo se pretende que para el diagnóstico y tratamiento se utilicen criterios clínicos y paraclínicos mínimos necesarios en el ámbito médico para una entidad cuyo inicio, agudización y manejo determinan la calidad de vida del paciente que lo padece.

Palabras clave: Poliuria, diabetes insípida, hormona antidiurética, algoritmo diagnóstico.

ABSTRACT

Central diabetes insipidus is characterized by a deficiency of antidiuretic hormone, which mainly regulates the ability to concentrate urine, among other functions. Its deficit generates polyuria and hypotonic urine. We present the case of a teenager who debuts with polyuria, polydipsia, progressive symptoms of neurological impairment, in whom tumor of the pineal region is detected. Then he was scheduled for surgery, so the water intake was restricted, but polyuria increased and later he developed hypernatremia, low urine osmolarity and increased serum osmolarity. Using our institutional diagnosis algorithm it led to the diagnosis of central diabetes insipidus, so, we increased water intake and intranasal vasopressin (10 µg) was administered. Clinical aspects and laboratory studies subsequently improved. Pathological diagnosis corresponds to a germ cell tumor in the pineal region, this tumor compromises the hypothalamic-pituitary system. The presentation of the institutional algorithm intends to use clinical criteria and few laboratory studies for the diagnosis and treatment of a condition, whose onset, exacerbation and management determine the quality of life of pediatric patients.

Key words: Poliuria, diabetes insipidus, antidiuretic hormone, diagnostic algorithm.

www.medigraphic.org.mx

INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) es una condición anormal del balance de agua debida a una deficiencia de la vasopresina o de la hormona antidiurética (ADH), caracterizada por poliuria y polidipsia, que ocasiona generalmente hipernatremia. Además, puede presentarse

* Correspondencia: CLTC, cltaquezc@gmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Táquez-Castro CL, Mirón-García J, Olalde-Carmona R. Diabetes insípida central. Análisis de caso y algoritmo diagnóstico. Rev Mex Pediatr 2016; 83(5):163-168.

[Central diabetes insipidus. Case analysis and diagnostic guide]

con deshidratación cuando hay restricción hídrica.¹ Es una enfermedad de baja prevalencia de 1:25,000 y menos de 10% puede atribuirse a formas hereditarias (que se manifiestan desde la niñez); otros autores refieren una incidencia de 3 en 100,000 en población general, con leve predominio masculino (60%),² aunque puede afectar por igual a hombres y a mujeres.

Se considera que la DI es una condición heterogénea, clasificada de la siguiente manera: 1. Diabetes insípida central (DIC), por la falta de secreción de ADH. 2. Polidipsia primaria (PP), producto de una supresión fisiológica de ADH como respuesta a una ingesta excesiva de agua. 3. Diabetes insípida nefrogénica (DIN), originada por resistencia renal a la acción de ADH.^{1,3} 4. Diabetes insípida gestacional (DIG), por incremento en la degradación de ADH debido a aminopeptidasas producidas en la placenta.⁴

La DIC se origina a partir de lesiones en la neurohipófisis o en la eminencia media del hipotálamo, lo que conduce a la destrucción o degeneración de neuronas secretoras magnocelulares del núcleo supraóptico o paraventricular del hipotálamo,⁵ con la consecuente deficiencia en la síntesis o liberación de ADH. Su escasez genera que el riñón sea incapaz de concentrar la orina, generando poliuria que aparece cuando más de 80% de las neuronas secretoras de ADH están dañadas, mientras que la polidipsia será la respuesta compensadora para evitar estados de hipernatremia.¹

Clínicamente es difícil establecer diagnóstico diferencial entre diabetes DIC versus DIN, este proceso dependerá de demostrar la máxima capacidad de concentración urinaria en respuesta a la ADH.^{1,6,7}

Un diagnóstico temprano le evita al paciente pediátrico episodios repetidos de deshidratación e hipernatremia que pueden ocasionar daño neurológico y secuelas a largo plazo, entre ellas déficit cognitivo secundario e insuficiencia renal.^{5,8}

El objetivo de este trabajo es compartir el algoritmo de abordaje diagnóstico utilizado en un Centro Médico Nacional que parte de la poliuria como dato pivote y principal característica clínica. Propone métodos diagnósticos y guía de tratamiento del paciente pediátrico con sospecha diagnóstica de DIC.

CASO CLÍNICO

Masculino de 15 años de edad, originario de Chilpancingo, Guerrero, escolaridad secundaria, deportista. Antecedentes heredofamiliares sin trascendencia para el padecimiento actual. Producto de la primera gestación, embarazo normo-evolutivo, nace vía abdominal a

las 38 semanas de gestación, sin complicaciones. Peso al nacer 2,800 g, talla 52 cm, desarrollo normal y esquema de vacunación completa para su edad. Antecedentes personales: varicela a los seis años sin complicaciones, circuncidado a la misma edad y, se refiere que es alérgico a metamizol, paracetamol y haloperidol.

Padecimiento actual. Inicia seis meses previos a su ingreso al presentar cefalea bitemporal pulsátil con irradiación a la región frontal que cede con analgésico, tres meses más adelante se asocia hipertonia muscular generalizada que limita los arcos de movimiento. Además se presenta sed inusual y aumento del volumen de orina (aproximadamente cuatro litros al día). Acude con nefrólogo quien realiza diagnóstico de diabetes insípida nefrogénica e inicia manejo con indometacina e hidroclorotiazida.

Una semana más tarde es referido al Servicio de Neurocirugía del CMN “20 de Noviembre” ya que al cuadro clínico existente se agregó: cefalea, vértigo, afasia, astenia, hipersomnia diurna, anorexia, náusea y vómito. A la exploración física neurológica de ingreso se destaca la presencia de marcha con aumento del plano sustentación, disminución de velocidad y bráceo, funciones cognitivas y nervios craneales sin alteración, adecuado tono y trofismo muscular. Motor y sensibilidad protopática y epicrítica conservadas, sin signos de liberación frontal, y a nivel cerebeloso con discreta dismetría bilateral, sin datos de meningismo y adecuado control de esfínteres.

La tomografía axial computarizada de cráneo simple mostró dilatación de ventrículos laterales, en el tercer ventrículo región posterior lesiones hiperdensas heterogéneas con isodensidad en su periferia sugestiva de calcificación; la sospecha diagnóstica fue de hidrocefalia secundaria a probable neurocisticercosis. Ingresó con peso de 52 kg, talla de 169 cm.

Evolución. Durante el primer día de hospitalización permaneció en equilibrio hidroelectrolítico, se programó para derivación ventrículo-peritoneal al día siguiente, iniciando ayuno preoperatorio con administración de soluciones parenterales mixtas 1,500 mL/día. En el segundo día de estancia se realizó cirugía, continuó en ayuno con mismo esquema de soluciones; a las ocho horas postquirúrgicas presentó alucinaciones visuales y auditivas, posteriormente cuatro episodios de convulsión tónica clónica generalizada de aproximadamente 40 segundos cada una, iniciando manejo con difenilhidantoína intravenosa.

Se observaron datos de deshidratación moderada, sodio sérico de 157 mEq/L y diuresis en 250 mL/m²SC/hora. Se interconsultó a Nefrología Pediátrica quienes

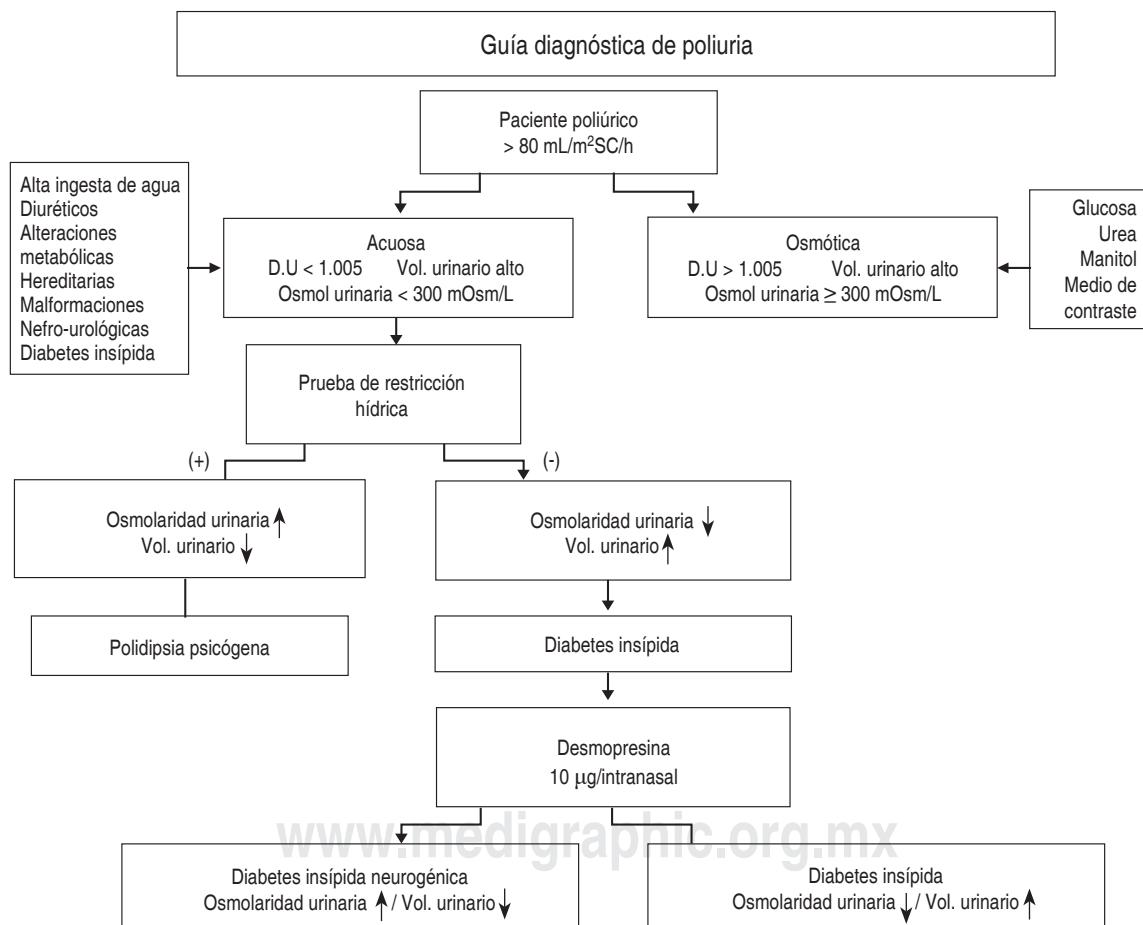
analizaron el caso desde el algoritmo diagnóstico de poliuria (*Figura 1*) y diagnosticaron diabetes insípida central, liberaron ingesta de agua (2.5 litros/día) e iniciaron desmopresina intranasal nocturna 1 disparo (10 µg/dosis). Veinticuatro horas más tarde se encontraba sin convulsiones, mejoró estado de hidratación, descenso paulatino de niveles de sodio y regularización del volumen urinario (*Cuadro 1*).

En estudio de extensión, la resonancia magnética de cráneo mostró lesión localizada en la región pineal con obliteración del acueducto de Silvio, además de engrosamiento del tallo hipofisiario con presencia de reforzamiento moderado y heterogéneo (6 mm diámetro mayor) (*Figura 2*). Asimismo se realizó valoración del estado endocrinológico, detectando hiperprolactinemia (52.5 ng/mL), resto del eje hipotálamo-hipofisiario-go-

nadal, tiroideo, suprarrenal sin alteraciones, hormona de crecimiento normal así como niveles bajos de factor de crecimiento insulínico 1 (93.4 ng/mL). Se realizó biopsia cerebral por estereotaxia y el estudio anatomo-patológico del tejido obtenido reportó un tumor germinal en región pineal. Fue transferido al Servicio de Oncología Pediátrica, actualmente en tratamiento con quimioterapia y radioterapia, desmopresina intranasal cada 12 horas, conservando el control hidroelectrolítico, sin nuevos eventos de deshidratación.

DISCUSIÓN

El agua es la sustancia en la que se origina y forma la vida –al menos como la conocemos en nuestro planeta–,⁹ el hombre al igual que todos los animales terres-



Elaborado por el Servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. No publicada, contenida en el Manual de procedimientos del Servicio de Nefrología Pediátrica del CMN “20 de Noviembre”. Ciudad de México 2010. (Actualizado, Di Iorgi N, et al, 2012).

Figura 1. Algoritmo de abordaje diagnóstico en diabetes insípida central.

Cuadro 1. Evolución de uresis y de exámenes de laboratorio en las primeras 48 horas.

Variable	Ingreso	Inicio de desmopresina 8 h postcirugía	Seguimiento post-desmopresina				
			7 h	14 h	24 h	36 h	A las 48 h
Diuresis (mL/m ² SC/h)	111	250	11	33	43	64	117
Sodio sérico (mEq/L)	138	157	151	155	149	141	139
Potasio sérico (mEq/L)	3.57	3.61	3.7	3.59	3.37	3.17	3.12
Osmolaridad sérica (mOsm/L)	287	330	316		293	290	
Sodio urinario (mEq/L)		22	251	239	296	233	148
Densidad urinaria (unidades densidad)		1.005	1.015	1.015	1.015	1.010	1.015
Creatinina sérica (mg/dL)	0.88	0.90	0.78		0.73	0.73	



Figura 2. Resonancia nuclear magnética de cráneo con contraste. Imagen T1 sagital. **a.** Región supraselar se observa engrosamiento del tallo hipofisiario de 6 mm en sus diámetros mayores, con reforzamiento moderado y heterogéneo. **b.** Lesión extra-axial supra-tentorial, de región pineal con extensión hacia el tegmento y tectum mesencefálico con obliteración del acueducto de Silvio.

tres tuvieron que desarrollar a lo largo de su evolución biológica mecanismos especializados en la conservación y regulación del agua orgánica, que al no producirla en cantidad suficiente nos obliga a consumirla de forma

periódica.⁷ Bajo este contexto el ser humano adaptó complejos sistemas para lograr el balance y estabilidad del agua corporal. Es así que estructuras y mensajeros especializados ubicados en el eje formado por el sistema nervioso central, la hormona antidiurética y el riñón, integran un sistema preciso y exquisito de regulación del metabolismo del agua, manteniendo una estrecha relación entre la sed, la osmolaridad sérica,^{1,6} la ADH⁷ y la capacidad de concentración renal;¹⁰ por el contrario, el mal funcionamiento de alguno de ellos condiciona estados patológicos que pueden conducir a la muerte.⁵

Johann P. Frank logró diferenciar clínicamente en 1792 la diabetes mellitus de la diabetes insípida, señalando que no se precisa de daño renal para su existencia.^{7,11} Para 1930 el progresista anatómista llevó a vincular daños en la relación anatómica o fisiológica del hipotálamo con la glándula pituitaria que condicionaba defectos en la reabsorción tubular de agua,¹¹ lo cual posteriormente se denominó diabetes insípida central, en cuya fisiopatología la carencia de ADH es característica.

Actualmente se conoce que la ADH es un neuropéptido, codificado en el cromosoma 20 y sintetizado con ciclo circadiano por las neuronas secretoras magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraópticos del hipotálamo¹ y que estimula cuatro receptores ligados a proteínas G⁷ en diferentes tejidos: 1. AVPR1 localizados en cerebro, músculo liso, vasos esplénicos, renales y coronarios, generando vasoconstricción, gluconeogénesis, agregación plaquetaria, hipotermia y liberación de neuropéptido Y. 2. AVPR1b (AVPR3) que induce liberación de catecolaminas y hormona adrenocorticotropa, además de influir en el comportamiento social (agresión, depresión y ansiedad), así como en

la memoria episódica y el aprendizaje. Y a nivel del sistema nervioso central este receptor participa en el balance de agua y la regulación de la temperatura. 3. El AVPR2 en el riñón ubicado en los túbulos contorneados distales, túbulos colectores y endotelio vascular,¹² también se encuentra en los hepatocitos donde estimula la liberación del factor Von Willebrand y factor VIII.¹³ 4. Receptor de oxitocina en el miometrio, músculo liso vascular y en células endoteliales vasculares, en las que realza la actividad de la fosfolipasa C, óxido nítrico sintasa, la contracción del músculo liso, transcripción genética y la síntesis de proteínas.⁷

La ADH es la hormona principal que regula la habilidad de concentrar la orina,¹³ su déficit, ausencia o disfunción genera pérdida de esta capacidad, que se traduce clínicamente en poliuria y orina hipotónica.

La liberación de ADH puede ocurrir por estímulos osmóticos (elevación de la osmolaridad plasmática) y no osmóticos (volumen plasmático reducido, vómitos, estrés, hipoxia, ejercicio, uso de dopamina, acetilcolina, angiotensina II o histamina).¹⁴ Al ser secretada y situarse en el riñón actúa a nivel medular, principalmente en el túbulos colector,¹⁵ donde reacciona con el AVPR2 en la membrana basolateral del túbulos distal y colector, activando la adenilato ciclase y estimulando la formación de AMP cíclico en el citosol, que a su vez activa la proteína quinasa A¹⁶ e interactúa con el citoesqueleto, los microtúbulos (específicamente con los filamentos de actina). Además, promueve la fosforilación a nivel de la serina 256 de los canales de agua AQP2 preformados y localizados en las vesículas intracelulares permitiendo su migración e inserción a la membrana apical de las células del túbulos colector,¹⁷ lo que hace al conducto más permeable al agua y permite su libre circulación desde el lumen de la nefrona al intersticio mediado por un gradiente osmótico, producto de la concentración intersticial de urea. Asimismo, la ADH regula a corto y largo plazo la endocitosis y la estabilidad de las AQP2,^{17,18} concentrando de esta manera la orina en la luz tubular para finalmente ser excretada.

Actualmente se ha descrito una gran variedad de canales de agua (acuaporinas, AQP) distribuidos en diferentes tejidos;¹⁹ el riñón específicamente expresa al menos siete isoformas de acuaporinas, las AQP2, AQP3 y AQP4 son reguladas por la ADH de diversas maneras.¹⁶ Si bien la AQP2 es el principal canal de agua ADH-sensible, la reabsorción de agua en el conducto colector no es completamente dependiente de la presencia de ADH, en algunos casos describen que también podría deberse a la reducción del flujo

urinario a lo largo del conducto colector que permite a algunos el equilibrio pasivo entre el fluido luminal y el intersticio hipertónico medular, e incluso mecanismos por los cuales la ADH modifica el sistema multiplicador contracorriente.²⁰

La clínica del paciente con DI es variable; sin embargo, confluye en la presencia de poliuria²¹ como síntoma cardinal y conductor del proceso. Con base en este conocimiento el Servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” diseñó, a partir de su práctica y experiencia clínica, un algoritmo que facilita el abordaje clínico de la poliuria, el cual, una vez que se identifica adecuadamente el contexto clínico del paciente, verifica su estado de hidratación, cuantifica la ingesta de líquidos²² y propone estudios simples realizables desde un primer nivel de atención médica. Su seguimiento permite distinguir los diagnósticos diferenciales y prevenir en el paciente pediátrico alteraciones hidroelectrolíticas que podrían llevarlo a la muerte.^{5,8} Los estudios comentados valoran la capacidad de concentración urinaria y de osmolaridad sérica^{1,23} como paso inicial en la identificación del componente fisiopatológico y posible etiología de la DI.

Llegar a un diagnóstico preciso dependerá de la demostración de la capacidad máxima de concentración urinaria en respuesta a la ADH,^{1,23} valorada a través del volumen urinario, densidad urinaria y la osmolaridad sérica. En el caso que se presenta en este artículo se siguió dicho algoritmo, lo cual permitió una vez confirmada la existencia de poliuria en el paciente, tipificarla como acuosa, dado que no se identificó alguna sustancia con actividad osmolar.

El siguiente paso en el algoritmo consiste en realizar la prueba de restricción hídrica,²⁴ la cual fue omitida en el caso que se describe, pues era evidente el compromiso de la liberación o formación de ADH por la patología de base. Por lo que se continuó con la administración de vasopresina; la respuesta observada consistió en el descenso del volumen urinario y el incremento de la osmolaridad urinaria (*Cuadro 1*).²⁵ Resultado compatible y acorde con deficiencia de ADH (*Figura 1*).

CONCLUSIONES

Realizar el diagnóstico y control de la DI es vital en edades pediátricas. Con el uso del algoritmo diagnóstico propuesto pretendemos mejorar la práctica clínica desde la atención primaria, hasta la consulta especializada pediátrica. Brindamos esta información práctica con el

fin de que a través de estudios mínimos necesarios se oriente y mejore la oportunidad de diagnóstico y dé soporte en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas, ante pacientes con sospecha de trastornos poliúricos.

REFERENCIAS

1. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A et al. Diabetes insipidus-diagnosis and management. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77(2): 69-84.
2. Loureiro C, Martínez A, Fernández R, Lizama M, Cattani A, García H. Diabetes insípida en pediatría. Serie clínica y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr.* 2009; 80(3): 245-255.
3. Saifan C, Nasr R, Mehta S, Sharma-Acharya P, Perrera I, Faddoul G et al. Diabetes insipidus: a challenging diagnosis with new drug therapies. *ISRN Nephrol.* 2013; 2013: 797620.
4. Bellastella A, Bizzarro A, Colella C, Bellastella G, Sinisi AA, De Bellis A. Subclinical diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(4): 471-483.
5. Velásquez JC, Campuzano G, Alfaro JM. Diabetes Insípida: generalidades y diagnóstico en pacientes pediátricos. *Medicina & Laboratorio.* 2013; 19(7-8): 353-379.
6. Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res.* 2003; 59 Suppl 1: 42-54.
7. Qureshi S, Galiveeti S, Bichet DG, Roth J. Diabetes insipidus: celebrating a century of vasopressin therapy. *Endocrinology.* 2014; 155(12): 4605-4621.
8. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet.* 1998; 352(9123): 220-228.
9. Ball P. Water and life: seeking the solution. *Nature.* 2005; 436(7054): 1084-1085.
10. Dantzler WH, Layton AT, Layton HE, Pannabecker TL. Urine-concentrating mechanism in the inner medulla: function of the thin limbs of the loops of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(10): 1781-1789.
11. Eknayan G. A history of diabetes insipidus: paving the road to internal water balance. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(6): 1175-1183.
12. Kwon TH, Frøkiær J, Nielsen S. Regulation of aquaporin-2 in the kidney: a molecular mechanism of body-water homeostasis. *Kidney Res Clin Pract.* 2013; 32(3): 96-102.
13. Day RE, Kitchen P, Owen DS, Bland C, Marshall L, Conner AC et al. Human aquaporins: regulators of transcellular water flow. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1840(5): 1492-1506.
14. Sharman A, Low J. Vasopressin and its role in critical care. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2008; 8(4): 134-137.
15. Ikeda M, Matsuzaki T. Regulation of aquaporins by vasopressin in the kidney. *Vitam Horm.* 2015; 98: 307-37.
16. Sands JM, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol.* 2014; 76: 387-409.
17. Wilson JL, Miranda CA, Knepper MA. Vasopressin and the regulation of aquaporin-2. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(6): 751-764.
18. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med.* 2015; 372(14): 1349-1358.
19. Ishibashi K, Kondo S, Hara S, Morishita Y. The evolutionary aspects of aquaporin family. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 300(3): R566-R576.
20. Sands JM, Blount MA, Klein JD. Regulation of renal urea transport by vasopressin. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2011; 122: 82-92.
21. Bothra M, Jain V. Diabetes insipidus in pediatric patients. *Indian J Pediatr.* 2014; 81(12): 1285-1286.
22. García EJ. Diabetes insípida. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011; 1(1): 44-53.
23. Lumbreñas J, Amil B. Poliuria y polidipsia. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1: 81-89.
24. Wong LM, Man SS. Water deprivation test in children with polyuria. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25(9-10): 869-874.
25. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AE, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29(3): 415-436.