

Diabetes insípida: generalidades y diagnóstico en pacientes pediátricos

Diabetes insipidus: overview and diagnosis in pediatric patients

Resumen: la diabetes insípida es una enfermedad caracterizada por la incapacidad parcial o total para concentrar la orina, debido a una deficiencia en la secreción de vasopresina (diabetes insípida central), resistencia en la acción de la misma (diabetes insípida nefrogénica) o a la ingesta excesiva de agua (polidipsia primaria). Las principales manifestaciones son polidipsia, poliuria y nicturia; la diabetes insípida central tiene un inicio repentino, mientras que la nefrogénica tiene un inicio más gradual. Gracias a los avances en laboratorio clínico, imaginología y biología molecular, ha mejorado el diagnóstico etiológico de la diabetes insípida, pasando de 50% de casos idiopáticos a solo entre 10% y 20%, de forma que se ha logrado un tratamiento más oportuno, con la consecuente reducción del riesgo de secuelas. En este sentido, es de especial importancia descartar causas secundarias, tales como medicamentos o desórdenes metabólicos en la diabetes insípida nefrogénica y tumores cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, enfermedades infiltrativas, enfermedades autoinmunes o infecciones de sistema nervioso central en el caso de la diabetes insípida central. En cuanto al tratamiento, para la diabetes insípida central se recomienda el uso de desmopresina, análogo sintético de la vasopresina, y para la nefrogénica aporte de agua, limitación a la ingesta de sal y el consumo de diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos.

Palabras clave: diabetes insípida, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrogénica, arginina vasopresina, concentración osmolar, poliuria.

Abstract: Diabetes insipidus is a disease characterized by partial or total inability to concentrate urine due to a vasopressin secretion deficiency (central diabetes insipidus), a resistance to its action (nephrogenic diabetes insipidus) or an excessive consumption of water (primary polydipsia). The main signs and symptoms of the disease are polydipsia, polyuria, and nocturia; central diabetes insipidus has an insidious onset, whereas nephrogenic diabetes insipidus has a gradual onset. Because of the advances in clinical laboratory, imaging techniques and molecular biology, the etiologic diagnosis of diabetes insipidus has improved, from 50% of patients with idiopathic diabetes insipidus to 10%-20% of patients; therefore, it has been achieved more timely treatments, resulting in reduction of the risk of sequela. Accordingly, it is pivotal to rule out secondary causes of diabetes insipidus, such as drug consumption or metabolic disorders in patients with nephrogenic diabetes insipidus, and brain tumors, encephalic trauma, infiltrative diseases, autoimmune disorders or central nervous system infections in case of patients suffering of central diabetes insipidus. Regarding treatment, it is recommended the use of desmopressin, an analogue of vasopressin, for the treatment of central diabetes insipidus, whereas water consumption, decrease of salt consumption and treatment with diuretic and non-steroidal anti-inflammatory drugs are recommended for treatment of patients with nephrogenic diabetes insipidus.

Key words: Diabetes insipidus; diabetes insipidus, neurogenic; diabetes insipidus, nephrogenic; arginine vasopressin; osmolar concentration; polyuria.



La diabetes insípida es una enfermedad en la cual se excretan grandes volúmenes de orina diluida, alrededor de 150 mL/kg/24 h al nacimiento, entre 100 mL/kg/24 h y 110 mL/kg/24 h en menores de dos años y entre 40 mL/kg/24 h y 50 mL/kg/24 h en los demás niños y adultos. Su causa puede ser la deficiencia de vasopresina (también conocida como hormona antidiurética), la resistencia a su acción o la ingesta excesiva de agua [1]. En pediatría, esta enfermedad requiere un diagnóstico temprano, ya que los episodios repetidos de deshidratación pueden ocasionar daño neurológico y secuelas a largo plazo, entre ellas déficit cognitivo secundario e insuficiencia renal.

En los niños, durante sus primeros años de vida, la enfermedad puede pasar desapercibida, ya que su dieta tiende a ser líquida, el uso del pañal en ocasiones no permite cuantificar la diuresis y no se reconocen los episodios de deshidratación. Luego de identificar la sintomatología y realizar el diagnóstico presuntivo de diabetes insípida, se debe distinguir entre los tipos de diabetes insípida que afectan con más frecuencia a niños y recién nacidos: central (deficiencia en la secreción de hormona antidiurética) y nefrogénica (resistencia a la acción de la hormona). Para lograr un diagnóstico adecuado e identificar las causas de polidipsia, es necesario contar con pruebas de laboratorio que determinen la osmolalidad sérica y urinaria y en los casos que no se aclare el diagnóstico, complementar con la prueba de restricción hídrica, entre otras pruebas. Gracias al mejor conocimiento de la enfermedad y de sus elementos bioquímicos, hormonales y moleculares que intervienen en la regulación del agua y electrolitos, así como los avances en las técnicas de imagenología, ha mejorado el diagnóstico de la enfermedad y el esclarecimiento de su etiología.

De acuerdo con lo anterior, en este módulo se presenta una actualización en diabetes insípida en la edad pediátrica, incluyendo su clasificación, patogénesis, etiología, diagnóstico y tratamiento, con el fin de brindar a los médicos generales, pediatras, endocrinólogos y microbiólogos, los conocimientos necesarios para comprender la dinámica de esta enfermedad y los criterios mínimos que permitan su correcto diagnóstico y clasificación, con el objetivo final de brindar a cada paciente el esquema terapéutico más adecuado.

Fisiología de la homeostasis del agua y la osmolalidad

El agua es el principal componente del organismo, representa entre el 55% y el 60% del peso corporal, con pequeñas variaciones en relación con la edad, el sexo y la composición corporal. El volumen de agua y su diferente distribución en los compartimentos orgánicos (intracelular, extracelular y plasmático) permanecen relativamente constantes, pese a la gran variabilidad diaria en la ingesta de líquidos y solutos, así como al cambio de las condiciones ambientales de temperatura y humedad [2-4]. En general, el mantenimiento del volumen y la tonicidad (osmolalidad efectiva) de los fluidos intracelulares y extracelulares dentro de un estrecho margen, que en términos generales se podría definir como balance hídrico, depende de mecanismos hormonales, nerviosos y renales (secreción de vasopresina, sensación de sed y función renal) que actúan interrelacionados [2, 3].

Por ejemplo, la tonicidad del líquido extracelular depende de la ingesta y la excreción de agua, y de sus mecanismos reguladores (la sed y la secreción de vasopresina), mientras que el mantenimiento del volumen extracelular depende del balance entre la ingesta y la excreción de cloruro de sodio, que es regulado principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, aunque también por la hormona antidiurética y otros péptidos natriuréticos. Por su parte, para que la osmolalidad se conserve en un rango estrecho, entre 280 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, se requiere adecuada ingesta de agua, regulada por el

mecanismo de la sed, y una adecuada eliminación de agua libre por los riñones, mediada la vasopresina, hormona imprescindible para la homeostasis del agua y la regulación de la osmolalidad plasmática [2, 5].

Vasopresina

La vasopresina está implicada en el control de la osmolalidad plasmática, el volumen plasmático y la tensión arterial, de ahí que se denomine vasopresina u hormona antidiurética [2, 6]. La vasopresina es una hormona peptídica compuesta por nueve aminoácidos; de estos, los aminoácidos en la posición 1 y 6 corresponden a cisteína y forman un puente disulfuro [7].

La vasopresina es sintetizada en la hipófisis posterior (o neurohipófisis), la cual está formada por neuronas que producen vasopresina u oxitocina. Los cuerpos celulares están localizados en los núcleos supraópticos y paraventriculares, en este último se colocan las neuronas productoras de la hormona liberadora de corticotropina; por su parte, entre el 80% y el 90% de las neuronas del núcleo supraóptico producen vasopresina [7, 8]. Los axones neuronales, presentes en la hipófisis posterior, secretan la vasopresina a la corriente sanguínea y a su vez almacenan cantidades de vasopresina suficientes para mantener la liberación basal por 30 a 50 días o para mantener una antidiuresis máxima por 5 a 10 días [7]. En la [figura 1](#) se muestra la anatomía de la unidad hipotálamo hipófisis.

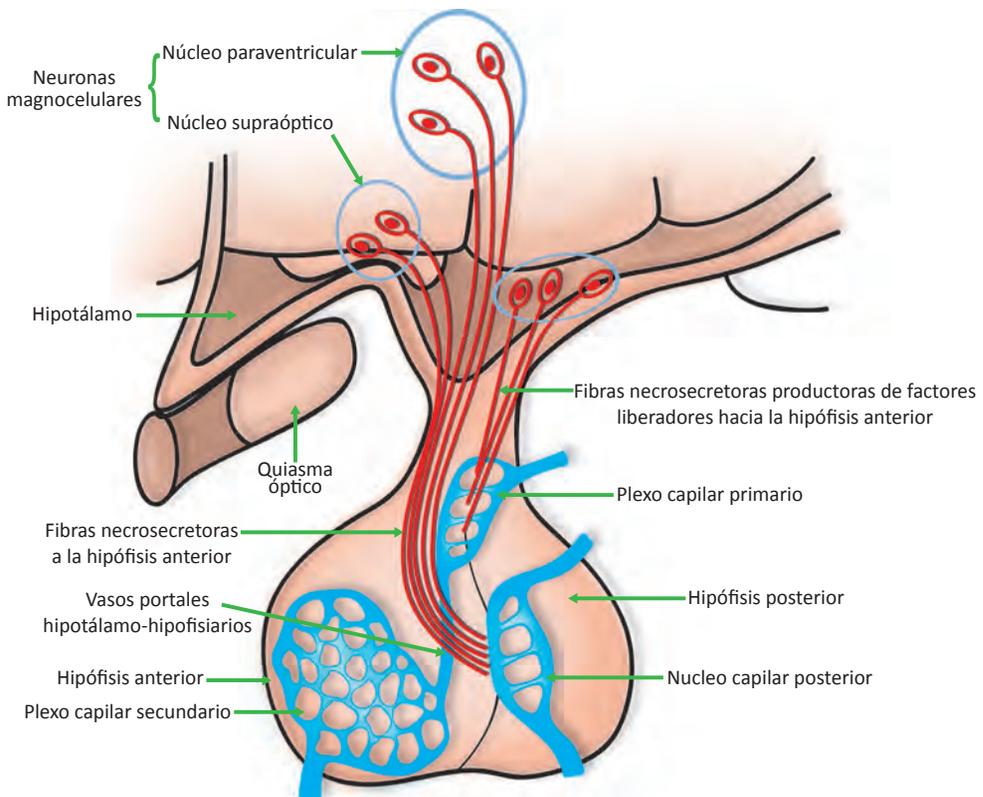


Figura 1. Anatomía de la unidad hipotálamo-hipófisis.

La vasopresina es codificada por el gen vasopresina-neurofina II. Este gen se localiza en el cromosoma 20, específicamente en la región 20p13, y está compuesto por tres exones y dos intrones. Inicialmente, se sintetiza un péptido precursor de 164 aminoácidos, denominado prepro-vasopresina-neurofina II, el cual está conformado por un péptido señal, la vasopresina, la neurofina II (proteína de transporte de la vasopresina), la coceptina (cuya función fisiológica se desconoce) y un péptido C terminal. Una vez se elimina el péptido señal y se glicosila la coceptina en el retículo endoplasmático, el péptido resultante, la provasopresina, entra al aparato de Golgi y allí es empacada en gránulos neurosecretorios, junto con neurofinas que sirven para estabilizar la hormona durante su transporte y almacenamiento en la hipófisis posterior. La vasopresina y su proteína transportadora neurofina II son liberadas desde la hipófisis posterior mediante exocitosis dependiente de calcio cuando el axón es despolarizado por un estímulo osmorreceptor o barorreceptor [1, 9-11].

■ Regulación de la síntesis de vasopresina

Los niveles basales de vasopresina en plasma en un sujeto normal, normohidratado, suelen ser muy bajos, con rangos próximos a los límites de detección en la mayoría de los radioinmunoensayos (0,5 pg/mL a 2,0 pg/mL); su concentración se incrementa ligeramente durante el sueño y puede presentar pequeñas variaciones según la edad, el sexo, la etnia y los factores genéticos individuales [2, 12]; además, su vida media en circulación es de aproximadamente 15 minutos, lo que favorece que hayan cambios rápidos en su concentración según los requerimientos fisiológicos [7].

La síntesis de vasopresina, su transporte y su secreción son reguladas principalmente por cambios en la osmolalidad plasmática y en menor grado por cambios en el volumen circulante [2, 4, 6] (ver [figura 2](#)), de forma que la secreción de vasopresina es inducida por la activación de los osmorreceptores cuando hay un aumento de la osmolalidad plasmática y en menor proporción, por la activación de barorreceptores cuando hay un aumento en la presión arterial [7]. La información aferente que procede de barorreceptores de alta presión (seno carotídeo y arco aórtico) y de baja presión o volumen (aurículas) es transmitida por el nervio glossofaríngeo y vago a los núcleos supraópticos y paraventriculares. La activación de estos receptores, por aumento del volumen intravascular o por distensión de la pared arterial, produce un efecto inhibitorio sobre la secreción de vasopresina [13].

Por otra parte, recientemente se ha aislado el péptido bioactivo apelina; este neuropéptido se expresa en los núcleos supraóptico y paraventricular y actúa en receptores específicos localizados en las neuronas vasopresinérgicas. Tiene un efecto diurético e inhibe la liberación de vasopresina, por lo que el efecto antagónico de este péptido hace posible conservar el balance hídrico mediante la prevención de la pérdida excesiva de agua por vía renal [9, 14].

Vasopresina y sed

La adecuada ingesta de agua está regida por un mecanismo de la sed intacto, regulado también por cambios en la osmolalidad plasmática, el volumen intravascular y la presión sanguínea. Al parecer, el centro regulador de la sed se localiza en el núcleo ventromedial del hipotálamo [15]; la sed puede ser estimulada tanto por el aumento de la osmolalidad efectiva como por la hipovolemia. De esta forma, la sed se induce cuando la osmolalidad plasmática se incrementa entre 2% y 3%, o cuando el volumen plasmático o la tensión arterial disminuye entre 4% y 10% [16].

El cambio osmótico que se requiere para inducir la sed es mayor que el necesario para inducir la liberación de vasopresina y se sitúa alrededor de 293 mOsm/kg. Inmediatamente después de la

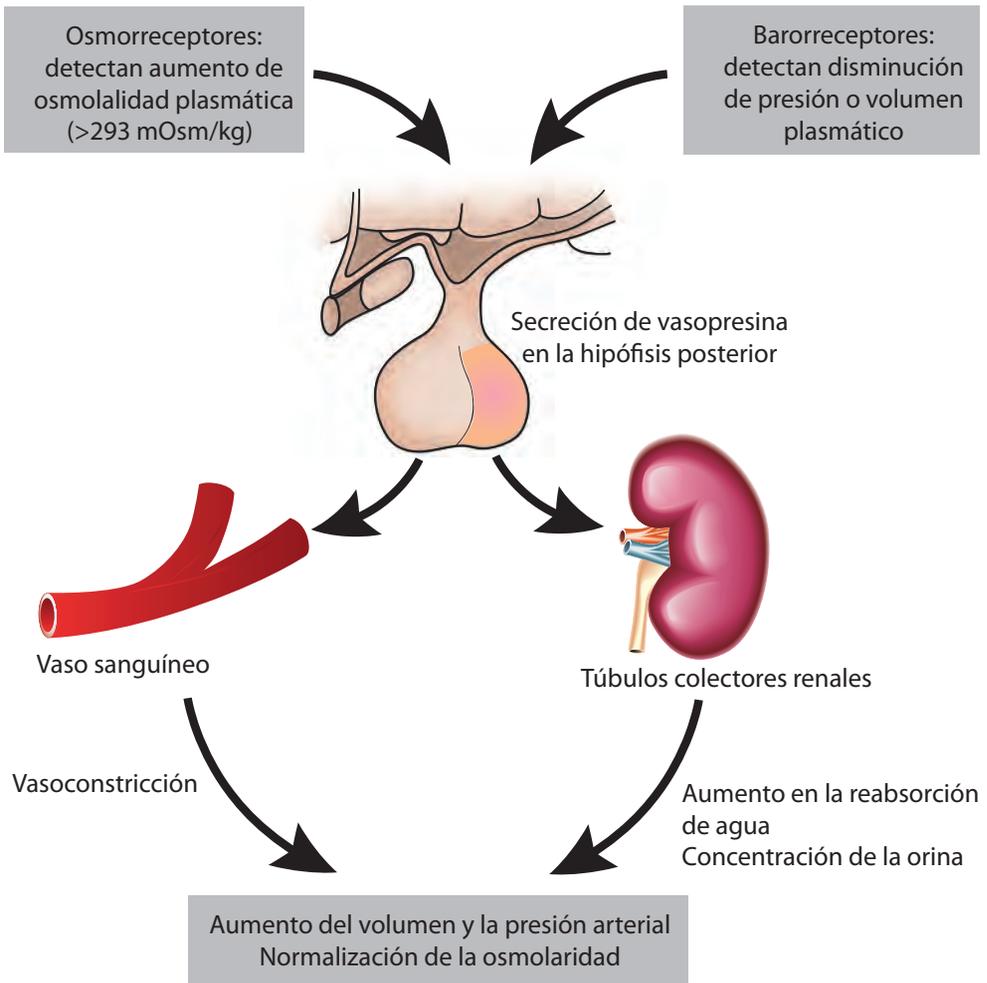


Figura 2. Regulación de la secreción de vasopresina por cambios en la osmolalidad, en la presión o el volumen plasmático.

ingesta de líquidos y antes de que se produzcan cambios en la osmolalidad o el volumen plasmático, la concentración de vasopresina disminuye y la sensación de sed desaparece. El grado de supresión se relaciona directamente con el volumen de líquido ingerido y su frialdad. Este efecto probablemente es mediado por la estimulación de receptores en la orofaringe y protegería de una ingesta excesiva de líquidos [17, 18].

Además, la sed es muy importante para conservar la osmolalidad cuando la secreción de vasopresina está afectada [16]. Es así, como en ausencia de vasopresina, pero con acceso libre al agua, una persona es capaz de incrementar su ingesta de agua de 5 L/m² a 10 L/m²; de igual modo, una secreción normal de vasopresina puede compensar en gran medida las alteraciones en el control del mecanismo de la sed [17, 18].

■ Efectos biológicos de la vasopresina

Como se mencionó, la vasopresina está implicada en el control de la osmolalidad plasmática y en menor proporción, del volumen y la presión sanguínea [2, 6]. Para cumplir su función biológica,

actúa sobre tres subtipos de receptores específicos de membrana tipo proteína G: V1R (vascular), V2R (renal) y V3R (hipofisario); aunque el efecto es menor, también participan los receptores de oxitocina y en endotelio cardíaco [2, 19]. La presencia de V1R se ha demostrado en diferentes tejidos con diferente acción, como las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, sobre las cuales ejerce un efecto vasopresor en asociación con el sistema simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En el hígado, participa en la glicogenólisis, a nivel de las plaquetas actúa en la agregación plaquetaria y en otros órganos como el sistema nervioso central, testículo y miocitos, donde sus funciones aún son prácticamente desconocidas [20].

Regulación osmótica

La osmolalidad plasmática oscila habitualmente entre 280 mOsm/kg y 290 mOsm/kg. Para conservarla en este rango tan estrecho, se requiere una respuesta muy sensible de la vasopresina a los cambios de la osmolalidad plasmática, la respuesta de la osmolalidad urinaria a la acción de esta hormona y los cambios requeridos en el volumen urinario [7].

Cuando la osmolalidad plasmática es inferior a 283 mOsm/kg, la concentración de vasopresina es prácticamente indetectable (<1 pg/mL); por su parte, con concentraciones mayores que 283 mOsm/kg, hay una relación lineal entre la osmolalidad plasmática y los niveles de vasopresina en plasma. Si se presenta un incremento de un 1% en la osmolalidad plasmática, se produce un aumento significativo de la concentración de vasopresina y la osmolalidad urinaria [7, 21], alcanzándose el máximo efecto antidiurético con elevaciones de la osmolalidad plasmática de tan sólo 5 mOsm/kg a 10 mOsm/kg. La máxima osmolalidad urinaria posible (900 mOsm/kg a 1.200 mOsm/kg) es alcanzada cuando los niveles plasmáticos de vasopresina están entre de 5 pg/mL y 6 pg/mL [7].

La conjunción de una rápida liberación de vasopresina desde las neuronas hipotalámicas en respuesta a cambios mínimos en la osmolalidad plasmática, una acción breve de la hormona y una rápida respuesta renal antidiurética, especialmente potente ante mínimos cambios en la concentración plasmática de la hormona, determinan la capacidad del sistema para ajustar, prácticamente minuto a minuto, la excreción renal de agua y la osmolalidad plasmática, por lo que se requieren receptores osmóticos igualmente sensibles. Se sugiere que estos receptores, encargados de inducir la secreción de vasopresina cuando así se requiera, están localizados en el organum vasculosum de la lámina terminalis (OVLT) y en áreas adyacentes del hipotálamo anterior próximas a la pared anterior del tercer ventrículo [22].

Acciones de la vasopresina en el riñón

La vasopresina actúa en su mayor órgano blanco, el riñón, donde incrementa la osmolalidad urinaria. La vasopresina actúa sobre el túbulo colector para incrementar su permeabilidad al agua y así permitir un equilibrio osmótico entre el intersticio medular (hiperosmolar) y la orina; ello genera que se extraiga agua de la orina, se disminuya el volumen urinario y quede más concentrada [7]. Es así, como en ausencia de vasopresina se pueden excretar entre 18 L y 20 L de orina por día, mientras que si hay un incremento de vasopresina, incluso de 0,5 pg/mL a 1 pg/mL, el volumen urinario es menor que 4 L por día [7].

Para lograr su efecto antidiurético, la vasopresina se une a los receptores V2 en la membrana basolateral del túbulo colector renal, lo que induce la activación del sistema adenilciclasa, con el consecuente aumento de AMPc (AMP cíclico) y este activa la proteína quinasa A, la cual fosforila los canales de agua AQP2 (acuaporina 2) localizados en vesículas intracelulares y los inserta en la membrana luminal. De esta forma, el túbulo colector se hace permeable al agua

y permite su movimiento libre hacia el interior de las células del túbulo colector y luego hacia la médula interna hipertónica, de forma que concentra la orina [7] (ver figura 3). En contraste, cuando la vasopresina se disocia de los receptores V2, se disminuye la concentración de AMPc y los canales de AQP2 se reinternalizan, por lo que se detiene el efecto antidiurético y esta respuesta rápida hace posible la regulación minuto a minuto de la excreción renal de agua de acuerdo con la concentración plasmática de dicha hormona.

Como se observa, la AQP2 es un canal de agua que permite un transporte rápido del agua a través de las membranas celulares; la síntesis de estos canales y su movimiento están regulados por la vasopresina. Hay otras acuaporinas, como AQP3 y AQP4, las cuales se localizan en la zona basolateral e intervienen en el paso de agua y urea desde el interior hacia el espacio intersticial extracelular [19, 23, 24].

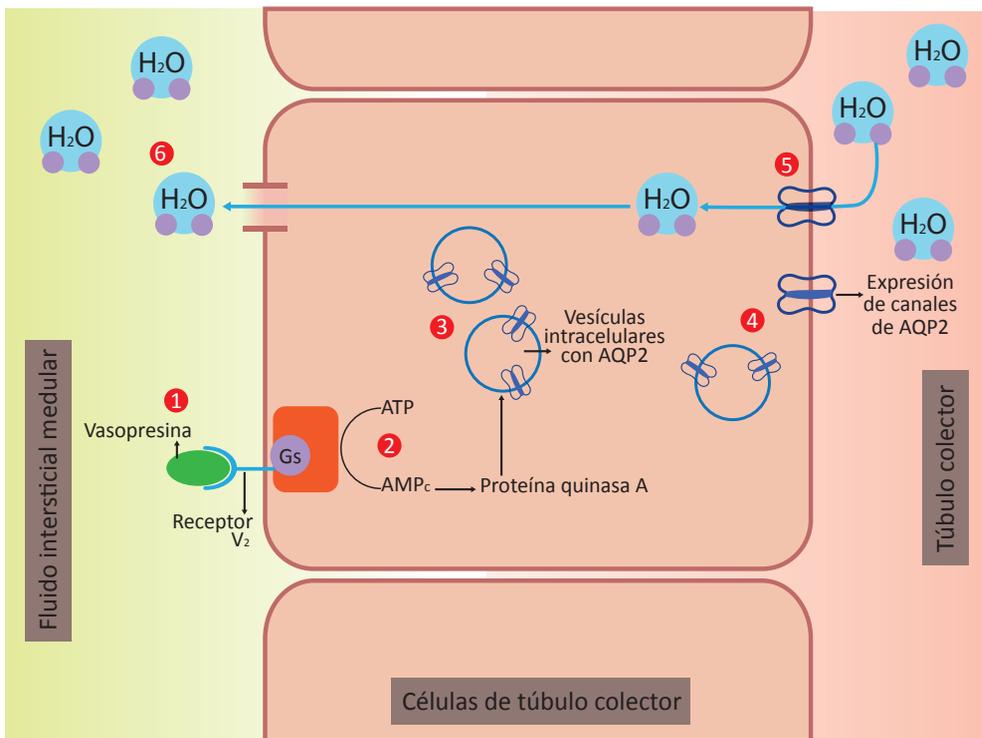


Figura 3. Acción de la vasopresina sobre los túbulos colectores renales. (1) Ante un estímulo de osmorreceptores, se secreta vasopresina y se une a los receptores V2 (receptores de membrana acoplados a proteína G) de la membrana basolateral de los túbulos colectores y (2) se activa el sistema Gs-adenil ciclasa (AC), de forma que incrementa la concentración de AMP cíclico (AMPc). (3) El AMPc activa la proteína quinasa A y esta fosforila la acuaporina 2 (AQP2) presente en vesículas intracelulares, las cuales son transportadas hasta la membrana luminal. (4) Los canales AQP2 se liberan por exocitosis y se insertan a la membrana luminal. (5) El agua ingresa por los canales AQP2 a las células del túbulo colector y (6) luego pasa al fluido intersticial medular.

Regulación de la presión y el volumen plasmático

Es necesaria una disminución de la volemia entre 8% y 10% para inducir una liberación de vasopresina. No obstante, no parece que en condiciones fisiológicas, cuando el resto de sistemas vasorreguladores (sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema simpático)

están intactos, la vasopresina tenga un papel relevante en el control de la tensión arterial y del volumen plasmático [25, 26].

Diabetes insípida

La diabetes insípida es una enfermedad caracterizada por la incapacidad parcial o total para concentrar la orina, por lo que se excretan grandes volúmenes de orina (poliuria) diluida y se produce una polidipsia compensatoria. La poliuria se define por un volumen urinario de 2 L/m²/24 horas ó 4 mL/kg/hora a 5 mL/kg/hora. Por edades, la poliuria se define de acuerdo con los siguientes criterios: aproximadamente 150 mL/kg/24 horas al nacimiento, 100 mL/kg/24 horas a 110 mL/kg/24 horas hasta los dos años y 40 mL/kg/24 a 50 mL/kg/24 horas en los niños mayores y adultos. La poliuria prácticamente siempre está presente en los pacientes con diabetes insípida, a diferencia de lo que ocurre en la polidipsia primaria, en la que es infrecuente. En la mayoría de los casos, la aparición de la sintomatología es brusca, a diferencia del inicio gradual de la poliuria de causa renal [1, 3].

La diabetes insípida se puede deber a deficiencia de vasopresina (diabetes insípida central), ocasionada principalmente por la destrucción o pérdida de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraópticos y paraventriculares, a resistencia a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica), a una ingesta excesiva de agua con supresión de la vasopresina (polidipsia primaria), o a un aumento del metabolismo de la vasopresina durante la gestación (diabetes insípida gestacional). De igual forma, la diabetes insípida puede ser completa o parcial, permanente o transitoria [27].

Dado que en la diabetes insípida existe ausencia o resistencia a la hormona antidiurética, no aumenta el AMPc y las acuoporinas no serán transportadas a la superficie apical de la célula de túbulo colector; en caso de existir mutaciones en las acuoporinas, se observa un aumento del AMPc, pero las acuoporinas son retenidas en el interior de la célula, lo que impide la reabsorción de agua y desencadena poliuria, polidipsia y deshidratación hipernatrémica, especialmente en el recién nacido [28]. Una disminución del 2% del agua corporal se relaciona con la elevación del sodio y de la osmolalidad plasmática, lo que estimula el centro de la sed; por el contrario, el aumento de la ingesta normaliza la concentración de sodio y osmolalidad plasmática. Si el niño tiene limitado acceso a los líquidos o no siente el impulso de beber, el cuadro progresa a la deshidratación hipernatrémica.

Epidemiología

La diabetes insípida es una enfermedad rara. Se estima que tiene una prevalencia de 1: 25.000 y menos del 10% se puede atribuir a formas hereditarias [29, 30]. La diabetes insípida afecta por igual a hombres y a mujeres, y las formas hereditarias se manifiestan desde la niñez [31].

Manifestaciones clínicas

En los niños, los principales signos de presentación de la diabetes insípida son la poliuria, la nicturia (rara en la polidipsia primaria), la enuresis secundaria (en niños que controlaban esfínteres y dejan de hacerlo) y la deshidratación hipernatrémica, aunque esta última usualmente no ocurre si los pacientes tienen intacto el mecanismo de la sed y tienen acceso adecuado a líquidos; en caso que haya restricción de agua, la deshidratación puede ser grave y llevar a coma o muerte. Otros signos y síntomas en los niños afectados son

polidipsia, irritabilidad, fiebre de origen desconocido, falla en el crecimiento por déficit en la ingesta de agua e hidronefrosis. Entre las manifestaciones poco frecuentes, se destacan convulsiones, como consecuencia de alteraciones hidroelectrolíticas por hipernatremia y deshidratación hiperosmolar; el retraso mental, debido a daño del sistema nervioso central causado por la hiperosmolalidad severa, las convulsiones y el estado potencial de hipoxia cerebral; vómito; constipación, y trastornos del sueño. Cuando la diabetes insípida se debe a un tumor intracraneal, también se presentan alteraciones visuales [1, 32] y en este caso los afectados generalmente tienen más de cinco años.

En ocasiones las manifestaciones clínicas no son claras y no se sospecha de esta alteración endocrina. Por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia adrenocortical y déficit de glucocorticoides, la diabetes insípida se puede enmascarar, ya que el cortisol es necesario para la excreción normal de agua [1, 7, 16].

Clasificación

La diabetes insípida tiene cuatro formas: diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, polidipsia primaria y diabetes insípida gestacional. Esta última no se incluirá en la revisión, debido a que se pretende describir las formas que afectan a los pacientes pediátricos.

Diabetes insípida central

La diabetes insípida central, también conocida como neurogénica o hipotalámica, es el desorden de polidipsia y poliuria más común. Se origina a partir de lesiones en la neurohipófisis o en la eminencia media del hipotálamo, lo que conduce en muchas ocasiones a destrucción o degeneración de neuronas del núcleo supraóptico o paraventricular del hipotálamo, con la consecuente deficiencia en la síntesis o liberación de vasopresina [32, 33].

Entre las manifestaciones clínicas características de la enfermedad durante la niñez se encuentran la poliuria, la polidipsia, la nicturia y la enuresis nocturna; la severidad de los síntomas puede variar, desde formas leves de difícil diagnóstico al inicio, hasta poliurias marcadas [34]. Otros síntomas, inespecíficos de la enfermedad, son cefalea, defectos visuales, retraso en el crecimiento, retraso en el desarrollo y fatiga [32].

■ Patogénesis

Como se mencionó, se origina a partir de lesiones en la neurohipófisis o en la eminencia media del hipotálamo que afectan la síntesis o la liberación de vasopresina. No obstante, por lo general la poliuria solo aparece cuando más del 80% de las neuronas secretoras de vasopresina están dañadas [33].

■ Etiología

Con frecuencia, en niños y jóvenes con diabetes insípida central la causa es la destrucción o la degeneración de neuronas del núcleo supraóptico o paraventricular del hipotálamo, lo cual puede ocurrir por factores adquiridos o genéticos [32] (ver [tabla 1](#)). En el caso de la diabetes insípida central de origen adquirido, lo más frecuente es que haya una lesión producida por enfermedades inflamatorias o autoinmunes, lesiones vasculares, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, germinoma/ craneofaringioma, trauma por cirugía o accidente, metástasis y malformaciones craneales y de la línea media. En raras

Tabla 1. Etiología de la diabetes insípida central. Modificado de Maghnie y colaboradores [2]

Congénita	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes insípida familiar ▪ Mutaciones del gen de la vasopresina-neurofisiina II ▪ Síndrome de Wolfram ▪ Displasia septoóptica ▪ Holoprosencefalia ▪ Agenesia hipofisiaria ▪ Defectos en la línea media craneal
Adquirida	<p>Traumatismo craneoencefálico:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sección del tallo ▪ Shock séptico <p>Neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Craneofaringioma ▪ Germinoma ▪ Pinealoma ▪ Glioma óptico ▪ Adenoma hipofisiario ▪ Leucemia <p>Infiltrativo o autoinmune:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Histiocitosis de células de Langerhans ▪ Hipofisitis linfocitaria ▪ Neurohipofisitis infundibular linfocitaria ▪ Neurosarcooidosis ▪ Autoinmune <p>Drogas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Etanol ▪ Fenitoína ▪ Agentes alfa adrenérgicos ▪ Corticoides <p>Infecciones (meningitis/encefalitis):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxoplasmosis ▪ Citomegalovirus ▪ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ▪ <i>Listeria monocytogenes</i> ▪ Virus varicela-zóster ▪ Virus del sarampión <p>Vascular</p> <p>Idiopática</p>

ocasiones, se debe a defectos hereditarios en la síntesis de vasopresina, ya sea de carácter autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X [1, 32]. A continuación, se describen las causas congénitas y adquiridas más importantes.

Diabetes insípida central de origen genético

Diabetes insípida familiar

El conocimiento de la estructura del gen vasopresina-neurofisiina II localizado en el cromosoma 20p13 [35] ha permitido demostrar la identificación de más de 55 mutaciones que resultan en una prohormona defectuosa y una deficiencia de vasopresina, que por lo general tiene una herencia autosómica dominante [36-38]. Las mutaciones que afectan el péptido de señal disminuyen su habilidad para iniciar el adecuado procesamiento de la prepro-vasopresina-neurofisiina II, lo cual puede afectar la afinidad entre la vasopresina y la neurofisiina II, y por lo tanto, el funcionamiento y estabilidad de la hormona [38, 39]. En general, la diabetes insípida familiar representa menos del 10% de las causas de diabetes insípida central.

Los niños afectados presentan manifestaciones clínicas de diabetes insípida

en la primera década de la vida, principalmente entre el primer y sexto año de vida, y desarrollan síntomas clínicos de deficiencia de vasopresina de manera gradual [40]. No obstante, existe una variabilidad en la presentación clínica y el inicio de los síntomas, de carácter tanto interfamiliar como intrafamiliar, a pesar de que se trate de la misma mutación [38].

La resonancia magnética cerebral puede ser normal, con conservación de la señal hiperintensa de la neurohipófisis. Se ha descrito que la acumulación intracelular de la vasopresina mutada provocaría de forma progresiva la apoptosis de las neuronas magnocelulares y con el paso del tiempo, el déficit completo de vasopresina.

Síndromes de Wolfram

El síndrome de Wolfram, también conocido como DIDMOAD, es un conjunto de trastornos autosómicos recesivos que cursa con diabetes insípida central, diabetes mellitus, atrofia óptica y ceguera. El gen WFS1 sintetiza la proteína wolframina [41]; este gen puede sufrir

mutaciones en la región 4p16.1 y en 4q22-24, características del síndrome. En este síndrome, la diabetes insípida central se debe a una atrofia de los núcleos supraópticos y paraventriculares de la hipófisis posterior y en el hipotálamo.

Por lo general, los síntomas empiezan en la niñez, pero no se manifiesta en neonatos o en los niños más pequeños [34]. La diabetes mellitus es de aparición precoz, insulino dependiente y no autoinmune; la atrofia óptica es un hallazgo constante y progresivo, que conlleva a ceguera en la edad adulta; la mayoría presentan sordera neurosensorial bilateral que aparece en la segunda década de la vida, y la diabetes insípida se puede presentar entre los seis y ocho años, ya sea parcial o que se manifieste por completo [1].

Defectos congénitos asociados con diabetes insípida

Algunos defectos congénitos, como la displasia septo-óptica, la holoprosencefalia, la hidranencefalia, la hidrocefalia, la agenesia hipofisaria y los defectos en la línea media craneal, en el 5% al 10% de los casos se asocian con diabetes insípida, la cual se puede presentar desde las primeras semanas de vida, aunque el diagnóstico se puede retrasar [42]. En el caso de la displasia septo-óptica, una enfermedad caracterizada por hipoplasia de los nervios ópticos y ausencia del *septum pellucidum*, la diabetes insípida suele estar presente en más de la mitad de los casos [42, 43].

Diabetes insípida central de origen adquirido

Las formas adquiridas de la diabetes insípida central ocurren en una variedad de trastornos que cursan con destrucción o degeneración de neuronas vasopresinérgicas. Las causas incluyen trauma o cirugía, tumores primarios, infecciones, enfermedades autoinmunes y trastornos vasculares, entre otras (ver [tabla 1](#)), como se describirá a continuación.

Para asegurar un diagnóstico etiológico definitivo, es necesario un seguimiento por resonancia magnética y tener en cuenta que la presencia de anticuerpos puede enmascarar un germinoma o una histiocitosis de células de Langerhans. Además, se debe tener presente que el engrosamiento del tallo hipofisario o infundíbulo, aunque no es específico, se observa en la tercera parte de los niños con diabetes insípida central [1, 39], por lo que ayuda al diagnóstico, pero no a definir la etiología.

Traumatismo craneoencefálico

La diabetes insípida central aparece en 30% a 40% de los pacientes con hipopituitarismos post-traumático y es el trastorno endocrinológico más frecuente con especial riesgo en fracturas temporo-parietales, de la base del cráneo y de la silla turca; se han descrito aun con traumas mínimos [44]. En el caso de los niños, alrededor del 20% de quienes sufren traumas cerebrales severos, desarrollan diabetes insípida central aguda y la mortalidad es superior al 80% [45].

Por su parte, las cirugías de la región hipotalámica-hipofisaria pueden ocasionar diabetes insípida central, ya sea permanente o transitoria; específicamente, entre el 20% y el 30% de las cirugías hipofisarias ocasionan diabetes insípida transitoria, mientras que el 2% al 10% de éstas ocasionan un defecto permanente [33, 46].

Neoplasias

En el caso de los germinomas, entre el 41% y el 95% se relacionan con diabetes insípida. La localización más frecuente de esta neoplasia es la glándula pineal; también hay germinomas

supraselares y neurohipofisarios, los cuales surgen primariamente de la hipófisis posterior y pueden invadir el hipotálamo, en cuyo caso, ocasionan diabetes insípida o pubertad precoz.

Para el diagnóstico inicial de este tumor, es útil la determinación de la subunidad α de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en una muestra de líquido cefalorraquídeo, aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico [32, 47]. En contraste, los estudios imagenológicos favorecen el diagnóstico, ya que en el 78% al 100% de los casos se encuentra engrosamiento parcial o completo del tallo hipofisario como la única evidencia de germinomas pequeños [1], en cuyo caso se recomienda resonancia magnética cerebral cada tres a seis meses durante los dos primeros años. La biopsia del tallo hipofisario es imprescindible ante la presencia de un engrosamiento progresivo de la lesión de más de 6,5 mm a 7 mm, crecimiento de la hipófisis anterior o ambos, y si existe asociación con marcadores positivos [1, 48-50].

Con respecto al craneofaringioma, es la neoplasia supraselar más frecuente en la población pediátrica. Las complicaciones más comunes son la diabetes insípida central y múltiples deficiencias hormonales, y de estas, la que más se presenta es la deficiencia de hormona de crecimiento (75%). La frecuencia de dichas complicaciones varía entre 16% y 55% antes de la cirugía y aumenta a más del 80% luego de la cirugía; por su parte, el 13% de los individuos afectados solo desarrollan diabetes insípida transitoria [51].

La afectación de la función de la hipófisis posterior después de la resección completa del tallo hipofisario a causa de craneofaringioma se caracteriza por una respuesta trifásica. Se presenta una fase inicial característica de diabetes insípida central (uno a cuatro días), seguida por una fase de oliguria a causa de la liberación de vasopresina almacenada (cuatro a siete días) y por una fase final o permanente de diabetes insípida central [1, 39].

Histiocitosis de células de Langerhans

Se postula que la diabetes insípida se puede deber a infiltración, cicatrización en el área hipófisis-hipotálamo o a un proceso autoinmune relacionado con la histiocitosis de células de Langerhans [52]. La diabetes insípida central es la manifestación clínica y la secuela más frecuente en los pacientes con este desorden proliferativo y con afectación del sistema nervioso central; de hecho, la diabetes insípida se puede manifestar en el 10% al 50% de dichos pacientes, aunque su frecuencia ha disminuido desde que se instauró como rutina el inicio rápido de tratamiento sistémico en pacientes con histiocitosis de células de Langerhans multisistémica (afectación de dos o más órganos) [1, 52]. A su vez, se ha observado que los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans multisistémica, tienen más riesgo de desarrollar diabetes insípida, así como aquellos con lesiones en oídos, ojos o cavidad oral [52].

En caso que los pacientes que adicional a la diabetes insípida central presenten otra endocrinopatía, tienen más riesgo a largo plazo de enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central. Entre las endocrinopatías que se asocian con mayor frecuencia a histiocitosis de células de Langerhans y diabetes insípida, se destaca la deficiencia de hormona de crecimiento [1].

Por otra parte, en el 50% al 70% de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans se observa engrosamiento del tallo hipofisario, incluso antes de que se presente la diabetes insípida central. En estos casos, se deben buscar lesiones extracraneales a partir de estudio dermatológico, estudio óseo, rayos X de tórax y examen de oídos, nariz y garganta, para reducir la necesidad de biopsia intracraneal.

Hipofisitis linfocitaria

La hipofisitis linfocitaria es un proceso autoinmune infrecuente que afecta la hipófisis; es causado por infiltración linfocitaria de la neurohipófisis, la hipófisis anterior o el infundíbulo, lo que produce un engrosamiento del tallo hipofisario [27]. Algunos estudios recientes postulan que la diabetes insípida central en estos pacientes se debe más a una reacción autoinmune contra el hipotálamo que a una expansión del proceso inflamatorio [53]. En los niños, los signos y síntomas de la hipofisitis linfocitaria son cefalea y alteraciones de la visión; además, el 85% presentan déficit parcial de la adenohipófisis y finalmente 25% a 30% un déficit total, mientras que la diabetes insípida central se manifiesta en el 20% al 25% de los casos.

Se han demostrado autoanticuerpos contra la α enolasa en 70% de los casos en cortes histológicos [54]; a su vez, es factible detectar anticuerpos contra las células secretoras de vasopresina [53]. En la resonancia magnética cerebral se observa agrandamiento hipofisario con una masa supraselar asimétrica que puede desplazar el quiasma óptico. El tallo hipofisario puede estar engrosado y tanto el patrón clínico como el radiológico limitarán la necesidad de biopsia.

Neurohipofisitis infundibular linfocitaria

La neurohipofisitis infundibular linfocitaria es un proceso autoinmune en el que hay infiltración linfocitaria tanto del tallo en la neurohipófisis como el infundíbulo. En la actualidad, no hay consenso si se trata de un subtipo de hipofisitis linfocitaria o si se debe considerar una enfermedad independiente [27].

La neurohipofisitis infundibular linfocitaria predomina en mujeres y cursa con una adenohipófisis de tamaño normal, aparente secreción hormonal normal y presencia de manifestaciones autoinmunes clínicas o biológicas [27]. Esta definición es aceptada en niños solo cuando el tallo hipofisario está engrosado con ausencia del brillo de la hipófisis posterior [55].

Diabetes insípida autoinmune

El diagnóstico se basa en la presencia de autoanticuerpos contra las células secretoras de vasopresina o la coexistencia de otros síndromes poliendocrinos autoinmunes [54]. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos son similares a los encontrados en la neurohipofisitis infundibular linfocitaria. Por otra parte, la afectación de la hipófisis anterior en el curso de una enfermedad considerada idiopática es altamente sugestiva de enfermedad autoinmune.

En el caso de los individuos con otras enfermedades endocrinas autoinmunes y con anticuerpos contra las células secretoras de vasopresina, inicialmente hay una fase asintomática (o subclínica) con función de hipófisis posterior normal, pero con presencia de autoanticuerpos; seguida por una fase de diabetes insípida parcial, y finalmente, por una instauración de la diabetes insípida central hasta que se vuelve crónica (más de tres años), a pesar de que disminuyan los títulos de autoanticuerpos [27, 56].

Se ha observado que hasta el 32,6% de pacientes en quienes se diagnostica diabetes insípida central idiopática, tienen anticuerpos contra las células secretoras de vasopresina y en realidad sufren de diabetes insípida autoinmune; la presencia de estos autoanticuerpos tiene asociación estadística con una edad menor de 30 años al inicio de los síntomas, antecedente de enfermedades autoinmunes, y presencia tallo hipofisario engrosado [54].

Causa vascular

La diabetes insípida central puede ser causada por daño vascular cerebral, aunque nunca se ha entendido por completo el mecanismo fisiopatológico. La falta de realce de contraste en el lóbulo posterior sugiere una injuria vascular selectiva en las arterias hipofisarias inferiores, lo que podría conducir a diabetes insípida; además, se sugiere que dicho defecto vascular puede ser por pobre desarrollo congénito del sistema vascular pituitario posterior o por mecanismos que afectan la irrigación sanguínea de esta región [1].

Idiopática

Las causas idiopáticas representan entre el 10% y el 20% de los casos de diabetes insípida central. En la resonancia magnética cerebral el patrón característico al inicio de la enfermedad es la falta de la señal hiperintensa en la hipófisis posterior en el 94% de los pacientes y engrosamiento del tallo hipofisario en el 50% al 60%. Además, los individuos afectados desarrollan diferentes déficit hipofisarios, y el de hormona de crecimiento ocurre en el 60% de los casos [44].

Se debe tener presente que algunos de los pacientes inicialmente diagnosticados con diabetes insípida central de origen idiopático tienen un tumor pituitario o supraselar, el cual permanece silencioso durante 3 y 20 años a partir del diagnóstico de diabetes insípida idiopática [44].

Diabetes insípida nefrogénica

Similar a la diabetes insípida central, la diabetes insípida nefrogénica se caracteriza por poliuria, polidipsia y baja osmolalidad urinaria, pero el inicio de las manifestaciones clínicas es más gradual. La incapacidad para concentrar la orina se debe a la resistencia renal a la acción de la vasopresina circulante, aunque la filtración, la excreción de solutos y la capacidad para obtener orina hipertónica por lo general son normales; por ello, los síntomas de la diabetes insípida nefrogénica suelen ser más moderados y la poliuria y la polidipsia rara vez superan los 4 L/día [33].

■ **Etiología**

La diabetes insípida nefrogénica puede ser de origen genético o adquirido (ver [tabla 2](#)); aunque la adquirida es más frecuente en la edad adulta, en los niños son más comunes las formas genéticas de la enfermedad [57].

Diabetes insípida nefrogénica de origen congénito

La diabetes insípida nefrogénica de origen congénito se manifiesta desde la primera semana de vida con vómitos, estreñimiento, alteraciones del desarrollo, hipertermia e hipernatremia. Si el diagnóstico es tardío, los episodios continuos de deshidratación pueden originar retraso físico y mental, así como insuficiencia renal [58].

Diabetes insípida nefrogénica ligada al cromosoma X

Es la causa más frecuente de diabetes insípida nefrogénica congénita. Cursa con mutaciones en el receptor V2, localizado en el cromosoma Xq28. Hasta el momento, se han descrito más de 200 mutaciones diferentes que causan esta enfermedad, las cuales conducen a tres tipos de mutaciones: expresión del receptor pero con baja afinidad por la vasopresina, tráfico intracelular defectuoso del receptor o reducción de la transcripción del gen que codifica para dicho receptor [29].

Tabla 2. Diabetes insípida nefrogénica. Modificado de [2]

Congénita	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ligada al cromosoma X por mutaciones en el gen del receptor V2 ▪ Forma autosómica dominante o recesiva por mutaciones en el gen de la acuaporina 2
Adquirida	<p>Fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Litio ▪ Cisplatino ▪ Anfotericina ▪ Demeclociclina ▪ Rifampicina ▪ Otros <p>Alteraciones metabólicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipercalcemia ▪ Hipokalemia ▪ Hiperglucemia <p>Enfermedades renales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiloidosis ▪ Pielonefritis ▪ Poliquistosis renal ▪ Uropatía obstructiva ▪ Necrosis tubular aguda ▪ Anemia de células falciformes <p>Granulomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarcoidosis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Displasia septo-óptica <p>Neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarcoma <p>Infiltración:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiloidosis <p>Idiopática</p> <p>Ingesta excesiva de líquidos o pérdida de sodio y agua (diuréticos)</p>

Diabetes insípida nefrogénica autosómica congénita

Solo representa aproximadamente el 10% de los casos de diabetes insípida nefrogénica congénita y se debe a mutaciones en el gen de la acuaporina 2, localizado en el cromosoma 12q13. Existen dos formas de la enfermedad, una autosómica dominante y otra autosómica recesiva.

Diabetes insípida nefrogénica de origen adquirido

Aunque tiene múltiples etiologías, las más comunes son el consumo de fármacos, como el litio, y desórdenes metabólicos, como la hipokalemia [59], las cuales se describirán a continuación.

Inducida por fármacos

La causa más frecuente de diabetes insípida nefrogénica es la administración de litio; hasta un 20% de los pacientes en tratamiento a largo plazo desarrollan diabetes insípida. El litio produce una marcada reducción de la expresión de

acuaporina 2 mediante interferencia en la producción de AMPc [59-62]. Como consecuencia, se produce poliuria y acidosis tubular [33]; además, puede provocar hipercalcemia. Si bien su efecto es reversible semanas después de suspender el uso de litio, ante terapias crónicas existe el riesgo de diabetes insípida permanente [59].

Con menor frecuencia, algunos antibióticos (ofloxacina, rifampicina y netilmicina, entre otros), antimicóticos (anfotericina B), agentes antineoplásicos (ciclofosfamida y metrotexate, entre otros) y antivirales (indanivir, foscarnet y tenofivir, entre otros) pueden desencadenar diabetes insípida nefrogénica, la cual se corrige cuando se deja de consumir el medicamento, dependiendo del tiempo de exposición [59].

Alteraciones metabólicas

La hipercalcemia de cualquier origen puede provocar diabetes insípida nefrogénica, aunque suele ser reversible y mejora con el tratamiento de la hipercalcemia y la hidratación adecuada; una causa menos frecuente, pero que afectan a los pacientes pediátricos, es la hipervitaminosis D, que consecuentemente conduce a hipercalcemia [63].

Por su parte, la hipokalemia grave y persistente (potasio sérico <3 mEq/L) puede dar lugar a diabetes insípida nefrogénica, pero esta se revierte una vez se corrige la alteración electrolítica [64].

Polidipsia primaria

En la polidipsia primaria, también denominada diabetes insípida dipsogénica, existe una exagerada ingesta de líquidos, independiente de las necesidades del organismo, ya sea por un bajo umbral para la percepción de sed, una respuesta exagerada de la sensación de sed frente a un cambio osmótico, o por una incapacidad de suprimir la sed cuando la osmolalidad plasmática disminuye. La secreción de vasopresina se reduce como consecuencia del descenso del sodio y de la osmolalidad plasmática, provocada por el aumento de contenido de agua corporal [65]. La polidipsia primaria conlleva a tensión arterial por debajo de la normalidad, disminución de peso, osmolalidad plasmática normal o ligeramente elevada y osmolaridad urinaria similar a la sanguínea [2]. Debido a que es poco frecuente en la población pediátrica [34], no se profundizará en sus mecanismos fisiopatológicos o demás aspectos relacionados con la enfermedad.

En los casos que se considera que la polidipsia es psicogénica, existe una ingesta compulsiva de grandes cantidades de líquido sin que se acompañe de sed. Suele aparecer en semanas o meses, e incluso se puede presentar de forma intermitente; cuando se presenta en lactantes, suele responder a una excesiva y repetida oferta de agua, en general con la idea de calmar a un niño irritable o bien por miedo a cuadros de deshidratación. En edades posteriores, la polidipsia primaria puede corresponder a cuadros psicológicos compulsivos [34]. En otros casos, la polidipsia primaria se produce por un incremento inapropiado de la sed con reducción del dintel del mecanismo osmorregulador, ya sea de origen idiopático o relacionado con alteraciones hipotalámicas [34, 66].

En cuanto al diagnóstico diferencial, se debe tener en cuenta el síndrome de secreción Inadecuada de hormona antidiurética, el cual se debe sospechar cuando hay hipernatremia euvolémica o hipervolémica, es decir con normo- hipertensión arterial. Además, plantea dificultades diagnósticas con el síndrome perdedor de sal de origen central, el cual aparece en el contexto de cirugía cerebral y produce hiponatremia grave por aumento de la producción de péptido natriurético atrial; este síndrome es secundario a un insulto cerebral y produce una eliminación excesiva de sodio, lo que arrastra agua.

Diagnóstico de la diabetes insípida

El diagnóstico de la diabetes insípida y el esclarecimiento de su etiología se basan en la integración de las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio y las pruebas de imaginología [27]. Con respecto a las manifestaciones clínicas, es importante recordar que el primer paso es confirmar la poliuria [34] mediante la determinación del volumen urinario en 24 horas; en caso de los niños más pequeños, se puede requerir cateterización, pero algunos autores sugieren que si no se puede recoger directamente la orina, se determine indirectamente la poliuria a partir del pesaje de los pañales [67]. Es importante recordar que la poliuria se define por un volumen urinario de 2 L/m²/24 horas o aproximadamente 150 mL/kg/24 horas al nacimiento, 100 mL/kg/24 horas a 110 mL/kg/24 horas hasta los dos años y 40 mL/kg/24 a 50 mL/kg/24 horas en los niños mayores y adultos [1, 3].

Luego de confirmar la poliuria, se sugiere que se determine la excreción renal de glucosa, calcio o ácido úrico para definir si se trata de una diuresis de un soluto en especial. Además, se sugiere medir la concentración sérica de potasio y calcio para excluir que se trate de una poliuria secundaria a hipokalemia o hipercalcemia, en cuyo caso, también se podría tratar de una diabetes insípida nefrogénica adquirida [67]. A continuación, si continúa la sospecha de diabetes insípida, se procede a la determinación de la osmolalidad plasmática y urinaria,

y luego se realiza la prueba de restricción hídrica con posterior estimulación de desmopresina. Estas pruebas resultan imprescindibles para diferenciar entre la diabetes insípida central y la nefrogénica. Por su parte, se sugieren estudios de imaginología para evaluar la hipófisis y el hipotálamo y ayudar a esclarecer la etiología de la diabetes insípida. En la figura 4 se presenta un algoritmo que orienta el diagnóstico de este trastorno endocrino.

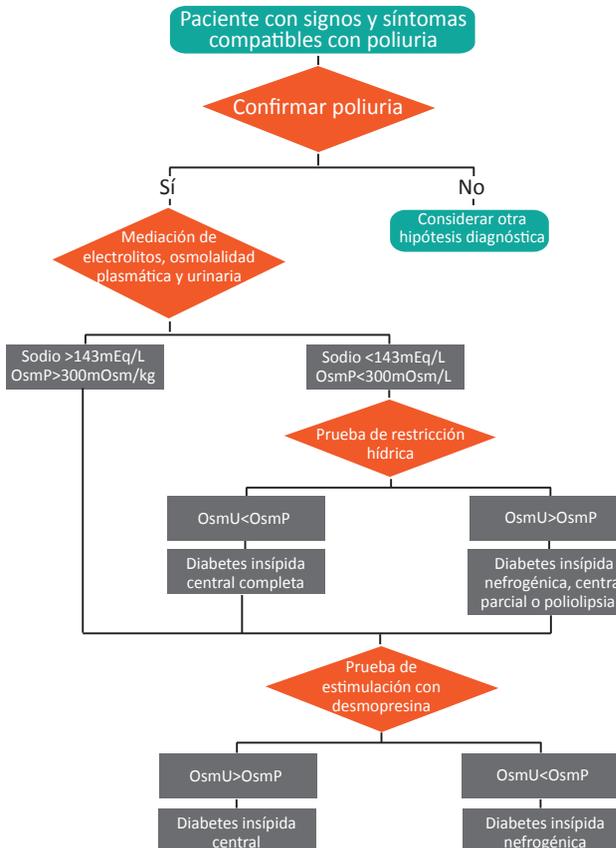


Figura 4. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de diabetes insípida. Convenciones: OsmP, osmolalidad plasmática; OsmU, osmolalidad urinaria. Modificado de Di Iorgi y colaboradores [1].

Medición de la osmolalidad

Debido a que los métodos de laboratorio desarrollados hasta el momento no pueden garantizar una gran exactitud en la determinación de osmolalidad en suero o en plasma, se prefiere calcular la osmolalidad plasmática a partir de la fórmula: $P = [2x(\text{sodio plasmático})] + [\text{glucosa (mg/dL)/18}] + [\text{BUN (mg/dL)/2,8}]$, donde P corresponde a la osmolalidad plasmática y BUN a nitrógeno ureico [1]. Esta fórmula aplica para calcular tanto la osmolalidad plasmática como la urinaria.

En los pacientes pediátricos, se recomienda que se determine la osmolalidad sérica y urinaria en muestras recogidas en la mañana. Si la osmolalidad urinaria es mayor que 800 mOsm/kg y la plasmática menor que 270 mOsm/kg, se descarta el diagnóstico de diabetes insípida. En contraste, si la osmolalidad urinaria es menor que 300 mOsm/kg y la plasmática mayor que 300 mOsm/kg, se establece el diagnóstico de diabetes insípida [67] y se procede a realizar la prueba de restricción hídrica para definir su etiología (central, nefrogénica o polidipsia primaria).

■ Prueba de restricción hídrica

Como la mayoría de los pacientes con diabetes insípida tienen intacto el mecanismo de la sed y pueden tomar líquido para prevenir la hiperosmolalidad y la hipernatremia, a menudo es necesaria una prueba de restricción hídrica para realizar el diagnóstico; la prueba puede ser corta (siete horas) o larga (hasta 17 horas), como se explicará a continuación [16, 34]. En términos generales, la prueba consiste en restringir la ingesta de agua bajo un ambiente controlado, medir la osmolalidad plasmática y urinaria después del periodo sin ingesta de líquidos [7] y posterior estimulación con desmopresina para medir la respuesta endocrina.

Protocolo

A continuación, se describe el protocolo para pacientes pediátricos [1, 67]. Es importante tener presente que el de adultos presenta variaciones, por lo que no se puede extrapolar del descrito en esta revisión.

- El paciente cumple un ayuno previo. Debe tener función tiroidea y adrenal normal; en caso que no, se recomienda remplazo adecuado antes de iniciar la prueba de restricción hídrica.
- En condiciones basales, antes de iniciar la restricción hídrica, se determina el peso, el sodio, el nitrógeno ureico, la osmolalidad plasmática y la urinaria. Si la osmolalidad plasmática es mayor que 300 mOsm/kg o el sodio sérico mayor que 143 mEq/L, no se recomienda realizar la prueba de restricción hídrica, sino que se pasa directamente a la fase de estimulación con vasopresina.
- En caso que el paciente no tenga hipernatremia y la osmolalidad sérica sea menor que 300 mOsm/kg, se realiza la fase de restricción hídrica. Para ello, el paciente se somete a privación de agua durante siete horas y se monitoriza constantemente con mediciones seriadas de peso, sodio, osmolalidad plasmática, volumen y osmolalidad urinaria. Además, se debe buscar si hay signos de deshidratación, hipovolemia o hipoglicemia, esta última principalmente en niños.
 - En caso que el niño normalmente presente una ingesta compulsiva de agua o tomó agua en cantidad excesiva inmediatamente antes de empezar la prueba, se puede prolongar el tiempo de restricción hídrica.
 - Si durante el transcurso de la prueba se alcanza una osmolalidad urinaria mayor que 750 mOsm/kg con cualquier grado de restricción de agua, se puede descartar diabetes insípida y se detiene la prueba. De igual forma, si la disminución de peso excede el 5% del inicial o si el sodio plasmático es mayor que 143 mEq/L, hay signos de hipovolemia, se alcanzan los valores de osmolalidad sérica mayor de 300 mOsm/kg o la osmolalidad urinaria se incrementa (más de 750 mOsm/kg, o más de 500 mOsm/kg en infantes), se suspende la prueba.
- Cuando pasen las siete horas, se toma nuevamente una muestra para medir nitrógeno ureico, electrolitos, glicemia, osmolalidad plasmática, osmolalidad urinaria y si es posible, concentración de vasopresina.
- Se deja que el niño tome agua, pero no en exceso y se administra 10 mUI/kg de vasopresina acuosa por vía subcutánea. En vez de vasopresina, se puede administrar su análogo, la desmopresina, por vía intramuscular o subcutánea; para mayores de 1 año se recomienda

1 µg a 2 µg, y para menores de esta edad 0,4 µg; también se puede aplicar desmopresina intranasal a dosis entre 10 µg y 20 µg en preescolares o escolares [2, 68].

- Se solicita que el paciente orine aproximadamente cada 30 minutos durante dos horas con un mínimo de dos micciones, determinándose la osmolalidad de plasma y orina [2, 56].

Interpretación de los resultados

El diagnóstico de diabetes insípida central completa se establece si luego de la fase inicial de restricción hídrica la osmolalidad sérica se eleva por encima de 300 mOsm/kg y la osmolalidad urinaria se mantiene por debajo de 300 mOsm/kg [27], o la relación entre osmolaridad urinaria y osmolalidad plasmática es menor que 1 y hay poliuria (volumen urinario mayor que 4 mL/kg/hora o mayor que 5 mL/kg/hora). Por su parte, una osmolalidad urinaria entre 300 mOsm/kg y 750 mOsm/kg durante la prueba puede indicar una diabetes insípida parcial, ya sea nefrogénica o central, o bien, polidipsia primaria [16, 34].

Luego de la estimulación con desmopresina o vasopresina, si la osmolalidad urinaria asciende por encima de un 50% del nivel basal, se establece el diagnóstico de diabetes insípida central. En el caso contrario, se puede administrar una segunda dosis dos a cinco veces superior y se procede de la misma manera para diferenciar entre una forma parcial o total de diabetes insípida nefrogénica. Si la osmolalidad urinaria luego de esta prueba está comprendida entre 300 mOsm/kg y 800 mOsm/kg, es muy complicado diferenciar entre las formas parciales de diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica y polidipsia primaria crónica. En estos casos, es posible que la determinación plasmática de la vasopresina mediante radioinmunoanálisis pueda ser útil para diferenciar diabetes insípida central y nefrogénica, ya que en la primera estaría disminuida, en la segunda elevada, en la polidipsia primaria los valores de vasopresina son normales. [83] En las [tablas 3 y 4](#) se resumen los posibles diagnósticos de acuerdo con los resultados de la prueba de restricción hídrica y la estimulación con vasopresina.

Contraindicaciones

Como se mencionó, la fase de restricción hídrica no se debe realizar si en condiciones basales la osmolalidad plasmática es mayor que 300 mOsm/kg o el sodio sérico mayor que 143 mEq/L; en estos casos, solo se realiza a la fase de estimulación con vasopresina [1]. La prueba de restricción hídrica no está indicada en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus sin tratar, hipovolemia de cualquier causa o deficiencias no tratadas de hormonas adrenales o tiroideas.

■ Otras pruebas de laboratorio

En caso que esté disponible la medición de la concentración sérica de vasopresina, esta prueba, realizada después del periodo de restricción hídrica, ayuda al diagnóstico de diabetes insípida nefrogénica, tanto de las formas completas como de las parciales [34]. No obstante, se debe tener presente que algunas limitantes analíticas de la prueba, como el hecho de estar unida a plaquetas, ser muy pequeña para detectarse por inmunoensayos tipo sandwich, poseer una vida media corta, así como su gran inestabilidad pre-analítica, impiden su uso masivo en el diagnóstico de la diabetes insípida [67, 69-72].

Recientemente, se utiliza la medición de copeptina y acuaporina 2 en el diagnóstico diferencial entre diabetes insípida central y nefrogénica. La acuaporina 2 se sintetiza en el

Tabla 3. Prueba de restricción hídrica corta (siete horas). Modificado de [2]

Relación osmolalidad urinaria /osmolalidad plasmática	Normal	Diabetes insípida central	Diabetes insípida nefrogénica	Polidipsia primaria
En condiciones basales	0,4 - 4,9	0,2 - 0,7	---	0,2 - 0,7
Luego de la restricción hídrica	1,6 - 5,9	0,2 - 1,0	---	Normal o cerca a los valores normales
Luego de la administración de desmopresina	---	>1	0,2 - 1,0	---

Nota en la diabetes insípida nefrogénica no hay variación posterior a la restricción hídrica ni luego de aplicar vasopresina.

Tabla 4. Prueba de restricción hídrica larga (7 a 17 horas). Modificado de [2]

Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)		Diagnóstico
Luego de la restricción hídrica	Luego de la estimulación con vasopresina	
▪ < 300	▪ >800	▪ Diabetes insípida central completa
▪ < 300	▪ < 300	▪ Diabetes insípida nefrogénica completa
▪ 300-800	▪ <800	▪ Diabetes insípida nefrogénica parcial, diabetes insípida central parcial o polidipsia primaria

riñón y se excreta en la orina en respuesta a la vasopresina, como ocurriría si el paciente tiene diabetes insípida central. En caso que no hay aumento en la excreción de acuaporina 2 luego de la estimulación con desmopresina, se diagnostica diabetes insípida nefrogénica [73, 74].

■ Imaginología

Una vez se ha establecido el diagnóstico de diabetes insípida central, se requieren otras pruebas, incluyendo marcadores tumorales, estudio óseo (en histiocitosis el cráneo se compromete en más del 85% de los casos) y estudios imaginológicos. Se recomienda resonancia magnética cerebral con atención en el área hipotalámica-hipofisaria y alrededores, para buscar si hay masa hipofisaria o parahipofisaria, craneofaringioma, pinealoma o anomalidades del tallo hipofisario [34].

Uno de los aspectos que se evalúa en la resonancia magnética es la hiperintensidad (punto brillante) de la hipófisis posterior, que se pierde en la mayoría de los niños con diabetes insípida central [32, 34, 75, 76], aunque también se puede perder en personas normales o en algunos individuos con diabetes insípida nefrogénica; por su parte, otros niños con diabetes insípida pueden tener señal hiperintensa normal al momento del diagnóstico [32, 77], tal y como sucede en los pacientes con polidipsia primaria [34]. Se debe tener en cuenta que la presencia del punto brillante no establece la integridad neurohipofisaria y su ausencia no siempre indica alteración del sistema nervioso central. En las [figuras 5 a 8](#) se observan los hallazgos característicos en resonancia magnética en algunas de las causas de diabetes insípida [78].

El engrosamiento del tallo hipofisario o del infundíbulo se define cuando excede 3 mm; aunque no es específico, el engrosamiento se observa en un tercio de los niños con diabetes insípida central y se puede relacionar con déficit de múltiples hormonas; en estos casos, se recomienda resonancia magnética de control cada tres a seis meses en todos los pacientes

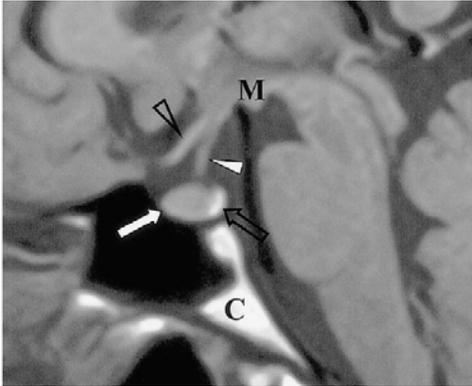


Figura 5. Resonancia magnética, imagen T1 sagital. Aspecto normal. Se observa hipófisis anterior (flecha blanca), hipófisis posterior con señal hiperintensa normal (flecha negra), tallo hipofisiario (punta de flecha negra) y quiasma óptico (punta de flecha negra). Tomado de Shin y colaboradores [78].

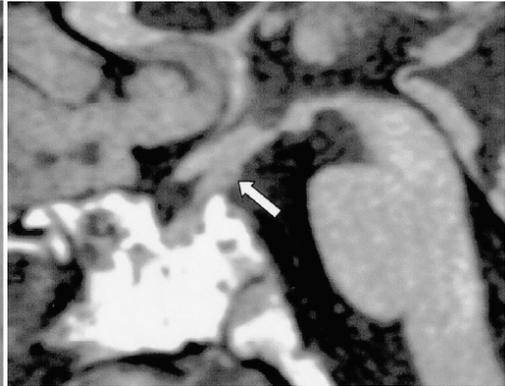


Figura 6. Resonancia magnética, imagen T1 sagital. Histiocitosis de células de Langerhans. Se observa un engrosamiento del tallo hipofisiario (flecha) y ausencia de señal hiperintensa de la hipófisis posterior. Tomado de Shin y colaboradores [78].

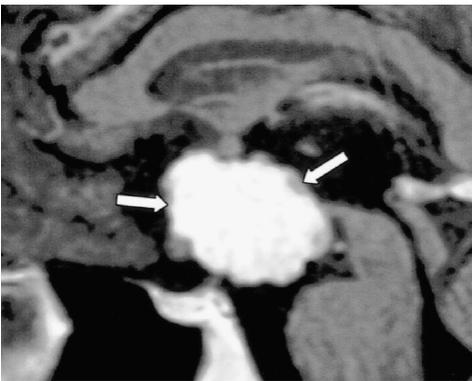


Figura 7. Resonancia magnética contrastada, imagen T1 sagital. Craneofaringioma. Se observa una masa sólida correspondiente al tumor (flechas), ubicado en el área supraselar y en el hipotálamo. Tomado de Shin y colaboradores [78].

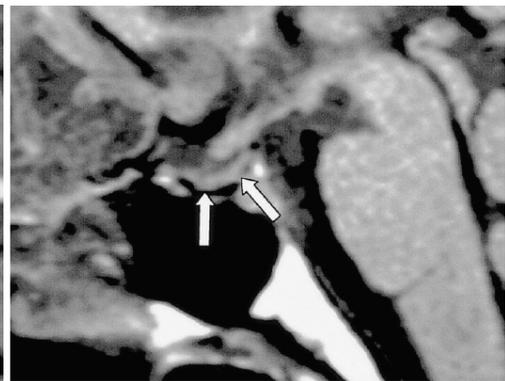


Figura 8. Resonancia magnética, imagen T1 sagital. Tronsectión del tallo hipofisiario debido a una caída. Se observa atrofia difusa de la hipófisis (flechas), ausencia de señal hiperintensa de la hipófisis posterior y no se observa un tallo hipofisiario normal. Tomado de Shin y colaboradores [78].

con engrosamiento del tallo hipofisiario y se recomienda biopsia cuando es mayor de 6,5 mm o si hay afectación del tercer ventrículo [16, 32, 79].

Por otra parte, la resonancia magnética contrastada en conjunto con marcadores tumorales y citología de líquido cefalorraquídeo, está recomendada de forma seriada para la detección temprana de la evolución de una lesión del tallo hipofisiario [16, 48].

Tratamiento de la diabetes insípida

En la infancia temprana, la diabetes insípida se puede tratar solo con líquidos para evitar el riesgo de hiponatremia con el tratamiento; cuando requieren medicación, se deben dar dosis bajas y diluidas, sin utilizar la dilución por más de una semana [16]. Para la diabetes insípida central, el medicamento de elección es la desmopresina, un análogo sintético de la hormona arginina vasopresina (ver figura 9), pero con un efecto vasopresor 2.000



Figura 9. A. Estructura de la vasopresina. B. Estructura de la desmopresina.

a 3.000 veces menor. La vida media del medicamento es de 3,5 horas, el gasto urinario puede disminuir en una a dos horas posterior a la administración y la duración de la acción está entre 6 y 18 horas.

Hay variaciones individuales amplias en la dosis requerida para controlar la diuresis; al inicio se pueden usar dosis bajas y aumentarlas según se necesite. La desmopresina se puede administrar por vía oral, intranasal o parenteral; en los dos primeros casos, las máximas concentraciones en plasma se alcanzan en 40 a 55 minutos. Por su parte, la preparación oral es 20 veces menos potente que la forma intranasal y la dosis oral varía entre 100 µg a 1.200 µg, dividida en tres dosis; para la preparación intranasal, varía entre 2 µg y 40 µg, una o dos veces al día, y para la parenteral entre 0,1 µg y 1 µg. En presencia de adipsia o hipodipsia, se debe ajustar la dosis de la medicación y de la ingesta hídrica en el entorno hospitalario, con control de peso diario y monitoreo de electrolitos [1, 16].

El único peligro con el uso de desmopresina, que se ha observado principalmente en niños pequeños, es la hiponatremia dilucional sintomática cuando se utiliza a dosis altas, asociado a alta ingesta de líquidos y por largos períodos de tiempo. La hiponatremia es muy rara, aproximadamente es 1 de cada 10000 pacientes tratados, incluyendo todas las edades [80]. Si bien son raros, la aplicación intranasal tiene efectos adversos como irritación ocular, cefalea, náusea, vómito, dolor abdominal, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

Por otra parte, los desórdenes adipsícos se caracterizan por una inapropiada falta de sed, con la falta de beber para corregir la hiperosmolalidad; se ha encontrado que un tercio de los pacientes en postoperatorio de craneofaringiomas fallan en secretar vasopresina en respuesta a la hipotensión o hipovolemia y tienen mayor riesgo de deshidratación y de hipernatremia con riesgo vital [16, 81]. Por tanto, en estos pacientes se debe garantizar una ingesta diaria fija de líquidos, apropiados para el peso, que los mantenga eunatrémicos y eurolémicos. Luego, se administra vasopresina a una dosis y frecuencia capaces de establecer un adecuado gasto urinario y un balance neutro de líquidos; para el control del tratamiento, se requiere el peso y la medición regular de los niveles de sodio.

En las formas congénitas graves de diabetes insípida nefrogénica es difícil de cumplir la dieta, resulta parcialmente eficaz y las complicaciones son casi inevitables. Todos los pacientes desde el diagnóstico deben recibir una dieta con la menor carga renal de solutos posible, siempre que se asegure un aporte nutricional adecuado; en la edad adulta se debe limitar a un bajo aporte de sodio.

Adicionalmente, en estos pacientes se debe aportar el agua necesaria para reemplazar las pérdidas, minimizar el grado de poliuria, a través de limitar la ingesta de sal y la administración de fármacos principalmente diuréticos (tiazidas, amiloride) y antiinflamatorios no

esteroideos, que actúan por disminución de la síntesis renal de prostaglandinas ya que éstas antagonizan la vasopresina, y prueba terapéutica con dosis altas de desmopresina asociadas a tiazidas o antiinflamatorios no esteroideos en los que no respondan. El descenso de la poliuria reducirá la ingesta de agua y facilitará un mayor aporte calórico [2].

Conclusiones

Para que se conserve un balance hídrico, se requiere de un sistema que garantice que la ingesta de agua coincida con la cantidad que se pierde diariamente [82]. En este sentido, la vasopresina es una hormona clave, ya que regula la excreción renal de agua para ajustar minuto a minuto los cambios mínimos que se presenten en la osmolalidad plasmática o en el volumen sanguíneo. Es así, como los osmorreceptores, al ser lo suficientemente sensibles para detectar cambios tan sutiles (menores de 1%) en la osmolalidad plasmática [82], activan la secreción de vasopresina cuando aumenta la osmolalidad, de forma que se concentra la orina, disminuye la excreción renal de agua y se restablece el equilibrio osmolar en plasma. Es por ello, que deficiencias en la síntesis de vasopresina, resistencia a su acción o alteraciones en la percepción de la sed, conducen a un desbalance osmótico, que finalmente se manifiesta como diabetes insípida.

La diabetes insípida central forma parte del diagnóstico diferencial de cualquier niño que presente poliuria y polidipsia, por lo general, su inicio suele ser brusco y aparece una diuresis mayor a 5ml/kg/hora. La segunda forma de diabetes insípida es la nefrogénica, que se produce por resistencia a la vasopresina en los túbulos colectores renales, ya sea por mutación del receptor V2, mutación del gen de la acuaporina 2, efecto adverso de determinados fármacos (enfermedad renal crónica), o por causas adquiridas. En tercer lugar, se encuentra la polidipsia primaria (psicógena), poco frecuente en niños, y se caracteriza por la ingesta excesiva de agua.

Con respecto al diagnóstico, se debe tener presente que los antecedentes clínicos, la revisión por sistemas y los síntomas que expresa el acudiente del niño pueden revelar algunas características sugestivas de la enfermedad, como la nicturia, la polidipsia y la poliuria, de forma que la identificación de estos síntomas permitirá establecer una sospecha inicial. Las formas de larga evolución o las que cursan con otros déficit hormonales presentan enlentecimiento de la velocidad de crecimiento. En recién nacidos y lactantes, la clínica puede no ser tan clara y se puede manifestar con llanto, irritabilidad, retraso pondoestatural y fiebre de origen desconocido. En ocasiones, también puede debutar con una deshidratación hipernatrémica grave [2].

Es imprescindible descartar que la poliuria no se deba a causas metabólicas como hiperglicemia, hipercalcemia o hipokalemia [31, 34, 67]; si se descartan estas alteraciones, el especialista en endocrinología evaluará la osmolalidad plasmática y urinaria y la respuesta frente a la prueba de restricción hídrica y posterior estimulación con desmopresina, con lo cual, se definirá indirectamente capacidad del sistema para responder a la deshidratación. En términos generales, en la diabetes insípida central no hay respuesta frente a la deshidratación (aumento mayor del 50% en la osmolalidad urinaria una hora después de la privación de agua), pero sí frente a la administración de desmopresina; en la diabetes insípida nefrogénica no cambia la concentración urinaria con la restricción hídrica ni con la administración de desmopresina, y en la polidipsia primaria, la osmolalidad se normaliza en respuesta a la

deshidratación inducida [31]. En casos de duda, será necesario medir los niveles de hormona antidiurética.

De igual forma, al definir si se trata de una diabetes insípida central o de una nefrogénica, se debe identificar la causa (congénita o adquirida), de forma que se establezca el pronóstico de la enfermedad y si se trata de una causa adquirida, corregirla y evaluar si la diabetes insípida será transitoria o definitiva. Se debe tener presente que los factores desencadenantes (adquiridos) varían entre la diabetes insípida central y la nefrogénica, de forma que en la primera los traumas craneanos, las neurocirugías, las infecciones y las reacciones autoinmunes son las principales causas, mientras que para la segunda, el tratamiento con litio, algunos antibióticos u otros medicamentos, así como estados hipercalémicos o hipokalémicos, son los eventos desencadenantes y por lo general reversibles. En contraste, muchos pacientes, en especial si la etiología de la diabetes insípida es autoinmune, presentan una fase subclínica en la que es difícil sospechar de la enfermedad, pero que trasciende a una fase sintomática, y si no se trata adecuadamente, da origen a diabetes insípida permanente [27].

Dado que la diabetes insípida central es la forma más frecuente, a todo niño con esta sospecha se le debe realizar estudio imaginológico del sistema nervioso central, con estudio de resonancia nuclear magnética cerebral; en caso que no se encuentren lesiones, se denomina diabetes insípida central idiopática. Para el estudio de la diabetes insípida central idiopática, se debe incluir evaluación de hormonas hipofisarias, tales como cortisol, hormona estimulante de la tiroides, prolactina y hormona de crecimiento; si está en estado puberal, también se determinará la concentración sérica de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante. Si la concentración de alguna de estas hormonas está disminuida, aumenta la sospecha de una lesión hipotalámica-hipofisaria oculta. Por su parte, en aquellos pacientes con engrosamiento del tallo hipofisario, se debe complementar el estudio etiológico con evaluación de marcadores tumorales (alfa fetoproteína y gonadotropina coriónica humana hCG) y estudio citológico del líquido cefalorraquídeo, ya que las alteraciones en estos y la elevación de los marcadores tumorales puede predecir las anormalidades en la resonancia magnética cerebral en los germinomas. En el caso de la diabetes insípida nefrogénica, la ecografía renal y vesical permite descartar alteraciones renales que pudieran ser la causa de diabetes insípida nefrogénica [28].

Por lo anterior, adicional al diagnóstico de la enfermedad, es importante que en los niños se identifique el tipo de diabetes insípida y las causas de polidipsia. Para ello, es importante que en el medio se disponga de la osmolalidad sérica y urinaria, así como de la prueba de restricción hídrica; si con estas aún no se realiza el diagnóstico etiológico, la prueba de restricción hídrica se debe complementar con la medición de los niveles basales de vasopresina en plasma y la prueba de estimulación con desmopresina. A partir de los estudios de laboratorio e imaginológicos respectivos, el médico, teniendo siempre presente las manifestaciones clínicas y del paciente, podrá definir la causa de la diabetes insípida y como tal, el tratamiento más apropiado.

Con respecto al tratamiento, la vasopresina es el medicamento de elección en la diabetes insípida central, dada su potencia antidiurética, duración de acción y escasos efectos colaterales. Tanto las neuroimágenes como la función endocrina inicial pueden ser normales, pero se pueden alterar durante el transcurso del tratamiento; por lo tanto, se recomienda realizar resonancia magnética cerebral cada tres a seis meses los primeros dos años y luego cada seis meses por lo menos durante cinco años; con esto, se logrará detectar

precozmente lesiones expansivas que pueden ser tratables si se detectan a tiempo. El tratamiento debe ser multidisciplinario y deben interactuar entre otros pediatras, nefrólogos endocrinólogos y nutricionistas [28].

Para finalizar, a partir de la identificación de signos y síntomas, los estudios de laboratorio y de imaginología contribuirán al diagnóstico de la diabetes insípida, su clasificación y el esclarecimiento de la etiología, de forma que el personal médico cuente con las herramientas necesarias para definir el esquema terapéutico más adecuado y reducir el riesgo de secuelas.

Bibliografía

1. **Di Iorgi N, Napoli F, Allegrì AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al.** Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 69-84.
2. **Argente-Oliver J.** Diabetes insípida. Madrid: Editorial Justim S.L.; 2009.
3. **Srivatsa A, Majzoub JA.** Disorders of water homeostasis. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. Vol. 2 (ed 5th). New York: Informa Healthcare USA Inc; 2007.
4. **Verbalis JG.** Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 471-503.
5. **Muglia LJ, Majzoub JA.** Disorders of the posterior pituitary. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology* (ed 2nd). Philadelphia: Saunders 2002.
6. **Robinson AG, Verbalis JG.** Posterior pituitary gland. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* (ed 10). Philadelphia: Saunders; 2002.
7. **Robinson A, Verbalis JG.** Posterior pituitary. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* (ed 11). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
8. **DeBold CR, Sheldon WR, DeCherney GS, Jackson RV, Alexander AN, Vale W, et al.** Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin-releasing factor. *J Clin Invest* 1984; 73: 533-538.
9. **De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, Charrel N, Roesch D, Dujardin C, et al.** Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10464-10469.
10. **Barat C, Simpson L, Breslow E.** Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004; 43: 8191-8203.
11. **Castaño L, Calvo B, Vela A.** Patología del metabolismo del agua asociado a enfermedad hipofisaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1: 48-55.
12. **George CP, Messerli FH, Genest J, Nowaczynski W, Boucher R, Kuchel Orofo-Oftega M.** Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 332-338.
13. **Thrasher TN.** Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15: 157-196.
14. **Llorens-Cortes C, Moos F.** Opposite potentiality of hypothalamic coexpressed neuropeptides, apelin and vasopressin in maintaining body-fluid homeostasis. *Prog Brain Res* 2008; 170: 559-570.
15. **Kucharczyk J, Mogenson GJ.** Separate lateral hypothalamic pathways for extracellular and intracellular thirst. *Am J Physiol* 1975; 228: 295-301.
16. **Ranadive SA, Rosenthal SM.** Pediatric disorders of water balance. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 1271-1280, xi-xii.
17. **Salata RA, Verbalis JG, Robinson AG.** Cold water stimulation of oropharyngeal receptors in man inhibits release of vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 561-567.
18. **Thompson CJ, Burd JM, Baylis PH.** Acute suppression of plasma vasopressin and thirst after drinking in hypernatremic humans. *Am J Physiol* 1987; 252: R1138-1142.
19. **Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P, Traber DL.** Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 253-263.
20. **Phillips PA, Abrahams JM, Kelly JM, Mooser V, Trinder D, Johnston CI.** Localization of vasopressin binding sites in rat tissues using specific V1 and V2 selective ligands. *Endocrinology* 1990; 126: 1478-1484.
21. **Robertson GL.** The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 1976; 33: 333-385.
22. **Bealer SL, Crofton JT, Share L.** Hypothalamic knife cuts alter fluid regulation, vasopressin secretion, and natriuresis during water deprivation. *Neuroendocrinology* 1983; 36: 364-370.

23. **Birnbaumer M.** Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 406-410.
24. **Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA.** Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 205-244.
25. **Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL.** The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest* 1973; 52: 3212-3219.
26. **Robertson GL, Athar S.** The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 613-620.
27. **Bellastella A, Bizzarro A, Colella C, Bellastella G, Sini- si AA, De Bellis A.** Subclinical diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 471-483.
28. **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: 245-255.
29. **Fujiwara TM, Bichet DG.** Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2836-2846.
30. **Hensen J, Buchfelder M.** The posterior pituitary and its disease. In: Pinchera A, Fischer J, Schoemaker J, Groop L, Bertagna X, eds. *Endocrinology and metabolism*. New York: McGraw-Hill; 2001.
31. **Ball S.** Diabetes insipidus. *Pituitary* 2005; 33: 18-19.
32. **Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al.** Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343: 998-1007.
33. **Fenske W, Allolio B.** Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3426-3437.
34. **Baylis PH, Cheetham T.** Diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 1998; 79: 84-89.
35. **Davies JH, Penney M, Abbes AP, Engel H, Gregory JW.** Clinical features, diagnosis and molecular studies of familial central diabetes insipidus. *Horm Res* 2005; 64: 231-237.
36. **Bullmann C, Kotzka J, Grimm T, Heppner C, Jockenhovel F, Krone W, et al.** Identification of a novel mutation in the arginine vasopressin-neurophysin II gene in familial central diabetes insipidus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 134-137.
37. **Santiprabhob J, Browning J, Repaske D.** A missense mutation encoding Cys73Phe in neurophysin II is associated with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 112-118.
38. **Lee YW, Lee KW, Ryu JW, Mok JO, Ki CS, Park HK, et al.** Mutation of Glu78 of the AVP-NPII gene impairs neurophysin as a carrier protein for arginine vasopressin in a family with neurohypophyseal diabetes insipidus. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38: 12-14.
39. **Ghirardello S, Garre ML, Rossi A, Maghnie M.** The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 359-375.
40. **Repaske DR, Medlej R, Gultekin EK, Krishnamani MR, Halaby G, Findling JW, et al.** Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1-->Val in the signal peptide of the arginine vasopressin/neurophysin II/copeptin precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 51-56.
41. **Domenech E, Gomez-Zaera M, Nunes V.** Wolfram/DIDMOAD syndrome, a heterogenic and molecularly complex neurodegenerative disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3: 249-257.
42. **Kelberman D, Dattani MT.** Genetics of septo-optic dysplasia. *Pituitary* 2007; 10: 393-407.
43. **Masera N, Grant DB, Stanhope R, Preece MA.** Diabetes insipidus with impaired osmotic regulation in septo-optic dysplasia and agenesis of the corpus callosum. *Arch Dis Child* 1994; 70: 51-53.
44. **Charmandari E, Brook CG.** 20 years of experience in idiopathic central diabetes insipidus. *Lancet* 1999; 353: 2212-2213.
45. **Alharfi IM, Stewart TC, Foster J, Morrison GC, Fraser DD.** Central diabetes insipidus in pediatric severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 203-209.
46. **Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Jr, Laws ER, Jr.** Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg* 2005; 103: 448-454.
47. **Kanagaki M, Miki Y, Takahashi JA, Shibamoto Y, Takahashi T, Ueba T, et al.** MRI and CT findings of neurohypophyseal germinoma. *Eur J Radiol* 2004; 49: 204-211.
48. **Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL, et al.** Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1362-1367.
49. **Christensen JH, Rittig S.** Familial neurohypophyseal diabetes insipidus--an update. *Semin Nephrol* 2006; 26: 209-223.
50. **Robertson GL.** Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 671-694, vii.
51. **Ghirardello S, Hopper N, Albanese A, Maghnie M.** Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 1: 413-421.
52. **Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al.** Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 228-233.

53. **De Bellis A, Siniis AA, Pane E, Dello Iacovo A, Belastella G, Di Scala G, et al.** Involvement of hypothalamus autoimmunity in patients with autoimmune hypopituitarism: role of antibodies to hypothalamic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3684-3690.
54. **Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, Di Salle F, Petretta M, Di Somma C, et al.** Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1629-1636.
55. **Maghnie M, Genovese E, Sommaruga MG, Arico M, Locatelli D, Arbustini E, et al.** Evolution of childhood central diabetes insipidus into panhypopituitarism with a large hypothalamic mass: is 'lymphocytic infundibuloneurohypophysitis' in children a different entity? *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 635-640.
56. **De Bellis A, Colao A, Di Salle F, Muccitelli VI, Iorio S, Perrino S, et al.** A longitudinal study of vasopressin cell antibodies, posterior pituitary function, and magnetic resonance imaging evaluations in subclinical autoimmune central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3047-3051.
57. **Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, et al.** Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-95.
58. **Loonen AJ, Knoers NV, van Os CH, Deen PM.** Aquaporin 2 mutations in nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2008; 28: 252-265.
59. **Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF.** Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 626-637.
60. **Bendz H, Aurell M.** Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 449-456.
61. **Kortenoeven ML, Schweer H, Cox R, Wetzels JF, Deen PM.** Lithium reduces aquaporin-2 transcription independent of prostaglandins. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302: C131-140.
62. **Wilting I, Baumgarten R, Movig KL, van Laarhoven J, Apperloo AJ, Nolen WA, et al.** Urine osmolality, cyclic AMP and aquaporin-2 in urine of patients under lithium treatment in response to water loading followed by vasopressin administration. *Eur J Pharmacol* 2007; 566: 50-57.
63. **Ahmad IA, Al-Agha AE.** Hypervitaminosis D causing nephrogenic diabetes insipidus in a 5-month-old infant. *Saudi Med J* 2013; 34: 187-189.
64. **Kim GH, Choi NW, Jung JY, Song JH, Lee CH, Kang CM, et al.** Treating lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus with a COX-2 inhibitor improves polyuria via upregulation of AQP2 and NKCC2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F702-709.
65. **Matoussi N, Aissa K, Fitouri Z, Hajji M, Makni S, Belagha I, et al.** [Central diabetes insipidus: diagnostic difficulties]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69: 231-239.
66. **Majzoub JA, Srivatsa A.** Diabetes insipidus: clinical and basic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 4 Suppl 1: 60-65.
67. **Mishra G, Chandrashekhar SR.** Management of diabetes insipidus in children. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15 Suppl 3: S180-187.
68. **Milles JJ, Spruce B, Baylis PH.** A comparison of diagnostic methods to differentiate diabetes insipidus from primary polyuria: a review of 21 patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104: 410-416.
69. **Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, Rutishauser J, Brabant GE, Muller B, et al.** Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2640-2643.
70. **Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ, Weksler BB.** Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension* 1983; 5: 1129-1138.
71. **Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T.** Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 1973; 52: 2340-2352.
72. **Kluge M, Riedl S, Erhart-Hofmann B, Hartmann J, Waldhauser F.** Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine8-vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children. *Clin Chem* 1999; 45: 98-103.
73. **Kanno K, Sasaki S, Hirata Y, Ishikawa S, Fushimi K, Nakanishi S, et al.** Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1540-1545.
74. **Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW.** Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 43-49.
75. **Alter CA, Bilaniuk LT.** Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of the child with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 Suppl 2: 681-687.
76. **Gudinchet F, Brunelle F, Barth MO, Taviere V, Brauner R, Rappaport R, et al.** MR imaging of the posterior hypophysis in children. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 351-354.
77. **Alonso G, Bergada I, Heinrich JJ.** [Magnetic resonance imaging in central diabetes insipidus in children and adolescents. findings at diagnosis and during follow-up]. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 100-105.
78. **Shin JH, Lee HK, Choi CG, Suh DC, Kim CJ, Hong SK, et al.** MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay. *Korean J Radiol* 2001; 2: 222-230.

79. **Bartter FC, Schwartz WB.** The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790-806.
80. **Maghnie M, Genovese E, Lundin S, Bonetti F, Arico M.** Iatrogenic [corrected] extrapontine myelinolysis in central diabetes insipidus: are cyclosporine and 1-desamino-8-D-arginine vasopressin harmful in association? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1749-1751.
81. **Maghnie M, Genovese E, Bernasconi S, Binda S, Arico M.** Persistent high MR signal of the posterior pituitary gland in central diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1749-1752.
82. **Moeller HB, Rittig S, Fenton RA.** Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. *Endocr Rev* 2013; 34: 278-301.