

# Propuesta de manejo de diabetes insípida central

Damián Pietrafesa<sup>1</sup>, Lucía Apezteguía<sup>1</sup>, Loreley García<sup>2</sup>, Carmen Pisciotano<sup>3</sup>, Gustavo Giachetto<sup>4</sup>

## Introducción

El Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) cuenta con una unidad de hospitalización de niños portadores de patología neurológica y neuroquirúrgica. El abordaje de estos pacientes requiere de un equipo multidisciplinario, donde el pediatra constituye el referente. Desde su creación, en esta unidad se centraliza la atención hospitalaria de niños con patologías complejas como epilepsias de difícil manejo, traumatismos de cráneo, patología tumoral del sistema nervioso, enfermedades neuromusculares, etcétera. Mejorar la calidad de la atención de estos pacientes requiere, entre otras cosas, de protocolos o guías de diagnóstico y tratamiento que permitan un manejo adecuado de los casos y la optimización de los recursos.

La diabetes insípida central (DIC) es una condición frecuentemente asociada a la patología neuroquirúrgica y puede ser la forma de presentación de una variedad de tumores del sistema nervioso central en la infancia. En el año 2010 se asistieron 4 niños con diagnóstico de DIC portadores de craneofaringioma. El manejo de esta alteración constituye un desafío. Hasta la fecha no se dispone de protocolos para la toma de decisiones que contribuyan a prevenir las posibles complicaciones severas vinculadas tanto a la enfermedad como a su tratamiento.

La siguiente recomendación tiene como objetivo mejorar la calidad de la atención de niños con DIC que se asisten en la unidad de internación de niños con patología neurológica y neuroquirúrgica del CHPR, mediante la aplicación de criterios estandarizados, basados en evidencia científica para el diagnóstico y tratamiento.

## Definición

Diabetes insípida es el síndrome resultante de la alteración en la conservación del agua corporal, debido a deficiencia o ausencia en la secreción hormona antidiurética o vasopresina (AVP) (diabetes insípida central) o

de su acción en el túbulo colector (diabetes insípida nefrogénica).

Nos referiremos únicamente a la DIC.

## Fisiopatología

La AVP es sintetizada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y almacenada para su liberación en la neurohipófisis. Los estímulos para la liberación de AVP son el aumento de la osmolaridad plasmática y el descenso del volumen plasmático efectivo (estímulo no osmótico). El dolor, estrés y drogas también pueden estimular su liberación.

La secreción de AVP produce a nivel del túbulo colector renal un aumento de los canales de acuaporina 2 en la membrana apical de la célula tubular con la consecuente reabsorción de agua libre de solutos. Esto determina aumento de la concentración urinaria (osmolaridad urinaria) con disminución de la osmolaridad plasmática.

La DIC constituye un estado de déficit o ausencia de AVP. Esto determina poliuria con incapacidad de concentración de la orina (hipostenuria). La pérdida de agua libre con el consecuente aumento de osmolaridad plasmática, se produce deshidratación hipernatrémica, pudiendo ocasionar convulsiones, coma y muerte.

El aumento de la osmolaridad plasmática estimula el centro de la sed, ocasionando polidipsia tendiente a corregir los trastornos hidroelectrolíticos.

## Etiología

La presencia de una DIC obedece a una alteración de la unidad hipotálamo-hipofisaria por múltiples etiologías. Existen dos situaciones clínicas bien diferentes en cuanto a la forma de presentación y que obedecen a diferentes etiologías: forma de presentación aguda o insidiosa.

La DIC es una complicación grave que traduce lesión encefálica probablemente irreversible cuando se

1. Pediatra. Ex Residente de Pediatría. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina UDELAR

2. Prof. Agda. de Pediatría. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Endocrinóloga Pediatra. Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica. CHPR

4. Prof. de Pediatría. Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina. UDELAR.

Unidad de Neuropediatría y Neurocirugía Pediátrica. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Depto. de Pediatría y Especialidades. Facultad de Medicina. UDELAR. Hospital Pediátrico. CHPR

trata de una lesión aguda, en el contexto de traumatismos encefalocraneos graves (responsables de entre el 3% al 10% de los casos de DIC, según diferentes series) y postoperatorios de neurocirugías, sobre todo exéresis de tumores encefalocraneos situados en la línea media. Entre 11% y 87% de los niños en situación de muerte cerebral desarrollan diabetes insípida según trabajos publicados. Algunos autores excluyen de sus series de DIC las causadas por muerte cerebral, sin embargo es muy importante diagnosticar y tratar correctamente este déficit hormonal en estos pacientes si es posible la donación de órganos. El diagnóstico y manejo de estos pacientes ocurre en una unidad de terapia intensiva, y excede los objetivos de esta publicación.

La presentación insidiosa puede deberse a múltiples etiologías (tabla 1), pero por frecuencia y gravedad lo primero a descartar son los tumores del sistema nervioso central, en particular de la línea media.

En un porcentaje importante (30%) no se logra identificar la causa (DIC idiopática). En la tabla 1 se resumen las principales etiologías de la DIC.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependerán de la edad del paciente, de la causa determinante de la DIC, del momento en el que se realiza el diagnóstico y de la condición del paciente: si está lúcido o en coma.

El espectro clínico es amplio, la poliuria y la polidipsia son la expresión clínica predominante en respuesta a la falta de regulación del balance hídrico.

Otras manifestaciones presentes en menor frecuencia son: deshidratación, anorexia, falla de crecimiento, fiebre, estreñimiento.

En las formas de presentaciones agudas generalmente traumáticas o posneurocirugía los síntomas son variables: llanto, irritabilidad, pérdida de peso, fiebre, anorexia.

En las formas de inicio insidioso, las manifestaciones clínicas son más silenciosas, determinando un retardo en el diagnóstico, los síntomas cardinales son la poliuria y polidipsia

Se define poliuria como el aumento de la diuresis mayor de 2 ml/kg/hora en mayores de 1 año y de 3 ml/kg/hora en lactantes.

La orina es hipotónica (osmolaridad urinaria menor a 200 mOsm/L) y densidad urinaria menor a 1005.

Estas alteraciones determinan polaquiuria, enuresis y nicturia, alterando la calidad del sueño del niño, con somnolencia diurna.

Si la ingesta de líquidos es limitada, puede llevar a la deshidratación hipernatrémica, presentación poco fre-

**Tabla 1.** Etiología de la diabetes insípida central

- Adquirida
  - Traumatismos encefalocraneos
  - Neurocirugía
  - Neoplasias: craneofaringioma, adenoma hipofisario, meningioma, metástasis, linfoma, leucemia
  - Infecciones: meningitis tuberculosa, sífilis, encefalitis, toxoplasmosis
  - Otros: enfermedades vasculares, autoinmunitaria, inflamatorias, tóxicas, fármacos
- Idiopática
- Genética o familiar: transmisión autosómica: Dominante, Recesiva, Ligada al cromosoma X
- Congénita
  - Defectos en la línea media craneal,
  - Hipogenesia hipofisaria
  - Holoprosencefalia

Tomado y modificado de "Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis". Catalá Bauset y col. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición: *Endocrinol Nutr.* 2007;54(1):23-33

cuente en niños mayores con acceso libre al agua y mecanismo de la sed conservado.

En lactantes la deshidratación hipernatrémica puede presentarse con llanto, irritabilidad, hipertermia, deshidratación y descenso de peso.

En las formas agudas postraumáticas está descrito un patrón de presentación trifásico: una primera fase poliúrica con densidad urinaria baja por inhibición de la AVP (4-5 días), una segunda fase antidiurética con disminución de la poliuria inicial y aumento de la densidad urinaria por liberación de los depósitos de AVP hipotalámicos (5-6 días) y una fase final nuevamente poliúrica por agotamiento de los depósitos de AVP (transitoria o permanente).

## Diagnóstico

El diagnóstico de diabetes insípida es clínico y paraclínico. La clínica se basa en los síntomas y signos cardinales: poliuria y polidipsia. A nivel paraclínico es fundamental medir la densidad, osmolaridad urinaria y osmolaridad plasmática.

En la DIC la densidad urinaria es menor a 1005, la osmolaridad urinaria menor de 200 mOsm/l, y osmolaridad plasmática mayor a 300 mOsm/l, con función renal normal.

La hipernatremia no constituye un criterio diagnóstico, ya que no es una presentación habitual en individuos con polidipsia compensadora.

En los casos de diagnóstico dudoso se pueden realizar tests funcionales basados en la deprivación hídrica y de la respuesta a la administración de desmopresina.

**Tabla 2.** Desmopresina. Características farmacocinéticas según vía de administración

Vías	Oral	Intranasal	Intravenosa
Inicio	1 hora	1 hora	7,8 min
Máximo efecto	2-7 horas	1,5 horas	
Duración	6-8 horas	5-12 horas	75,5 min
Presentación	Comprimidos 200 µg	Spray nasal 1 puff= 10 µg	Ampollas 1 ml 4 µg
Dosis		10 µg	0,4 µg/día

Tomado del Manual de Prescripción Pediátrica y Neonatal de Referencia Farmacológica. 18a edición. Carol K. Taketomo, PharmD y col

El test de privación hídrica consiste en la supresión total de ingesta de líquidos por un período de 14 horas en mayores de 1-2 años y 6-8 horas en lactantes (partiendo de un estado de hidratación normal). Durante este período debe vigilarse estrictamente peso, presión arterial, diuresis horaria y deben medirse al inicio y cada 2 horas la osmolaridad plasmática y urinaria y natremia. La prueba debe suspenderse si existe una osmolaridad plasmática mayor de 500 mOsm/l o una pérdida de peso mayor al 3-5%, natremia mayor a 148 mEq/l o sensación de sed irresistible.

En individuos sanos se observa un aumento de la densidad urinaria y plasmática con una relación Osm urinaria/Osm plasmática > 1.

En la diabetes insípida la osmolaridad urinaria permanece baja con aumento de la osmolaridad plasmática y de la natremia.

El test de desmopresina consiste en valorar la osmolaridad plasmática y urinaria luego de una dosis de desmopresina intranasal y permite diferenciar la diabetes insípida central de la nefrogénica. En la diabetes insípida central la administración de desmopresina generará una disminución de la diuresis con marcado aumento de la densidad urinaria, no lográndose respuesta en la diabetes insípida nefrogénica.

## Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son lograr el equilibrio hídrico-electrolítico, disminuir la poliuria, y asegurar un aporte calórico suficiente para un buen crecimiento y desarrollo.

**Medidas terapéuticas.** El tratamiento se basa en la administración sustitutiva de desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina. Posee un prolongado efecto antidiurético (entre 12 y 24 horas) con un mínimo efecto presor.

**Indicaciones.** En forma práctica, los criterios para la administración de cada dosis de desmopresina por padres o enfermería son los siguientes:

- Diuresis mayor a 4 ml/kg/hora en las últimas 4 horas.
- Natremia mayor a 145 mmol/l.
- Densidad urinaria menor o igual a 1005.

La necesidad de desmopresina está marcada por la presencia de poliuria junto con una osmolaridad urinaria menor de 200 mOsm/kg o densidad urinaria menor de 1005.

**Dosis e intervalo.** Existe una gran variabilidad interindividual en dosis e intervalo de administración, por lo que su administración no debe ser reglada sino a demanda, en función de la respuesta de cada paciente. Para evitar el desarrollo de hipervolemia e hiponatremia, cada dosis de desmopresina debe ser administrada después de la recurrencia de poliuria pero antes del desarrollo de hipernatremia.

Tiene que haber cierta guía en la dosis inicial y vía de acuerdo al caso clínico y paciente. Ciertas indicaciones se muestran en la tabla 2.

**Vía de administración.** La vía de administración puede ser oral, intranasal e intravenosa (tabla 2)

**Efectos adversos:** El principal efecto adverso es la hiponatremia causada por la recaptación renal de agua libre en combinación con ingesta excesiva de líquidos. Esta puede causar convulsiones, edema cerebral, coma, muerte. Otros efectos adversos:

- Cardiovasculares: hipertensión arterial, dolor torácico, palpitaciones, taquicardia durante la administración intravenosa.
- Sistema nervioso central: cefaleas, somnolencia, mareos, insomnio.
- Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos.

- Genitourinarios: dolor vulvar, balanitis.
- Respiratorios: congestión nasal (en casos de administración intranasal).

**Contraindicaciones y precauciones.** Son contraindicaciones para la administración de desmopresina:

- Hipersensibilidad a la desmopresina.
- Disfunción renal moderada a severa.
- Hiponatremia.

Son precauciones para la administración de desmopresina:

- Predisposición a trombosis.
- Polidipsia habitual o psicógena.
- Fármacos que aumenten la sed o induzcan síndrome de secreción inadecuada de ADH (carbamecepina, ISRS).
- En la administración intranasal ciertos factores locales que pueden modificar su absorción: rinitis tóxica, cicatrización, etcétera.

#### **Manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.**

No hay antídoto específico para contrarrestar los efectos de una sobredosificación de desmopresina. Si se presenta una retención intensa de líquidos a causa de una sobredosis se debe suspender la administración del medicamento y administrar un diurético tipo furosemida para iniciar la eliminación urinaria de líquido.

#### **Referencias bibliográficas**

1. **Catli G, Abaci A, Demir K, Ulusoy E, Altincik A, Buyukgebiz A, et al.** Clinical Profiles and etiologies in children with central diabetes insipidus: a single center experience from Turkey. *J Pediatr Endocr Met* 2012; 25(5-6):499-502.
2. **Robinson A, Verbalis J.** Posterior Pituitary. En: Melmed S, Polonski K, Reed P, Kronenberg H. eds. *William's Textbook of Endocrinology*. 12 ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2011: 293-6.

3. **Leal Cerro A, Rincón MD, Puig MD.** Disfunción neuroendócrina y agresión cerebral. Reunion de consenso. *Endocrinol Nutr* 2009; 56(6): 293-302
4. **García García EJ.** Diabetes insípida. *Protoc Diagn Pediatr* 2011; 1(1):44-53.
5. **Loureiro C, Martínez A, Fernández R.** Diabetes Insípida en pediatría. Serie clínica y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80(3):245-55.
6. **di Pombo M.** Tratado de Endocrinología Pediátrica 4 ed. Madrid: McGraw Hill. Interamericana, 2009: 336-43.
7. **Catalá Buset M, Gilsanz A, Tortosa F.** Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54(1):23-33.
8. **Ghirardello S, Garre ML, Rossi A, Maghnie M.** The Diagnosis of Children with Central Diabetes Insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2007; 20(3): 359-75.
9. **Prego J, Bello O.** Hipernatremia en la diabetes insípida central. En: Prego J, Bello O, eds. *Agua y sal: disturbios del agua y sodio en pediatría*. Montevideo: Mosca, 2010: 239-250.
10. **Páramo C, Picó A, Del Pozo C,** Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del craneofaringioma y otras lesiones supraselares. *Endocrinol Nutr* 2007; 54(1):13-22.
11. **Lon JA, Verbalis JG.** Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(6):489-94.
12. **Guerrero J.** Diabetes insípida: revisión. [Monografía en internet]. *Web Pediatría*, 2004. Disponible en: [http://www.webpediatria.com/casosped/pdf/diabetes\\_insipida1.pdf](http://www.webpediatria.com/casosped/pdf/diabetes_insipida1.pdf) [Consulta: marzo 2014].
13. **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.
14. **Taketomo C, Hodding J, Kraus D.** Manual de prescripción pediátrica. 16 ed. Lomas de Chapultepec: Intersistemas, 2010.

**Correspondencia:** Dra Loreley García Gariglio. Río dulce M28 S9. Shangrilá. Correo electrónico: [marialoreley@hotmail.com](mailto:marialoreley@hotmail.com)