



## GAP 2019

# Manejo del Niño con Diabetes Insípida Nefrogénica

*Fecha de última revisión: Junio de 2020*

### **AUTORES:**

Dra. Laura CHERVO (Servicio de Nefrología - H. Garrahan)

Lic. Carina BRENNNA (Área de Alimentación - H. Garrahan)

Lic. Daniela GAGIULO (Área de Alimentación - H. Garrahan)

### **REVISORES:**

Dra. Marta ADRAGNA (Jefa Servicio de Nefrología - H. Garrahan)

Dra. Verónica COHEN (Jefa de Clínica CIM 32 - H. Garrahan)

Lic. Clarisa VEZZANI (Jefa de Clínica Área Alimentación - H. Garrahan)



## HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”

**Dirección Médica Ejecutiva:** Dra. Patricia García Arrigoni

**Coordinación de Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria (UETS):** Dra. Graciela Demirdjian

### **Guías de Atención Pediátrica (GAP)**

#### **Coordinación General:**

Dra. Graciela Demirdjian (Coordinación UETS)

#### **Comité Editorial:**

##### **Comité de Guías de Atención Pediátrica (GAP)**

Farm. Marcela Rousseau (Coordinación de Evaluación de Medicamentos - UETS)

Farm. María Gabriela Fernández (Coordinación de Evaluación de Dispositivos y Equipos Médicos - UETS)

Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos)

Dra. Silvia Santos (Coordinación de Educación Continua)

Dra. María Teresa Rosanova (Servicio de Epidemiología e Infectología)

Dra. M. Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Alberto Hernández (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía)

Dra. Marcela Dávila (Servicio de Cirugía)



## ÍNDICE

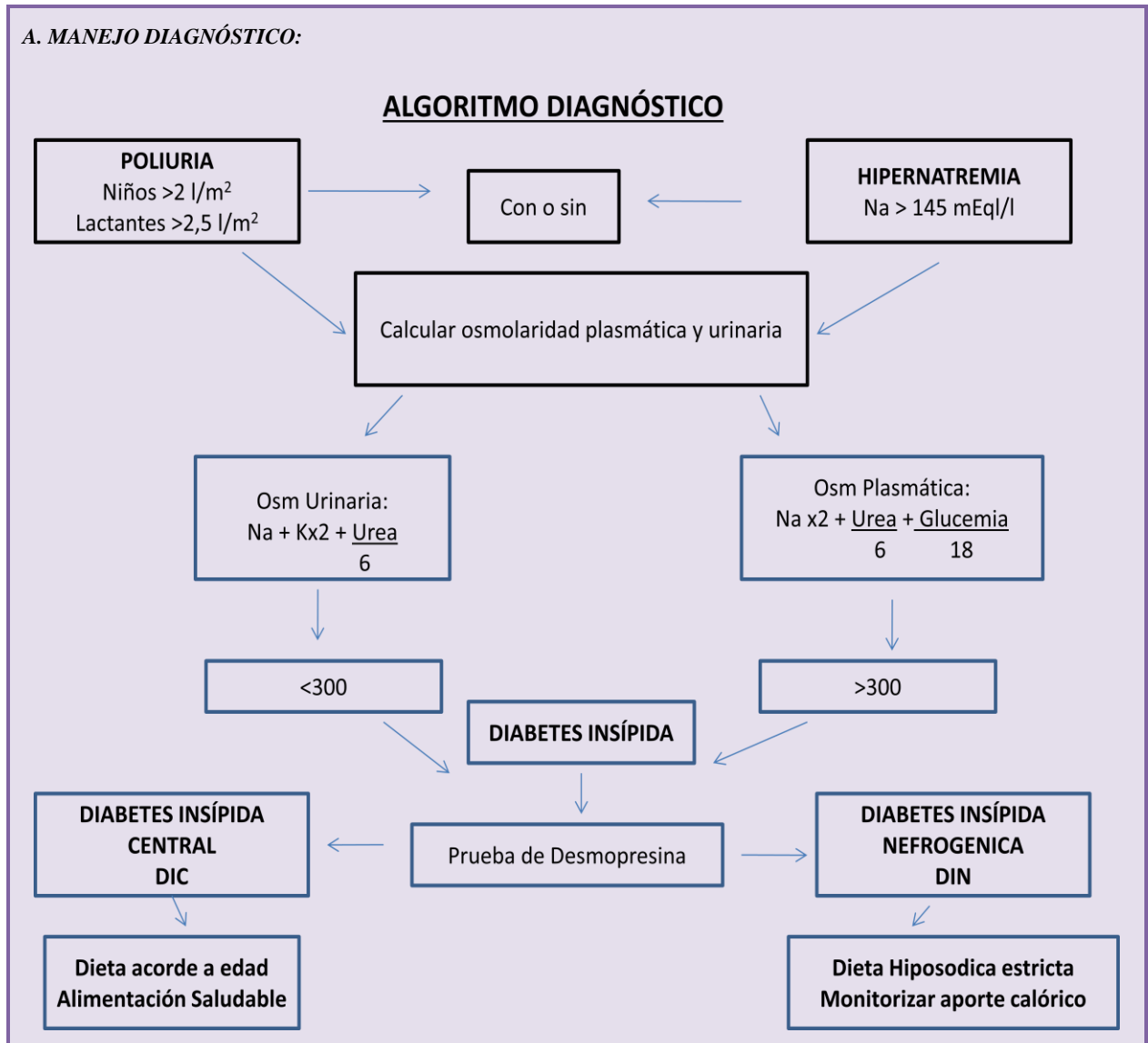
	PÁGINA
<b>RESUMEN: SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES</b>	<b>4</b>
<b>GLOSARIO Y TÉRMINOS MESH</b>	<b>6</b>
<b>ALCANCES Y METODOLOGÍA</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>A. DIAGNOSTICO</b>	<b>12</b>
<b>B. TRATAMIENTO</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>20</b>



## RESUMEN

### SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

#### A. MANEJO DIAGNÓSTICO:



1. Sospechar **DI** en pacientes con **episodios de vómitos reiterados, estreñimiento, fiebre, irritabilidad, fallo de medro y deshidratación hipernatrémica.**
2. Los **critérios diagnósticos de DI** en **pacientes que no reciben líquidos** son: diuresis >4 ml/kg/hora (2 horas consecutivas); sodio plasmático >150 mEq/l; OU baja (<300 mOsm/kg; densidad urinaria <1010) con OP elevada (>310 mOsm/kg). En **pacientes que reciben líquidos** (con libre acceso y sed conservada): poliuria con sodio plasmático en rango superior de la normalidad (>145 mEq/l).
3. Descartar **DIN** si la **prueba de sed o de concentración urinaria** obtiene una OU >1000 mOsm/kg o >600 mOsm/kg en 2 micciones. Si la OP >300 mOsm/kg y la OU <600 mOsm/kg diagnosticar **DI**.
4. Confirmar **DIC** si la **prueba con desmopresina** normaliza estos valores y **DIN** si no se normalizan.



## **B. MANEJO TERAPÉUTICO:**

### **TRATAMIENTO ALIMENTARIO NUTRICIONAL**

1. En todo niño con DIN indicar dieta hipoosmolar ( $\leq 15$  mOsm/kg/día), hiposódica ( $\leq 1$  mEq/Kg/día) y restringida en proteínas ( $\leq 2$  g/kg/día).
2. Las fórmulas lácteas indicadas son las hipoosmolares (90 mOsm/kg) o la leche materna (75 mOsm/kg). La leche de vaca (110-130 mOsm/Kg) está contraindicada. En caso de deposiciones líquidas reemplazar por fórmula de inicio sin lactosa.
3. A partir de los 6 meses comenzar con dieta complementaria hiposódica estricta ( $\leq 1$  mEq Na/100 cal, 20 mEq Na/día, 460 mg Na/día) con proteínas  $\leq 2$  g/kg/día.

### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

1. Se recomienda utilizar hidroclorotiazida (2-4 mg/kg/día cada 12 horas; máximo 50 mg/12 horas) vigilando posibles efectos adversos como hipopotasemia e hiperuricemia.
2. Puede asociarse amiloride (20 mg/1.73 m<sup>2</sup>/día) para mejor eficacia y tolerancia.
3. Para alcanzar 80% de reducción de diuresis se puede indicar indometacina (1.5-3 mg/kg/día).

### **CORRECCIÓN DE LOS DISTURBIOS DEL MEDIO INTERNO**

4. Si la VO está contraindicada indicar reposición de fluidos hipotónicos por vía EV (dextrosa al 5% o solución fisiológica al 0.45%).
5. No usar agua destilada pura ni fluidos con osmolalidad mayor a la urinaria.
6. En presencia de signos de shock, expandir con SF al 0.9% (isotónica).
7. Para corregir la hipernatremia de la DIN reponer el déficit de agua pura con soluciones hipotónicas VO, SNG o EV. El objetivo es alcanzar una natremia de 145 mEq/l. Corregir como máximo hasta 10 mEq de Na en 24 horas.
8. En hipernatremia aguda (<12 hs) tolerar un ritmo de descenso de la natremia de hasta 1 mEq/l por hora. En hipernatremia crónica un descenso no >0.5 mEq/l por hora.
9. Acompañar de un PHP con 75 mEq/l de Na y 20 mEq/l de K, y que contemple NB + DP.
10. Se recomienda monitorear la natremia cada 2-4 hs.

### **SEGUIMIENTO**

11. Evaluar parámetros clínicos y nutricionales tanto antropométricos, bioquímicos y de ingesta.
12. Realizar ecografía renal y de vías urinarias para descartar dilatación de la vía urinaria por poliuria.
13. Ajustar dosis de medicación según respuesta.



## GLOSARIO

1. **Diabetes insípida** (MeSH: [Diabetes Insipidus](#)): Enfermedad caracterizada por poliuria con excreción frecuente de grandes volúmenes de orina y sed excesiva. Sus etiologías incluyen la deficiencia de hormona antidiurética (ADH o vasopresina) secretada por la neurohipófisis, la alteración de la respuesta del riñón a la ADH, y la alteración de la regulación hipotalámica de la sed.
2. **Diabetes insípida nefrogénica** (MeSH: [Diabetes Insipidus, Nephrogenic](#)): Desorden genético o adquirido caracterizado por poliuria persistente con orina hipotónica e hipokalemia. Se debe a la insensibilidad del túbulo renal a la vasopresina, con falla en la reducción del volumen urinario. Puede ser el resultado de mutaciones de genes que codifican los receptores a la vasopresina (acuaporina-2), enfermedad renal, efectos adversos de drogas o complicaciones del embarazo.
3. **Osmolaridad, osmolalidad** (MeSH: [Osmolar concentration](#)): Concentración de partículas osmóticamente activas en solución expresada en términos de osmoles de soluto por litro de solución (osmolaridad) o en términos de osmoles de soluto por kg de solvente (osmolalidad).
4. **Deshidratación** (MeSH: [dehydration](#)): Condición que resulta de la pérdida excesiva de agua de un organismo viviente.
5. **Hipernatremia** (MeSH: [hypernatremia](#)): Cantidad excesiva de sodio en la sangre.
6. **Retraso del crecimiento, fallo de medro** (MeSH: [failure to thrive](#)): Crecimiento por debajo de los estándares normales o disminución de la capacidad para mantener un funcionamiento normal.



## OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

### OBJETIVOS

Proveer recomendaciones para el **manejo adecuado de la diabetes insípida nefrogénica (DIN) en niños**, a fin de facilitar un diagnóstico y un tratamiento oportuno y apropiado que permita mantener la homeostasis y promover el crecimiento y el desarrollo del paciente pediátrico con **DIN**.

### ALCANCES

#### Población de pacientes destinatarios

Niños y adolescentes con diagnóstico de **diabetes insípida nefrogénica**.

#### Población de usuarios destinatarios

Esta guía está destinada a orientar a todo el equipo asistencial ocupado en el **manejo interdisciplinario del paciente pediátrico con DIN**, comprendiendo médicos pediatras clínicos, nefrólogos y nutricionistas, enfermería, bioquímicos.

### PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *¿Cuáles son los criterios diagnósticos de DIN?*
2. *¿Cuál es el manejo terapéutico de la DIN?*
3. *¿Cuáles son los objetivos del tratamiento médico y nutricional y que herramientas clínicas y de laboratorio existen para evaluarlo?*
4. *¿Por qué estos pacientes requieren soporte nutricional y como se realiza?*
5. *En los pacientes lactantes con soporte nutricional ¿qué fórmula es la apropiada para indicar?*
6. *¿Cómo se realiza el seguimiento nefrológico y nutricional al egreso hospitalario?*

### METODOLOGIA

#### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una **búsqueda bibliográfica** en **bases de datos biomédicas** (MEDLINE, LILACS, biblioteca COCHRANE) utilizando como palabras clave: "*diabetes insipidus*", "*nephrogenic diabetes insipidus*", "*failure to thrive*", "*hyponatremia*", "*dehydration*" y "*nutrition therapy*"

#### GRUPO DE TRABAJO

Las recomendaciones finales fueron sometidas a una **revisión de expertos** para ajustarlas a la experiencia multidisciplinaria en la práctica asistencial.



## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Los niveles de evidencia y grados de recomendación se consignaron según la Metodología GRADE (TABLA I).

Todas las recomendaciones están basadas en evidencia de baja calidad metodológica y consenso de expertos y son débiles.

**TABLA 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN LA METODOLOGÍA GRADE**

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
<p><b>ALTA</b></p> <p>Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.</p>	<p><b>FUERTES</b></p> <p>Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.</p>
<p><b>MEDIA</b></p> <p>Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.</p>	<p><b>DEBILES</b></p> <p>Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos.</p>
<p><b>BAJA</b></p> <p><i>Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).</i></p>	<p>Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable. Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).</p>

- **Recomendaciones fuertes:** Surgen de evidencia de alta calidad metodológica (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Proviene de evidencia de regular o baja calidad metodológica (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar la disponibilidad, los costos, los riesgos o preferencias de los pacientes).

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un “hágalo siempre” o bien “no lo haga nunca”

Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL** implica un “puede hacerlo, pero considere otros factores”





## INTRODUCCION

La **diabetes insípida (DI)** es un enfermedad rara, poco frecuente, caracterizada por un **déficit absoluto o relativo en la secreción de la hormona antidiurética (DI central)** o por una **falla de su acción (DI nefrogénica)**. El resultado es la incapacidad renal de concentrar la orina provocando la **triada clínica clásica: poliuria** (orinas diluidas), **olidipsia** e **hipernatremia**, que generan una alteración del balance hídrico corporal.

### Definición de poliuria

Se define **poliuria** como una **diuresis**:

- *>2 litros/m<sup>2</sup>/día o 2ml/kg/hora en niños >1 año*
- *>2.5 litros/m<sup>2</sup>/día o 3ml/kg/hora en lactantes <1 año*

La **poliuria** puede corresponder a **3 situaciones**: incapacidad de concentrar la orina por **déficit en la secreción de ADH**, por **déficit en la acción de la ADH**, o por la eliminación de orina hipotónica secundaria a exceso de ingesta de líquido con **inhibición de la ADH** (“**olidipsia primaria**”).<sup>1</sup>

### Regulación del metabolismo hídrico

Normalmente, el **balance hídrico corporal** se mantiene por la interrelación de la **ADH**, la **sed** y el **riñón**.

La **ADH** se sintetiza en 2 núcleos hipotalámicos (paraventricular y supraóptico) cuyos axones llegan a la neurohipófisis. Su secreción está regulada por la **osmolalidad plasmática (OP)**, estimulándose cuando ésta aumenta y viceversa.

El **objetivo** es mantener la **OP entre 275 y 290 mOsm/kg**. El **umbral osmótico** para la liberación de **ADH** es **280 mOsm/kg** y su nivel aumenta de forma lineal conforme lo hace la **OP hasta 295 mOsm/kg**.

En este punto se siente **sed**, por lo que la combinación de la acción **ADH** y la **ingesta de agua** restablecen la **OP** a valores normales (por balance positivo de agua).

La **hipovolemia** es otro estímulo secretorio. Los receptores volumétricos y de presión arterial desencadenan la liberación de **ADH**, pero de forma menos sensible, requiriéndose una **disminución de la volemia** de al menos **5%**.

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

El principal órgano diana es el **riñón**. En el túbulo colector renal, la **ADH** se une al receptor antidiurético V2R que activa la proteína acuaporina 2 (AQP2, “canal del agua”) en la membrana luminal, reabsorbiendo agua libre desde la luz tubular y provocando la concentración de la orina.



## DIABETES INSÍPIDA CENTRAL (DIC)

En la **DIC** existe **déficit de secreción de ADH**. Puede ser **esporádica** o **familiar**.

### DIC ESPORÁDICA

Es producida por cualquier causa que dañe el hipotálamo. Puede ser aislada o asociada a déficits de las hormonas anterohipofisarias.

#### Causas:

- tumores (craneofaringioma, germinoma, metástasis)
- traumatismos craneoencefálicos (**DIC permanente o transitoria** de 24 horas a semanas de duración)
- cirugía craneales
- radioterapia de la región selar
- procesos hipóxico-isquémicos de sistema nervioso central
- procesos infiltrativos (histiocitosis X, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener)
- procesos infecciosos (citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis, encefalitis viral y meningitis bacteriana)
- malformaciones congénitas (displasia septo-óptica)
- muerte encefálica en la infancia, que requiere un correcto manejo por la posibilidad de donación de órganos

Cuando no se detecta causa aparente, los pacientes deben reevaluarse periódicamente en busca de una lesión oculta, cuya sospecha aumenta en caso de afectación hipofisaria anterior (**DIC idiopática**).

### DIC FAMILIAR

Causada 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 **2º y el 6º año de edad**, aunque puede hacerlo precozmente (en la lactancia) o tardíamente, en el adulto joven.

Existe una **forma autosómica recesiva** denominada "**Síndrome de Wolfran**" que asocia *diabetes mellitus*, atrofia del nervio óptico y sordera, con defectos en el cromosoma 4 que provocaría anomalías en el ADN mitocondrial.

## DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA (DIN)

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



## DIN ESPORÁDICA

Algunas **formas secundarias de DIN** se asocian a trastornos primarios del túbulo renal como la nefronoptosis, el síndrome de Bartter o el exceso aparente de mineralocorticoides. La disfunción tubular puede generar hipercalcemia e hipokalemia, que a su vez disminuirían la expresión de acuaporina 2 provocando **DIN**.

La hipercalcemia (Ca >11 mg/dl) también produce **DIN** por mecanismos aún no totalmente conocidos. La hiperglucemia es causa de **DIN** por generar diuresis osmótica al invertir el gradiente a través del túbulo renal.

Otras **formas secundarias** incluyen las uropatías obstructivas donde se produce una regulación negativa (*down-regulation*) de la expresión tubular de AQP2. Esta situación puede persistir hasta 30 días posteriormente a la desobstrucción urinaria, con lenta recuperación de la capacidad de concentración renal.

Numerosas drogas son responsables de **formas adquiridas de DIN** (por ejemplo: tratamientos crónicos con litio y tetraciclinas).

## DIN FAMILIAR

La **DIN ligada al X** se debe a múltiples mutaciones o deleciones en el gen que codifica al receptor V2 (V2R) localizado en Xq28. Esta forma representa el **90% de los casos familiares**. Los afectados son varones, pero las niñas pueden mostrar algún grado de poliuria y polidipsia.

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

## POLIDIPSIA PRIMARIA (PP) O POTOMANÍA

Otra causa de **poliuria** es la ingesta excesiva de líquido. Esto disminuye ligeramente la osmolalidad del medio interno, con **sodio plasmático <137 mEq/l**, lo cual suprime la secreción de ADH e induce aumento del volumen urinario. 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.

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



## A. DIAGNÓSTICO

La **DI** está caracterizada por la eliminación de **orinas inapropiadamente diluidas** (*osmolalidad* <300 mOsm/kg) en el contexto de una **osmolalidad plasmática elevada** (>300 mOsm/kg).<sup>2</sup> (VER ALGORITMO DIAGNÓSTICO)

### Cálculo de la osmolalidad plasmática y urinaria

$$\text{Osm plasmática (OP)} = \text{Na p (mEq/l)} \times 2 + \text{Urea (mg/dl)/6} + \text{Glucemia (mg/dl)/18}$$

$$\text{Osm urinaria (OU)} = (\text{Na+K}) \times 2 + \text{Urea (mg/dl)/6}$$

### Diagnóstico diferencial de los estados poliúricos

- Medir los niveles de glucosa, urea, calcio y potasio.
- Descartar consumo de diuréticos y/o alimentación hiperproteica (donde la urea actúa como un agente osmótico).

### Sospecha clínica de DI

Sospechar **DI** en pacientes con episodios de vómitos reiterados, estreñimiento, fiebre, irritabilidad, fallo de medro y deshidratación hipernatémica.

Para continuar la evaluación es necesario diferenciar **2 grupos de pacientes**: los que reciben agua y los que no la reciben.

#### a. 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 DI** son los siguientes:

- **Diuresis** >4 ml/kg/hora (al menos en 2 horas consecutivas)
- **Sodio plasmático** >150 mEq/l
- Osmolalidad urinaria inapropiadamente baja para la alta osmolalidad plasmática: **OP** >310 mOsm/kg con **OU** <300 mOsm/kg (densidad urinaria <1010)

La normalización de estos parámetros tras la administración de **ADH** indicará **DIC**; si no cambian se diagnostica **DIN**.

#### b. Pacientes con libre acceso a líquidos y sed conservada

En la **DI**, por la **poliuria** con ADH estimulada, el **sodio plasmático** estará en el rango superior de la normalidad (>142 mEq/l) ya que por el estímulo de la sed lleva a ingerir agua.

Una **hipernatremia verdadera** (>150 mEq/l) solo se producirá si el sentido de la sed está dañado o no se tiene acceso al agua.

### Prueba de sed o de concentración urinaria

Un individuo sano con **deprivación de líquidos** mantiene la **OP** dentro del rango normal a costa de aumentar la **OU** (concentración urinaria). En la **DI**, la **OU** se mantiene inapropiadamente baja para el ascenso de la **OP**.



El **objetivo del test** es generar una deshidratación leve y desafiar a los riñones a preservar el agua concentrando la orina. La **duración** de la restricción hídrica es de **7 hs** en **niños mayores** y de **4 hs** en **lactantes**. Requiere ser realizado en un ambiente controlado por personal entrenado, con mediciones de signos vitales, de laboratorio y de orina en forma horaria. La prueba se detiene si el paciente pierde más del **5% del peso corporal** o desarrolla algún síntoma de **hipovolemia**.

Si durante la prueba se obtiene un valor de **OU >1000 mOsm/kg** o **>600 mOsm/kg** en **2 micciones**, se descarta el diagnóstico de **DIN**.

Si el paciente presenta **OP >300 mOsm/kg** y **OU <600 mOsm/kg** reúne criterios para **DI** y requiere administración de **desmopresina**, que normalizará estos parámetros en una **DIC** y no en una **DIN**.

El test está **contraindicado** si la **OP** es **>300 mOsm/kg**, ya que puede resultar peligroso. En estos casos está indicada la prueba con **desmopresina**.

### Prueba terapéutica con desmopresina (DP)

El **ensayo terapéutico con DP** hace el diagnóstico diferencial entre **DIC** y **DIN**.

Tras un periodo de **3 ó 4 días** determinando diariamente peso, osmolalidad, natremia y diuresis, se administra una pequeña dosis de **DP (0.3-0.5 µg en niños <10 años y 0.5-1 µg en mayores)** durante **7 días**, manteniendo 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. Los pacientes 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.

### Medición copeptina plasmática

Desde hace algunos años se propone la medición de los niveles plasmáticos de copeptina, un precursor de la ADH, como marcador subrogante de los niveles esta última ya que ofrece la ventaja de ser mucho más estable *in vitro* para su análisis en el laboratorio. Existiría una correlación directa entre los valores de copeptina y ADH.<sup>3</sup>

Con osmolaridad plasmática normal, los valores normales de copeptina en adultos oscilan entre 1-13.8 pmol/l<sup>1</sup> y en niños entre 2.4 y 8.6 pmol/l<sup>4</sup> y al igual que la ADH; los estímulos para su secreción son el incremento de la osmolaridad y la depleción de volumen.

En un estudio que analizó los valores plasmáticos de copeptina luego de la realización de la prueba de sed en 15 pacientes pediátricos (edad entre 9 m y 15 años) que presentaban poliuria- polidipsia, los autores plantean que en estas condiciones un valor inferior a 2.2 pmol/l indicaría DIC, valores entre 5 y 20 pmol/l PP y valores superiores a 20 pmol/l DIN; y concluyen que la copeptina promete ser una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de los estados poliúricos y que un valor basal elevado haría diagnóstico de DIN sin necesidad de la prueba de sed, prueba que siempre conlleva cierto riesgo, que es mayor cuando más pequeño es el paciente.

Se requieren más estudios en pacientes pediátricos que validen esta práctica.



## PECULIARIDADES NUTRICIONALES DEL NIÑO CON DI

Los recién nacidos con **DIC** generalmente presentan peso normal al nacimiento. El defecto en la concentración de la orina está presente desde el nacimiento y las manifestaciones clínicas pueden observarse desde las primeras semanas de vida, con **vómitos**, episodios de **deshidratación hipernatrémica** y **fallo de medro**. Sin embargo, los lactantes alimentados con leche o pecho materna pueden no presentar en forma temprana episodios de deshidratación, debido a que la leche materna tiene bajo contenido de solutos y proteínas.

Todo paciente con diagnóstico de **DI** presenta **retraso de crecimiento** que comienza tempranamente y es de causa multifactorial. La **sed intensa** se asocia con **poliuria**, y en ocasiones **enuresis**; el **crecimiento** se detiene por déficit de macro y micronutrientes, desarrollando **anorexia**, por predilección por la ingesta de agua fría. De todo esto se desprende el gran desafío nutricional que plantean estos niños.<sup>5</sup>

### RECOMENDACIONES

*Sospechar **DI** en pacientes con episodios de vómitos reiterados, estreñimiento, fiebre, irritabilidad, fallo de medro y deshidratación hipernatrémica.*

- 1. Los criterios diagnósticos de **DI** en pacientes que no reciben líquidos son: diuresis  $>4$  ml/kg/hora (2 horas consecutivas); sodio plasmático  $>150$  mEq/l; OU baja ( $<300$  mOsm/kg; densidad urinaria  $<1010$ ) con OP elevada ( $>310$  mOsm/kg). En pacientes que reciben líquidos (con libre acceso y sed conservada): poliuria con sodio plasmático en rango superior de la normalidad ( $>145$  mEq/l).*
- 2. Descartar el diagnóstico de **DIN** si durante la prueba de sed o de concentración urinaria se obtiene una OU  $>1000$  mOsm/kg o  $>600$  mOsm/kg en 2 micciones. Si la OP  $>300$  mOsm/kg y la OU  $<600$  mOsm/kg diagnosticar **DI** e indicar desmopresina.*
- 3. Confirmar **DIC** si la prueba con desmopresina normaliza estos valores y **DIN** si no se normalizan.*



## B. TRATAMIENTO

### 1. DIC

#### Desmopresina

La **desmopresina** puede administrarse por vía **intravenosa (IV)**, **subcutánea (SC)**, **sublingual**, **oral (VO)** o **intranasal (solución de 0.1 mg/ml o aerosol con dosis fija de 10 µg)**. En **neonatos y lactantes** se prefiere la **vía SC**, pues permite una dosificación más exacta de pequeñas cantidades de **DP** y menor variabilidad de efecto.

Por **VO** se requieren de **100 a 1200 µg/día (media 474 µg/m<sup>2</sup>)** dividido en **2 ó 3 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 **2ª hora** tras la administración, alcanzando el **pico máximo** a las **4 horas**.

El mayor riesgo es la **hiponatremia dilucional** por incapacidad de excretar el agua libre si se administra en exceso. Para evitarlo, se sugiere mantener al paciente infradosificado en algún momento del día, por ejemplo en las horas de ocio, para asegurar un alto ritmo diurético.

En la práctica se comienza con una pequeña dosis antes de dormir que se va aumentando 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. En algunos pacientes el efecto puede durar las **24 horas**.

### 2. DIN

El **tratamiento de la DIN** puede ser dificultoso y plantean un gran desafío para el equipo tratante, sobre todo en niños pequeños que dependen de sus cuidadores para el aporte de líquidos, que tienen que ofrecerse aún durante la noche.

Un **objetivo** importante del tratamiento es la **reducción de la carga renal de solutos**, lo que consiste en cumplir una **dieta restringida en proteínas y en sal**, con el fin de reducir el sodio y los metabolitos proteicos que deben ser excretados obligadamente por los riñones. Como la **OU** se mantiene fija en la **DIN**, el volumen urinario estará determinado por la carga osmótica o de solutos a excretar; por lo tanto, las dietas bajas en sal y en proteínas pueden disminuir la poliuria.<sup>4</sup>

#### Ejemplo:

*Una dieta occidental típica contiene una carga osmótica de aproximadamente 800 mOsm por día.*

*Un individuo sano con posibilidad que generar una osmolalidad urinaria de 800 mOsm/kg, solo necesita excretar un litro de agua para desembarazarse de lo ingerido.*

*Sin embargo, un paciente con DIN, con una máxima osmolalidad urinaria de 100 mOsm/kg necesitará evacuar al menos 8 litros de agua. Además, 1 g de sal (17 mEq de sodio) contiene una carga osmótica de 34 mOsm (17 mOsm de sodio y 17 mOsm de cloro). Un paciente con DIN y OU de 100 mOsm/kg deberá incrementar el volumen urinario en 340 ml por cada gramo de sal ingerido.*



## TRATAMIENTO ALIMENTARIO NUTRICIONAL

La **dieta** recomendada para un niño con **DIN** no debería sobrepasar los **15 mOsm/kg/día**. Así, un niño con **DIN** y una **OU** fija de **100 mOsm/kg** necesitará un **aporte de líquidos** de **150 ml/kg/día** para eliminar esta carga de solutos. <sup>4</sup> Pero cumplir este objetivo en niños, manteniendo la ingesta proteico-calórica recomendada que asegure el crecimiento y desarrollo, es todo un desafío.

Para lograr esto en la práctica diaria, se indican **fórmulas lácteas hipoosmolares** con **90 mOsm/kg**, o **leche materna** con **75 mOsm/kg**. Por este motivo, las fórmulas lácteas de continuación (6 meses a 1 año), la fórmula para mayores de 1 año y la leche de vaca que aportan una carga osmolar mayor (110-130mosm/Kg) están contraindicadas.

Es necesario restringir la **ingesta de sodio** a **1 mEq/Kg/día** para reducir la carga osmolar y disminuir la excreción obligada de agua. También limitar el **aporte proteico** hasta **2 g/kg/día** (según la opinión de expertos) para evitar la hiperfiltración glomerular, controlando que la restricción dietaria no impacte en el estado nutricional del niño. <sup>6</sup>

Los pacientes **<6 meses** que reciben pecho materno pueden continuar recibéndolo. En los que esté contraindicado o hayan discontinuado la lactancia, se indican **fórmulas de inicio**. Según el volumen indicado se considera **dilución (10%)** o **reconstitución habitual (13.5%)** de la fórmula de inicio.

Es de remarcar la importancia del **uso de sonda nasogástrica** para asegurar el tratamiento. La forma de administración es **gastroclisis** o **gavage** dependiendo de las características propias del paciente como estado nutricional, intercurencia aguda, tolerancia gastrointestinal, o situación ajena al paciente como posibilidad de contar con la bomba de infusión en su domicilio.

Ante la presencia de deposiciones líquidas se recomienda reemplazar la fórmula mencionada por **fórmula de inicio sin lactosa** para evitar mayores pérdidas.

A partir de los **6 meses** se comienza con una **alimentación complementaria hiposódica estricta**, con **proteínas** hasta **2 g/kg/día**, permitiendo la **reducción de la diuresis** en un **25-50%**, indicación que continúa luego del año de vida.

### Dieta Hiposódica Estricta:

- **1 mEq de Na/100 cal**
- **20 mEq de Na/día**
- **460 mg de Na/día**

**Resumiendo:** Para disminuir la poliuria, es fundamental disminuir la carga renal de solutos que son aquellas sustancias que deben ser eliminadas por el riñón. Esto se logra con una **dieta hipoosmolar**, que disminuye el filtrado glomerular y la excreción de agua libre.

Es muy importante el **abordaje dietoterápico** de estos pacientes, debido al desafío que supone la complejidad de mantener una adecuada ingesta calórica en una población donde es prevalente la desnutrición. La supervisión temprana y constante de las alteraciones del medio interno y la indicación precoz de alimentación asistida podrá lograr un aporte nutricional adecuado, con la energía necesaria para lograr **recuperación del crecimiento (catch-up)** <sup>7</sup> y disminuir las alteraciones en el crecimiento y el neurodesarrollo de estos pacientes.





## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### 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 **2-4 mg/kg/día cada 12 horas (máximo 50 mg/12 horas)**. Es necesario vigilar posible hipopotasemia e hiperuricemia como efectos adversos. La asociación de un ahorrador de potasio como el **amiloride** (**20 mg/1.73 m<sup>2</sup>/día**) mejora la eficacia y la tolerancia.

En conjunción con la dieta baja en solutos, la administración de **tiacidas** puede reducir la **diuresis** hasta un **70%**.

### Indometacina

Es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, que son antagonistas de la ADH. Reduce de forma similar la excreción hídrica. Se administra en **dosis** de **1.5-3 mg/kg/día**.

La combinación de todos estos medicamentos puede lograr una **reducción del 80% de la diuresis**.

## CORRECCIÓN DE LOS DISTURBIOS DEL MEDIO INTERNO

Cuando la ingesta de líquidos por vía oral está contraindicada (por vómitos, abdomen agudo, cirugías, etc.) se indica **reposición de fluidos hipotónicos por vía EV (dextrosa al 5% o solución fisiológica al 0.45%)**. Nunca usar **agua destilada** pura ya que provoca **hemólisis**. El uso de fluidos con osmolalidad mayor a la urinaria provocará **hipernatremia** o la agravará.

Recordar que todo paciente hipernatrémico está deshidratado; por lo que, si presentara signos de **shock**, se requiere expandir con **SF (isotónica)** ya que se prioriza la preservación de la volemia.

### Ejemplo:

*Un paciente con DIN con OU máxima 100 mOsm/kg que recibe SF (Osm 154 mOsm/kg = 77 mOsm sodio y 77 mOsm cloro), deberá orinar 1.54 litros por cada litro de SF infundida para excretar la carga osmótica recibida. Si por el contrario, existieran pérdidas aumentadas de sal (diarrea) o se infundieran fluidos hipotónicos a un ritmo mayor que las pérdidas urinarias, podría ocurrir hiponatremia.*

La hipernatremia de la **DIN** es causada por pérdida de agua pura (poliuria) en un paciente que, por alguna condición subyacente, no tuvo acceso ella o no pudo ingerirla. Por este motivo, se requiere calcular el **déficit de agua pura** del paciente para poder reponerla por **vía oral** (de elección) o **EV** (cuando la vía enteral esté contraindicada), con el objetivo de alcanzar una **natremia de 145 mEq/l**.

$$\text{Déficit agua libre} = 4 \times \text{kg} \times \text{mEq de Na a corregir} = \text{ml de agua a suministrar al paciente.}^8$$

Corregir como **máximo** hasta **10 mEq de Na. en 24 horas**

El siguiente paso es decidir el **tipo de fluido hipotónico** a infundir, la **vía de administración** y la **velocidad de la infusión**.

El **contenido de Na en mEq/l** de las distintas **soluciones hipotónicas** es:

- Agua: 0
- Dextrosa al 5%: 0



- SF 0.22%: 34
- SF 0.45%: 77

**Vía de administración:** Siempre priorizar la **vía enteral, VO o por SNG**; en caso de estar contraindicada usar la **vía parenteral** en paralelo a la vía donde se infundirá el **plan de hidratación parenteral (PHP)**:

**PHP = NB (Necesidades Basales) + DP (Déficit previo: % calculado de déficit x 10 x peso)**

Se recomienda que el **PHP** contenga **75 mEq/l de Na** y **20 mEq/l de K**.

**Velocidad de infusión:** Dependerá de si la **hipernatremia** es **aguda (<12 hs de instaurada)** o **crónica**. En la **aguda** se tolera un **ritmo de descenso de la natremia** de hasta **1 mEq/l por hora**. En cambio, en la hipernatremia **crónica** este descenso necesita ser más paulatino, a razón de **0.5 mEq/l por hora**. Es recomendable monitorear la **natremia** cada **2-4 hs**.

### **Caso clínico**

*Paciente de 5 años, 20 kg, diagnóstico de DIN familiar. Concorre por guardia refiriendo cuadro gripal febril con mala tolerancia a los líquidos de más de un día de evolución. Luce deshidratado, ojeroso, pálido. Bajó 2 kg de peso. Déficit calculado 10%.*

*Laboratorio: Sodio 172 mEq/l; K 4.3 mEq/l, Creatinina 0.6 mEq/l; Urea 30 mg/dl;. Glucemia 80 mg/dl. Orina: sodio 25 mEq/l, K 15 mEq/l, Urea 120 mg/dl.*

*Cálculo Osm plasmática:  $172 \times 2 + 30/6 + 80/18$ : 353 mOsm/kg*

*Cálculo Osm urinaria:  $(40) \times 2 + 120/6$ : 100 mOsm/kg*

*Se expande con 800 ml SF 0.9% (40 ml/kg)*

*Para llevar la natremia a rango normal (145 mEq/l) debería recibir 2100 ml de agua ( $4 \times 20 \times 27$ ) pero infundir esto en 24 hs provocaría una caída muy rápida del sodio plasmático con riesgo de edema cerebral y convulsiones, por lo que solo se busca disminuir el sodio plasmático en 10 mEq/l.*

*Agua libre  $4 \times 20 \times 10 = 800$  ml*

*PHP = NB + DP (al DP descontar el volumen recibido con la expansión SF) = 1500 + (2000-800) 1200*

*Recibirá en las siguientes 24 hs PHP 2700 totales/75/20 y 800 ml de Dextrosa al 5% u otro fluido hipotónico elegido por vía paralela. Si tuviera tolerancia oral, estos 800 ml serán de agua libre por vía oral o SNG.*

*Tener presente que lo que debe guiar el tratamiento es el monitoreo de laboratorio y no las fórmulas utilizadas. Incluir glucemia, por el eventual riesgo de hiperglucemia. De observarse, usar Dextrosado al 2.5 %*

### **SEGUIMIENTO**

Los pacientes necesitan tener un **seguimiento continuo**, donde se evalúen **parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos**. También es necesario realizar **ecografía renal y de vías urinarias** para descartar dilatación de la vía urinaria por poliuria. Las **dosis de medicación** se ajustan según respuesta. El mejor parámetro de cumplimiento del tratamiento es el **progreso de la curva ponderal y de talla**. Según la evolución pueden ser citados con mayor o menor frecuencia.



## RECOMENDACIONES

### TRATAMIENTO ALIMENTARIO NUTRICIONAL

1. En todo niño con DIN indicar dieta hipoosmolar ( $\leq 15$  mOsm/kg/día), hiposódica ( $\leq 1$  mEq/Kg/día) y restringida en proteínas ( $\leq 2$  g/kg/día).
2. Las fórmulas lácteas indicadas son las hipoosmolares (90 mOsm/kg) o la leche materna (75 mOsm/kg). La leche de vaca (110-130 mOsm/Kg) está contraindicada. En caso de deposiciones líquidas reemplazar por fórmula de inicio sin lactosa.
3. A partir de los 6 meses comenzar con dieta complementaria hiposódica estricta ( $\leq 1$  mEq Na/100 cal, 20 mEq Na/día, 460 mg Na/día) con proteínas  $\leq 2$  g/kg/día.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

4. Se recomienda utilizar hidroclorotiazida (2-4 mg/kg/día cada 12 horas; máximo 50 mg/12 horas) vigilando posibles efectos adversos como hipopotasemia e hiperuricemia.
5. Puede asociarse amiloride (20 mg/1.73 m<sup>2</sup>/día) para mejor eficacia y tolerancia.
6. Para alcanzar 80% de reducción de diuresis se puede indicar indometacina (1.5-3 mg/kg/día).

### CORRECCIÓN DE LOS DISTURBIOS DEL MEDIO INTERNO

7. Si la VO está contraindicada indicar reposición de fluidos hipotónicos por vía EV (dextrosa al 5% o solución fisiológica al 0.45%).
8. No usar agua destilada pura ni fluidos con osmolalidad mayor a la urinaria.
9. En presencia de signos de shock, expandir con SF al 0.9% (isotónica).
10. Para corregir la hipernatremia de la DIN reponer el déficit de agua pura con soluciones hipotónicas VO, SNG o EV. El objetivo es alcanzar una natremia de 145 mEq/l. Corregir como máximo hasta 10 mEq de Na en 24 horas
11. En hipernatremia aguda (<12 hs) tolerar un ritmo de descenso de la natremia de hasta 1 mEq/l por hora. En hipernatremia crónica un descenso no >0.5 mEq/l por hora.
12. Acompañar de un PHP con 75 mEq/l de Na y 20 mEq/l de K, y que contemple NB + DP.
13. Se recomienda monitorear la natremia cada 2-4 hs.

### SEGUIMIENTO

14. Evaluar parámetros clínicos y nutricionales tanto antropométricos, bioquímicos y de ingesta.
15. Realizar ecografía renal y de vías urinarias para descartar dilatación de la vía urinaria por poliuria.
16. Ajustar las dosis de la medicación según respuesta.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1 García García EJ. Diabetes insípida. *Endocrinología Pediátrica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. Protoc. Diagn. Ter. Pediat.* 2011; 1 (1): 44-53.
- 2 Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2019; 66 (1): 227-234.
- 3 Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: update. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 101398
- 4 Tuli el al. Copeptin role in polyuria –polydipsia síndrome (PPS) differential diagnosis and reference range in childhood. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2018; 88 (6): 873-879.
- 5 Velasquez-Jonas L, Medeiros- Domingo M. Diabetes insípida nefrónica. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2014; 71 (6): 332-338.
- 6 Viard M, Baigorri J, Exeni R. Tubulopatías. Cap 26. En: *Nefrología Pediátrica 3ª edición.* 2017. Sociedad Argentina de Pediatría.
- 7 Lejarraga H, Caletti MG, Caina S, Jimenez A. Long-term growth of children with nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr. Nephrol* 2008; 23: 2007-2012.
- 8 Viard MV, Baigorri JO, Exeni RA. Capítulo 26. Tubulopatías. En: *Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. 3era. edición.* 2017.