

DIABETES INSÍPIDA

EJ García García

Endocrinología Pediátrica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

García García EJ. Diabetes insípida. Protoc diagn ter pediátr. 2011;1:1:44-53

CONCEPTO DE DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida (DI) es una enfermedad infrecuente producida por la falta absoluta o relativa de secreción o de acción de la hormona antidiurética (ADH), también llamada vasopresina, con la consecuente poliuria por eliminación de un gran volumen de orina diluida.

REGULACIÓN HORMONAL DEL METABOLISMO HÍDRICO

El mantenimiento del balance hídrico en el organismo está determinado por tres elementos interrelacionados: la ADH, la sed y el riñón.

Secreción de la ADH

La ADH se sintetiza en neuronas localizadas en dos núcleos hipotalámicos (paraventricular y supraóptico) cuyos axones llegan a la hipófisis posterior o neurohipófisis.

Su secreción está regulada por la osmolalidad del plasma, estimulándose cuando esta aumenta, indicando un déficit de agua extracelular, y viceversa. De esta forma la osmolalidad plasmática se mantiene, en condiciones normales, entre 275 y 290 mOsm/kg. Los osmoreceptores hipotalámicos son tan discriminativos que captan variaciones del 1% en la osmolalidad plasmática. En sujetos normales el umbral osmótico para la liberación de ADH es

280 mOsm/kg y su nivel aumenta de forma lineal conforme lo hace la osmolalidad plasmática hasta 295 mOsm/kg. En este punto se siente sed, estando ya la ADH estimulada de forma máxima.

El sistema de receptores volumétricos y de presión arterial también desencadena la liberación de ADH, pero de forma menos sensible, requiriendo una disminución al menos del 5% en el volumen sanguíneo.

El estrés, el dolor, la hipoxia, la hipoglucemia, la hipercapnia, las náuseas y diversos fármacos son otros estímulos para la liberación de ADH.

Acción de la ADH

El principal órgano diana de la vasopresina es el riñón. En el túbulo colector renal se une al receptor antidiurético V2 activando la adenil ciclasa. Esta estimula una proteinquinasa intracelular que fija las vesículas citoplásmicas que contienen la proteína acuaporina 2 (“canal del agua”) a la membrana luminal, permitiendo el paso de agua libre de la luz de la nefrona al interior de las células ductales y concentrando así la orina.

CONCEPTO Y CAUSAS DE POLIURIA

Poliuria se define como diuresis mayor de 2 l/m² al día en niños y mayor de 2,5 l/m² en lac-

tantes. Hasta no haber cuantificado la diuresis no podemos hablar de poliuria, pues muchos pacientes manifiestan orina abundante que luego no se constata o se trata de polaquiuria.

La poliuria puede corresponder a tres situaciones: incapacidad de concentrar la orina por déficit en la secreción de ADH (“diabetes insípida central”), por déficit en la acción de la misma (“diabetes insípida nefrogénica”) y eliminación de orina hipotónica secundaria a exceso de ingesta de líquido con inhibición de la ADH (“polidipsia primaria”).

Diabetes insípida central (DIC)

La DIC se define como la situación resultante del déficit de secreción de vasopresina. Se llama también DI craneal o hipotalámica. Puede ser esporádica o familiar.

DIC esporádica

La DIC se puede producir por cualquier causa que dañe el hipotálamo. Puede presentarse de forma aislada o asociada a déficits de las hormonas anterohipofisarias. En caso de déficit concomitante de corticotropina (ACTH), la poliuria se pondrá de manifiesto al comenzar la reposición de corticoides, que son imprescindibles para excretar el agua libre.

Tras el diagnóstico de una DIC, habrá que descartar mediante una resonancia magnética nuclear (RMN), lesiones del área hipotálamo-hipofisaria, la más frecuente el craneofaringioma. Otras neoplasias, como el germinoma, inicialmente pueden manifestarse exclusivamente como un ensanchamiento del tallo hipofisario en la neuroimagen. Ante el hallazgo de tal ensanchamiento habrá que repetir la

RMN cada 3-6 meses y si se hace mayor de 7 mm o se afecta la adenohipófisis o el tercer ventrículo está indicada la biopsia. Metástasis de carcinomas pulmonares, de mama o gastrointestinal, leucemias y linfomas también pueden producir DIC.

Los traumatismos craneoencefálicos pueden causar DIC permanente o transitoria (de 24 horas a unas semanas de duración), así como la cirugía y la radioterapia que afecte a la región selar, los procesos hipóxicos e isquémicos de sistema nervioso central, los infiltrativos como la histiocitosis X, la sarcoidosis o la granulomatosis de Wegener, los infecciosos, tales como citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis, encefalitis viral y meningitis bacteriana, y las malformaciones congénitas como la displasia septoóptica. Actualmente, con los avances logrados en cuidados intensivos y soporte vital, la causa más frecuente de DIC en la infancia es la muerte encefálica. Es preciso su correcto manejo por la posibilidad de donación de órganos.

DIC familiar

La DIC es familiar en un 5% de los casos, por mutaciones o deleciones en el gen que codifica la ADH, situado en el cromosoma 20. Se hereda, en la mayoría de los casos, con un patrón autosómico dominante y se expresa clínicamente entre el segundo y el sexto año de edad, aunque puede hacerlo precozmente (en la lactancia) o tardíamente, en el adulto joven. La sintomatología generalmente aumenta con la edad.

El síndrome de Wolfram o DIDMOAD asocia DIC, diabetes mellitus, atrofia óptica progresiva bilateral y sordera. Es un trastorno hereditario autosómico recesivo causado por muta-

ciones del gen WFS1 que codifica la proteína wolframina, encargada de mantener la población de ciertas células neuronales y endocrinas. La DIC se suele poner de manifiesto en la segunda o tercera década de la vida, precedida por la diabetes mellitus y la atrofia óptica, que lo suelen hacer en la primera década.

DIC idiopática

En una importante proporción de casos de DIC no se averigua la causa. Estos pacientes deben reevaluarse periódicamente en busca de una lesión oculta, cuya sospecha aumenta en caso de afectación hipofisaria anterior.

En algunos casos de DIC idiopática se han demostrado anticuerpos anti neuronas productoras de ADH y una mayor prevalencia de otras enfermedades autoinmunes, pudiendo tener tal origen. Estos anticuerpos se han encontrado también en algunos pacientes con germinoma o histiocitosis X, por lo que su presencia no exime del seguimiento insistente con neuroimagen.

Diabetes insípida nefrogénica (DIN)

En la DIN los túbulos renales son total o parcialmente resistentes a la acción de la ADH. Igualmente puede ser de presentación esporádica o familiar.

DIN esporádica

La causa más frecuente de DIN es la hiperglucemia, que induce una diuresis osmótica al invertir el gradiente a través del túbulo renal. La DIN acompaña también a la insuficiencia renal crónica, la hipercalcemia, la hipopotasemia y los tratamientos crónicos con litio y tetraciclinas.

DIN familiar

La DIN ligada a X es rara y se manifiesta de forma grave en la lactancia. Se debe a múltiples mutaciones o deleciones en el gen que codifica el receptor V₂ localizado en Xq28. Como este receptor también media la acción de la ADH sobre los factores de coagulación VIII y de Von Willebrand, estas acciones también están deficitarias.

Existen otras formas familiares, aun más raras, de transmisión generalmente autosómica recesiva (y en algún caso dominante) causadas por alteraciones del gen de la acuaporina 2, situado en el cromosoma 12.

Polidipsia primaria o diabetes insípida dipsogénica (PP)

La ingesta excesiva de líquido disminuye ligeramente la osmolalidad del medio interno, lo cual suprime la secreción de ADH e induce poliuria. Generalmente esta se limita al día.

Sus causas pueden ser ansiedad, enfermedades psiquiátricas, medicamentos tales como fenotiazinas, que producen sequedad de boca, o trastornos hipotalámicos que disminuyen el umbral osmótico para la sensación de sed.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS ESTADOS POLIÚRICOS

Tras demostrar la poliuria en 24 horas, deben medirse los niveles de glucosa, urea, calcio y potasio y comprobar que no se esté administrando ningún diurético ni alimentación hiperproteica (donde la urea actúa como un agente osmótico).

En pacientes que no pueden acceder a líquidos o sin sensación de sed

En pacientes inconscientes, sin acceso a líquidos o con alteraciones del mecanismo de la sed los criterios diagnósticos de diabetes insípida son los siguientes: diuresis mayor de 4 ml/kg/hora (al menos en dos horas consecutivas), sodio plasmático mayor de 150 mEq/l, osmolalidad plasmática mayor de 310 mOsm/kg y osmolalidad urinaria menor de 300 mOsm/kg (densidad urinaria menor de 1010). Es decir, existe una osmolalidad urinaria inapropiadamente baja para la alta osmolalidad plasmática. Tras la administración de ADH la normalización de estos parámetros indicará DIC y si no cambian nos encontraremos ante una DIN.

Lactantes y niños pequeños que no reciban la adecuada reposición hídrica pueden presentar clínica inespecífica: vómitos, estreñimiento, fiebre, irritabilidad, fallo de medro y deshidratación.

En pacientes con libre acceso a líquidos y sed conservada

Sodio plasmático

En la PP la poliuria es una respuesta apropiada al aumento de la ingesta hídrica. El sodio plasmático se encontrará por debajo de 137 mEq/l.

En la DI, debido a la pérdida de agua por la orina, el sodio plasmático se mantendrá en la parte alta de la normalidad, sobre 142 mEq/l, por estímulo de la sed. Hipernatremias verdaderas (por encima de 150 mEq/l) solo se producirán si el sentido de la sed está dañado o el sujeto no tiene acceso a agua.

En ambas situaciones se pueden dar valores normales de sodio, que no nos ayuden al diagnóstico diferencial. Recurriremos entonces a la prueba de sed.

Prueba de sed

El fundamento de esta prueba es la deprivación de líquido para lograr hipertonicidad del plasma y comprobar la capacidad de concentrar la orina antes y después de administrar un análogo de ADH, la desmopresina (DP) (1-desamino-8-D-arginina vasopresina).

El individuo sano tras la deprivación de líquidos mantiene la osmolalidad plasmática dentro del rango normal a costa de aumentar la osmolalidad urinaria. En la DI se mantiene una osmolalidad urinaria inapropiadamente baja para el ascenso de la plasmática. Tras la administración de DP la normalización de estos parámetros indicará DIC y si no cambian nos encontraremos ante una DIN.

El protocolo de la prueba de sed y la interpretación de sus resultados se muestran en la [tabla 1](#).

La medición de la ADH plasmática tras la fase de sed podría ser útil en los casos parciales o latentes de DI. No hay un nivel de ADH normal, sino adecuado a la osmolalidad plasmática de cada momento ($ADH \text{ adecuada} = 0,38 \times [\text{osmolalidad plasmática} - 280] \text{ ng/l}$). Si la DI es nefrogénica estaría elevada y si es central disminuida.

En recién nacidos y lactantes, que no padecen PP, se puede evaluar la respuesta a ADH exógena sin restricción hídrica previa.

Infusión de salino hipertónico

Puede ser necesario para un diagnóstico definitivo de DIC parcial medir la respuesta de ADH a la infusión de salino al 5% (850 mmol/l) en dos horas a 0,05 ml/kg/min o hasta elevar la osmolalidad del plasma a 300 mOsm/kg. Tiene la ventaja de conseguir una mayor osmolalidad plas-

mática en mucho menos tiempo que la prueba de sed. Pacientes con DIN o PP mostrarán valores normales de ADH, > 1 pmol/l, pacientes con DIC parcial < 1 y total menores de 0,3 pmol/l.

Otra utilidad de esta prueba es distinguir pacientes con defectos de osmorreceptor: tienen secreción persistente de ADH en situaciones de

Tabla 1. Protocolo de la prueba de sed y la interpretación de sus resultados.

<p>PREPARACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adolescentes y niños grandes: ayunas de siete horas, con libre ingesta de líquidos equilibrada a la diuresis (excepto café), interrumpiendo la ingesta tres horas antes de la prueba. • Niños pequeños: inmediatamente tras desayunar.
<p>FASES</p> <p>Fase de sed</p> <p>En esta fase el paciente no puede ingerir nada y requiere estrecha supervisión.</p> <p>Parámetros a monitorizar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumen y osmolalidad urinaria cada hora. • Peso, presión arterial, signos de deshidratación y de hipovolemia. • Sodio y osmolalidad plasmáticos cada dos horas (cada hora en niños pequeños). <p>Criterios de interrupción</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos de hipovolemia, pérdida de peso mayor del 5% o sed intolerable. • Osmolalidad plasmática mayor de 300 mOsm/kg o sodio mayor de 147 mEq/l. • Osmolalidad urinaria de tres muestras horarias consecutivas que varía menos de 30 mOsm/kg. <p>Duración</p> <p>La duración de esta fase es muy variable, en casos de poliuria moderada se pueden requerir hasta 14 horas.</p> <p>Fase de desmopresina</p> <p>Se administran 0,1 µg/kg (máximo 4) IV en 20 minutos o subcutánea o 5 µg intranasal.</p> <p>No se debe administrar antes de que la osmolalidad urinaria se haya estabilizado o la plasmática sea mayor de 295 mOsm/kg, pues antes la ADH no se libera de forma máxima. Por encima de 295, si la secreción de ADH endógena está intacta, la administración de ADH exógena no aumentará más la osmolalidad urinaria.</p> <p>En esta fase se permite comer y beber hasta 1,5 veces el volumen de orina excretado en la hora previa (una ingesta copiosa puede producir hiponatremia).</p> <p>Se debe medir volumen y osmolalidad urinaria cada media hora durante 4 horas (dos horas en lactantes y niños pequeños).</p>
<p>RESULTADOS SEGÚN OSMOLALIDAD URINARIA (mOsm/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes insípida central: < 300 tras la sed (< 600 si parcial) y > 750 tras desmopresina. • Diabetes insípida nefrogénica: < 300 en las dos fases (< 600 si parcial) y aumenta < 100 tras desmopresina (o un aumento menor al normal si parcial). • Polidipsia primaria y sujeto normal > 600 en las dos fases (densidad > 1020), con incremento tras desmopresina < 10%, pues la liberación endógena está intacta.
<p>FUENTES DE ERROR</p> <ul style="list-style-type: none"> • En las fases iniciales de un DIC parcial el paciente se encuentra poliúrico en condiciones normales, pero al someterse a la prueba de sed y aumentar la osmolalidad plasmática, la ADH se libera adecuadamente, concentrando la orina y dando una respuesta semejante a la del PP, sin mejorar el efecto al administrar la ADH exógena. • En casos de PP o DIC evolucionadas la médula renal pierde tonicidad (el soluto del intersticio renal disminuye reduciéndose el gradiente osmótico a través de la célula tubular renal, esencial para la acción de la ADH), lo que lleva a una resistencia parcial a la acción de esta, es decir, a una DIN parcial.

osmolalidad plasmática baja y, sin embargo, una respuesta subnormal cuando esta aumenta, es decir, muestran insensibilidad relativa a los estímulos hipo e hipertónicos. La prueba de sed no diagnostica estos defectos, ya que también supone una deplección de volumen.

Esta prueba está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y cardíaca.

Detección de acuaporina-2 en orina

La excreción urinaria de acuaporina-2 refleja la regulación fisiológica del canal del agua por la ADH. En condiciones normales, el ascenso de la ADH produce un aumento de la acuaporina-2 en orina. En sujetos con DIC se encuentra baja, aumentando con la reposición hormonal, mientras que en DIN este aumento no se produce, por lo que se puede utilizar como índice de la acción de la ADH, aunque es una prueba complicada y costosa. En sujetos con PP se encuentra normal.

Ensayo terapéutico con desmopresina

En la práctica clínica no solemos disponer de determinaciones de ADH en plasma ni de acuaporina en orina, por lo que cuando obtenemos una prueba de sed no discriminativa recurrimos al ensayo terapéutico con DP.

Tras un periodo de tres o cuatro días en el que determinamos diariamente el peso, la osmolalidad, la natremia y la diuresis, se administra una pequeña dosis (0,3-0,5 µg en niños menores de 10 años y 0,5-1 en mayores) de DP durante siete días. Mantenemos las mismas determinaciones durante este tiempo y hasta algunos días después.

Los pacientes con DIC responden con disminución progresiva de la sed y de la diuresis y manteniendo la natremia en rango normal. Aquellos con DIN no responden, persistiendo la sed y la poliuria. Por último, los individuos con PP responden disminuyendo la diuresis, pero al permanecer sedientos van desarrollando hiponatremia.

TRATAMIENTO

Diabetes insípida central

El objetivo primordial del tratamiento de la DI es disminuir y normalizar la cantidad de diuresis.

El fármaco de elección es la desmopresina (DP), análogo sintético de la ADH con acción antidiurética más prolongada que la hormona natural y mínimo efecto vasopresor. La dosis requerida y el intervalo de administración son muy variables individualmente.

Riesgos con el tratamiento con desmopresina

Puesto que el sentido de la sed, si está indemne, protege de la hipernatremia, la infradosificación no conlleva más problema que la incomodidad para el paciente de persistir la poliuria y la polidipsia.

El mayor riesgo del tratamiento, por tanto, es la hiponatremia dilucional por incapacidad de excretar el agua libre si se administra la DP en exceso, pudiendo producir convulsiones y disminución del nivel de consciencia. Debe prevenirse programando periodos del día en los que el paciente esté infradosificado y mantenga alta la diuresis, por ejemplo por la tarde en las horas de ocio.

Con este objetivo de prevenir la sobredosificación, en la práctica se comienza por una pequeña dosis antes de dormir que se va subiendo hasta evitar la nicturia y conseguir el descanso nocturno. Posteriormente, si se requiere, se asocian nuevas administraciones diurnas para disminuir la diuresis durante el día en las horas de colegio. Por ejemplo, si la dosis nocturna pierde su efecto y la poliuria recurre a media mañana, administraremos otra dosis mitad de la nocturna para el resto del día. En algunos pacientes el efecto puede durar las 24 horas.

Vías de administración y presentaciones de desmopresina

La DP puede administrarse intravenosa (debe diluirse a 0,5 µg/ml y pasar en 30 minutos) o subcutánea, siendo las dosis en lactantes de 0,1 a 0,4 µg/día, en niños de 0,4 a 1 y en adolescentes y adultos de 1 a 4 µg/día (nombre comercial, Minurín inyectable®).

Hay dos presentaciones para administración intranasal (una solución de 0,1 mg/ml, Minurín gotas® y un aerosol que aporta una dosis fija de 10 µg, Minurín aerosol® y Desmopresina Mede®). Las dosis varían entre 10 y 40 µg/día en niños mayores de 1 año. En neonatos y lactantes pequeñas dosis desde 1 µg/día pueden ser suficientes, para lo que ha de diluirse (la dilución ha de rehacerse semanalmente). Es una vía en general bien tolerada aunque tiene el inconveniente de la falta de efecto en caso de rinitis o incorrecta administración.

Por vía oral (comprimidos de 100 y 200 µg, Desmopresina Teva®) se requieren de 100 a 1200 µg/día (media 474 µg/m²) dividido en dos o tres dosis. La absorción disminuye un 50% si se toma con las comidas. Es una vía más lenta, la

acción antidiurética se pone de manifiesto en la segunda hora tras la administración, alcanzando el pico máximo a las cuatro horas.

Para uso por vía sublingual hay comprimidos de 120 µg, Minurín Flas®.

Las equivalencias aproximadas son: 1 µg vía parenteral = 10 vg vía nasal = 120 vía sublingual = 200 vía oral. Dado que las equivalencias no son exactas, al cambiar la vía de administración hay que volver a titular la dosis.

Peculiaridades en pacientes adípicos

El gran reto lo suponen los niños con adipsia o hipodipsia en los que hay que fijar la ingesta de líquido y la dosis de DP, monitorizar periódicamente los electrolitos y diariamente el peso, al menos en la fase inicial, como índice del balance hídrico.

Estos pacientes también tienen riesgo de hipernatremia, por lo que en caso de aumento de pérdidas hídricas (ya sea por diuresis superior a la teórica, fiebre o hipertermia que aumentan las pérdidas insensibles o pérdida de otros líquidos biológicos), estas deben reponerse con bebidas hipotónicas además del aporte hídrico ordinario. Si se llega a producir hipernatremia mayor de 150 mEq/l su corrección debe ser lenta.

En pacientes ingresados que no tienen vía oral las pérdidas hídricas deben reponerse con sueros hipotónicos vía intravenosa, nunca con agua destilada sin glucosa que produciría hemólisis. El parámetro más sensible de respuesta al tratamiento con DP en estos pacientes es la osmolalidad urinaria y es el que debe monitorizarse para el ajuste de su dosis.

Peculiaridades en neonatos y lactantes

Los lactantes toman la mayor parte de la alimentación en forma de líquidos por lo que tienen que eliminar en condiciones normales gran cantidad de orina diluida (es normal una diuresis alta, de hasta 2,5 l/m², y una osmolalidad urinaria baja, de 100-150 mOsm/l). Si se les trata con exceso de ADH tienen gran riesgo de hiponatremia por intoxicación hídrica. Además sufren cambios rápidos e inexplicados de osmolalidad. La vía subcutánea es preferible en estos niños, pues permite una dosificación más exacta de pequeñas cantidades de DP y menor variabilidad de efecto. Se comienza con 0,01 µg y se va aumentando (suele necesitarse hasta 0,08 µg/12 horas).

Los lactantes con DIC que no se manejen bien con DP pueden tratarse como si se tratara de una DIN, con tiacidas y una dieta de baja carga renal de solutos, cambiando a DP cuando el 80% de la dieta sea sólida. En condiciones incapacidad de concentrar la orina, tal y como ocurre en la DI, el volumen de diuresis está determinado por la ingesta de solutos y su consecuente excreción. El uso de fórmulas hipoosmolares, con 90 mOsm/kg, o leche materna, con 75, frente a 110-130 de las fórmulas habituales, permite la reducción de la diuresis. Al asociar la tiacida se produce una moderada depleción de volumen que reduce aun más la diuresis.

Diabetes insípida nefrogénica

En los casos secundarios de DIN el cuadro cede generalmente semanas después de corregir el trastorno metabólico casual o suspender el fármaco.

En casos familiares el tratamiento es bastante más problemático. La primera opción es la disminución de la carga renal de solutos (aquellas sustancias que deben ser eliminadas por el riñón) con una dieta hipoosmolar, que disminuye el filtrado glomerular y la excreción de agua libre, como vimos.

La depleción moderada de volumen conseguida con restricción salina y administración de tiacidas puede reducir la diuresis un 40% más. Las tiacidas actúan aumentando la excreción de sodio a expensas de agua y disminuyendo la tasa de filtración renal. Se utiliza la hidroclorotiazida a dosis de 1 mg/kg/12 horas (máximo 50 mg/12 horas). Hay que vigilar posible hipopotasemia e hiperuricemia como efectos adversos. La asociación de un ahorrador de potasio como el amiloride (20 mg/1,73 m²/día) mejora la eficacia y la tolerancia.

Un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, que son antagonistas de la ADH, la indometacina, a dosis de 1,5 a 3 mg/kg/día, reduce de forma similar la excreción hídrica. La combinación de todos estos medicamentos puede lograr una reducción del 80% de la diuresis.

Polidipsia primaria

En esta entidad lo apropiado es reducir el aporte de líquidos y tratar el proceso subyacente, estando contraindicada cualquier medicación anti-diurética que produciría una intoxicación acuosa.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Al-Agha AE, Thomsett MJ, Ratcliffe JF, Cotterill AM, Batch JA. Acquired central diabetes insipidus in children: a 12-year Brisbane experience. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:172-5.
Una de las series de casos más amplia de diabetes insípida central adquirida en la edad pediátrica.
- Charmandari E, Brook CGD. 20 years of experience in idiopathic central diabetes insipidus. *Lancet*. 1999;353:2212-3.
Series de casos de diabetes insípida central en niños y adultos.
- Cheetham T, Baylis PH. Diabetes insipidus in children: pathophysiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002;4:785-96.
Artículo de revisión.
- Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:631-45.
Revisión sobre la patogénesis de la diabetes insípida central y las bases de su diagnóstico clínico, bioquímico y genético.
- Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:359-75.
Artículo de revisión que enumera las causas de diabetes insípida central y el proceso de diagnóstico diferencial.
- Christensen JH, Rittig S. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus—an update. *Semin Nephrol* 2006;26:209-23.
Revisión de las causas genéticas de diabetes insípida central familiar y de sus opciones terapéuticas, apuntando las futuras indicaciones tales como terapia génica.
- Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T Jr., Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2(Suppl 1):115-23.
Revisión sobre el tratamiento sustitutivo de la diabetes insípida central y sus efectos secundarios.
- Kirchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child*. 1999;80:548-52.
Artículo de actualización del tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica.
- Knoers NV, Deen PM. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:1146-52.
Revisión de las formas familiares de diabetes insípida nefrogénica y sus bases genéticas.
- Lugo N, Silver P, Nimkoff L, Caronia C, Sagy M. Diagnosis and management algorithm of acute onset of central diabetes insipidus in critically ill children. *J Pediatr Endocrinol*. 1997;10:633-9.
Revisión del diagnóstico y tratamiento de la diabetes insípida central en niños inconscientes.
- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S *et al*. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med*. 2000;343:998-1007.
Serie de casos de 79 pacientes pediátricos con diabetes insípida central analizando la etiología, hallazgos de la neuroimagen, evolución y afectación de hormonas anterohipofisarias.
- Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res*. 2003;59(Suppl 1):42-54.
Revisión de la diabetes insípida focalizada en las edades pediátricas.

- Mavrakis AN, Tritos NA. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51:851-9.
Revisión sobre las peculiaridades de la diabetes insípida central en el paciente adíptico.
- Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:459-69.
Revisión del tratamiento de la diabetes insípida central en lactantes.