

Diabetes Insípida en Pediatría. Serie Clínica y Revisión de la Literatura

CAROLINA LOUREIRO P.¹, ALEJANDRO MARTÍNEZ A.³, ROCÍO FERNÁNDEZ B.¹
MACARENA LIZAMA C.², ANDREINA CATTANI O.³, HERNÁN GARCÍA B.³

1. Residente de Pediatría. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Pediatra. Servicio de Pediatría, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Pediatra Endocrinólogo. Unidad de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Diabetes Insipidus in Pediatrics

Introduction: Diabetes insipidus (DI) is a syndrome characterized by polyuria and polydipsia secondary to a decreased secretion or action of the antidiuretic hormone (ADH). An early diagnosis is essential. Diagnosis is made by measuring plasma and urinary osmolarity and their changes under water deprivation and after DDAVP administration. **Objective:** To describe the clinical, radiological characteristics as well as the initial treatment of eight children with DI, 3 of them nephrogenic DI (DIN) and 5 with central DI. **Methods:** A Retrospective, descriptive study in DI patients under control at the Catholic University of Chile and Sotero del Rio Hospital between 1998-2008 is presented. Clinical files were evaluated collecting clinical, epidemiologic, biochemical and image data. Serum (S_{osm}) and urinary osmolarity (U_{osm}) were registered. DI was diagnosed with a S_{osm} > 300 and U_{sm} < 600 mOsm/L. Central DI was defined as the inability to reach a U_{osm} > 600 or a 50%-increase after DDAVP treatment. Otherwise DI was classified as DIN. **Results:** Eight patients (5 males) were studied. Chief complaints were polydipsia/polyuria (5/8), hyperthermia (2/8), and failure to grow (1/8). MRI showed endocraneal lesion in all patients with Central DI. All of these utilized oral or inhalatory DDAVP treatment. Patients with Nephrogenic DI were treated with Hydrochlorothiazide. **Conclusion:** Polydipsia, polyuria, hyperthermia with hypernatremia are suggestive of DI in the first year of life. Water deprivation test is diagnostic in differentiating Central and Nephrogenic DI. MRI is an essential diagnostic tool in CDI. Management should be multidisciplinary, including a pediatrician, nephrologist, endocrinologist and nutritionist. **(Key words:** Polyuria, diabetes insipidus, neurogenic diabetes insipidus, nephrogenic diabetes insipidus).
Rev Chil Pediatr 2009; 80 (3): 245-255

RESUMEN

Introducción: La diabetes insípida (DI) se caracteriza por poliuria y polidipsia, secundario a una disminución de la secreción o acción de la hormona antidiurética. Su diagnóstico precoz es fundamental. **Objetivo:** Describir las características clínicas, radiológicas y tratamiento inicial de una serie de ocho pacientes con

Trabajo recibido el 15 de septiembre de 2008, devuelto para corregir el 24 de noviembre de 2008, segunda versión 05 de diciembre de 2008, aceptado para publicación el 05 de enero de 2009.

Correspondencia a:
Dr. Alejandro Martínez-Aguayo.
E-mail: alemarti@med.puc.cl

DI. **Diseño:** Estudio descriptivo-restrospectivo. **Universo:** Pacientes con DI evaluados en la Universidad Católica de Chile y Hospital Dr. Sótero del Río entre 1998-2008. **Pacientes y Métodos:** Desde la ficha clínica se analizaron variables clínicas, epidemiológicas, bioquímicas e imágenes. Se determinó Osmolaridad sérica (OsmS) y urinaria (OsmU). Se consideró DI si la OsmS > 300 mOsm con OsmU < 600 mOsm, DI-central (DIC) si posterior a DDAVP la OsmU aumento > 50% ó > 600 mOsm, de lo contrario se clasificó como nefrogénica (DIN). **Resultados:** Se reclutaron ocho pacientes con DI (5 varones), fueron DIN 3/8. El motivo de consulta fue: polidipsia-poliuria (5/8), hipertermia (2/8) y talla baja (1/8). La RNM mostró lesión intracraneana en todos los pacientes con DIC: nódulo hipofisario, aracnoidocele selar, Histiocitosis X, germinoma y un paciente sin señal de neurohipófisis. Los sujetos con DIC usaron DDAVP inhalatoria (4) y oral (1). Los sujetos con DIN usaron hidroclorotiazida. **Conclusión:** Polidipsia, poliuria, hipertermia con hipernatremia y falla de medro en lactantes son sugerentes de DI. La prueba de deprivación hídrica es fundamental en la diferenciación de DIC y DIN. La RNM cerebral es una herramienta diagnóstica imprescindible en la DIC. El tratamiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario interactuando pediatra, nefrólogo, endocrinólogo y nutricionista. **(Palabras clave:** Poliuria, diabetes insípida, diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica). Rev Chil Pediatr 2009; 80 (3): 245-255

Introducción

La diabetes insípida (DI) es un síndrome caracterizado por poliuria y polidipsia asociado a la producción de grandes volúmenes de orina diluida, secundario a una disminución de la secreción o acción de la Hormona Arginina Vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética (ADH)¹. Es una enfermedad relativamente poco frecuente, con una incidencia de 3 en 100 000 en población general, con leve predominio masculino (60%)².

Sus manifestaciones clínicas iniciales son inespecíficas por lo que el médico debe tener un alto índice de sospecha, ya que su diagnóstico tardío puede traer graves consecuencias en la salud del niño, tales como retardo ponderoestructural³, deshidratación grave e incluso daño neurológico y convulsiones secundario a hipernatremia reiterada⁴. El diagnóstico es especialmente difícil en lactantes, en los cuales el principal síntoma suele ser la irritabilidad.

Al enfrentarnos a un paciente con síndrome polidipsia-poliuria debemos plantear principalmente dos situaciones que fisiopatológicamente llevan a la producción excesiva de orina: que esta tenga un origen osmótico (Ej. Diabetes Mellitus) o no osmótica (DI). La causa más común es la DI central (DIC) o neurogénica producida por déficit de secreción de ADH⁵; menos común es la DI nefrogénica (DIN) que se produce por una resistencia a la acción de la

ADH a nivel de los túbulos colectores renales y, en último lugar, la polidipsia primaria también llamada polidipsia psicógena, donde se produce una inhibición de la secreción de ADH secundario a una ingesta excesiva de agua^{6,7}.

El objetivo de este artículo es presentar las características clínicas, métodos diagnóstico y tratamiento en una serie de ocho pacientes con diagnóstico de DI, a demás de revisar la literatura al respecto.

Pacientes y Método

Se diseñó un estudio retrospectivo y descriptivo de una serie clínica de pacientes con DI, que se mantienen en control en los policlínicos de endocrinología pediátrica de la Pontificia Universidad Católica de Chile y Hospital Dr. Sótero del Río (SSMSO) entre el año 1998 y el 2008.

A partir de la ficha clínica, se obtuvo los antecedentes mórbidos, historia clínica y examen físico, además se registraron los exámenes de laboratorio realizados durante su estudio diagnóstico.

Antropometría

La estatura fue medida usando un estadiómetro de pared (Seca, Quickmedical, WA) y consignada en cm. El peso, en Kg, fue medido usando una escala manual con graduación cada

10 gr (Seca, quickmedical, Snoqualme, WA). El índice de masa corporal (IMC) fue calculado dividiendo el peso (kg) por el cuadrado de la talla (m). Peso y estatura fueron convertidas a puntaje z para ajustar por edad cronológica y sexo, usando la referencia del National Center for Health Statistics (NCHS)²⁰.

Prueba de Deprivación Hídrica (PDH) y clasificación de DI

La PDH tiene dos etapas; la primera es evaluar la capacidad del riñón de concentrar la

orina frente a la restricción y de esta forma confirmar o no el diagnóstico de DI. Si hay DI, la segunda etapa es observar la respuesta a DDAVP para su clasificación en DIC o DIN.

El protocolo utilizado de la PDH se describe en la tabla 1. Para realizar la PDH, los pacientes debieron estar sin enfermedades intercurrentes y realizarse a primera hora del día, con registro de los medicamentos, peso y talla, frecuencia cardíaca y presión arterial.

En lactantes y prescolares no hubo restricción hídrica nocturna; en escolares y adoles-

Tabla 1. Protocolo de Prueba de deprivación hídrica

Diagnóstico:												
Estado de Salud Actual Bueno ____ Regular ____ Malo ____												
Dieta los dos días previos : _____												
Peso basal ____ kg Medicamentos recientes: _____												
Sensación normal de sed? ____												
Nº	Hora	Intervalo (min)	Peso	Signos Vitales	Plasma				Orina			
					Na	Osm	BUN	ADH	Na	Osm	D	Vol/hora
		-30		vía venosa								
		0										
		60										
		120										
		180										
		240										
		300										
		360										
		420										
		480										
<p>Durante cualquier minutos de la prueba: Si la Osm Plasmática < 300 (Na < 145), Osm Urinaria < 600, continúe hasta que haya signos de hipovolemia Si Osm Urinaria > 100, o > 600 y estable (< 30 mOsm en dos mediciones), detenda la prueba => NORMAL Si Osm Plasmática > 300 y Urinaria < 600 => DIABETES INSIPIDA. Administre DDAVP.</p>												
Tiempo luego de Administrar DDAVP												
		0										
		30										
		60										
Comentarios: _____												

centes se solicitó ayuno entre cuatro a seis horas antes del examen.

Sin utilizar ligadura se colocó una vía venosa, de la cual se obtuvieron muestras de sangre sin adicionar anticoagulante (5 mL) y en forma concomitante se solicitó una muestra de orina.

A partir de una muestra mínima de 50 microlitros de suero y orina, se determinó la Osm sérica (Osm S) y Osm Urinaria (Osm U) utilizando un osmómetro Gonotec (Osmomat 030). Con OsmS > 300 mOsm, concomitante con una OsmU < 600 mOsm, se confirma el diagnóstico de DI. Se descarta DI si la OsmU > 600 mOsm. En caso de existir DI, la segunda etapa es cuantificar la respuesta renal a la administración de desmopresina (DDAVP).

Se considera DIC a aquellos pacientes que posterior a la administración de DDAVP logran concentrar la orina, incrementando la OsmU en más de un 50% ó > 600 mOsm; de lo contrario, se considera como DIN. Algunos pacientes con DI psicógena pueden tener respuesta inadecuada al DDAVP, en ellos la determinación de vasopresina podría ser útil, ya que se encontraría suprimida, siendo de importancia en el diagnóstico diferencial de DIN.

Todos los pacientes con DIC y algunos pacientes con DIN fueron evaluados con Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de encéfalo con foco en la región hipotálamo hipofisiaria. La ecotomografía renal y vesical, se solicitó para evaluar la presencia de dilatación de la vía urinaria, independiente del tipo de DI.

Se consignó el tipo de tratamiento (DDAVP (oral o inhalatoria) o hidroclorotiazida).

Hormona antidiurética y estudio molecular

La ADH fue determinada en la clínica Mayo, técnica RIA por extracción de fase sólida, rango normal entre 0,7-3,8 pg/mL. Se realizó estudio molecular de la diabetes insípida neurogénica a una familia con historia de DIN, fue realizada por el Dr. Daniel G. Bichet de la Universidad de Montreal, Canadá; se estudió la mutación del gen del receptor de ADH y de las acuaporinas.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como mediana y rango. Se usaron los programas computacionales SPSS 10,0 y GraphPad Prism 4.

Resultados

Características generales

Se evaluaron ocho pacientes (tabla 2), 5 de sexo masculino. Al momento del diagnóstico la mediana de edad fue 2 años 9 meses, con un rango entre 9 días y 12 años). Los motivos de consulta fueron polidipsia-poliuria (5/8), hipertermia (2/8) y talla baja (1/8). El tiempo de evolución de los síntomas y signos antes del diagnóstico, fue 7 meses (Rango: 8 días a 48 meses). El puntaje z de la talla al momento del diagnóstico fue -0,41 (Rango: -2,12 a 1,41) y para el IMC fue de 1,57 (Rango: -3,06 a 1,83). El sodio (Na) plasmático fluctuó entre 142 a 165 mEq/L con una mediana de 143 mEq/L.

Prueba de privación hídrica

Al inicio de la prueba, la mediana de OsmS fue de 297,5 mOsm/kg (Rango: 287-342 mOsm/kg), con una Osm U de 132,5 mOsm/kg (Rango, 75-259 mOsm/Kg). En la muestra basal, cuatro pacientes tenían Osm S \geq 300 mOsm/kg con Osm U < 600 mOsm/kg, por lo tanto, cumplieron con el criterio de DI y no fue necesario prolongar su restricción hídrica. La modificación de osmolaridades post DDAVP se grafica en la figura 1.

Posterior a la administración de DDAVP, se diagnosticaron como DIC los pacientes 1 al 5 (tabla 2); todos ellos aumentaron su OsmU entre un 200 a 305% (figura 1).

Se consideraron como DIN los pacientes 6 al 8. El paciente 6, debutó con hipertermina asociado a deshidratación hipernatémica a la edad de 3 meses, con OsmS > 300 mOsm/kg con OsmU 283 mOsm/kg, su ADH de 145,8 pg/mL, su OsmU no varió posterior al uso de DDAVP. El hermano del paciente 6, manifestó su poliuria al suspender la lactancia materna a la edad 10 meses (paciente 7) y el diagnóstico se realizó en base a los síntomas de polidipsia-poliuria con historia familiar de DIN, no se realizó PDH, tenía una OsmS de 287 mOsm/kg y OsmU de 174 mOsm/kg. El estudio molecular de esta familia mostró un gen normal del receptor de ADH, con una mutación heterocigota compuesta del gen de la acuaporina 2 (pacientes 6 y 7), ambos padres eran portadores de cada mutación identificada del gen de la

acuoprina 2 pero no presentaban poliuria; el estudio funcional y el reporte de esta nueva mutación está pendiente. El paciente 8, debutó en la época de recién nacido con hipertermia y deshidratación hipernatrémica, con OsmS 302 mOsm/kg asociado a una OsmU 125 mOsm/kg con una ADH de 31 pg/mL, este paciente no tiene estudio molecular.

Estudio de imágenes

La RNM de encéfalo fue realizada en 7 pacientes, en los cinco pacientes con DIC se encontró alguna lesión intracraneana; el estudio de eco tomografía renal y vesical se realizó en 6 niños, 3 de ellos con dilatación pielocaliciaria. Los hallazgos imageneológicos se resumen en la tabla 2.

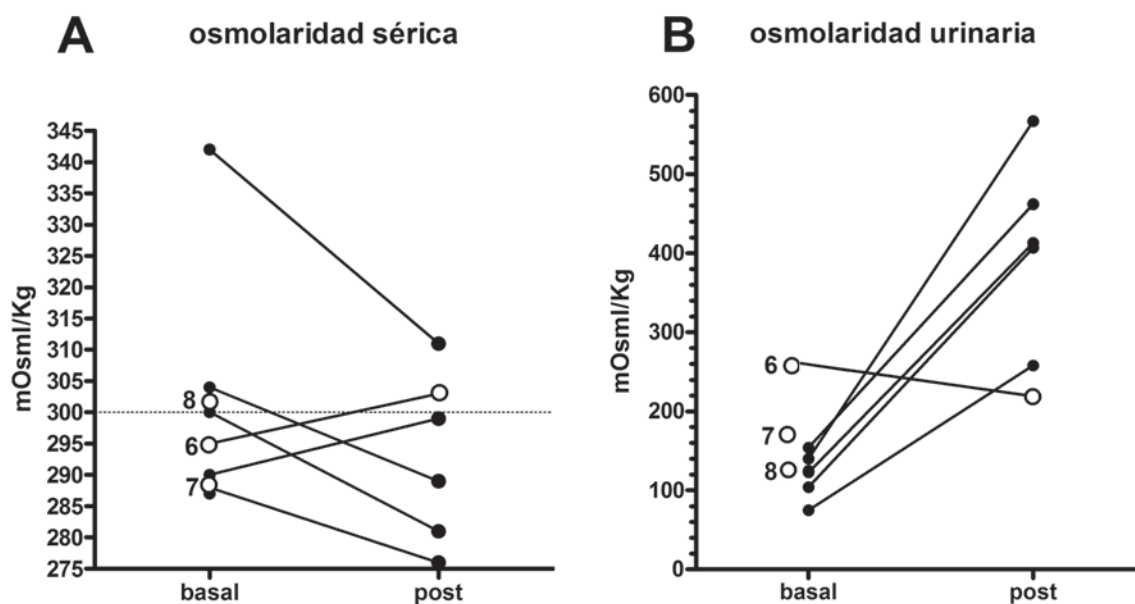


Figura 1. Osmolaridad sérica y urinaria, basal y posterior al uso de DDAVP. La línea segmentada indica la osmolaridad sérica de 300 mOsm/kg. Los pacientes 6, 7 y 8 fueron clasificados como DIN (círculos abiertos). Los pacientes 7 y 8 no tienen prueba de deprivación, sólo tienen nivel de Osm basal.

Tabla 2. Características clínicas, epidemiológicas y estudio de imágenes de los pacientes

#	Género	ED (meses)	TE (meses)	MC	Hallazgo RNM	US renal	Tratamiento	DI
1	M	120	8,0	PP	Nódulo hipofisario*	Normal	DDAVP	DIC
2	F	144	24	TB	Aracnoidocele selar [†]	Normal	DDAVP	DIC
3	M	28	4	PP	Sin señal neurohipófisis	DPC	DDAVP	DIC
4	F	38	6	PP	Tumor hipotalámico [‡]	N/E	DDAVP	DIC
5	F	113	48	PP	Tumor hipofisario [§]	N/E	DDAVP	DIC
6	M	16	8,0	HT	Normal	Normal	Hidroclorotizida	DIN
7	M	6	2,0	PP	N/E	DPC	Hidroclorotizida	DIN
8	M	0,3	0,2	HT	Normal	DPC	Hidroclorotizida	DIN

*Sin diagnóstico histológico, sin compromiso de otras hormonas hipofisarias. [†]Deficiencia de hormona de crecimiento e hiperprolactinemia. [‡]Histiocitosis X. [§]Germinoma. ED: edad al momento del diagnóstico. TE: tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico. MC: motivo de consulta. US: Ultrasonografía renal y vesical. DI: diabetes insípida. M: masculino. F: femenino. PP: polidipsia poliuria. HT: hipertermia. TB: talla baja. DPC: dilatación pielocaliciaria. N/E, no evaluado. DIC: diabetes insípida central. DIN: diabetes insípida nefrogénica.

Tratamiento

Los pacientes con DIC fueron tratados con DDAVP; el paciente 1 recibió Desmopresina Acetato Trihidrato 0,1 mg (equivalente a 0,089 mg de DDAVP) 1 comprimido cada 8 horas. Los pacientes 2 al 5 fueron tratados con DDAVP inhalatorio, cada puff (0,1 ml) entrega Desmopresina Acetato Trihidrato 10 mcg (equivalente a 8,9 mcg de DDAVP), reciben dos puff cada 12 horas; de esta forma se logró que los niños tuvieran menos de 2 horas de poliuria al día, que fue considerado como un "escape" aceptable y útil para determinar que no estaban con una dosis que origine retención hídrica. Los pacientes con DIN, han sido tratados con hidroclorotizida en dosis 2 a 3 mg/kg/d, logrando disminuir la diuresis en un 40 a 50% aproximadamente.

El tiempo de seguimiento de los pacientes con DIN, fluctuó en 2 a 10 años, hasta la fecha ninguno ha presentado deterioro del desarrollo psicomotor. En lactantes, los padres (o cuidadores) les ofrecían agua frecuentemente, debido a la imposibilidad de manifestar sensación de sed. Se controló electrolitos plasmáticos cada 60 días y con mayor frecuencia durante el verano y en enfermedades intercurrentes. Ningún paciente presentó hipernatremia en el seguimiento.

Discusión

Presentamos una serie de 8 pacientes con DI, la mayoría de ellos tuvieron DIC y en todos ellos la RNM mostró alguna alteración. En los pacientes con DIN, todos fueron de sexo masculino y presentaron síntomas precozmente en su vida. La principal manifestación de ambos tipos de DI, en nuestra serie, es la polidipsia-poliuria, sin embargo, la hipertermia asociado a hipernatremia debe ser considerado en el diagnóstico diferencial, especialmente en el recién nacido y lactante menor. Los pacientes con DIN debutaron a edades más tempranas, similar a lo reportado en la literatura². Sin embargo, pueden pasar inadvertidos inicialmente, en especial en aquellos niños alimentados con lactancia materna pues ésta entrega una baja carga de solutos y los signos de deshidratación no

se aprecian inmediatamente cuando los lactantes se alimentan con libre demanda.

Para comprender las manifestaciones clínicas de la DI debemos comprender la fisiología. La secreción de ADH se produce a nivel de la neurohipófisis y es regulada por los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos, en respuesta a los cambios de Osm S (≥ 280 mOsm/kg) o a la disminución del volumen circulante efectivo (5-10%)⁸. En el riñón, la ADH se une al receptor V2 de vasopresina, en la membrana basolateral del túbulo colector. El receptor V2 actúa ligado a Proteína G y mediante la activación de la adenilato ciclasa aumenta el AMPc originando una respuesta celular que tiene como evento final la inserción de los canales de agua (acuaporinas) en la membrana apical, facilitando el transporte de agua a través de ella⁹ (figura 2).

En la DI existe ausencia o resistencia a ADH, por lo que no aumentará el AMPc y las acuaporinas no serán transportadas a la superficie apical de la célula del túbulo colector; en el caso de existir mutaciones en las acuaporinas, se observará un aumento del AMPc pero las acuaporinas son retenidas en el interior de la célula, impidiendo la reabsorción de agua, desencadenando poliuria y consecuentemente poli-dipsia, y deshidratación hipernatémica, especialmente en el RN.

Se distinguen tres formas principales de DI; la DIC es la forma más frecuente, como también ocurre con los pacientes de nuestra serie (5 de 8) y se caracteriza por la disminución o ausencia de secreción de ADH, secundaria a diversas alteraciones neurológicas que originan destrucción o degeneración neuronal de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos¹. Dentro de estas alteraciones se encuentran: tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) (germinoma, craneofaringioma), histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, enfermedades autoinmunes o vasculares, trauma, entre otras^{2,10}, como se demuestra en los estudios radiológicos realizados en los pacientes reportados. Por este motivo, todo niño con DIC debe realizarse estudio imageneológico de SNC, con RNM de cerebro, con foco en región hipotálamo e hipófisis, buscando lesiones potencialmente corregibles o que requieran de

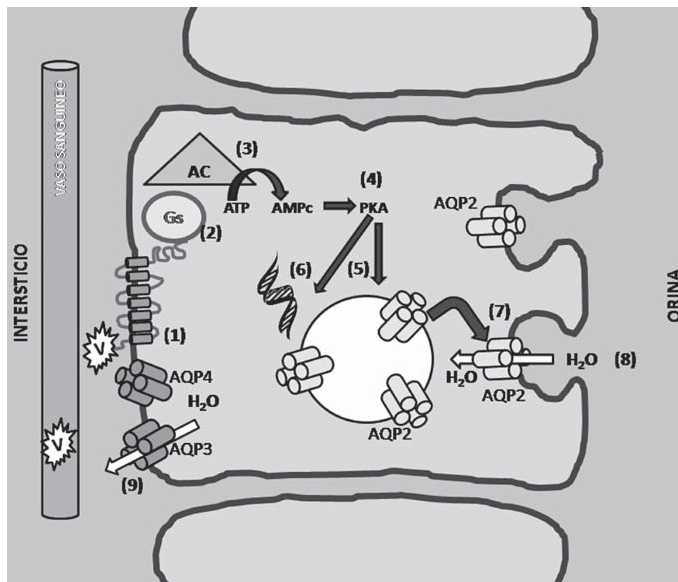


Figura 2. Esquema de Fisiología de la acción de la ADH. (1) unión de la ADH a su receptor. (2) activación Proteína G. (3) Aumento del AMPc por adenilciclasa. (4) Incremento de la proteína Kinasa A (PKA). (5) Fosforilación de las acuaporina 2 (AQP2) e inserción en la membrana celular. (6) Aumento de la expresión de genes de acuaporina 2 (AQP2). (7) Reabsorción de agua. (8) El agua es removida hacia el intersticio.

terapias adicionales. En un 30 a 50% de los casos no se encuentra lesión en SNC y se denominan DIC idiopáticas^{1,2}, de éstos, en un tercio se ha demostrado presencia de anticuerpos contra células productoras de ADH. Todos los pacientes considerados como idiopáticos requieren de seguimiento con RNM de encéfalo porque la DIC puede originar síntomas incluso varios años antes que las lesiones intracerebral sean visibles en la RNM^{11,12}.

Se han descrito formas familiares de DIC, de herencia autosómica dominante como recesiva; la primera, tipo neurohipofisiaria, se caracteriza por una deficiencia progresiva de ADH que se expresa con poliuria y polidipsia y debuta entre los 12 meses y los 6 años de edad, pero también puede presentarse hasta los 10 años de edad, su expresión fenotípica es variable e incluso puede mejorar parcialmente en la edad media de la vida¹³ (OMIM #125700). Otra forma autosómica dominante es la mutación de la neurofisina (OMIM *192340), cuyo gen se ubica en el 20p13 y sintetiza para un péptido de la pre-hormona, responsable del transporte a través del axón hasta la neurohipófisis. También existe herencia autosómica recesiva, que se manifiesta precozmente en la vida, en general antes de los tres meses de vida, por esta razón un debut a esa edad no descarta una

DIC. Existe una forma autosómico recesivo de DIC, que es secundaria a una mutación del gen de la wolframina, localizado en el 4p16 (Wolfram Syndrome 1, WFS1; OMIM #222300), que codifica para una proteína transmembrana. Usualmente se manifiesta antes del año de vida¹⁴ y se asocia a diabetes mellitus insulino dependiente, hipotiroidismo, atrofia óptica y sordera neurosensorial, así como a retraso del crecimiento, cardiomiopatía, anemia megaloblástica o sideroblástica hidronefrosis y vejiga atónica (DIDMOAD).

La segunda forma de DI es la DIN que se produce por resistencia a la acción de la ADH a nivel de los túbulos colectores renales⁵. Dentro de este grupo se distinguen dos sub-grupos, las formas congénitas que suelen ser de mayor gravedad y se producen por falla a nivel del receptor V2 de herencia recesiva ligada al X (Diabetes Insipidus, Nephrogenic, Type I, NDI; OMIM #304800) o a nivel del gen de acuaporinas 2^{15,16} que pueden ser de herencia autosómico recesivo o dominante (Diabetes Insipidus, Nephrogenic, Type II; NDII; OMIM #125800), y las formas adquiridas de DIN que pueden ser secundarias a drogas (Litio, quimioterápicos como anfotericina y cisplatino), alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hipercalcemia, hipercalciruria) y obstrucción del tracto urina-

rio, entre otras², razón por la cual el estudio con ecografía renal y vesical es importante para la valoración completa del paciente con DI.

En último lugar, se encuentra la polidipsia primaria (psicógena) que se caracteriza por una ingesta excesiva de agua, que desencadena poliuria secundaria⁵; si bien la mayoría de los casos de ésta entidad se presentan en la tercera década de la vida, se ha descrito también en niños², pero es una causa infrecuente.

Las manifestaciones clínicas características de DI es polidipsia-poliuria, hipernatremia y deshidratación², sin embargo, debemos tener presente que es un síndrome heterogéneo¹ y sus manifestaciones iniciales pueden ser inespecíficas con anorexia, náuseas, vómitos, irritabilidad, nicturia o enuresis secundaria, hipertermia recurrente secundaria a deshidratación. Los lactantes y niños pequeños tienen mayor riesgo de deshidratación dada su imposibilidad de acceder libremente a la ingesta de líquidos. En el examen físico pueden existir manifestaciones de distintos grados de deshidratación, incluso hipotensión o pulso débil. A largo plazo se puede producir retardo pondoestatural, explicado por la baja ingesta de alimentos que son reemplazados por altos volúmenes de líquidos hipocalóricos o por la presencia de vómitos. Se ha descrito retardo mental secundario a hipernatremia, deshidratación y convulsiones, lo cual ha disminuido notablemente en el último tiempo gracias al diagnóstico y tratamiento precoz².

En edad pediátrica el diagnóstico de DI requiere de un alto índice de sospecha ya que sus manifestaciones clínicas son inespecíficas; sin embargo, síntomas como la poliuria (> 5 ml/kg/hora ó > 2 L/m²/día), polidipsia, tendencia a la deshidratación e hipernatremia son muy sugerentes y obliga a un estudio más exhaustivo. La edad de inicio de los síntomas, antecedentes familiares y el patrón de ingesta de líquidos nos pueden ayudar a dirigir mejor el estudio.

El diagnóstico de DI, se confirma mediante la PDH, el tipo se determina mediante el comportamiento de la OsmS y OsmU después del uso de DDAVP. El laboratorio basal incluye: recolección de orina de 24 horas para cuantificar la poliuria, OsmS y OsmU, electrolitos plasmáticos, calcemia, glicemia, nitrógeno ureico y creatinina³. Una baja OsmS asociada a orina

diluida (densidad urinaria < 1.010) orienta al diagnóstico de polidipsia primaria, mientras que OsmS > 300 mOsm/kg con orina diluida orienta a DI. El diagnóstico no siempre es evidente y debe realizarse la PDH en los casos de duda. Es importante mencionar que ante OsmS > 300 no debe realizarse PDH.

La PDH permite evaluar la capacidad del SNC para secretar ADH y del riñón para responder a ella. Una respuesta normal a la privación hídrica consiste en disminuir el volumen urinario y concentrar la orina¹⁰, por lo tanto, si no logra concentrar la orina frente a la privación hídrica (OSMU < 600 mOsm/kg) o disminuir el volumen, se confirma el diagnóstico de DI. Para diferenciar DIC de DIN se administra DDAVP y se mide la OsmU, 1 a 2 horas después. Un aumento $> 50\%$ de la OsmU respecto al basal, indica DIC y una respuesta menor o la ausencia de respuesta hace el diagnóstico de DIN⁷. En casos de duda será necesario evaluar los niveles de ADH en sangre, por eso es útil dejar una muestra de suero congelado al momento del diagnóstico de DI y antes de administrar el DDAVP.

La RNM cerebral es una herramienta fundamental al momento de establecer la etiología de la DI^{1,17,18} especialmente en aquellos casos de DIC, pues nos permite detectar alteraciones estructurales o inflamatorias a nivel hipotalámico hipofisario. En todos nuestros pacientes con DIC se demostró algún tipo de lesión. En condiciones normales la neurohipófisis se observa como señal hiperintensa a nivel de la silla turca, lo cual ha sido considerado como un marcador de integridad de la vasopresina¹⁸; esto junto con el análisis cuidadoso de la forma y tamaño del tallo hipofisario, han proporcionado herramientas importantes que contribuyen al diagnóstico y comprensión de algunas formas de DIC idiopática¹⁸. La ausencia de señal hiperintensa constituye un hallazgo importante (aunque no específico) para apoyar el diagnóstico de DIC, pues se ha descrito hasta en el 94% de los casos¹. Sin embargo, no hay que olvidar que hasta un 5% de la población normal no se identifica hiperintensidad en la región de la neurohipófisis. Otro hallazgo común de encontrar es el ensanchamiento del tallo hipofisario¹⁹, presente hasta en el 37% de los casos de DIC,

y se puede presentar en diversos procesos inflamatorios locales, enfermedades autoinmunes y en germinomas, aunque no es un hallazgo específico¹. La importancia de este último radica en que la mayoría de los niños con DIC y ensanchamiento del tallo hipofisario pueden presentar déficit de hormonas adenohipofisarias durante el seguimiento a largo plazo¹. Dentro del estudio de DIC idiopática se debe incluir evaluación de hormonas adenohipofisarias (Cortisol, TSH, Prolactina, GH y si esta en edad puberal FSH y LH), ya que existe evidencia de que la DIC asociada a déficit de dichas hormonas aumenta la sospecha hacia una lesión hipotalámica hipofisaria oculta¹⁹⁻²¹, la cual se puede manifestar hasta 15 años después del debut de la DI²⁶. Una de nuestras pacientes, presentaba DIC y deficiencia de hormona de crecimiento, su motivo de consulta fue talla baja, pero en la anamnesis dirigida relataba polidipsia poliuria; la RNM mostró aracnoidocele selar, lo que se ha descrito con asociación a DIC, sin que sea evidente la lesión del tallo hipofisario o de la neurohipófisis²⁰. En aquellos pacientes con engrosamiento del tallo hipofisario se debe complementar el estudio etiológico con evaluación de marcadores tumorales y citología del líquido céfalo raquídeo, siendo útil la determinación de α -fetoproteína y β -hCG, ya que su elevación puede preceder a las anomalías en la RNM cerebral en Germinomas²¹.

Se sugiere realizar también RNM de cerebro a pacientes con DIN ya que muchos de ellos tendrían calcificaciones en los ganglios basales^{22,23} y los que podrían ser marcador de secuela de deshidratación grave y predictor de retraso del desarrollo psicomotor^{4,10}, como parte de la evaluación de secuelas.

La ecografía renal y vesical nos permite descartar alteraciones a nivel renal que pudiesen ser la causa de DIN y detectar complicaciones urológicas secundarias a los grandes volúmenes de orina, tales como hidroureteronefrosis no obstructiva, dilatación y disfunción vesical^{24,25}. Cuando se encuentran hallazgos como los antes descritos, es importante realizar evaluación renal completa, que pudiese complementarse con estudios contrastados para evaluar si la hidroureteronefrosis se acompaña de reflujo vesicoureteral. Adicionalmente el es-

tudio cintigráfico ayudará a aclarar si las dilataciones son obstructivas (cintigrama renal dinámico) y si hay repercusión en la función renal (cintigrama renal estático).

Si bien es poco frecuente, también se ha descrito falla renal secundaria a hidronefrosis en pacientes con DIN^{26,27}. Por esto, el seguimiento con ecografía renal es importante ya que nos permite detectar dilatación del tracto urinario, presente hasta en el 67% de pacientes con DIN²², como se observó en nuestra serie.

Los pilares fundamentales del tratamiento son: mantener una hidratación adecuada para lograr equilibrio hidro-electrolítico, disminuir la poliuria y asegurar un aporte calórico suficiente para un óptimo crecimiento y desarrollo¹⁰. La DDAVP es la droga de elección en la DIC, dado su potencia antidiurética, duración de su acción y escasos efectos colaterales²⁸, siendo la hiponatremia dilucional un efecto adverso potencial¹. Se puede administrar vía intranasal (2-40 mcg/día), oral (100-1 200 mcg cada 8 horas) y endovenoso (0,1-1 mcg/día). Sin embargo, diversos estudios muestran que la vía oral es igual de efectiva, cómoda de usar y sin mayores efectos adversos^{29,30}. Se han descrito variaciones individuales en la dosis necesaria para controlar la diuresis y por este motivo se debe evaluar en forma individual¹. Otros medicamentos usados con menor frecuencia en DIC son clorpropamida (hipoglicemiante oral), carbamazepina (sedante-anticonvulsivante) y clofibrato (hipolipemiante) que actuarían aumentando la secreción de ADH^{31,32}, logrando hasta un 25-75% de reducción en la poliuria²; sin embargo, estos agentes son menos efectivos y tienen más efectos adversos que la DDAVP³³.

En la DIN primero hay que descartar causas secundarias como drogas, enfermedades sistémicas que requieran de alguna terapia especial. No existe un tratamiento específico, siendo la DIN congénita muy difícil de tratar². Dentro de las medidas no farmacológicas se recomienda dieta hipo-osmolar e hiposódica (0,7 mEq/kg/día)^{2,10}, lo que logra disminuir la poliuria. Existe un sitio web que entrega pautas de alimentación para los padres³⁴; las recomendaciones nutricionales son importantes de discutir paciente a paciente con especialistas en nutrición.

Aunque parezca paradójico, el tratamiento con tiazidas (hidroclorotiazida 2-3 mg/kg/día) ha mostrado disminución de la poliuria en un 50%^{2,10} e incluso mayor si se asocia con restricción de Na, en ambos tipos de DI. Su mecanismo de acción parece depender de una contracción del LEC, aumentando la reabsorción proximal del filtrado glomerular, disminuyendo la entrega de agua al túbulo distal. En casos justificados, se puede asociar amiloride (diurético que bloquea canales de Na a nivel del túbulo colector) y obteniéndose mejores resultados que sólo con tiazidas^{1,35}.

Tanto las neuroimágenes como la función endocrina inicial pueden ser normales²⁸, pero alterarse en el seguimiento, por lo tanto, se recomienda realizar RNM cerebral cada 3 a 6 meses los primeros dos años; luego cada 6 meses por al menos 5 años. Con esto se logrará detectar precozmente lesiones expansivas que pueden ser tratables si se pesquisan a tiempo²⁸. En los pacientes con DIC una reducción progresiva del tamaño de la adenohipófisis sería un factor de riesgo para desarrollar otro déficit hormonal, especialmente déficit de hormona de crecimiento; así también, un aumento progresivo del tamaño de la hipófisis anterior estaría fuertemente relacionado con la presencia de un germinoma¹. Por lo tanto, podemos decir que la DIC idiopática es un diagnóstico de exclusión y por ello requiere un estudio inicial y seguimiento cuidadoso para descartar causas subyacentes y complicaciones.

En la literatura existe información que asocia DIN con retraso del desarrollo psicomotor, probablemente asociado a los episodios de deshidratación hipernatrémica; con el diagnóstico y tratamiento oportuno ha disminuido su incidencia; sin embargo, la hiperactividad y disminución de la atención siguen siendo problemas a largo plazo. La hidroureteronefrosis debe ser evaluada radiológicamente y por especialistas en nefrología, pues en casos de DIN puede derivar en insuficiencia renal crónica en la segunda década de vida, a causa de enfermedad tromboembólica por deshidratación o insuficiencia post-renal secundaria a hidroureteronefrosis no obstructiva.

En conclusión, síntomas como polidipsia, poliuria, hipertermia con hipernatremia y falla

de medro en lactantes, deben hacer sospechar la posibilidad de DI, ya sea central o nefrogénica, cuya clasificación se logra por medio de la PDH. La RNM cerebral es una herramienta diagnóstica imprescindible en la búsqueda etiológica en la DIC y de evaluación de secuelas en DIN. La evaluación de hormonas del eje hipotálamo-hipófisis es fundamental para hacer una evaluación completa del paciente. El seguimiento con ecografía renal y vesical es necesario para determinar oportunamente cambios anatómicos que puedan desencadenar falla renal. El tratamiento de estos pacientes es multidisciplinario y deben interactuar, entre otros, pediatras, nefrólogos, endocrinólogos y nutricionista.

Agradecimientos

Estamos en deuda con nuestros pacientes y sus familiares, quienes colaboraron activamente para que este manuscrito pudiera ser escrito.

Referencias

- 1.- *Maghnie M*: Diabetes insipidus. *Horm Res* 2003; 59 (Suppl 1): 42-54.
- 2.- *Saborio P, Tipton GA, Chan JC*: Diabetes insipidus. *Pediatr Rev* 2000; 21 (4): 122-9.
- 3.- *Cheetham T, Baylis PH*: Diabetes insipidus in children: pathophysiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002; 4 (12): 785-96.
- 4.- *Hoekstra JA, van Lieburg AF, Monnens LA, Hulstijn-Dirkmaat GM, Knoers VV*: Cognitive and psychosocial functioning of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 1996; 61 (1): 81-8.
- 5.- *Fujiwara TM, Bichet DG*: Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10): 2836-46.
- 6.- *Lagomarsino E, Nardiello A, Aglony M*. Síndrome Poliúrico. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75 (3): 262-9.
- 7.- *Glass S, Cheetham T*. Investigation of polyuria and polydipsia. *Current Paediatrics* 2001; 11 (5): 352-6.
- 8.- *Peters HP, Robben JH, Deen PM, Wetzels JF*. Water in health and disease: new aspects of disturbances in water metabolism. *Neth J Med* 2007; 65 (9): 325-32.
- 9.- *Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al*: Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343 (14): 998-1007.
- 10.- *Linshaw MA*. Back to basics: congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Rev* 2007; 28 (10): 372-80.
- 11.- *Nijenhuis M, van den Akker EL, Zalm R, et al*: Familial neurohypophysial diabetes insipidus in a large Dutch

- kindred: effect of the onset of diabetes on growth in children and cell biological defects of the mutant vasopressin prohormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 3410-20.
- 12.- *Knoers NV*: Hyperactive Vasopressin Receptors and Disturbed Water Homeostasis. *N Engl J Med* 2005 May 5; 352: 1847-50.
 - 13.- *Calvo B, Bilbao JR, Rodríguez A, Rodríguez-Arnao MD, Castaño L*: Molecular Analysis in Familial Neurohypophyseal Diabetes Insipidus: Early Diagnosis of an Asymptomatic Carrier. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3351-4.
 - 14.- *Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, 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 (4): 1629-36.
 - 15.- *Hochberg Z, Van Lieburg A, Even L, et al*: Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (2): 686-9.
 - 16.- *Deen PM, van Aubel RA, van Lieburg AF, van Os CH*: Urinary content of aquaporin 1 and 2 in nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (6): 836-41.
 - 17.- *Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M*: The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20 (3): 359-75.
 - 18.- *Maghnie M, Villa A, Arico M, et al*: Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (4): 795-800.
 - 19.- *Charmandari E, Brook CG*: 20 years of experience in idiopathic central diabetes insipidus. *Lancet* 1999; 353 (9171): 2212-3.
 - 20.- *Mohn A, Fahlbusch R, Dörr HG*: Panhypopituitarism associated with diabetes insipidus in a girl with a suprasellar arachnoid cyst. *Horm Res* 1999; 52 (1): 35-8.
 - 21.- *Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, et al*: Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (5): 1362-7.
 - 22.- *Bindu PS, Kovoov JM*: Nephrogenic diabetes insipidus: a rare cause of intracranial calcification in children. *J Child Neurol* 2007; 22 (11): 1305-7.
 - 23.- *Bajpai A, Kabra M, Thapliyal R, Gulati S, Kalra V*: Nephrogenic diabetes insipidus presenting with developmental delay and intracranial calcification. *Indian J Pediatr* 2005; 72 (6): 527-8.
 - 24.- *Uribarri J, Kaskas M*: Hereditary nephrogenic diabetes insipidus and bilateral nonobstructive hydronephrosis. *Nephron* 1993; 65 (3): 346-9.
 - 25.- *Shalev H, Romanovsky I, Knoers NV, Lupa S, Landau D*: Bladder function impairment in aquaporin-2 defective nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (3): 608-13.
 - 26.- *Streitz JM Jr, Streitz JM*: Polyuric urinary tract dilatation with renal damage. *J Urol* 1988; 139 (4): 784-5.
 - 27.- *Zender HO, Ruedin P, Moser F, Bolle JF, Leski M*: Traumatic rupture of the urinary tract in a patient presenting nephrogenic diabetes insipidus associated with hydronephrosis and chronic renal failure: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 1992; 38 (4): 196-202.
 - 28.- *Hernández A*: Tratamiento farmacológico de la diabetes insípida del adulto. *Rev Cubana Endocrinol* 1998; 9 (2): 164-8.
 - 29.- *Fukuda I, Hizuka N, Takano K*: Oral DDAVP is a good alternative therapy for patients with central diabetes insipidus: Experience of five-year treatment. *Endocr J* 2003; 50 (4): 437-43.
 - 30.- *Lam KS, Wat MS, Choi KL, Ip TP, Pang RW, Kumana CR*: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42 (3): 379-85.
 - 31.- *Sharma V, Kumar R, Siddiqui HH, et al*: Mechanism of antidiuresis by carbamazepine in diabetes insipidus. *Indian J Med Res* 1983; 78: 273-6.
 - 32.- *Bonnici F*: Antidiuretic effect of clofibrate and carbamazepine in diabetes insipidus: studies on free water clearance and response to a water load. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1973; 2 (3): 265-75.
 - 33.- *Rose BD, Bichet DG*: Treatment of central diabetes insipidus. *UpToDate* 2007.
 - 34.- <http://www.diabetesinsipidus.org>.
 - 35.- *Kirchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F*: Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999; 80 (6): 548-52.