

Características clínicas de pacientes con Diabetes Insípida Central diagnosticados en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) durante el periodo 2001-2010. Lima – Perú.

Clinical profile of patients with central Diabetes Insipidus at the Endocrinology Unit of Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) during 2001 -2010. Lima – Perú.

Miguel De los Santos¹, Carlos Del Águila³, María Isabel Rojas³, Juan Falen⁴, Rómulo Lu de Lama², Oswaldo Nuñez², Eliana Chávez², Oscar Espinoza², Paola Pinto².

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de diabetes insípida central evaluados por el Servicio de Endocrinología del INSN durante un lapso de 10 años (enero 2001 a diciembre 2010).

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo observacional. Se analizó retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de diabetes insípida central entre 1 mes a 17 años 11 meses de edad diagnosticados entre el 1 de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2010 por el Servicio de Endocrinología que cumplieron con los criterios de diabetes insípida central, pudiendo o no haberse realizado el test de restricción hídrica y que se encuentren dentro del lapso del estudio. No se incluyeron las historias clínicas que omitieron criterios importantes para el diagnóstico. Se evaluaron variables clínicas. El análisis estadístico incluyó aspectos descriptivos como determinación de promedios y rangos así como de frecuencias y porcentajes.

Resultados: Se revisaron 149 historias clínicas con posible diagnóstico de diabetes insípida central y luego se seleccionaron 38 pacientes (65.8% fueron del sexo masculino). La edad promedio fue de 7.5 ± 3.68 años (0.08 – 16 años). Los pacientes en su mayoría fueron escolares entre 6 y 10 años de edad (39.5%). Con respecto a la etiología de la diabetes insípida central, se identificó una causa subyacente en el 84.2% de los pacientes siendo las causas adquiridas las más frecuentes (97.4%), destacando los tumores intracraneales (57.9%) en especial el craneofaringioma (42.1%). Los hallazgos clínicos más prevalentes los representaron la poliuria (100%), polidipsia (78.9%), cefalea (23.7%), nicturia (21.1%), talla baja (10.5%), vómitos (7.9%), fatiga (5.3%), pérdida de peso (2.6%). Se encontró alteraciones hormonales adenohipofisarias en el 39.4% de los pacientes ocupando el primer lugar la deficiencia de tirotrópina (36.8%) seguido por la deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (34.2%).

Conclusiones: La mayor frecuencia de diabetes insípida central en esta muestra fue en el sexo masculino y en el grupo de escolares. En la mayoría de pacientes con diabetes insípida central es posible identificar una causa subyacente. Las enfermedades adquiridas fueron las más representativas constituyendo los tumores intracraneales la principal etiología destacando entre ellos el craneofaringioma. Las alteraciones hormonales adenohipofisarias pueden acompañar a la diabetes insípida central, de éstas las más frecuentes son la deficiencia de tirotrópina (TSH) y de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Palabras clave: diabetes insípida central

SUMMARY

Objective: The aim of the study was to describe the clinical characteristics of the patients with central

insipidus diabetes evaluated at the endocrinology unit of the INSN during a period of ten years (January 2001 to December 2010).

Methods: A retrospective review of all the patients between 1 month and 17 years 11 months of age diagnosed of central diabetes insipidus from January 1st 2001 to December 31th 2010 at the endocrinology unit that met the inclusion criteria. Only complete charts were included. Clinical variables were investigated with descriptive statistical analysis.

Results: From the 149 clinical charts we selected 38 patients (65.8% male). The median age at

⁽¹⁾Residente de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN).

⁽²⁾Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño.

⁽³⁾Facultad de Medicina Hipólito Unanue de la UNFV. Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño.

⁽⁴⁾Profesor Emérito de la Facultad de Medicina Hipólito Unanue de la UNFV. Ex-Médico Asistente del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño.

diagnosis was 7.5 ± 3.68 years (0.08 – 16). The major percentage of patients was school age children between 6 and 10 years (39.5%). Etiology diagnosis was possible in a significant proportion (84.2%) of children with central diabetes insipidus. The etiology of central DI was acquired in 97.4%, being the intracranial tumors (57.9%) the most frequent and in first place craniopharyngioma (42.1%). For clinical manifestations 100% of patients had polyuria; 78.9%, polydipsia; headache, 23.7%; nicturia, 21.1%; short stature, 10.5%; vomit, 7.9%; fatigue, 5.3%, loss of weight, 2.6%. 39.4% of patients had an anterior pituitary endocrine abnormality being the TSH deficiency (36.8%) and the ACTH deficiency the most frequent (34.2%).

Conclusions: Central diabetes insipidus affected more frequently males and school age children. Etiology diagnosis is possible in a significant proportion of children with central diabetes insipidus. The acquired forms of DI are the most common, being intracranial tumors at the top specially craniopharyngioma. Accompanying abnormal anterior pituitary function is most often encountered with special emphasis in TSH deficiency and ACTH deficiency.

Key Words: central diabetes insipidus

INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida central constituye una entidad que se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina, inhabilidad resultante de una deficiencia total o parcial en la liberación de hormona antidiurética (ADH). El término diabetes es acuñado por Areteo de Capadocia, derivando éste de la palabra griega: “diabaínein” haciendo referencia a la micción de grandes cantidades de agua. Desde el año 1990 se han detectado más de 20 mutaciones en el gen AVP-NP11, gen compuesto por 3 exones y localizado en el cromosoma 20p13⁽¹⁾.

El espectro clínico de la diabetes insípida central es amplio siendo la poliuria y la polidipsia la expresión clínica predominante, en respuesta a la falta de regulación del balance hídrico, llegando el paciente a ingerir grandes cantidades de agua (hasta 20 litros)⁽²⁾. Se considera poliuria a una diuresis superior a 5cc/kg/hora y/o >80cc/m²/hora (>2L/m²/día)⁽³⁾ en niños, siendo frecuente otras manifestaciones como deshidratación, falla para medrar, pérdida de peso, estreñimiento, fiebre⁽⁴⁾. La diabetes insípida central es una entidad poco frecuente con un incidencia en la población general de 3 en 100 000 con una ligera preponderancia masculina (60%)⁽⁵⁾.

Para el diagnóstico apropiado de diabetes insípida central resulta necesario en primer lugar constatar la poliuria referida por los padres y/o el paciente, registrando el horario y el volumen de la ingestión de líquidos y de las micciones con determinación de la densidad urinaria en cada una de ellas^(6,7). Una vez que se constata la poliuria el paciente debe someterse a una prueba de restricción hídrica. Confirmado el cuadro de diabetes insípida, se administra desmopresina intranasal 10 ug, la cual deberá provocar un incremento en la osmolaridad urinaria (aumento del 50% del valor basal de la osmolaridad urinaria ó > 450 mOsmol/L) y una disminución de la diuresis, lo que permite confirmar el origen neurogénico del cuadro y descartar la forma nefrogénica. Una vez establecido el diagnóstico de diabetes insípida central se deben efectuar estudios complementarios para determinar la etiología como RMN cerebral y de silla turca, radiografía de cráneo y de huesos largos así como la valoración de las hormonas adenohipofisarias.⁽²⁾

Las causas de diabetes insípida central son diversas. En la actualidad gracias al desarrollo de estudios complementarios más sofisticados y al avance de los métodos diagnósticos, la proporción de pacientes con diabetes insípida central idiopática ha disminuido variando la proporción de casos según diversos estudios (18 a 54%)^(8,9,10,11,12). Estas causas suelen agruparse en: hereditaria: mutaciones genéticas de herencia autosómica dominante, herencia autosómica recesiva, Síndrome de Wolfram, y adquirida que puede ser: de origen tumoral (craneofaringioma, germinoma, glioma óptico, metástasis de otros tumores, linfoma/leucemia) traumática (post traumatismo craneoencefálico), infecciosa (meningitis, absceso cerebral, encefalitis), granulomatosa (sarcoidosis, tuberculosis), autoinmune, hipoxia-isquemia, idiopática y asociada a malformaciones cerebrales (defectos de la línea media como displasia septoóptica, holoprosencefalia). De estas etiologías la más frecuente según diversos estudios son los tumores de la región hipotalámica-hipofisaria^(13, 14, 15,16).

Suttipong Wacharasindhu y cols⁽¹⁷⁾, encuentra que un 70.6% de casos de diabetes insípida central se debe a tumores intracraneales, de los cuales 30% es debido a craneofaringioma, y el 29.4% restante se debe a causas no tumorales entre las que se encuentra en primer lugar infecciones del SNC (33.2%), hipoxia-isquemia por eventos terminales (26.8%), idiopática (13.5%), traumática (6.6%).

Bajpai⁽¹⁸⁾, por otro lado, expone la mayor frecuencia de diabetes insípida central idiopática (32%), 22% trauma postquirúrgico, 18% patología cerebral tumoral e infecciosa. De Buyst et al⁽¹⁹⁾ refieren una mayor incidencia de tumores cerebrales (29%) como etiología de esta enfermedad endocrina. Con respecto al momento de la presentación del cuadro se postula que si se diagnostica después de los 5 años y se encuentra asociado a talla corta sugiere una etiología orgánica cerebral⁽¹⁸⁾. También se han descrito asociación con deficiencias hormonales de la hipófisis anterior siendo en orden descendente de frecuencia hipotiroidismo central (75%), insuficiencia suprarrenal secundaria (65%) deficiencia de hormona de crecimiento (63.6%), hiperprolactinemia (62.5%), en especial en los casos de tumores cerebrales⁽¹⁷⁾.

La edad promedio de diagnóstico en pediatría es de 6 a 7 años de edad según lo referido por Ae Al-Agha y cols⁽²⁰⁾, estudio realizado en Australia y por Maghnie y cols⁽⁹⁾, en Italia. Si bien es cierto es difícil plantear una mayor frecuencia de algún tipo específico de diabetes insípida central en un grupo etáreo determinado, Pivonello et al⁽²¹⁾ establece que la diabetes insípida central de origen autoinmune es más frecuente en menores de 30 años, con antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunes y visualización de engrosamiento del tallo hipofisario, mientras que las mutaciones en el gen de arginina vasopresina neurofisisina II producen sintomatología de diabetes insípida central incluso antes de los 6 años de edad^(22,23).

La diabetes insípida central suele iniciarse de forma brusca. Con frecuencia el paciente o sus padres relatan que el comienzo de la poliuria y la polidipsia tuvieron lugar un día determinado. Si bien la magnitud de la poliuria varía de un paciente a otro, siempre excede con creces el volumen urinario habitual, con la consiguiente nicturia y enuresis en niños que controlaban esfínteres sin dificultad. Es habitual que los pacientes tengan tres a cuatro micciones nocturnas, acompañadas de ingestión de agua en especial fría. Al respecto De Buyst⁽¹⁷⁾ halla la siguiente frecuencia en la presentación clínica: poliuria (74%), polidipsia (70%), fatiga (40%), nicturia (37%), retraso del crecimiento (30%) y cefalea (30%). El consumo de líquidos puede ser en algunos casos compulsivos, de tal forma que si se impide el consumo, el paciente puede presentar episodios de agresividad y en el niño pequeño, de irritabilidad y llanto intenso.

En niños pequeños los problemas intercurrentes como diarreas o vómitos, llevan a cuadros de deshidratación grave, los cuales si no son evaluados adecuadamente pueden subestimar el diagnóstico de diabetes insípida^(24,25). El presente trabajo describe las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de Diabetes Insípida atendidos en una institución pediátrica y revisa la literatura internacional con la finalidad de plantear la necesidad de un reconocimiento y tratamiento temprano de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Se incluyó en el estudio los casos de pacientes pediátricos cuyas edades se encontraban entre un mes a 17 años 11 meses de edad que tuvieron diagnóstico de diabetes insípida central realizado en el Servicio de Endocrinología del INSN. El tamaño de la muestra, obtenido por muestreo intencional no probabilístico, y estuvo conformada por todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el lapso de Enero 2001 al Diciembre 2010.

Criterios de inclusión

- Paciente entre un mes a 17 años 11 meses de edad diagnosticado de diabetes insípida central por el Servicio de Endocrinología del INSN, ya sea por consulta externa o mediante interconsulta de otro servicio, durante el periodo del 1° de Enero del año 2001 al 31 de Diciembre del año 2010.
- Se incluyeron las historias clínicas que describieron los criterios diagnósticos de esta enfermedad especificados por el investigador.

Criterios de exclusión

- No se incluyeron las historias clínicas que estuvieron fuera del tiempo previsto para el estudio.
- No se consideraron las historias clínicas incompletas (Por ejemplo si se omitieron partes importantes como los criterios diagnósticos de diabetes insípida central, o si no se encontró la historia clínica completa en archivo).
- No se consideraron aquellos pacientes en quienes se realizó prueba terapéutica con desmopresina por sospecha de diabetes insípida central sin evaluación por el Servicio de Endocrinología o sin contar con estudios completos.

El proyecto fue sometido a la autorización de la Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada, previa exoneración del Comité de Ética del INSN. Una vez que fue aprobado el proyecto se recolectaron los datos a través de un instrumento diseñado que consideró las variables de la investigación, a partir de las historias clínicas seleccionadas, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos en la metodología del estudio. El control de calidad de los datos se efectuó a través de la contrastación de los reportes anuales de las Oficinas de Epidemiología y Estadística (HISS) de esta institución con las bases de datos del Servicio de Endocrinología para la selección de los pacientes y la posterior búsqueda de las historias clínicas en archivo. Los datos se analizaron por medio del paquete estadístico SPSS v15. El análisis estadístico incluyó un análisis descriptivo de todas las variables expresado en frecuencias y porcentajes y para algunas variables, promedios y rangos.

RESULTADOS

Se revisaron 149 historias clínicas de pacientes con posible diagnóstico de diabetes insípida central de acuerdo a los registros estadísticos del INSN de pacientes evaluados por consultorio externo y hospitalización (interconsulta) durante el periodo del 1 de enero del 2001 al 31 de diciembre 2010. Muchos de estos pacientes no cumplieron con todos los criterios diagnósticos de diabetes insípida central, por lo que finalmente la muestra quedó conformada por 38 pacientes. De los 38 pacientes estudiados el 65.8% fueron de sexo masculino y el 34.2%, de sexo femenino. (relación varón/mujer: 1.9) La edad promedio fue de 7.5 ± 3.68 años. El rango de edad osciló desde 0.08 años (1 mes de edad) hasta los 16 años de edad. Se encontró que 34 de los pacientes con diabetes insípida central (89.5%) presentaron un cuadro permanente. Los pacientes fueron en su mayoría escolares (39.5%) siendo solamente 2 lactantes (5.3%). En estos últimos el diagnóstico etiológico de la diabetes insípida central fue de hidrocefalia congénita y agenesia del cuerpo calloso (como parte de otros defectos de la línea media), siendo éste último la que presentó diabetes insípida central más tempranamente (al mes de edad). Con respecto a la etiología de la diabetes insípida central, se identificó una causa

subyacente en el 84.2% de los pacientes. Las causas adquiridas fueron las más representativas (97.4%) y luego la malformación cerebral (2.6%). Los tumores intracraneales constituyeron la causa más frecuente (57.9%), seguido por la diabetes insípida central idiopática (15.8%), histiocitosis de células de Langerhans (13.2%) e infección del SNC (2.6%). Dentro de la categoría otros se consideraron 3 pacientes con diagnóstico de neurohipófisis ectópica, hidrocefalia hipertensiva secundaria a quiste aracnoideo occipital e hipofisitis crónica. El craneofaringioma (42.1%) estuvo en primer lugar dentro los tumores intracerebrales (Tabla 1).

TABLA 1. Características de los pacientes con Diabetes Insípida.

Características	N (%)
Nro de pacientes	38
Sexo	
Masculino	25 (65.8%)
Femenino	13 (34.2%)
Edad en años *	7.5 ± 3.68 (0.08 16)
Relación varón/mujer	1.9/1
Tipo de diabetes insípida central	
Transitoria	4 (10.5%)
Permanente	34 (89.5%)
Grupo etáreo	
Lactante (1 mes a 11 meses 29 días)	2 (5.3%)
Preescolar (≥ 1 año a < 6 años)	10 (26.3%)
Escolar (≥ 6 años a < 10 años)	15 (39.5%)
Adolescente (≥ 10 años a < 19 años)	11 (28.9%)
Etiología	
Adquirida	37 (97.4%)
Tumor intracraneal	22(57.9%)
Craneofaringioma	16 (42.1%)
Germinoma	2 (5.3%)
Adenoma hipofisario	2 (5.3%)
Meduloblastoma	1 (2.6%)
Astrocitoma cerebeloso	1 (2.6%)
Idiopática	6 (15.8%)
Histiocitosis de células de Langerhans	5 (13.2%)
Otros	3 (7.9%)
Infección del SNC	1 (2.6%)
Malformación cerebral	1 (2.6%)
Hereditaria	

* Media \pm desviación estándar

El espectro clínico de la diabetes insípida central es amplio y variado con signos y síntomas cardinales para su diagnóstico. Los signos y síntomas más frecuentes encontrados se muestran en la Tabla 2. La poliuria estuvo presente en el 100% de los pacientes, polidipsia (78.9%), cefalea (23.7%), nicturia (21.1%), talla baja (10.5%), vómitos (7.9%), fatiga (5.3%), pérdida de peso (2.6%). Las alteraciones hormonales adenohipofisarias que suelen asociarse con la diabetes insípida central se encontraron en el 39.4% de los pacientes. La deficiencia de tiotropina (TSH) fue la más frecuente (36.8%), seguido por la deficiencia de hormona adrenocorticotropa (ACTH) (34.2%), deficiencia de hormona de crecimiento (GH) (5.3%), deficiencia de hormona luteinizante/foliculoestimulante LH/FSH (7.9%) e hiperprolactinemia (5.3%). Se observó deficiencia adenohipofisaria hormonal múltiple en el 7.8% de los pacientes.

TABLA 2. Manifestaciones clínicas y alteraciones adenohipofisarias de los pacientes con diabetes insípida central.

Características	N (%)
Manifestaciones clínicas	
Poliuria	38(100%)
Polidipsia	30(78.9%)
Cefalea	9 (23.7%)
Nicturia	8 (21.1%)
Talla baja	4(10.5%)
Vómitos	3(7.9%)
Fatiga	2 (5.3%)
Pérdida de peso	1 (2.6%)
Alteraciones adenohipofisarias	15 (39.4%)
Déficit de TSH	14(36.8%)
Déficit de ACTH	13 (34.2%)
Déficit de LH/FSH	3 (7.9%)
Déficit de GH	2 (7.9%)
Hiperprolactinemia	2 (5.3%)
Deficiencia hormonal adenohipofisaria múltiple	3 (7.9%)

Considerando la duración del cuadro (transitorio y permanente) los tumores intracraneales constituyeron el 50% de la etiología de la diabetes insípida central transitoria y fueron la causa más frecuente de diabetes insípida central en ambos grupos. Los diagnósticos de los 4 casos transitorios fueron: adenoma hipofisario, astrocitoma cerebeloso, absceso cerebral e hidrocefalia hipertensiva secundaria a quiste aracnoideo occipital (Tabla 3).

TABLA 3. Etiología de la diabetes insípida central según tipo.

Etiología de la diabetes insípida central	Transitoria (n = 4)	Permanente (n = 34)
Adquirida	4 (100%)	33 (97%)
Tumor intracraneal	2 (50%)	20(58.8%)
Craneofaringioma		16 (47%)
Germinoma		2 (2.9%)
Adenoma hipofisario	1 (25%)	1 (1.4%)
Meduloblastoma		1 (1.4%)
Astrocitoma cerebeloso	1(25%)	
Idiopática		6 (17.6%)
Histiocitosis de cél. de Langerhans		5 (14.7%)
Otros	1(25%)	2 (5.8%)
Infección del SNC	1(25%)	
Malformación cerebral	10 (26.3%)	1 (3%)
Hereditaria	15 (39.5%)	

DISCUSIÓN

La prevalencia de diabetes insípida central en esta muestra fue mayor en el sexo masculino (65.8%, relación varón/mujer: 1.9) que concuerda con lo descrito por otros investigadores como el de Bajpai y cols⁽¹⁸⁾ que encuentra una relación varón/mujer de 2.1 y Wacharasindhu y cols⁽¹⁷⁾ de 1.12. La edad promedio fue de 7.5 años de edad, similar hallazgo lo describe Al – Agha⁽²⁰⁾ de 6.7 años de edad, De Buyst⁽¹⁹⁾ de 8.6 años edad y Maghnie y cols⁽¹⁰⁾ de 7 años de edad. Además en este estudio se observó que el 39.5% de los pacientes eran escolares entre 6 y 10 años de edad, hallazgo que otros estudios sugieren por la edad promedio de los sujetos de investigación pero no determinan con claridad. La paciente con menor edad diagnosticada fue de 1 mes de edad siendo la causa de la diabetes insípida central una malformación cerebral (agenesia del cuerpo calloso), descrito también por Al–Agha⁽²⁰⁾ cuyo menor paciente con diabetes insípida central fue un paciente de 2 meses de edad con displasia septo-óptica. Esto sugiere que malformaciones cerebrales de la línea media tienden a presentar diabetes insípida central tempranamente.

En lo que respecta a la etiología del cuadro de diabetes insípida central se identificó que las causas adquiridas fueron la mayor parte de las enfermedades subyacentes (97.4%), Ae Al–Agha⁽²⁰⁾ y cols. describen también una proporción mayoritaria de dicha etiología (61.9%). Los tumores intracraneales estuvieron a la cabeza de

este grupo (57.9%) y de éstos el craneofaringioma (42.1%), el más representativo, seguido por el germinoma, adenoma hipofisiario, astrocitoma cerebeloso y meduloblastoma. Este porcentaje es superior a los encontrados por otros estudios. De Buyst y cols⁽¹⁹⁾ identifican que el 51% de los sujetos de investigación presentan un tumor intracraneal responsable del cuadro de diabetes insípida central. Maghnie y cols⁽¹⁰⁾, en una investigación multicéntrica realizado en 4 diferentes hospitales pediátricos de Italia encuentran una cifra un poco más baja de tumores intracraneales (23.6%), principalmente craneofaringioma y germinoma hipotalámico. Por otro lado Catli et al⁽⁸⁾, observan un 38.5% de tumores intracraneales siendo el craneofaringioma el más frecuente, mientras que Luoreiro y cols⁽²⁶⁾. En Chile describen un 40% de casos atribuidos a los tumores intracerebrales. Esta mayor proporción de tumores intracraneales como causa de diabetes insípida central en nuestra muestra podría explicarse por el hecho de que el instituto es un centro de referencia nacional que recibe pacientes de alta complejidad neuroquirúrgica para ser intervenidos siendo en su gran mayoría tumores intracraneales.

En la evaluación de la etiología también son importantes otros aspectos. Por un lado la histiocitosis de células de Langerhans que representó en esta investigación el 13.2% de los pacientes es un hallazgo en conformidad por lo descrito por otros estudios que encuentran prevalencias de 16%⁽¹⁰⁾, 11%⁽¹⁹⁾, 18%⁽¹⁸⁾. Esto confirma que sigue constituyendo una significativa proporción de pacientes con diabetes insípida central y por tanto una enfermedad que se debe tener siempre presente al evaluar a un niño con esta condición clínica. Un segundo punto es que la diabetes insípida central idiopática es cada vez menos frecuente ya que investigaciones de principios de década como la de Maghnie y cols⁽¹⁰⁾ reportan 54%, mientras que Pivonello et al⁽²¹⁾ posteriormente de 42%, Bajpai et al⁽¹⁸⁾, de 32%, Catli et al⁽⁸⁾, de 29.4% y Richards et al⁽¹²⁾, de 11%. Nuestro estudio revela la misma tendencia encontrándose un porcentaje de 15.8%, esto lo podríamos atribuir a que los métodos diagnósticos en el transcurso del tiempo han ido perfeccionándose y evaluándose de mejor manera.

Dentro de la categoría otros se consideraron tres pacientes con diagnóstico de neurohipófisis ectópica, hidrocefalia hipertensiva secundaria a quiste aracnoideo occipital e hipofisitis crónica.

En este último paciente el diagnóstico de hipófisis crónica se estableció por biopsia de tallo hipofisiario al hallarse éste engrosado por estudio de imágenes, lo cual sugirió diabetes insípida autoinmune aunque dicha característica no es exclusiva de autoinmunidad y además faltan otros criterios importantes como antecedente de enfermedades autoinmunes, presencia de autoanticuerpos y la imprescindible determinación de anticuerpos circulantes contra las células secretoras de arginina vasopresina (AVPcAb) para ser catalogado como tal. Pivonello et al⁽²¹⁾ menciona que el 23.3% de los pacientes con diabetes insípida central presenta autoinmunidad por lo que deben ser clasificados como autoinmune aunque una gran proporción de ellos son inicialmente clasificados como diabetes insípida idiopática. En nuestra investigación se halló 2.6% de etiología probablemente autoinmunitaria aunque dicha cifra podría haber ascendido con un estudio más profundo de autoinmunidad en los pacientes del grupo idiopático (18.2%). No se determinaron casos de diabetes insípida central hereditaria a diferencia de otros estudios como el de Maghnie y cols⁽¹⁰⁾, que reportan 2.5% y Pivonello et al⁽²¹⁾, 4% de pacientes afectados.

En nuestra investigación se consideró el tiempo de duración de la diabetes insípida central para definir transitoriedad si dentro de una semana del traumatismo del SNC (post quirúrgico) hubo normalización clínica y laboratorial de los parámetros alterados que permitieron considerar el cuadro de diabetes insípida central remitido, siendo los diagnósticos en los 4 casos transitorios: adenoma hipofisiario, astrocitoma cerebeloso, absceso cerebral e hidrocefalia hipertensiva secundaria a quiste aracnoideo occipital. Esta observación resulta importante desde el punto de vista de seguimiento ya que a pesar de la organicidad de la diabetes insípida central sugeriría que un grupo de pacientes no presentaría diabetes insípida central de manera permanente (10.5%), claro que esto debería ser verificado con estudios longitudinales.

Del espectro clínico de la sintomatología de la diabetes insípida central existen signos y síntomas cardinales para su diagnóstico. La poliuria estuvo presente en el 100% de pacientes seguido por la polidipsia (78.9%), cefalea (23.7%), nicturia (21.1%), talla baja (10.5%), vómitos (7.9%), fatiga (5.3%) y pérdida de peso (2.6%). Esto es coherente con lo que describe De Buyst et al⁽¹⁹⁾, siendo poliuria (74%) y polidipsia, (70%), los

signos más prevalentes y lo que también observan Luoreiro y cols ⁽²⁶⁾ con mayor frecuencia (62.5% para poliuria y polidipsia).

Las alteraciones hormonales adenohipofisarias acompañan a la diabetes insípida central en especial cuando hay una etiología orgánica subyacente ⁽¹⁸⁾. En nuestra investigación se determinó en el 39.4% de los pacientes afección adenohipofisaria, comparable con lo que describe Bajpai y cols ⁽¹⁸⁾, de 33% y Richards y cols ⁽¹²⁾ de 30%. Sin embargo existen diferencias en relación a cuál es la deficiencia más frecuentemente asociada. Al respecto Catli y cols ⁽⁸⁾, establecen que el hipotiroidismo central (44%) es el compromiso más frecuente seguido por la deficiencia de ACTH (38%), de forma semejante Wacharasindhu et al, documentan hipotiroidismo central (75%) como principal alteración adenohipofisaria y en segundo lugar deficiencia de hormona adrenocorticotropa (65%). Estos resultados son congruentes con lo encontrado en este estudio donde el hipotiroidismo central (36.8%) y la insuficiencia suprarrenal secundaria (34.2%) fueron las afecciones adenohipofisarias más prevalentes. Por otro lado, Bajpai y cols ⁽¹⁸⁾ al igual que Maghnie et al ⁽¹⁰⁾ reportan un mayor compromiso del eje somatotropo con deficiencia de hormona de crecimiento en primer lugar (33% y 61% respectivamente), mientras que en nuestro estudio ocupó el cuarto lugar dentro de las alteraciones hormonales. Esta diferencia podría explicarse en que no a todos los pacientes se les realizó las mismas determinaciones hormonales priorizando

en muchos casos el dosaje de hormonas que indiquen integridad de una buena respuesta al estrés en el periodo perioperatorio (determinación de ACTH, TSH) y por las dificultades que implica para un paciente hospitalizado en postoperatorio de cirugía neuroquirúrgica mayor realizar un test de estimulación de hormona de crecimiento con el ayuno respectivo. Cabe destacar que a los lactantes, preescolares y escolares no se les solicitó determinación de LH y FSH ya que son hormonas que se incrementan en la pubertad y por lo tanto se valoran cuando se piensa en un retraso puberal por hipogonadismo hipogonadotrópico.

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que el espectro clínico de la diabetes insípida central es amplio y variado con signos y síntomas cardinales para su diagnóstico como la poliuria y la polidipsia. La mayor frecuencia de diabetes insípida central en esta muestra fue en el sexo masculino y en el grupo de escolares (6 y 10 años de edad). En la mayoría de pacientes con diabetes insípida central es posible identificar una causa subyacente. Las enfermedades adquiridas fueron las más representativas constituyendo los tumores intracraneales la primera etiología destacando entre ellos el craneofaringioma. Las alteraciones hormonales adenohipofisarias pueden acompañar a la diabetes insípida central, de éstas las más frecuentes son la deficiencia de tirotrópica (TSH) y de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nephrogenic Diabetes Insipidus Foundation. History of Diabetes Insipidus. [Publicación en línea]. Disponible en Internet en [<http://www.ndif.org/public/pages/7-HistoryofNDI>]. Fecha de acceso: 12 de agosto, 2012].
2. Bergadá Ignacio. Trastornos de la hipófisis posterior En: Pombo M di. Tratado de Endocrinología Pediátrica 4ª edición. Madrid, España. McGraw Hill. Interamericana 2009. p.336-343.
3. Muglia Louis J, Majzoub Joseph A. Disorders of the Posterior Pituitary. In: Sperling Mark A dir. Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Pennsylvania, USA Saunders- Elsevier. 2008. p. 335 -373.
4. Butler Gary, Kirk Jeremy. The Pituitary and Hypopituitarism. In: Butler, Gary, Kirk, Jeremy editors. Paediatric Endocrinology and Diabetes. London, UK. Oxford University Press. 2011 p. 71-100.
5. Saborio P, Tipton GA, Chan JC. Diabetes Insipidus. *Pediatr Rev* 2000; 21: 122 -129.
6. Baylis P, Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 1998; 79: 84–89.
7. Robinson Alan, Verbalis Joseph. Posterior Pituitary. In: Melmed S, Polonski K, Reed P, Kronenberg H. editors. William's Textbook of Endocrinology. 12th edition Philadelphia. Elsevier Saunders; 2011. p. 293-296.
8. 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.
9. Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A, Di Iorgi N, Ambrossini L, Secco A et. al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults

- is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity *Clinical Endocrin* 2006; 65: 470–478.
10. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca Bitti ML, Cohen A, Zecca S. Central Insipidus Diabetes in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343: 998-1007.
 11. Batista SL, Moreira AC, Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias L, Elias P. Clinical features and molecular analysis of arginine-vasopressin neurophysin II gene in long-term follow-up patients with idiopathic central diabetes insipidus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54(3): 269-273.
 12. Richards GE, Thomsett MJ, Boston BA, DiMeglio LA, Shulman DI, Draznin M. Natural History of Idiopathic Diabetes Insipidus *J of Pediatrics.* 2011; 159 (4): 566- 570.
 13. Ghirardello S, Garre ML, Rossi A, Maghnie M. The Diagnosis of Children with Central Diabetes Insipidus *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2007; 20: 359-375.
 14. Marchand I, Aziz Barkaoui M, Polak M, Garel C, Donadieu J. Central Diabetes Insipidus as the Inaugural Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis: Natural History and Medical Evaluation of 26 Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(9):1-9.
 15. Garcia Garcia EJ. Diabetes insipida. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011; 1: 1:44-53.
 16. Müller HL. Consequences of Craniopharyngioma Surgery in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1981–1991.
 17. Wacharasindhu S, Srivuthana S. Children with Clinical Central Diabetes Insipidus at King Chulalongkorn Memorial Hospital *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 17-25.
 18. Bajpai A, Kabra M. Central Diabetes Insipidus: Clinical Profile and Factors Indicating Organic Etiology in Children *Indian Pediatrics* 2008; 45:463-468.
 19. De Buyst J, Massa G, Christophe C, Tenoutasse S, Heinrichs C. Clinical, hormonal and imaging findings in 27 children with central diabetes Insipidus *Eur J Pediatr* 2007; 166: 43-49.
 20. Al-Agha A, Thomsett M, Ratcliffe JF, Cotterill AM, Batch JA. Acquired central diabetes insipidus in children: A 12-year Brisbane experience *J. Paediatr Child Health.* 2001; 37: 172–175.
 21. Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, Di Salle F, Petretta M, Di Somma C et. al. Central Diabetes Insipidus and Autoimmunity: Relationship between the Occurrence of Antibodies to Arginine Vasopressin-Secreting Cells and Clinical, Immunological, and Radiological Features in a Large Cohort of Patients with Central Diabetes Insipidus of Known and Unknown Etiology *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(4):1629–1636.
 22. Abu Libdeh A, Levy-Khademi F, Abdulhadi-Atwan M, Bosin E, Korner M, White Perrin C et.al. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus: onset in early infancy *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 221–226.
 23. De Fost M, Van Trotsenburg ASP, Van Santen HM, Endert E, Van den Elzen C, Kamsteeg EJ et.al. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus due to a novel mutation in the arginine vasopressin–neurophysin II gene *European Journal of Endocrinology* 2011; 165: 161–165.
 24. Gharahbaghian L, Lotfipour S, McCoy C, Wirachin H, Langdorf M. Central diabetes Insipidus misdiagnosed as acute gastroenteritis in a pediatric patient *CJEM* 2008; 10(5):488-92.
 25. Ferry RJ, Kesavulu V, Kelly A, Levitt Katz LE, Moshang T. Hyponatremia and polyuria in children with central diabetes insipidus: Challenges in diagnosis and management. *J of Pediatrics* 2001; 138 (5): 744-747.
 26. Luoreiro PC, Martínez AA, Fernández BR, Lizama CM, Cattani OA, García BH. Diabetes Insípida en Pediatría, serie clínica y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80(3): 245-255.

Correspondencia: Dr. Miguel De los Santos
Jr. Valle Riestra 1388 – E. Pueblo Libre.
Telf. 4617617

Correo electrónico: mdlst1983@yahoo.com

Recibido: 10/11/12

Aceptado: 10/12/13