

# DIABETES INSÍPIDA

*Autor: Daniela Calderón*  
*Revisado por: Dr. René Díaz*

---

## INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) es una enfermedad poco frecuente en la que se altera la homeostasis del agua, produciendo excreción de grandes cantidades de orina hipotónica. Esta, puede ser de origen genético o adquirido y se caracteriza por una secreción insuficiente de hormona antidiurética (ADH) o por una respuesta renal defectuosa a la hormona.

El desafío del diagnóstico es, en primer lugar, confirmar la presencia de poliuria, y en segundo, distinguir la causa entre las tres posibilidades diagnósticas que se manifiestan con poliuria hipotónica. Estas son:

1. Secreción anormal de ADH, o diabetes insípida central (DIC)
2. Incapacidad de concentración renal en respuesta a la ADH, o diabetes insípida nefrogénica (DIN)
3. Sed excesiva, o polidipsia primaria. (PP)

La identificación de la etiología es de gran importancia, debido a que a partir del diagnóstico se va a fundar el tratamiento.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presenta típicamente con *poliuria, nicturia y polidipsia*. Esta última se explica debido al aumento inicial de osmolaridad plasmática causada por un aumento de la concentración sérica de sodio, lo que estimula la sed con el fin de reemplazar las pérdidas de volumen urinario.

Pacientes con DIN pueden presentar manifestaciones relacionadas con la etiología, como toxicidad por litio, hipercalcemia e hipokalemia.

Sumado a lo anterior, en ausencia de acceso libre de agua o producto de un estímulo de sed inadecuado, los pacientes pueden evolucionar con compromiso de conciencia y convulsiones asociados a hipernatremia severa.

## DIABETES INSÍPIDA CENTRAL (DIC)

### Definición

La DIC es producto de una disminución de la liberación de la ADH, causando grados variables de poliuria hipotónica.

Esto se puede explicar fundamentalmente por alteraciones a nivel de las neuronas secretoras de la ADH o a nivel de los osmorreceptores hipotalámicos. Vale recordar, que para que el déficit hormonal sea suficiente como para causar síntomas poliúricos, más del 90% de las neuronas vasopresoras deben ser destruidas, por lo que la DIC siempre representa una disfunción importante del eje hipotálamo-hipófisis.

### Causas

#### 1. **DIC idiopática** (30-50%)

Asociada a la destrucción de las células secretoras de ADH en el núcleo hipotalámico, que en la mayoría de los casos se ha relacionado con un proceso autoinmune.

Es de comienzo brusco y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más común en adultos jóvenes.

#### 2. **Trauma o neurocirugía** (15-20%):

La DIC es típicamente transitoria, desencadenándose dentro de las 24-48 horas postquirúrgica, con resolución espontánea entre los 2 a 5 días siguientes.

La DIC persistente es poco común y rara vez se presenta como una respuesta trifásica, en la que hay una fase poliúrica inicial, que refleja la inhibición de la liberación de la ADH debido a la disfunción hipotalámica, seguida de una fase antidiurética transitoria, producto de una liberación no regulada de ADH desde una neurohipófisis que se está degenerando y finalmente, se establece una DIC, posterior a la depleción de las reservas pituitarias de ADH.

Sin embargo, pese a la alta frecuencia de DIC en pacientes que se someten a neurocirugía, la mayoría de los casos de poliuria en este contexto no son debido a la enfermedad. La causa más común de poliuria en un paciente postquirúrgico, es la excreción del exceso de volumen que fue administrado durante la cirugía y/o diuresis osmótica inducida por manitol o glucocorticoides, que se dan en un intento de reducir el edema cerebral. Por lo tanto nunca debemos asumir que poliuria en un paciente post-quirúrgico es sinónimo de DIC.

### 3. **Tumores cerebrales o hipofisarios** (15%)

Principalmente craneofaringiomas, los adenomas hipofisarios raramente producen diabetes insípida.

### 4. **Embarazo**

Puede exacerbar o gatillar cualquier forma de DIC, ya que aumenta el catabolismo de la ADH producto de la liberación de vasopresinas desde la placenta.

### 5. **Enfermedades familiares y congénitas:**

- a) **DIC familiar:** enfermedad autosómica dominante poco frecuente, producto de la mutación de un gen que codifica la ADH. Esta mutación induce muerte a las neuronas magnocelulares, presentes en núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo, responsables de la síntesis de la hormona.
- b) **Síndrome Wolfram (DIDMOAD):** se caracteriza por presentar DIC, diabetes mellitus, atrofia óptica, hipoacusia neurosensorial y alteraciones tanto cognitivas como psiquiátricas. Es una enfermedad autosómica recesiva en la que

se destruyen neuronas secretoras de vasopresina en el núcleo supraóptico.

- c) **Hipopituitarismo congénito:** suele verse asociada con déficit de hormonas producidas en la hipófisis anterior.

### 6. **Encefalopatía hipóxica**

### 7. **Desórdenes infiltrativos**

Particularmente la histiocitosis de células de Langerhans.

### 8. **Anorexia nerviosa**

### 9. **Alteraciones vasculares**

10. **Sustancias:** como el *alcohol*, la clorpromacina y la fenitoína.

11. **Infecciones:** meningitis y encefalitis.

---

## **DIABETES INSÍPIDA NEFORGÉNICA (DIN)**

---

La DIN es producto de una resistencia, total o parcial, a la acción de la ADH a nivel renal, causando una disminución de la habilidad de concentración urinaria, manifestándose principalmente con poliuria.

Lo anterior puede explicarse debido a un mal funcionamiento de la hormona en su sitio de acción, o, producto de alteraciones en el mecanismo de contracorriente.

### Etiologías

Las formas adquiridas de DIN son mucho más frecuente que las congénitas.

#### 1) **DIN hereditaria: mutación receptor V2.**

La causa congénita más común de DIN se transmite de forma recesiva, y es producto de mutaciones en el gen del receptor V2 de la ADH.

Este receptor, es responsable de la respuesta antidiurética, de la vasodilataciones periférica y de la liberación de ciertos factores de coagulación, por lo que, en estos pacientes se verán alterada en forma variable estas funciones.

Es una causa muy poco frecuente de resistencia a la ADH y se ve principalmente en la población

pediátrica, pudiendo producir cuadros de deshidratación grave, dejando incluso secuelas neurológicas.

## 2) **Intoxicación con litio**

Alrededor del 20% de los pacientes en tratamiento crónico con litio presenta poliuria producto de una disminución de la capacidad de concentración urinaria. Esto se explica debido a que el litio es capaz de ingresar a las células principales de los túbulos colectores, produciendo disfunción de las aquaporinas-2.

## 3) **Hipercalcemia (Ca > 11 mg/dl)**

Se produce tanto por una disminución de la reabsorción de NaCl en el asa de Henle, interfiriendo con el mecanismo de contracorriente, como por una disminución de la habilidad de la ADH para aumentar la permeabilidad de agua en el túbulo colector. Lo anterior altera la gradiente osmótica medular, la cual es esencial para lograr una adecuada concentración urinaria.

## 4) **Hipokalemia (< 3 meq/L)**

Disminuye la respuesta de los túbulos colectores a la ADH, al disminuir la expresión de acuaporinas-2. Además, disminuye la reabsorción de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle.

## 5) **Enfermedad Renal**

Se puede ver DIN en varias enfermedades renales, producto de una disminución de la respuesta tubular a la ADH, a una interferencia con los mecanismos de contracorriente y a una disminución del número de nefrones funcionantes.

## **DIAGNÓSTICO**

El primer paso en el diagnóstico es confirmar la presencia de poliuria hipotónica. Aproximadamente 15% de los pacientes que se estudian por poliuria tienen volúmenes urinarios normales, pero se presentan con aumento de la frecuencia urinaria producto de infecciones, hiperplasia prostática, vejiga neurogénica, entre otras.

Una vez confirmada la poliuria ( $\geq 3$  lt/día en adultos), por la recolección de volumen urinario en 24 horas, se deben excluir: diabetes mellitus, falla renal, infección renal, hiperglicemia, hipercalcemia e hipokalemia dentro de las posibles causas.

Sumado a lo anterior deberá determinarse la osmolaridad plasmática y urinaria. Si esta última es  $> 700$  mOsm/Kg indica que hay buenos niveles plasmáticos de ADH, y por ende, que el paciente no está cursando con DI.

Por el contrario, pacientes que tengan una clínica sospechosa, volúmenes urinarios  $> 50$  ml/kg/día y que presenten una osmolaridad plasmática elevada ( $> 295$  mOsm/l), con osmolaridad urinaria baja ( $< 300$  mOsm/Kg) tienen el diagnóstico de DI hecho sin la necesidad de realizar el test de deshidratación. Una vez descartada la polidipsia primaria (tabla 1), es suficiente una prueba terapéutica con desmopresina: si responde doblando la osmolaridad urinaria, es una DIC, de lo contrario podría ser DIN.

**Tabla 1. Historia clínica sugerente de polidipsia primaria (PP)**

1. Ausencia de síntomas nocturnos
2. Paciente despierta en la noche con la necesidad de tomar agua y no por la necesidad de orinar.
3. Asociación de una enfermedad psiquiátrica, particularmente esquizofrenia.

Recordar que la osmolaridad plasmática de un paciente con DI suele ser variable, ya que pacientes que tengan libre acceso al agua e integridad de los mecanismos de la sed, serán capaces de compensar las pérdidas urinarias, normalizando su estado hiperosmolar.

## **Prueba de deshidratación**

Es la prueba diagnóstica más utilizada, ya que es una manera sencilla y confiable para diagnosticar DI y diferenciarla de otros síndromes poliúricos.

**Consta de dos etapas.**

1. **Privación de agua durante 8 horas.**

En condiciones normales, la deshidratación estimula la secreción de vasopresina, produciendo una disminución del agua libre filtrada y una caída del volumen urinario, con un aumento de la osmolaridad urinaria  $> 750$  mOsm/kg. Esto, es evidencia suficiente para establecer que la ADH fue capaz de actuar en forma adecuada en respuesta a la deshidratación.

Esta etapa permite diferenciar a pacientes con polidipsia primaria, en los que la secreción y función de la ADH se mantiene inalterada, de pacientes con DI, que no son capaces de concentrar orinal al final de la deshidratación.

## 2. Diferenciación entre DIC de DIN

Se inyecta desmopresina, un análogo de la ADH, por vía intramuscular o subcutánea, y se evalúa la osmolaridad urinaria. Debido a que pacientes con DIC simplemente carecen de vasopresina, son capaces de responder a la hormona exógena, aumentando la osmolaridad urinaria por sobre 750 mOsm/kg.

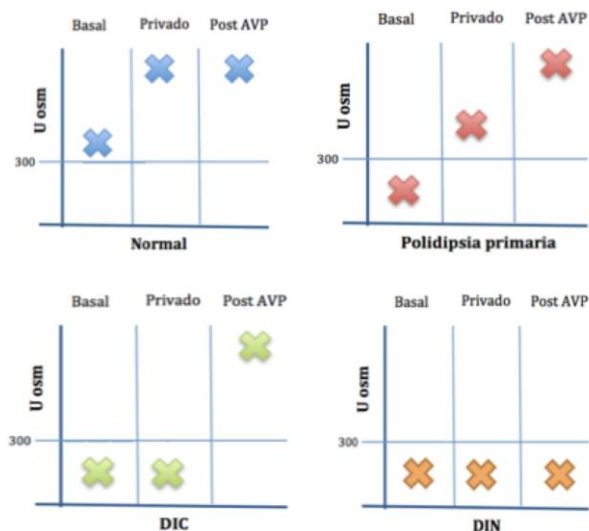
Por el contrario, pacientes con DIN son resistentes al efecto antidiurético de la desmopresina por lo que su osmolaridad urinaria se mantendrá inalterada.

Para prevenir sobre-deshidratación e hipernatremia, se debe, en primer lugar recomendar a los pacientes que se hidraten previo a la prueba, y en segundo lugar, pesar a los pacientes basalmente, y luego cada 2 horas durante la abstinencia de agua. Una disminución del peso corporal  $\geq 5\%$  indica una gran pérdida de volumen, y se deberá detener la prueba y administrar desmopresina para evaluar la respuesta del paciente.

Sumado a lo anterior, se debe registrar el volumen de orina emitido, la natremia y la osmolaridad plasmática y urinaria antes y después de la administración de DDAVP.

Tabla 2. Resultados prueba de deshidratación			
Osmolalidad post deshidratación (mOsm/kg)			
	Plasma	Orina	Osmolalidad urinaria post dDAVP (mOsm/Kg)
<b>Normal</b>	283-293	$> 750$	$> 750$
<b>DIC</b>	$> 293$	$< 300$	$> 750$
<b>DIN</b>	$> 293$	$< 300$	$< 300$
<b>PP</b>	$> 293$	300-750	$< 750$

*Fuente: Garrahy et al 2019: clinical endocrinology*



### Algunas consideraciones:

1. Puede que pacientes con polidipsia de larga data sean incapaces de concentrar la orina posterior a la administración de desmopresina, debido a que la sobre-hidratación crónica produce supresión de la secreción de ADH, por lo que receptores V2 no serán estimulados, y las acuaporinas serán eliminadas. Como resultado algunos pacientes con PP no responderán a vasopresina exógena y pueden ser mal diagnosticados como DIN.
2. En la DIC, concentraciones menores de ADH pueden producir concentración urinaria, producto del *upregulation* de los receptores V2
3. En DIN, altos niveles de ADH pueden sobrellevar parcialmente la resistencia renal a la ADH, produciendo concentraciones urinarias  $> 300$  mOsm/kg.

### Pruebas directas

Permiten mejorar la sensibilidad y especificidad del test de deshidratación.

- 1. Medición de la ADH:** En caso de que la prueba de deshidratación no entregue resultados confirmatorios, la medición de la respuesta de ADH durante la infusión IV de una solución hipertónica de NaCl, puede ayudar a distinguir entre DIC de DIN y PP, sin embargo este estudio posee enormes limitaciones: la hormona es inestable, es poco sensible para detectar valores supra-fisiológicos y es un examen que no se encuentra ampliamente disponible en nuestro medio.
- 2. Medición de la Copeptina:** la copeptina se co-secreta, en cantidades equimolares con la ADH desde la neurohipófisis. Es mucho más estable que la vasopresina, por lo que su medición es de gran utilidad.  
Valores plasmáticos de copeptina > 21,4 pmol/L permite diagnosticar DIN, mientras que valores < 2,6 pmol/L, diagnostican DIC con sensibilidad y especificidad superior al 95%.

### Imágenes

Luego de confirmar el diagnóstico de DIC, se debe realizar una RNM de silla turca, para orientar sobre la etiología.

Normalmente la neurohipófisis presenta hiperintensidad en secuencia T1 producto de los gránulos de ADH acumulados, sin embargo en la DIC esta hiperintensidad se pierde. Sumado a lo anterior se puede ver un engrosamiento del tallo hipofisiario, lesiones tumorales, entre otras.

---

## TRATAMIENTO

---

### Tratamiento de DIC

El tratamiento busca:

- a)** Reemplazar el déficit de agua libre, con fluidos hipotónicos
- b)** Disminuir el volumen urinario, incrementando la actividad de la ADH
- c)** Manejar la condición subyacente causante de la enfermedad.

Se tienen varias opciones, las que varían con la severidad de la poliuria.

- 1. Dieta baja en solutos.** En individuos sanos, el volumen urinario está determinado principalmente por el consumo de agua, lo que está mediado por cambios en la secreción de ADH. Cuando la osmolaridad urinaria se fija, como en el caso de la DIC, el volumen urinario está determinado por el consumo y subsecuente eliminación de solutos, principalmente sodio y urea. Es debido a lo anterior, que pacientes con DIC parcial y poliuria leve pueden tratarse con una dieta baja en solutos, a lo que se le puede añadir diuréticos tiazídicos.
- 2. Desmopresina,** análogo de la ADH, con mayor vida media y mínima acción presora, que se requiere generalmente para el control sintomático.

Puede ser administrado vía oral (0,1 mg a 0,8 mg dividido en varias dosis) o intranasal (10 a 20 mcg una o dos veces al día).

*La meta principal del tratamiento es reducir la nicturia, administrando desmopresina previo a la hora de dormir, lo que se considera la terapia de elección. Una vez que se logra esto, se busca un control parcial de la diuresis diurna, ya que un control total puede llevar a retención de agua, con consecuente hiponatremia.*

### **Riesgo de hiponatremia**

En condiciones normales, el consumo de agua suprime la secreción de ADH para permitir la eliminación del exceso de agua y la mantención de la eunatremia. Sin embargo, la desmopresina no es suprimible, por lo que el paciente será incapaz de eliminar el exceso de agua, acumulándose y produciendo hiponatremia por dilución.

La hiponatremia crónica puede producir daño cerebral, fracturas óseas y se ha relacionado con un aumento de mortalidad, por lo que se es esencial mantener las concentraciones plasmáticas dentro de la normalidad y educar a los pacientes sobre posibles síntomas que indiquen una disminución de la natremia plasmática.

## Tratamiento de DIN

En pacientes pediátricos, con DIN hereditaria, el tratamiento busca minimizar la poliuria y evitar la hipernatremia y depleción de volumen, mientras que en pacientes adultos, debido a que la gran mayoría de los casos de DIN son adquiridos, debemos identificar y corregir la causa.

Sumado a lo anterior, debemos promover una dieta baja en sodio ( $\leq 100$  mEq/día) y proteínas ( $\leq 1.0$  g/kg), asociado a tiazidas para estimular la disminución del volumen urinario. Esto producirá una hipovolemia relativa, estimulando la reabsorción de sodio y disminuyendo su llegada a los túbulos colectores, provocando una disminución en la excreción de agua independiente de la ADH.

En niños, el diagnóstico precoz es de vital importancia, debido a que un tratamiento oportuno puede prevenir las alteraciones físicas y mentales que son consecuencia de múltiples episodios de deshidratación e hipernatremia.

---

### **RESUMEN**

La diabetes insípida es una enfermedad en la que se altera la homeostasis del agua, produciendo grandes cantidades de orina hipotónica.

Puede ser de origen genético o adquirido y se caracteriza por una secreción insuficiente ADH o por una respuesta renal defectuosa a la hormona.

El diagnóstico presenta un gran desafío clínico, debido a la baja sospecha por parte del médico, a los múltiples diagnósticos diferenciales y a la falta de sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos.

El tratamiento se busca fundamentalmente en reemplazar el déficit de agua libre, disminuir el volumen urinario y corregir la condición subyacente causante de la enfermedad.

---

### **CASO CLÍNICO**

Mujer 22 años, con antecedente de enfermedad de Cushing. Se realiza una RNM cerebral, en la que se objetiva un tumor de 9 mm lateralizado a la derecha que invade seno cavernoso izquierdo. Se realiza resección transesfenoidal de tumor.

A las 48 hr post cirugía presenta compromiso cuantitativo de conciencia asociado poliuria 6 lt/24 hr.

---

### **AUTOEVALUACIÓN**

1. Defina DIC y diferénciela de DIN.
2. ¿Cuál es la sintomatología clásica del la DI?
3. Mencione tres causas de DIC y tres causas de DIN.
4. Explique como haría el diagnóstico de DIN.
5. ¿Cuál es el tratamiento de una DIC?

---

### **REFERENCIAS**

1. Harrison, T., Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. Harrison principios de medicina interna. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012, pag. 2274-2279
2. Bichet D. Clinical manifestations and causes of central diabetes insipidus, Up to Date 2019.
3. Bichet D. Treatment of central diabetes insipidus. Up to Date 2019.
4. Bichet D. Clinical manifestations and causes of nephrogenic diabetes insipidus. Up to date 2019.
5. Bichet D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus. Up to date. 2019.
6. CTO endocrinología, metabolismo y nutrición, 8va edición. Pg. 32- 34.
7. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Jan;90(1):23-30