

## Documentos de los Grupos de Trabajo

### CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEUROPITUITARY DISORDERS

Body fluid homeostasis is regulated by water intake, which depends mainly on thirst and urine excretion mainly modulated by arginine vasopressin (AVP). In the absence of AVP, the collecting tubule is impermeable to water diffusion, giving rise to water diuresis with a urinary osmolality of less than 100 mOsm/Kg. In contrast, in the presence of AVP, permeability is considerably increased, water is reabsorbed free of solutes, and urinary osmolality is above 1000 mOsm/Kg.

Diabetes insipidus results from an alteration in body water due to inadequate AVP release (central or neurogenic diabetes insipidus) or to a lack of AVP activity in the renal collecting tubule (nephrogenic diabetes insipidus). The syndrome is characterized by polyuria with excretion of large volumes of urine (>3.5 L/day), polydipsia, and general symptoms. The etiology of central diabetes insipidus can be familial but this disease is more frequently caused by acquired forms after hypothalamic-pituitary surgery, head injuries, tumors, granulomas, and idiopathic and other forms. Nephrogenic diabetes insipidus can be produced by genetic, familial, or acquired forms secondary to drugs, metabolic alterations, and other factors.

Diagnostic tests in polyuric states include baseline evaluation with simultaneous determination of plasma and urinary osmolality and, if these tests are inconclusive, the water deprivation test allows symptoms of potomania and diabetes insipidus, whether central or nephrogenic, to be distinguished. Diagnosis of neurogenic diabetes insipidus requires hypothalamic-pituitary magnetic resonance imaging and hormonal study of the anterior pituitary gland. The treatment of choice for central diabetes insipidus is the vasopressin analog, desmopressin. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) results from non-physiological AVP secretion and is characterized by the presence of hyponatremia due to impaired free water excretion. This syndrome can be caused by tumors, neurological processes, pulmonary disease, and drugs. Diagnosis is based on findings of hyponatremia with plasma hypoosmolality, elevated urine osmolality, absence of volume depletion states and hypervolemia, and normal renal, adrenal, and thyroid function. Treatment consists of water restriction in mild and moderate hyponatremia. Hypertonic saline is required in severe hyponatremia.

**Key words:** Water metabolism. Diabetes insipidus. Inappropriate ADH secretion.

## Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis

MIGUEL CATALÀ BAUSET, ALBERTO GILSANZ PERAL, FREDERIC TORTOSA HENZI, ANA ZUGASTI MURILLO, BASILIO MORENO ESTEBAN, IRENE HALPERIN RAVINOVICH, TOMÁS LUCAS MORANTE, GABRIEL OBIOLS ALFONSO, CONCEPCIÓN PÁRAMO FERNÁNDEZ, ANTONIO PICÓ ALFONSO, CARLOS DEL POZO PICÓ, ELENA TORRES VELA, CÉSAR VARELA DA COSTA, SUSAN WEBB YOUNDALE Y CARLOS VILLABONA ARTERO (COORDINADOR)

*Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*

La homeostasis del agua corporal se halla regulada por la ingesta de agua que depende principalmente de la sed y de la excreción urinaria modulada, fundamentalmente, por la vasopresina (AVP). En ausencia de AVP el túbulo colector es impermeable a la difusión de agua, dando lugar a una diuresis acuosa o diluida con osmolalidades urinarias menores a 100 mOsm/kg. Por el contrario, en presencia de AVP, la permeabilidad se incrementa considerablemente, el agua es reabsorbida libre de solutos y la orina alcanza osmolalidades superiores a 1.000 mOsm/kg.

La diabetes insípida es el síndrome resultante de la alteración corporal del agua debido a una deficiencia en la secreción de AVP (diabetes insípida central o neurogénica) o por falta de acción de la AVP en el túbulo colector del riñón (diabetes insípida nefrogénica). El síndrome se caracteriza por poliuria con eliminación de grandes volúmenes de orina (> 3,5 l/día), polidipsia y síntomas de tipo general.

Respecto a la etiología, en la diabetes insípida central existen formas familiares, y con mucha mayor frecuencia formas adquiridas: tras cirugía hipotálamo-hipofisaria o traumatismos craneoencefálicos, tumores, granulomas, idiopáticas y otras. La diabetes insípida nefrogénica puede estar producida, a su vez, por causa genéticas o familiares o adquiridas secundarias a fármacos, alteraciones metabólicas y otras.

Las pruebas diagnósticas en los estados poliúricos incluyen un estudio basal con determinaciones simultáneas de la osmolalidad plasmática y urinaria, y si éstas no son concluyentes, la prueba de privación del agua o prueba de la sed, que permite discernir entre el cuadro de potomania, y la diabetes insípida, bien central o bien nefrogénica.

El diagnóstico de una diabetes insípida neurogénica obliga a la realización de una resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria y al estudio hormonal de la hipófisis anterior. El análogo de la vasopresina, la desmopresina, es el tratamiento de elección de la diabetes insípida central.

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) es el cuadro derivado de la secreción no fisiológica de AVP y se caracteriza por la presencia de hiponatremia debida a la disminución en la excreción de agua libre. El síndrome puede estar producido por tumores, procesos neurológicos, pulmonares y fármacos. El diagnóstico se realiza con la demostración de hiponatremia, con hipoosmolalidad plasmática, osmolalidad urinaria elevada y ausencia de estados de depleción de volumen, hipervolémicos o insuficiencia renal, así como función tiroidea y adrenal normal.

El tratamiento se basa en la restricción hídrica en casos de hiponatremia leve y moderada, precisando aporte de suero salino hipertónico en caso de hiponatremia grave.

**Palabras clave:** Metabolismo del agua. Diabetes insípida. Secreción inadecuada de ADH.

Correspondencia: Dr. C. Villabona Artero.  
Servei d' Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n. 08907 L' Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: 13861cva@comb.es

Manuscrito recibido el 24-10-2006 y aceptado para su publicación el 13-11-2006.

## RECUERDO FISIOPATOLÓGICO DEL METABOLISMO DEL AGUA Y SU REGULACIÓN

La acción más importante de la vasopresina (AVP) u hormona antidiurética (ADH) es el mantenimiento de una cantidad adecuada de agua corporal mediante la modulación de la cantidad de orina producida. Este efecto antidiurético se produce a través de la activación de mecanismos de reabsorción de agua en la parte distal de la nefrona. En ausencia de ADH la porción final del túbulo contorneado distal y del túbulo colector son altamente impermeables a la difusión de agua y solutos. Por consiguiente, el filtrado hipotónico formado en la porción proximal de la nefrona progresa sin modificarse hasta la porción final de ésta, dando lugar a una diuresis acuosa o diluida, con osmolalidades urinarias entorno a los 50-80 mOsmol/kg. Por el contrario, en presencia de AVP, la permeabilidad de la nefrona distal se incrementa extraordinariamente, permitiendo el paso de agua hacia el córtex y la médula debido al gradiente osmótico existente entre ambos compartimientos. Dado que el agua es reabsorbida libre de solutos, la orina así producida puede alcanzar osmolalidades entre 1.200 y 1.400 mOsmol/kg.

La AVP actúa a través de 2 tipos diferentes de receptores: los  $V_1$  y  $V_2$ . La activación de receptores  $V_1$  produce vasoconstricción y aumenta la liberación de prostaglandinas, especialmente de PGE-2 y prostaciclina que, a su vez, pueden actuar como reguladores locales de la AVP, al inactivar la adenilciclase<sup>1</sup>. Las células epiteliales principales del túbulo colector expresan receptores de AVP del tipo  $V_2$  que intervienen directamente en la respuesta antidiurética. La fijación de AVP al receptor  $V_2$  activa la enzima adenilato ciclase y, por tanto, aumenta las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El AMPc induce la fusión de las vesículas intracitoplasmáticas que contienen acuaporina-2 en el polo luminal de la célula epitelial. Gracias a este proceso se produce un incremento importante del número de poros conductores de agua en esta zona, y aumenta extraordinariamente la permeabilidad al agua<sup>2</sup>.

Las organelas intracelulares que reabsorben el agua a través de las células del conducto colector son las denominadas acuaporinas, una familia de canales del agua ampliamente expresados y que median el transporte rápido del agua a través de algunas membranas celulares<sup>3</sup>. La acuaporina-2 está regulada por la AVP y modula el transporte de agua a través de la zona luminal de la membrana plasmática de las células epiteliales de los conductos colectores. La acuaporina-2 puede determinarse en orina y su excreción urinaria refleja la regulación fisiológica que ejerce la AVP en el riñón<sup>4</sup>.

Un tercer receptor, el  $V_3$ , parece mediar el efecto de la AVP circunscrito a la hipófisis, facilitando la liberación de corticotropina (ACTH).

En el riñón, la AVP también actúa favoreciendo la reabsorción de sodio y la secreción de potasio e hidrogeniones, abriendo canales de sodio y potasio en la membrana luminal, al parecer mediado por receptores  $V_1$ . Se desconoce la relevancia fisiológica de este último efecto de la AVP ya que su papel en el mantenimiento del equilibrio electrolítico o ácido-base corporal no parece importante en humanos.

### Control de la secreción de ADH

El control de la secreción de ADH es multifactorial y, por consiguiente, complejo. Intervienen numerosos estímulos de entre los que cabe destacar los siguientes:

- La osmolalidad plasmática, que está regulada dentro de un margen relativamente estrecho. Los osmorreceptores, que se localizan prioritariamente en el hipotálamo, son extremadamente sensibles, y responden a cambios de la osmolalidad plasmática inferiores a un 1%. El umbral osmótico para la liberación de AVP se sitúa entre los 280-290 mOsmol/kg. Osmolalidades inferiores conllevan valores plasmáticos de AVP circulante muy bajos o ausentes, lo que comporta orinas diluidas con osmolalidades urinarias inferiores a 100 mOsmol/kg. Osmolalidades plasmáticas superiores a las descritas estimulan de forma lineal la secreción de ADH<sup>5</sup>. Este sistema es tan eficiente que la osmolalidad plasmática no varía más de un 1%, pese a las amplias fluctuaciones en la ingesta de agua. Tal y como es de esperar, la sed se estimula por la mayoría de los estímulos que provocan secreción de AVP; el más potente es la hiperosmolalidad, que refleja concentraciones elevadas de sodio plasmático. El valor absoluto a partir del cual se percibe la sensación de sed se cifra alrededor de 295 mOsmol/kg. Este valor se considera el umbral osmótico dipsogénico y se halla por encima del umbral de liberación de la AVP<sup>5</sup>.

- El volumen plasmático: disminuciones importantes de volumen o hemorragias graves provocan liberación de AVP. Los barorreceptores o receptores de volumen se localizan en el corazón derecho y aurícula izquierda (receptores de baja presión) y en el cayado aórtico y seno carotídeo (receptores de alta presión). Estos receptores mandan impulsos inhibitorios a los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo a través de los pares craneales IX y X. La depleción de volumen plasmático interrumpe el impulso inhibitorio, y da lugar a secreción de AVP. La sensibilidad de este sistema es menor que la de los osmorreceptores. Así pues, cambios de presión arterial, actuando a través de los barorreceptores carotídeos y aórticos, modulan también la secreción de AVP. La hipotensión estimula la secreción de AVP y en casos graves inducidos por hemorragias graves se liberan concentraciones muy elevadas de AVP que inducen una respuesta vasoconstrictora por activación de receptores  $V_1$ .

Diversos estímulos fisiológicos como el dolor y las náuseas, las emociones, el estrés, actuando por vía neural y que involucra a diferentes neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas, estimulan la secreción de AVP. Cabe recordar que esta hormona, en condiciones normales, se libera de forma pulsátil y siguiendo un ritmo circadiano que es máximo durante la noche, lo que explica la menor diuresis durante este periodo y que suele coincidir con el sueño. La AVP es un nonapéptido con una vida media plasmática de 15 min.

No se puede olvidar que diversos péptidos con acción vasoactiva, como el péptido natriurético atrial con efecto vasodilatador y natriurético, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la propia endotelina con acción más paracrina que endocrina, se hallan involucrados de alguna forma en la modulación de la secreción y acción de la AVP. Además, siempre hay que tener en cuenta la importante influencia estimuladora o inhibidora que ejerce un gran número de fármacos y sustancias sobre la secreción de AVP.

## DIABETES INSÍPIDA

### Concepto

La diabetes insípida es el síndrome resultante de la alteración de la conservación corporal de agua, como

consecuencia de una deficiencia en la secreción de la AVP o de su acción en el túbulo colector. Se caracteriza por la eliminación de grandes volúmenes de orina (> 3,5 l/día, 40-50 ml/kg/día) diluida (osmolalidad urinaria < 300 mOsmol/kg). Por consiguiente, la poliuria y la polidipsia son sus manifestaciones más importantes.

La diabetes insípida puede ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica. El clínico debe conocer las causas que la pueden ocasionar, ya que su identificación puede influir en las decisiones terapéuticas y a menudo las actuaciones dirigidas a corregir la enfermedad causal puedan mejorar o normalizar las alteraciones del metabolismo del agua<sup>6</sup>.

Se reconoce varias formas de diabetes insípida: central neurohipofisaria o hipotalámica, nefrogénica y asociada a la gestación. La polidipsia primaria se debe incluir en este grupo dado que plantea su diagnóstico diferencial. Cada una de ellas tiene una causa y un tratamiento diferentes<sup>6-9</sup>.

### Etiología

En la tabla 1 se expone la etiología de las diferentes formas de diabetes insípida.

#### *Diabetes insípida central*

Se debe a un déficit parcial o total en la secreción de AVP, en respuesta a estímulos osmóticos y no osmóti-

**TABLA 1. Etiología de la diabetes insípida**

<p><i>Diabetes insípida central</i></p> <p>Genética o familiar: transmisión autosómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dominante (mutaciones del gen codificador de la AVP-neurofisiina II)</li> <li>– Recesiva</li> <li>– Mutaciones inactivadoras del gen <i>AVP</i></li> <li>– Ligada al cromosoma X q28 (gen no identificado)</li> <li>– Deleción del cromosoma 7q</li> <li>– Síndrome de Wolfrum (mutaciones del gen <i>WFS</i>, región del cromosoma 4p16)</li> </ul> <p>Congénita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Displasia septoóptica</li> <li>– Hipogenesia hipofisaria</li> <li>– Defectos en la línea media craneal</li> <li>– Holoprosencefalia</li> </ul> <p>Adquirida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Traumatismos craneoencefálicos</li> <li>– Neurocirugía</li> <li>– Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> <li>– Craneofaringioma, adenoma hipofisario, pinealoma, disgerminoma, meningioma</li> <li>– Metástasis (carcinoma de pulmón en el varón y de mama en la mujer)</li> </ul> </li> <li>– Hematológicas: linfoma, leucemia</li> <li>– Granulomas: histiocitosis, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis</li> <li>– Infecciones: meningitis crónica, tuberculosis, sífilis, encefalitis viral, toxoplasmosis</li> <li>– Enfermedades vasculares: síndrome de Sheehan, aneurisma en carótida interna, derivación aortocoronaria, encefalopatía hipóxica</li> <li>– Autoinmunitaria: infundibulohipofisitis linfocítica</li> <li>– De origen inflamatorio: lupus eritematoso, esclerodermia</li> <li>– Toxinas: tetradotoxina, veneno de serpiente</li> <li>– Fármacos: etanol, fenitoína, corticoides, agonistas alfa</li> <li>– Idiopática</li> </ul>	<p><i>Diabetes insípida nefrogénica</i></p> <p>Genética o familiar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ligada al cromosoma X por mutaciones en el gen del receptor <math>V_2</math></li> <li>– Forma autosómica recesiva por mutaciones en el gen de la acuaporina 2</li> </ul> <p>Adquirida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fármacos: litio, cisplatino, anfotericina, demeclociclina, rifampicina y otros</li> <li>– Alteraciones metabólicas: hipercalcemia e hipopotasemia</li> <li>– Enfermedades renales: amiloidosis, pielonefritis, poliquistosis renal, uropatía obstructiva, necrosis tubular aguda, anemia de células falciformes</li> <li>– Granulomas: sarcoidosis</li> <li>– Displasia septoóptica</li> <li>– Neoplasias: sarcoma</li> <li>– Infiltración: amiloidosis</li> <li>– Idiopática</li> <li>– Ingesta excesiva de líquidos o pérdida forzada de sodio y agua (diuréticos)</li> </ul> <p><i>Polidipsia primaria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Polidipsia psicógena o potomanía</li> <li>– Diabetes insípida dipsogénica</li> <li>– Iatrógena</li> </ul> <p><i>Diabetes insípida gestacional</i></p>
---	--

cos. Generalmente, se debe a la destrucción o pérdida de las neuronas magnocelulares de la neurohipófisis. Los valores plasmáticos de AVP son bajos o ausentes.

### *Diabetes insípida nefrogénica*

Se origina por la insensibilidad o resistencia renal (túbulos colectores y médula) a la acción antidiurética de la AVP. Los valores de esta hormona están normales o elevados.

– La poliuria por ingesta excesiva de líquidos o pérdida forzada de sodio y agua por la administración de un diurético, pueden originar una deficiencia secundaria de respuesta a la AVP al anular el gradiente de concentración medular y suprimir la función de la acuaporina. Se soluciona a las 24-48 h después de corregir la poliuria<sup>7,10</sup>.

### *Polidipsia primaria*

Se caracteriza por la inhibición de la secreción de AVP por ingesta excesiva de líquidos.

- Polidipsia psicógena o potomanía.
- Polidipsia dipsogénica.

### *Diabetes insípida gestacional*

Ocurre como consecuencia del aumento del metabolismo de la AVP por acción de la aminopeptidasa N-terminal producida por la placenta. Los valores plasmáticos de AVP están más elevados que en gestantes normales.

## **Clínica**

El síndrome de diabetes insípida<sup>6-9</sup>, se caracteriza por:

– Poliuria hipotónica: emisión de grandes volúmenes de orina muy diluida y sin sabor (insípida). Si la recolección de orina se realiza sin restringir la toma de líquidos, el volumen urinario supera generalmente los 40-50 ml/kg/día, con frecuencia la osmolalidad urinaria es inferior a 300 mOsm/kg, y la densidad urinaria es inferior a 1.010. La diuresis total puede oscilar entre 2,5-20 l/día.

La poliuria puede ocasionar polaquiuria, nicturia y enuresis, que pueden alterar el sueño y causar fatiga o somnolencia diurna de carácter leve.

En ocasiones, la intensa poliuria puede provocar dilataciones de la vejiga y de los uréteres, para poder expulsar gran cantidad de orina en una micción.

– Polidipsia (sed intensa compensadora, generada por la poliuria): los pacientes beben grandes cantidades de líquidos, similares a las que orinan. La sed suele ser más intensa durante el día, pero persiste durante la noche. Las grandes cantidades de líquidos ingeridas pueden causar dilataciones gástricas.

– Síntomas de tipo general: astenia, adelgazamiento, estreñimiento, alteraciones de la personalidad, etc.

No son frecuentes los signos clínicos de deshidratación, a menos que la ingestión de líquidos esté altera-

da. Si fracasa el mecanismo de la sed o en otras situaciones como pérdida de conciencia, anestesia, falta de líquidos, etc., y no se ingiere el volumen de líquido necesario, aparece la deshidratación con hipernatremia grave, que si no se corrige puede causar la muerte.

En cualquier caso, se debe investigar la presencia de síntomas del proceso causal o manifestaciones de la lesión hipotalámica o hipofisaria.

## **SÍNDROMES CLÍNICOS DE DIABETES INSÍPIDA**

### **Central**

La sintomatología dependerá de la intensidad de la lesión. Experimentalmente se ha demostrado que la diabetes insípida central se manifiesta de forma clínicamente evidente, cuando se destruyen alrededor del 90% de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico (SO) y paraventricular (PV)<sup>11</sup>.

La lesión aislada de la hipófisis posterior no siempre produce una diabetes insípida central. Las lesiones causadas por neurocirugía suelen producir una diabetes insípida central transitoria, por la posterior recuperación de las neuronas de los núcleos SO y PV, que pueden reorganizar sus terminales para liberar AVP en zonas más altas de la eminencia media del hipotálamo. La diabetes insípida central permanente se produce cuando la lesión afecta al tallo hipofisario lo bastante craneal como para provocar una degeneración neuronal bilateral de los núcleos SO y PV<sup>6</sup>.

El inicio de la sintomatología suele ser brusco y espectacular, y no es raro que los adultos recuerden el día exacto e incluso la hora en que apareció la polidipsia y la poliuria. Suelen tener preferencia por el agua, sobre todo fría. En situaciones muy especiales, se ha descrito que beben su propia orina.

### *Familiar*

– Forma autosómica dominante: es infrecuente y las manifestaciones clínicas aparecen en la infancia o más tardíamente, como consecuencia de la degeneración selectiva de las neuronas magnocelulares productoras de AVP.

– Síndrome de Wolfram (DIDMOAD): es una enfermedad rara, progresiva y neurodegenerativa, producida por anomalías en el ADN mitocondrial. Se transmite con carácter recesivo. Se caracteriza por diabetes insípida central, diabetes mellitus, atrofia óptica (*optic atrophy*), sordera neurosensorial (*deafness*) y alteraciones neurológicas y psiquiátricas.

### *Adquirida*

– Cirugía hipotálamo-hipofisaria y traumatismos craneoencefálicos (TCE): la diabetes insípida central tras cirugía o postraumática de la zona hipotálamo-hipofisaria puede ser<sup>12</sup>:

1. Transitoria: es la más frecuente, con el 50-60% de los casos; aparece en las primeras 24 h y cede espontáneamente en unos días, especialmente en la cirugía transesfenoidal de tumores intraselares.

2. Permanente: se manifiesta de forma brusca y es consecuencia del daño sobre el tallo hipofisario, hipotálamo o por cirugía de macroadenomas hipofisarios con extensión supraselar.

3. Trifásica: producida por la sección completa del tallo hipofisario, evoluciona en 3 fases:

*Fase diurética:* aparece a las 24 h y dura hasta 5-6 días, se atribuye al daño axonal y la consiguiente incapacidad para liberar AVP.

*Fase antidiurética:* dura aproximadamente de 6 a 12 días, y se debe a la liberación no controlada de AVP en el proceso degenerativo axonal. La administración de líquidos en exceso puede provocar una hiponatremia.

*Fase de retorno a la diabetes insípida,* que puede ser permanente, parcial o poco sintomática.

Los TCE causan el 2,2% de los casos de diabetes insípida central en niños y el 17% en adultos<sup>13</sup>. En estos pacientes, se debe considerar que el 90% está en coma, no percibe la sed y con frecuencia se les administra gran cantidad de líquidos. En ellos, se debe identificar la fase antidiurética, evitar que la hiponatremia pueda provocar edema cerebral y considerar que existe la posibilidad de hipopituitarismo asociado<sup>12</sup>.

– Tumores: los tumores cerebrales son la causa más importante de diabetes insípida central<sup>13</sup>: el 49,5% en niños (33,5% antes y 16% después de la cirugía) y del 30% en adultos (un 13% antes y un 17% después de la cirugía).

Los tumores localizados en el hipotálamo o los supraselares pueden presentar síntomas de diabetes insípida e hipopituitarismo, asociados o precediendo a la clínica típica de cada caso.

Las metástasis hipotálamo-hipofisarias son causantes del 8% de diabetes insípida en el adulto y suelen crecer rápidamente<sup>13</sup>.

– Granulomas: la histiocitosis de células de Langerhans es el origen del 16% de la diabetes insípida en niños<sup>13</sup>, que es permanente en la mayoría de los casos. El 25% de los pacientes con neurosarcoidosis presenta diabetes insípida<sup>14</sup>. En esta entidad se han descrito, asimismo, casos de diabetes insípida nefrogénica y de alteración del mecanismo de la sed.

– Enfermedades infecciosas: son causa infrecuente de diabetes insípida en el adulto, pero son causa del 2,2% de los casos en niños<sup>13</sup>.

– Infundibulohipofisitis linfocítica: se origina por infiltración linfocítica de la neurohipófisis, originando un engrosamiento del tallo hipofisario. Puede coexistir con adenohipofisitis y con otras enfermedades autoinmunitarias.

– Idiopática: cuando no se asocia con una etiología definida. Representa aproximadamente el 30% de los

casos de diabetes insípida central en niños y el 25% en adultos<sup>13</sup>. En un tercio de estos pacientes se puede detectar anticuerpos circulantes hacia la AVP<sup>15</sup>, lo que sugiere enfermedad autoinmunitaria; en alguno de ellos se ha demostrado mediante biopsia la infiltración linfocitaria del infundíbulo de la neurohipófisis<sup>16</sup>. Clínicamente, es similar a la forma familiar, pero de aparición más tardía.

## Nefrogénica

Se caracteriza por poliuria hipotónica y polidipsia similar a las de la diabetes insípida central, pero el inicio de la clínica es más gradual. La incapacidad para concentrar la orina se debe a la resistencia del riñón a la acción de la AVP circulante. La filtración y la excreción renal de solutos son normales.

## Genética o familiar

Se manifiesta en la primera semana de vida, los pacientes suelen presentar vómitos, estreñimiento, alteraciones del desarrollo, hipertermia e hipernatremia<sup>8</sup>. Si el diagnóstico se realiza tardíamente, los episodios continuos de deshidratación pueden originar retraso físico y mental, así como insuficiencia renal<sup>13</sup>.

– Mutaciones en el gen del receptor  $V_2$ , causantes de más del 90% de diabetes insípida nefrogénica congénita ligada al cromosoma X en varones. La mayoría de las mujeres portadoras son asintomáticas<sup>8</sup>.

– Mutaciones en el gen de la acuaporina 2; pueden ser heterocigotos respecto a dos mutaciones recesivas distintas u homocigotos de la misma anomalía.

## Adquirida

– Fármacos: la causa más frecuente es la administración de litio. El 10-20% de los pacientes tratados con litio pueden presentar una diabetes insípida nefrogénica<sup>17</sup>. El litio origina una marcada reducción de la acuaporina por interferencia en la producción de AMPc<sup>18</sup> y además puede provocar hipercalcemia.

– Alteraciones metabólicas: la hipercalcemia de cualquier origen, por un mecanismo no conocido, probablemente multifactorial, puede provocar una diabetes insípida nefrogénica. La sintomatología es evidente cuando la calcemia es superior a 11 mg/dl. Suele ser reversible y mejora con el tratamiento de la hipercalcemia y la hidratación adecuada<sup>6</sup>. Si no se trata correctamente, se origina un círculo vicioso deshidratación-exacerbación de la hipercalcemia, que puede ser grave.

La hipopotasemia grave y persistente ( $K < 3$  mEq/l) puede dar lugar a una diabetes insípida nefrogénica cuando el déficit corporal es mayor de 200 mEq. El mecanismo probablemente sea multifactorial. Es menos grave que la hipercalcémica y revierte al corregir la deficiencia de potasio<sup>6</sup>.

## Polidipsia primaria

El trastorno primario es la polidipsia y la ingesta de grandes cantidades de líquidos que inhiben la secreción de AVP, apareciendo una diuresis acuosa con dilución del volumen extracelular.

### *Polidipsia psicógena o potomanía*

Ingesta compulsiva de grandes cantidades de líquidos, que no se acompaña de sed<sup>7</sup>, característica de la psicosis (esquizofrenia, fase maníaca en los trastornos bipolares). Suele aparecer de forma progresiva en el curso de semanas o meses, e incluso puede cursar de forma intermitente. Los pacientes no suelen tomar agua durante la noche, por lo que la densidad y osmolalidad urinarias están más elevadas por la mañana que durante el día.

### *Polidipsia dipsogénica*

Se produce un incremento inapropiado de la sed, por reducción del dintel del mecanismo osmorregulador. En la mayoría de los casos es idiopática, aunque se relaciona con enfermedades multifocales del encéfalo, como neurosarcoidosis, meningitis tuberculosa o esclerosis múltiple<sup>7</sup>.

### *Iatrógena*

Ingesta excesiva de líquidos con “supuestos” fines preventivos o curativos de otras alteraciones<sup>7</sup>.

## Gestacional

Se manifiesta durante la gestación y cede varias semanas después del parto<sup>7</sup>. El parto y la lactancia son normales<sup>8</sup>. En algunos casos coexiste con preeclampsia, degeneración grasa hepática y coagulopatías<sup>8</sup>.

Muchas de estas pacientes suelen tener un déficit subclínico de AVP en situación no gestante, lo que indica una lesión de la neurohipófisis, por lo tanto se debe realizar una evaluación para establecer el diagnóstico etiológico. Si no se diagnostica y se trata adecuadamente, puede producirse una deshidratación crónica, con el consiguiente riesgo para la gestante<sup>7</sup>.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la diabetes insípida central se plantea ante un paciente con poliuria y polidipsia, y supone

excluir previamente otras causas de poliuria osmótica (hiperglucemia, hipercalcemia, nefropatía pierde sal). La respuesta a la administración de AVP o un análogo constatando la disminución de la poliuria no constituye un diagnóstico de diabetes insípida central, pues pacientes con polidipsia primaria y postoperados con balance de líquidos positivo responden a la AVP, y disminuyen el volumen urinario pero con el riesgo de una intoxicación acuosa<sup>9,19-22</sup>. La historia clínica y las concentraciones de sodio (Na) plasmático son fundamentales para investigar la etiología de la poliuria. El comienzo súbito sugiere diabetes insípida central, sobre todo después de cirugía o traumatismo del área hipotálamo-hipofisaria. Cuando el inicio es más gradual se sospechará una diabetes insípida nefrogénica o una polidipsia primaria. En los casos familiares el cuadro puede comenzar tras el nacimiento<sup>9,21</sup>.

En la diabetes insípida central existe una deficiente secreción de AVP, con poliuria hipotónica, densidad y osmolalidad urinarias bajas y osmolalidad plasmática normal o ligeramente alta (tabla 2). Los valores plasmáticos de Na son ligeramente elevados, aunque pueda existir hipernatremia franca si el mecanismo de la sed está alterado o el paciente no tiene acceso al agua. El comienzo de una poliuria nocturna, en ausencia de afección prostática en varones mayores de 50 años o de infecciones urinarias en niños, es un dato que sugiere este cuadro. Normalmente la falta de ingesta líquida nocturna hace que la orina tenga una mayor concentración por la mañana; la primera manifestación de pérdida de capacidad de concentración urinaria es la nicturia<sup>9,19-22</sup>.

En la diabetes insípida nefrogénica hay una secreción normal de AVP, pero existe un grado variable de resistencia renal a su efecto (tabla 2). La AVP plasmática es inadecuadamente alta respecto a la osmolalidad urinaria<sup>22</sup>.

En la polidipsia primaria, psicógena o dipsógena, el trastorno inicial es la ingesta excesiva de agua y, consecuentemente, aparece poliuria (tabla 2). La concentración plasmática de Na es generalmente baja (< 135 mEq/l) por sobrecarga hídrica. La secreción de AVP está suprimida por la osmolalidad plasmática baja y su acción renal puede también estar alterada si la ingesta excesiva de líquidos es prolongada, puesto que la concentración de solutos en la médula intersticial renal está reducida. Igualmente la capacidad de concentra-

**TABLA 2. Diagnóstico diferencial de la diabetes insípida**

	Normal	Diabetes insípida central	Diabetes insípida nefrogénica	Polidipsia primaria
Osmolalidad plasmática (mOsm/kg)	Normal	Aumentada	Aumentada	Disminuida
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	Normal	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg) tras restricción hídrica	> 750	< 300	< 300	300-750
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg) tras AVP	> 750	> 750	< 300	< 750
AVP plasmática (pmol/l)	Normal	Disminuida o nula	Normal o aumentada	Disminuida

AVP: vasopresina.

ción urinaria está alterada. Los antecedentes psicológicos o psiquiátricos recogidos en la historia clínica ayudan al diagnóstico en este tipo de pacientes<sup>19,21</sup>.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LOS ESTADOS POLIÚRICOS

Son necesarias para confirmar el diagnóstico y la etiología.

### Estudio basal

Está indicado en pacientes que basalmente se presentan con síndrome polidipsia-poliuria, Na y osmolalidad plasmáticas superiores a lo normal, y osmolalidad urinaria inferior a la plasmática. En estas condiciones, que reflejan una insuficiente compensación de la poliuria mediante ingesta de agua, es suficiente con una determinación basal de AVP, que puede seguirse de una prueba terapéutica con una dosis única de desmopresina (véase más adelante).

### Prueba de privación del agua, de deshidratación o de la sed (prueba de Miller) (fig. 1)

Se inicia a las 8.00 h de la mañana. Medidas horarias de presión arterial y peso, diuresis, osmolalidad y densidad urinarias, osmolalidad y Na plasmáticos<sup>22</sup>.

En el sujeto normal la privación de agua provoca deshidratación y liberación de AVP, con incremento de la osmolalidad urinaria. La osmolalidad urinaria no se modifica en la diabetes insípida central ni en la diabetes insípida nefrogénica.

La prueba finaliza cuando:

- La osmolalidad urinaria alcanza valores normales (> 600 mOsm/kg), lo cual indica que la liberación de AVP y su efecto están íntegros.

- Densidad urinaria > 1.020.
- Osmolalidad plasmática > 295 mOsm/kg.
- Na plasmático > 150 mEq/l.
- El paciente pierde el 5% del peso corporal o muestra signos de deshidratación.

Por ello la duración de la prueba es variable, entre 4 y 16 h, dependiendo del grado de déficit de AVP.

Si se logra concentrar la orina (densidad > 1.010; osmolalidad urinaria > 300 mOsm/kg) antes de que haya perdido el 5% del peso corporal, existiría un defecto parcial de la secreción o acción de AVP o una polidipsia primaria. Para distinguir la diabetes insípida central de la diabetes insípida nefrogénica se administra desmopresina (DDAVP) 10 µg en insuflación nasal, o 1 µg de DDAVP, por vía subcutánea. Posteriormente, se determina diuresis y osmolalidad urinaria entre los 30 y 60 min de la inyección o insuflación. Si ésta se incrementa ≥ 9%, se trata de una diabetes insípida central. Si la respuesta es escasa o ausente (< 9%), es una diabetes insípida nefrogénica. En la polidipsia primaria no hay respuesta a la AVP exógena puesto que la liberación endógena está intacta<sup>19,22</sup>.

La dificultad surge para diferenciar la polidipsia primaria de la diabetes insípida central/diabetes insípida nefrogénica leves. En la polidipsia primaria puede haber un defecto de concentración pequeño secundario a la pérdida de solutos. La medida de AVP plasmática en respuesta a la estimulación osmótica ayuda a diferenciar estos trastornos<sup>19,22</sup>.

### Prueba de infusión de suero salino hipertónico

La infusión de suero salino hipertónico durante 2 horas, a razón de 0,05 ml/kg/min, midiendo cada 30 min osmolalidad y AVP plasmáticas durante 3 h, incrementa rápidamente la natremia a valores superio-

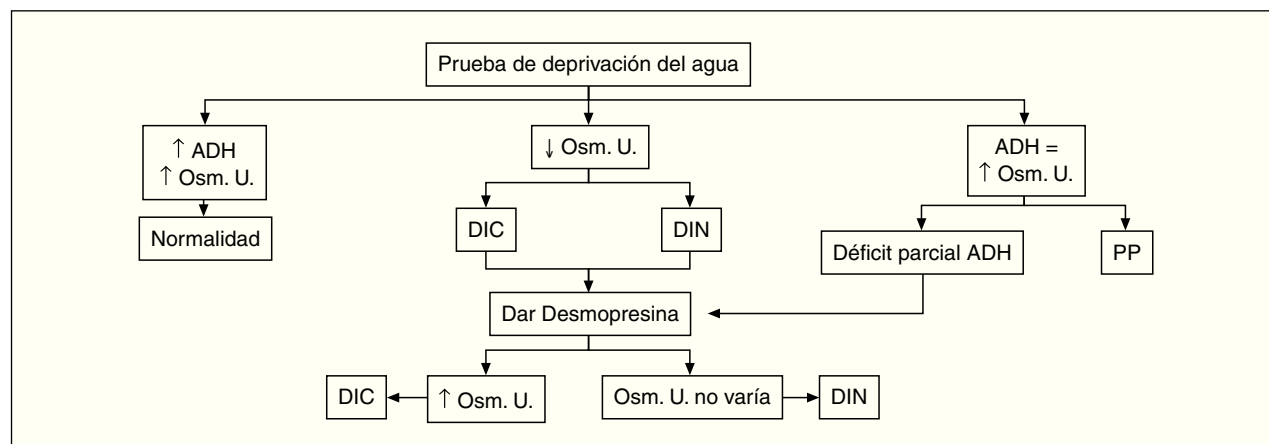


Fig 1. Prueba de privación del agua.

ADH: hormona antidiurética; DIC: diabetes insípida central; DIN: diabetes insípida nefrogénica; Na: sodio plasmático; Osm. P.: osmolalidad plasmática; Osm. U.: osmolalidad urinaria; PP: polidipsia primaria.



res a 145-150 mEq/l. En la diabetes insípida nefrogénica parcial y en la polidipsia primaria los valores de AVP se duplican, mientras que en la diabetes insípida central no se modifican. Esta prueba no debe realizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca o con hipertensión arterial<sup>9,19,21,22</sup>.

En ocasiones, el diagnóstico puede realizarse mediante un ensayo terapéutico con AVP. La administración de una dosis estándar de desmopresina produce la desaparición del síndrome poliuria-polidipsia en la diabetes insípida central, y no en la nefrogénica. En la polidipsia primaria, aunque desciende la poliuria, persiste la polidipsia y puede aparecer hiponatremia. Debido a esta última complicación esta prueba se desaconseja.

En la figura 2 se muestra el algoritmo diagnóstico de la diabetes insípida.

### Exploración morfológica de la región hipotálamo-hipofisaria

La realización de una resonancia magnética (RM) hipotálamo-hipofisaria puede ayudar en el diagnóstico etiológico. En la mayoría de los adultos y niños sanos, la neurohipófisis emite una señal hiperintensa en las imágenes sagitales en T1. Esta "mancha brillante" está ausente o es muy pequeña en pacientes con diabetes insípida central y está presente en el 80-90% de los sujetos con polidipsia primaria<sup>23,24</sup>.

La detección de un tumor en esa localización, el engrosamiento del tallo hipofisario evocador de un proceso inflamatorio o tumoral infiltrativo, o la sección del tallo tras un TCE, ayuda en el diagnóstico de diabetes insípida central<sup>23,24</sup>.

### Tratamiento

En la diabetes insípida central la desmopresina (DDAVP, Minurin®) es el tratamiento de elección. Es un análogo sintético de la vasopresina que actúa selectivamente sobre los receptores V-2, aumentando la concentración urinaria y descendiendo el volumen urinario, de forma dependiente de la dosis. Tiene un potente efecto antidiurético sin activar la vasopresina<sup>9,20</sup>.

Se presenta en comprimidos, inhalación nasal e inyecciones por vía subcutánea e intravenosa. Las dosis son variables pues dependen del paciente y de la vía de administración (tabla 3):

- Nasal (nebulizador o insuflación nasal): 10-20 µg, 2-3 veces al día.
- Solución intranasal: 0,05-0,40 µg, 2-3 veces/día.
- Oral: 100-400 µg, 2-3-veces al día.
- Inyección: 1-2 µg, 1-2 veces al día.

El comienzo de acción es rápido, con disminución de la sed y descenso de la poliuria, a los 15 min tras la inyección y a los 60 min tras la administración oral. La forma oral tiene un 10-20% de la potencia de la vía nasal pues sólo es absorbido el 5% en el intestino. Una tableta de 0,1 mg equivale a 2,5-5 µg en nebulizador nasal<sup>25</sup>.

No todos los pacientes tienen una respuesta adecuada a la vía oral. La absorción oral disminuye un 40-50% cuando se toma junto con las comidas. Por ello es preferible usarla 2-3 h después de la ingesta alimentaria.

El riesgo de la DDAVP es la hiponatremia, por retención hídrica, con dosis altas. Por lo tanto, debe darse la dosis mínima eficaz.

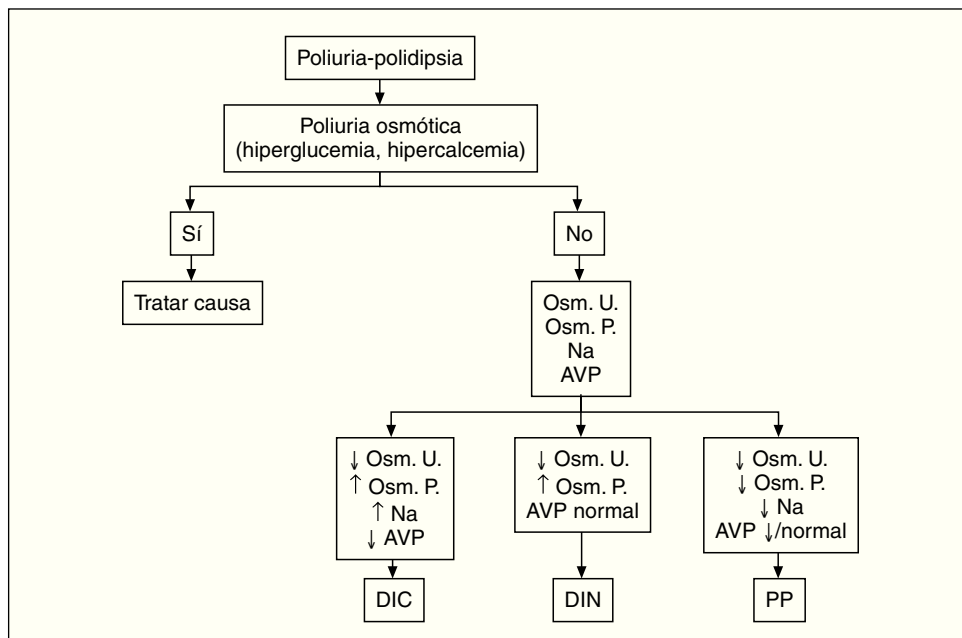


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de los síndromes de poliuria-polidipsia. DIC: diabetes insípida central; DIN: diabetes insípida nefrogénica; Na: sodio plasmático; Osm. P.: osmolalidad plasmática; Osm. U.: osmolalidad urinaria; PP: polidipsia primaria.



TABLA 3. Tratamiento de la diabetes insípida central

Desmopresina (DDAVP)		
Vía	Dosis	Frecuencia
Oral	100-400 µg	2-3 veces/día
Insuflación nasal	10-20 µg	2-3 veces/día
Inyección (por vía subcutánea)	1-2 µg	1-2 veces/día

En la actualidad no parecen adecuados otros tratamientos, como vasopresina (tanato, en inyección intramuscular), clorpropamida, sola o asociada a un diurético tiazídico, carbamacepina o clofibrato<sup>20</sup>.

En la poliuria psicógena no debe utilizarse DDAVP pues provocaría intoxicación hídrica (24-48 h). Hay que tratar el trastorno de base y asesorar convenientemente al paciente. En la polidipsia dipsogénica la poliuria nocturna puede controlarse con una pequeña dosis de DDAVP a la hora de acostarse para, así, evitar la intoxicación hídrica<sup>20</sup>.

En la diabetes insípida nefrogénica no son útiles la desmopresina ni la clorpropamida. Puede usarse un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) a dosis de 25-50 mg/día, o amilorida, así como una dieta pobre en sal. A veces son de utilidad los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina<sup>20,21</sup>.

## SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

### Concepto

Es un cuadro derivado de la secreción no fisiológica de AVP, es decir no secundaria a estímulos osmóticos o no osmóticos (hipotensión, hipovolemia, náuseas, etc.).

Se caracteriza por la presencia de hiponatremia debida a la alteración en la excreción de agua libre en ausencia de hipovolemia, hipotensión, cirrosis o disfunción tiroidea, suprarrenal, cardíaca o renal. Es la causa más frecuente de hiponatremia.

### Etiología

En la tabla 4 se detallan las diferentes etiologías del SIADH<sup>26,27</sup>.

### Diagnóstico

Los criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio incluyen hiponatremia (< 135 mEq/l), hipoosmolalidad plasmática (< 280 mOsm/kg), orina inapropiadamente concentrada (> 100 mOsm/kg) y natriuresis elevada (> 40 mmol/l) en ausencia de edemas, hipovolemia, hipotensión o disfunción renal, suprarrenal o tiroidea.

### Criterios de sospecha diagnóstica

– Hiponatremia: signo de sospecha diagnóstica fundamental.

TABLA 4. Causas del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Oncológicas: cáncer microcítico de pulmón, mesotelioma, timoma, gastroduodenal, páncreas, vejiga, uréter, uretra, próstata, útero, recto, linfoma, neuroblastoma, sarcoma de Swing, nasofaringe
Neurológicas: infecciones (encefalitis, absceso, meningitis), accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, tumores cerebrales, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, esclerosis múltiple, arteritis de la temporal, epilepsia, síndrome de Guillain-Barré, lesiones de la médula espinal, sección del tallo pituitario, adenomectomía transesfenoidal, hidrocefalia
Pulmonares: infecciones (tuberculosis, neumonía bacteriana y viral, absceso, empiema), aspergilosis, asma, atelectasia, fallo respiratorio agudo, neumotórax, ventilación mecánica con presión positiva, fibrosis quística
Farmacológicas: oxitocina, clorpropamida, clofibrato, carbamacepina, tiazidas, vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, morfina, trimetropin-sulfametoxazol, IMAO, nicotina, "éxtasis", omeprazol
Quirúrgicas: cirugía mayor abdominal o torácica, hipofisaria transesfenoidal
Infecciosas: virus de la inmunodeficiencia humana, varicela, listeriosis, mononucleosis infecciosa, criptococosis, lepra
Otras: enfermedades psiquiátricas (psicosis aguda, etc.) delirium tremens, autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren), porfiria aguda intermitente, pericarditis, estrés, dolor, náuseas, sida, atrofia senil, idiopático, ejercicio prolongado extenuante (maratón, etc.)

IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

- Hipoosmolalidad plasmática.
- Osmolalidad urinaria mayor que plasmática.
- Valores plasmáticos bajos de urea, ácido úrico, proteínas totales y hematocrito.
- Normovolemia y ausencia de edemas.

### Criterios de exclusión diagnóstica

- Disminución del volumen extracelular (diuréticos, vómitos, diarreas, etc.).
- Edemas (cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico).
- Insuficiencia renal.
- Seudohiponatremia (hiperglucemia, hipertrigliceridemia).
- Hipotiroidismo.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Polidipsia primaria.

### Confirmación diagnóstica

- Los valores plasmáticos de AVP no suelen ser de ayuda para diferenciar la SIADH de otras situaciones hiponatrémicas.
- Una osmolalidad urinaria mayor que la plasmática es prácticamente confirmativa. Si es mayor de 100 mOsm/kg significa diagnóstico casi seguro pero, si es < 100 mOsm/kg se aconseja la realización de una prueba de deshidratación, con determinación horaria de la osmolalidad en plasma y orina. Si la osmolalidad urinaria comienza a incrementarse antes de que la osmolalidad plasmática haya alcanzado los 270 mOsm/kg y la natremia los 130 mEq/l,

con gran seguridad se trata de un SIADH por reajuste del osmostato.

– Ante una hiponatremia limítrofe o cuando se sospeche un trastorno subyacente de excreción de agua, puede ser útil una sobrecarga hídrica. Se administra agua por vía oral (20 ml/kg de peso) durante 10-20 min (hasta 1.500 ml). Los individuos sanos excretan al menos un 65% del agua ingerida en las primeras 4 h o un 80% al final de la quinta hora, y la osmolalidad urinaria es inferior a 100 mOsm/kg. Los pacientes con SIADH, en general, eliminan menos del 40% del volumen administrado y la orina no es hipotónica.

## Tratamiento

La mayor preocupación acerca del tratamiento agudo de la hiponatremia severa es el riesgo de producir mielinosis central pontina que cursa con cuadriplejía o paraplejía, disfagia, disartria y alteración variable del nivel de consciencia. Presentan mayor riesgo los alcohólicos, pacientes con desnutrición grave y pacientes con hiponatremia crónica en los que la reposición del sodio se realiza de forma rápida<sup>28</sup>.

Tratamiento de hiponatremia aguda:

– Hiponatremia leve ( $\text{Na} > 125 \text{ mEq/l}$ ): restricción hídrica (800-1000 ml/día).

– Hiponatremia moderada ( $\text{Na} 115\text{-}125 \text{ mEq/l}$ ): restricción hídrica y administración de 500 ml/día de suero salino hipertónico. Corregir 1-2 mmol/l/h en sintomáticos y 0,3 mmol/L/h en asintomáticos con límite de 12 mmol/l en 24 h para evitar el edema cerebral. El objetivo del tratamiento es aumentar el sodio sérico hasta 125 mEq/l. Una fórmula útil para calcular el sodio necesario es:

$$(\text{125} - \text{Na sérico [mEq/l]}) \times 0,6 \text{ peso corporal (kg)} \\ = \text{Na requerido (mEq/l)}$$

Recordar que las ampollas de 10 ml de ClNa al 10% tienen 17 mEq de ClNa, el suero salino al 3% tiene 513 mmo/l y al 20% tiene 3400 mmol/l.

Puede ser beneficiosa la administración simultánea de furosemida por vía intravenosa a dosis de 1 mg/kg de peso en presencia de convulsiones o coma y en pacientes en los que la expansión de volumen producida por el uso de suero salino hipertónico pueda precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva.

– Hiponatremia grave ( $\text{Na} < 115 \text{ mEq/l}$ ): 500 ml de suero salino al 3%, a pasar en 4 h y seguir con 100 ml/h hasta  $\text{Na} > 120 \text{ mEq/l}$ . Eventualmente, se puede añadir furosemida 40-80 mg/día.

– Opciones farmacológicas:

1. Demeclociclina: interactúa con la AVP en el riñón y produce una diabetes insípida nefrogénica reversible. Debe administrarse a dosis de 600-1.200 mg/día, teniendo en cuenta que el efecto es dependiente de la

dosis, desapareciendo tras la retirada del fármaco. Se debe vigilar la función renal y su utilidad en hiponatremias crónicas es limitada porque tarda algunas semanas en ejercer su efecto. Existe dificultad de disponer del fármaco en nuestro país.

2. Diuréticos de asa: si la restricción hídrica no es suficiente. De elección es la furosemida en dosis de 40-80 mg/día y deben administrarse suplementos de magnesio y potasio.

3. Carbonato de litio: interactúa con la AVP en el riñón produciendo una diabetes insípida nefrogénica, aunque con más efectos colaterales que la demeclociclina. Sólo es efectivo en el 20% de los pacientes. No está aconsejado su uso por los efectos tóxicos adyuvantes.

4. Análogos de la vasopresina: poseen función antagonista inhibiendo competitivamente la acción de la vasopresina a nivel del receptor, provocando un aumento en la excreción renal del agua. Existen varios compuestos en fase experimental.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stokes JB. Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion. *Am J Physiol.* 1981; 240:471-80.
2. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrana. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:1013-7.
3. Borgnia M, Nielsen S, Engel A, Agre P. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:425-58.
4. Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, Promeneur A, Frokiaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:647-63.
5. Robertson GL. Thirst and vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res.* 1977;33:333-85.
6. Wong LL, Verbalis JG. Systemic disease associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 2002;31:121-40.
7. Robertson GL. Disorders of the neurohypophysis. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's. Principles of Internal Medicine.* 16<sup>th</sup> ed. New York: Mc. Graw-Hill; 2005. p. 2097-140.
8. Robinson AG, Verbalis JG. The Posterior pituitary. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook Endocrinology*, 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 281-329.
9. Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24:549-72.
10. Saito T, Ishikawa SE, Sasaki S, Nakamura T, Rokkaku D, Kawakami A, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 in the diagnosis of central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1823-7.
11. Heinbecker P, White HL. Hypothalamico-hipophysial system and its relation to water balance in the dog. *Am J Physiol.* 1944;133:582-93.
12. Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. En: Czernichow P, Robinson AG, editors. *Diabetes insipidus in man.* Front Hormone Res. Karger S, Basel. 1985;12:247-65.

13. Bichet DG. The posterior pituitary. In *The pituitary*. 2nd ed. En: Melmed S, editor. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2002. p. 279-314.
14. Oksanen V. Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurol Scand*. 1986;73:283-90.
15. Scherbaum WA, Bottazzo GF. Autoantibodies to vasopresin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for autoimmune variant. *Lancet*. 1983;1:897-901.
16. Imura H, Nakao K, Shimatsu P, Ogana Y, Sando T, Fujisawa I, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 1993;329:683-9.
17. Marples D, Frokiaer J, Knepper MA, Nielsen S. Disordered water channel expression and distribution in acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110:401-6.
18. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest*. 1995;95:1838-45.
19. Buonocore CM, Robinson AG. The diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22:411-23.
20. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17:471-503.
21. Baylis PH. Investigation of suspected hypothalamic diabetes insipidus. *Clin Endocrinol*. 1995;43:507-10.
22. Evrard A, Lefebvre J, Vantyghe M. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1999;60:457-64.
23. Moses AM, Clayton B, Hochhauser L. Use of T-1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. *AJNR*. 1992;13:1273-7.
24. Carlier R, Monnet O, Idir AB, Halimi P, Simon P, Bouchard P, et al. Insuffisance ante- et posthypophysaire avec anomalies de la tige pituitaire. *J Radiol*. 1991;72:437-43.
25. Rittig S, Jensen AR, Jensen KT, Pedersen EB. Effect of food intake on the pharmacokinetics and antidiuretic activity of oral desmopressin (DDAVP) in hydrated normal subjects. *Clin Endocrinol*. 1998;48:235-41.
26. Kim JK, Summer SN, Wood WM, Schrier RW. Osmotic and non osmotic regulation of arginine vasopressin (AVP) release mRNA, and promoter activity in small cell lung carcinoma cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1996;123:179-86.
27. Weissman P, Shenkman L, Gregerman RI. Chlorpropamide hyponatremia: drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity. *N Engl J Med*. 1971;284:65-71.
28. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1997;126:57-62.