

Diabetes Insípida: Perspectivas Actuales y Futuras. Una revisión bibliográfica

Diabetes Insipidus: Current and Future Perspectives. A literature review

...

Recepción: 21 de junio 2024 | **Publicación:** 20 de diciembre de 2024

Ana Gabriela Barros-Peláez*  
ana.barros@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Kevin Andrés Quituizaca-Rivera 
kevin.quituizaca.34@est.ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Joffre Ismael Quito-Morocho 
joffre.quito.51@est.ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Lisbeth Stephany Ochoa-Guzhñay 
lisbeth.ochoa.39@est.ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

DOI: <https://doi.org/10.26871/ceus.v5i3.182>

Resumen

Antecedentes: los trastornos de la arginina vasopresina (AVP-T), anteriormente denominada diabetes insípida, son un grupo de enfermedades relacionadas con alteraciones de la arginina

vasopresina (AVP). Esta enfermedad se caracteriza por la excreción excesiva de orina hipotónica, lo que genera síntomas como polidipsia y poliuria. Para el diagnóstico se utilizan exámenes de laboratorio como la prueba de privación de agua, medición directa de la AVP y la medición de la coceptina para diferenciar entre los distintos tipos de AVP-T que se pueden presentar.

Objetivo: informar sobre las perspectivas actuales y futuras del trastorno de arginina vasopresina.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa consultando las bases de datos Elsevier, Medigraphic, PubMed, Scielo y Google académico no mayor a 5 años, en los idiomas español e inglés, obteniendo así de la búsqueda minuciosa y rigurosa varios artículos científicos con información relevante para el tema. **Conclusiones:** la coceptina garantiza ser un biomarcador prometedor en el diagnóstico de los AVP-T, puesto que refleja los cambios en la osmolaridad plasmática y responde rápidamente a la ingesta de líquidos. Respecto al tratamiento, la desmopresina continúa siendo el fármaco de elección para controlar y tratar la enfermedad. **Resultados:** se están investigando nuevas opciones terapéuticas para la polidipsia primaria como los agonistas del receptor del péptido glucagonoide 1 (GLP-1), los mismos que prometen ser un medicamento eficaz.

Palabras clave: Diabetes insípida, Diabetes insípida neurogénica, Diabetes insípida nefrogénica.

Abstract

Background: Arginine vasopressin disorders (AVP-T), formerly called diabetes insipidus, are a group of diseases related to arginine vasopressin (AVP) disorders. This disease is characterized by excessive hypotonic urine excretion, resulting in symptoms such as polydipsia and polyuria. Laboratory tests such as the water deprivation test, direct AVP measurement and copeptin measurement are used for diagnosis to differentiate between the different types of AVP-T that may occur. **Objective:** to report on current and future perspectives on arginine vasopressin disorder. **Methodology:** a narrative literature review was carried out by consulting the Elsevier, Medigraphic, PubMed, Scielo and Google academic databases for no more than 5 years, in Spanish and English, thus obtaining from the thorough and rigorous search several scientific articles with relevant information for the subject. **Conclusions:** copeptin is a promising biomarker in the diagnosis of PVA-T, since it reflects changes in plasma osmolarity and responds rapidly to fluid intake. Regarding treatment, desmopressin remains the drug of choice to control and treat the disease. **Results:** New therapeutic options for primary polydipsia such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are being investigated and promise to be an effective drug.

Keywords: Diabetes insipidus, neurogenic diabetes insipidus, nephrogenic diabetes insipidus.

Introducción

Los trastornos de la arginina vasopresina (AVP-T) antes llamada diabetes insípida, es una enfermedad relacionada con la hormona antidiurética (ADH) que es la encargada de regular el equilibrio hídrico del cuerpo (1,2). Esta enfermedad se caracteriza por la eyección de grandes cantidades de volumen de orina hipotónica (3). Este mecanismo fisiopatológico explica los tres síntomas clásicos de los AVP-T: aumento de la sed, polidipsia y poliuria (2). Los AVP-T se clasifican en: deficiencia de arginina vasopresina (AVP-D) que suele ser por daños en el hipotálamo, polidipsia primaria (4,5), resistencia de arginina vasopresina (AVP-R) donde no hay respuesta renal a la ADH, y diabetes insípida gestacional (DIG) que surge como una complicación durante el embarazo (6).

Los AVP-T presentan una prevalencia aproximada de 1 entre 25,000 personas (2,7). Ambos sexos pueden padecerla por igual y se manifiesta a cualquier edad según la causa subyacente. La forma más prevalente es la AVP-D que se debe a un defecto genético o adquirido en la neurohipófisis (2). Por otro lado, la AVP-R adquirida es más común que la forma hereditaria, siendo el uso prolongado de litio responsable de aproximadamente el 55% de casos (7). Además, la DIG es una rara complicación que puede ocurrir durante el embarazo, afectando a una proporción de aproximadamente 2 a 4 casos por cada 100,000 embarazos (8).

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos consultando las bases de datos Elsevier, Medigraphic, PubMed, Scielo y Google académico no mayor a 10 años, en los idiomas español e inglés. Con el fin de abarcar los temas específicos en la búsqueda, se ha optado por dar uso de los operadores lógicos (AND, OR, NOT) y (ABS, TITLE), para obtener mayor cantidad de datos. Obteniendo así de la búsqueda minuciosa y rigurosa varios artículos científicos con información relevante para el tema.

Terminología

Actualmente, varias sociedades de endocrinología han propuesto que la diabetes insípida sea llamada "deficiencia de arginina vasopresina" para la etiología central, y "resistencia a la arginina vasopresina" para la etiología nefrogénica. Esto con la finalidad de precautelar la seguridad de los pacientes con estas enfermedades, puesto que se ha observado confusión con el término "diabetes mellitus" (9).

Tanto pacientes como personal de salud confunden estas dos patologías y esta confusión ha conllevado a que se realicen controles innecesarios de glucosa y tratamiento con hipoglucemiantes a pacientes hospitalizados. Además, en una ocasión se llegó a suspender el tratamiento con desmopresina, lo que resultó en la muerte de un paciente (9).

Clasificación

Los AVP-T son una alteración de la hormona antidiurética que destaca por la expulsión de grandes volúmenes de orina hipotónica que sobrepasa los 50 ml/kg de peso corporal, esta puede ser de origen renal, central o surgir como resultado de una polidipsia primaria (1,10,11). En la AVP-D existe una segregación deficiente de vasopresina por parte de la neurohipófisis debido a trastornos en la misma, mientras que en la AVP-R se manifiesta una resistencia a la vasopresina causada por alteración en el gen que codifica los canales de acuaporina lo que genera incapacidad para concentrar orina (2,12,13). Por otra parte, la polidipsia primaria se debe a una ingesta excesiva de agua que provoca poliuria sin alteración del gen AVP (4).

La diabetes insípida gestacional (DIG) es una complicación durante el embarazo que se caracteriza por un incremento secuencial de vasopresina placentaria, enzima que provoca la degradación de la ADH, en consecuencia, genera poliuria hipotónica e incapacidad de concentrar orina (6,8,14). Durante el embarazo la adenohipófisis aumenta su tamaño y en consecuencia oprime a la neurohipófisis provocando reducción en la secreción de ADH (15).

Epidemiología

Los AVP-T tienen una prevalencia aproximada de 1 entre 25,000 personas (2,7). Ambos sexos pueden padecerla por igual y puede manifestarse a cualquier edad. La forma más prevalente es la AVP-D, por un

defecto genético o adquirido en la neurohipófisis, lo que provoca una deficiencia en la producción y liberación de arginina vasopresina (2). En niños y jóvenes destaca la patología tumoral como causa secundaria de AVP-D (16).

La AVP-R congénita se hereda de forma ligada al cromosoma X debido a mutaciones en el gen AVPR2, constituyendo el 90% de los casos. Afecta a alrededor de 4 a 8 de cada millón de varones nacidos vivos (1). Por otro lado, la AVP-R adquirida es más común que la forma hereditaria, siendo el uso prolongado de litio el responsable de aproximadamente el 55% de los casos (7). La DIG es una rara complicación del embarazo, que afecta de 2 a 4 casos por cada 100,000 embarazos. Por lo general, se manifiesta hacia el final del segundo trimestre o durante el tercero (8).

Clínica

Los AVP-T se manifiestan con tres síntomas principales: poliuria y polidipsia; si el mecanismo de la sed está intacto, permite a los pacientes mantener una osmolaridad sérica y volúmenes normales (1,2). En adición, se debe destacar que en la AVP-D predomina la nicturia junto con un inicio repentino de los síntomas (1).

La aparición de otros síntomas está relacionada con la deshidratación (hipotensión, necrosis tubular aguda secundaria a hipoperfusión, shock) y a la hiperosmolaridad (irritabilidad, disfunción cognitiva) (2). En casos graves de hiperosmolaridad se observa desorientación, convulsiones, coma, déficits neurológicos focales y un aumento de la incidencia de hemorragia

subaracnoidea y trombosis venosa profunda (1,17). Además, en la AVP-D hereditaria o AVP-R con poliuria crónica no tratada se ha identificado dilatación de los uréteres y vejiga, dando como resultado reflujo vesicoureteral y mayor predisposición a infecciones urinarias (2).

Diagnóstico

Para diagnosticar los AVP-T se debe diferenciar si es AVP-D o AVP-R puesto que un mal diagnóstico conlleva a un tratamiento incorrecto de la enfermedad (18). Entre los métodos de diagnóstico se encuentra la prueba de privación de agua (Test de Miller), medición directa de la arginina vasopresina (AVP) y la medición de copeptina, siendo esta última de gran importancia para evaluar la función de la AVP y distinguir entre la AVP-D y la poliuria primaria. La prueba de Miller es el Gold estándar para el diagnóstico de los AVP-T (16).

Test de Miller

Se basa en la evaluación de secreción o efecto insuficiente de la ADH en donde se clasifican dependiendo de la osmolalidad urinaria:

- Osmolalidad < 300 mOsm/kg y tras la administración de arginina vasopresina la osmolaridad es mayor al 50%: se clasifica como AVP-D.
- Osmolalidad <300 mOsm/kg y no sube tras la administración de AVP: se clasifica como AVP-R.

- Polidipsia primaria: la osmolaridad se mantiene entre 300-800 mOsm/kg (18).

Copeptina

La copeptina, un glucopéptido derivado de la proteína prevasopresina, se descubrió en 1972 en la neurohipófisis del cerdo. Se utiliza como biomarcador confiable y preciso para el diagnóstico de los AVP-T (19,20). Con osmolaridad plasmática normal, los niveles normales de copeptina en individuos adultos varían entre 1 y 13.8 pmol/l (21).

La copeptina se almacena en gránulos neurosecretores de la neurohipófisis al igual que la AVP, lo que resulta en una liberación simultánea en respuesta al aumento de la osmolalidad plasmática, disminución del volumen, y en una rápida supresión tras la ingestión de líquidos (ya sea por vía oral o por infusión). Es interesante notar que se ha observado una marcada disminución en los niveles de copeptina después de ingerir 200-300 ml de líquidos, lo cual es importante considerar los resultados en la práctica clínica (22).

Para la cuantificación de la copeptina se debe realizar una estimulación con solución salina hipertónica, lo cual puede provocar que el sodio se eleve, por ello se requiere de una estrecha vigilancia de este electrolito. Posteriormente se medirán los niveles de copeptina en la sangre. Esta prueba está contraindicada para pacientes con insuficiencia cardíaca (23).

La coceptina se puede medir utilizando diferentes métodos de inmunoensayo, siendo los más comunes el ensayo inmunoquimioluminométrico de tipo sándwich manual original (LIA) y su versión automatizada de inmunofluorescencia (KRYPTOR). Investigaciones recientes han demostrado una correlación positiva entre los resultados obtenidos con ambos ensayos en diversas concentraciones de coceptina (22).

Las ventajas principales de medir la coceptina en comparación con la medición directa de AVP incluye el uso de una cantidad mínima de muestra requerida (50 µL de suero o plasma) y la disponibilidad de los resultados en menos de 2 horas (24). Además, la coceptina muestra una mayor estabilidad en plasma o suero almacenados, con una pérdida de recuperación inferior al 20% después de una semana a temperatura ambiente y dos semanas a 4 °C, simplificando el manejo de las muestras sanguíneas de los pacientes (7).

La coceptina ha sido identificada como un sustituto fiable de las concentraciones de la ADH (25). Además, un nivel basal de coceptina $\geq 21,4$ pmol/l es indicativo de AVP-R(24), mientras que un nivel basal $<2,6$ pmol/L es AVP-D (26).

Desmopresina

La prueba de desmopresina se realiza posterior a la prueba de privación de agua. Esta prueba permite distinguir si los AVP-T es por AVP-D o AVP-R (27). En

la AVP-D, tras la administración de desmopresina, el paciente logra concentrar la orina, mientras que en la AVP-R no se logra la respuesta esperada, es decir, la orina es diluida. En teoría, esta prueba junto con la privación de agua debería ser suficiente para identificar el tipo de AVP-T, pero la realidad es más complicada, puesto que es difícil discernir si los AVP-T son parciales o se trata de una polidipsia primaria crónica (28).

Resonancia magnética

Se usa principalmente en AVP-D, para identificar la causa de la enfermedad. Se recomienda utilizar una resonancia contrastada con gadolinio en la silla turca y regiones supraselares, puesto que facilita descubrir la causa y el deterioro anatómico de la hipófisis e hipotálamo. Entre las causas principales se encuentran los macroadenomas, silla turca vacía y metástasis (17).

Diagnóstico de diabetes insípida gestacional

Para el diagnóstico de la DIG se debe realizar un análisis clínico exhaustivo, es necesario tener en consideración antecedentes, examen físico y pruebas de laboratorio donde se incluyan electrolitos séricos, osmolalidad sérica y urinaria (6). En adición, se deben cumplir los siguientes parámetros:

Tabla 1. Parámetros para el diagnóstico de diabetes insípida gestacional.

Parámetro	Valor
Sodio sérico	>140 mEq/L
Osmolalidad sérica	>280 mOsm/kg
Volumen de orina	>2,5 L/día
Osmolaridad de orina	<300 mOsm/kg

Nota. Se describen los criterios para el diagnóstico de DIG. Elaborado por los autores en base a "Gestational diabetes insipidus: Diagnosis and management" (6).

La prueba de privación de agua no se recomienda utilizarlo en el embarazo debido a que puede generar deshidratación a la madre y al feto, hipernatremia y un elevado riesgo de presentar insuficiencia uteroplacentaria. No obstante, se puede utilizar esta prueba en situaciones especiales (6).

Tratamiento

El tratamiento es fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes con AVP-T. Debe ser adaptado a las necesidades individuales, puesto que la respuesta al tratamiento puede variar significativamente entre pacientes, por ende, es necesario implementar un protocolo personalizado (15,29).

Deficiencia de arginina vasopresina

Actualmente, el tratamiento de elección es la desmopresina (15,30), que debe

dosificarse empíricamente para evitar la hiponatremia y hasta que se observe una mejoría de los síntomas (tabla 2). También, se debe tener en consideración que el tratamiento es de por vida, excepto en pacientes con AVP-D post neurocirugía, puesto que la misma es transitoria (4).

La administración puede ser intranasal, oral, subcutánea o intravenosa; siendo las vías intranasal y oral las de mayor predilección (31). Además, se ha notificado que existe un riesgo ligeramente menor de hiponatremia con la administración de desmopresina oral. Por otra parte, respecto a la dosificación, se recomienda la administración del medicamento antes de acostarse para tratar la nicturia, sin embargo, si la poliuria y polidipsia persisten durante el día se debe añadir una dosis diurna (4).

Tabla 2. Dosis de desmopresina según la vía de administración.

Administración	Dosis
Intranasal	• Dosis inicial de 5 µg antes de acostarse (ajustar en incrementos de 5 µg hasta tratar la nicturia). • Dosis máxima: 40 µg diarios. • Dosis inicial 0.05 mg antes de acostarse (ajustar gradualmente la dosis).
Oral	• Se suele alcanzar el alivio sintomático con dosis entre 0.1 mg y 0.9 mg en dosis divididas.
Subcutánea	• 1 µg por vía subcutánea cada 12 horas.

Nota. Se describen las dosis habituales de desmopresina según su vía de administración. Elaborado por los autores en base a "Arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus): Treatment" (32).

La consideración más importante al seleccionar la dosis adecuada para el paciente es que la retención de agua puede provocar cambios en la concentración de sodio y lesiones cerebrales. Para evitarlo, se debe instruir al paciente y sus familiares acerca de signos de alarma como náuseas, vómitos, cefalea, confusión y coma (33).

Resistencia de arginina vasopresina

Este tipo de trastorno no responde al tratamiento con desmopresina, a excepción de casos parciales en los que dosis elevadas pueden ocasionalmente superar la resistencia a la vasopresina (21).

El enfoque del tratamiento de la AVP-R se basa en los siguientes aspectos:

- I. Mantener una adecuada hidratación a través de la administración oral o

intravenosa para prevenir la elevación de sodio en la sangre.

- II. Seguir una dieta con bajo contenido de sodio (menor de 100 mEq/día, equivalente a 2-3 gramos de sodio o 6 gramos de cloruro de sodio).
- III. Utilizar medicamentos como tiazidas (1 mg/kg cada 12 horas, con un máximo de 50 mg cada 12 horas).
- IV. Administrar amilorida (entre 5 y 20 mg al día). Este diurético que conserva el potasio puede combinarse con tiazidas y es beneficioso en casos de toxicidad renal por litio, ya que reduce su absorción en el túbulo colector.
- V. Utilización de antiinflamatorios no esteroides (AINES) como indometacina o ibuprofeno. Estos fármacos son útiles al contrarrestar el efecto de la ADH mediante la inhibición de

la producción de prostaglandinas. No obstante, sus efectos adversos en el sistema digestivo (como gastritis, úlceras pépticas o hemorragias) y renal (como nefritis intersticial) limitan su uso (21).

Además, diversos estudios han comprobado que los diuréticos tiazídicos, cuando se combinan con diuréticos ahorradores de potasio como la amilorida, tienen un efecto positivo en la producción de orina (34).

Tratamiento para diabetes insípida gestacional

El medicamento de primera línea es la desmopresina, puesto que bloquea la vasopresinasa placentaria (enzima involucrada en el inicio de la DIG), también se ha demostrado que este fármaco presenta mayor afinidad por el receptor de vasopresina 2 (AVPR2), lo que conlleva una reducción en la función de la oxitocina provocando disminución de contracciones uterinas, cabe mencionar que la desmopresina es un fármaco de clasificación B, es decir, provoca efectos secundarios escasos para la madre y el feto, además de no estar contraindicado en la lactancia materna (8,15,35).

Tratamiento de polidipsia primaria

El medicamento eficaz en la polidipsia primaria es la desmopresina, actúa inhibiendo la sed debido a que genera retención de agua en el organismo (36). Por otra parte, existen nuevas alternativas para el tratamiento de la polidipsia primaria que están relacionados con los GLP-1, la evidencia científica demuestra que esta

hormona está involucrada en la saciedad de alimentos y la sed (37). La dulaglutida es un agonista de los receptores de esta hormona que tiene la capacidad de reducir la ingesta de líquidos y controlar la sed. Un estudio demostró que la eficacia de este medicamento es relevante, puesto se identificó que puede disminuir la frecuencia miccional y la nicturia (38).

La ingesta exagerada de líquidos puede desencadenar una intoxicación por agua, la misma que se manifiesta con irritabilidad, dolor y calambres musculares por la dilución del potasio. Existe poca evidencia científica que demuestre que una ingesta excesiva de agua puede desencadenar polidipsia primaria, sin embargo, se ha llegado a reportar dos casos en Inglaterra (39).

Discusión

Según Martínez (40), en situaciones graves y prolongadas entre la AVP-T y la polidipsia primaria se han observado cambios neurológicos como problemas de memoria, falta de concentración y variaciones en el estado de ánimo. Por otro lado, de acuerdo con Atila et al (41), investigaciones recientes indican un aumento en los niveles de ansiedad, depresión, y una disminución en la empatía, lo que impacta negativamente en la calidad de vida a pesar de un tratamiento exitoso para la AVP-T.

Para el diagnóstico de los AVP-T comúnmente se utiliza la prueba de privación de agua, sin embargo, el uso de la copeptina como marcador de la arginina vasopresina simplifica el diagnóstico de esta

patología. Refardt (42) concluye que la coceptina es una prueba rápida y mejor tolerada, además, tiene un futuro prometedor como factor pronóstico en el desarrollo y tiempo de duración de la AVP-D postoperatoria. Bajo la misma premisa, Tomkins et al (43) brinda comentarios positivos respecto al uso de la coceptina, puesto que indica que tiene una precisión diagnóstica del 93% en el diferencial de AVP-D y polidipsia primaria. Sin embargo, se requiere que cada laboratorio establezca sus propios puntos de corte para los valores de este biomarcador.

Respecto al tratamiento, Mutter et al (15), indica que la desmopresina puede ser administrada por vía oral, sublingual e intranasal. Su biodisponibilidad y la rapidez de acción son mayores en la forma intranasal en comparación con la vía oral. Además, Pedersen (44), sugiere que la diferencia en la forma de administración puede estar relacionada con el hecho de que los pacientes con DI congénita han necesitado desmopresina desde la infancia y los niños que lo padecen tienen dificultades para tragar pastillas, por lo que es más probable que se les trate con la administración nasal o sublingual.

Es importante recalcar que el manejo del AVP-T postoperatoria tiene un abordaje diferente, puesto que, como indica De Vries et al (45), se debe realizar un balance de líquidos y control de electrolitos cada 3 horas para determinar si la pérdida de líquidos es compensada con la ingesta de agua por parte del paciente. En caso de no cumplirse, se debe administrar desmopresina oral. La vía nasal no se recomienda en el postoperatorio debido a

la congestión nasal. En adición, Garrahy et al (46), recomienda que se debe evitar la administración excesiva de líquidos intravenosos en el perioperatorio debido al riesgo de hiponatremia.

Según De Groot (47), se ha demostrado en estudios con animales y humanos que la acetazolamida puede ser beneficiosa en el tratamiento de la AVP-R. En un experimento con ratones con AVP-R inducida por litio, se encontró que la acetazolamida mejoró la poliuria y aumentó la osmolaridad de la orina y en un estudio con cuatro pacientes con AVP-R inducida por litio, la acetazolamida no afectó la osmolaridad de la orina, pero sí redujo la tasa de filtración glomerular (TFG). Mortensen et al (48), reporta que la terapia con acetazolamida conlleva a una alta frecuencia de efectos adversos, particularmente resaltando complicaciones en la función renal. No obstante, Du Plessis y Chothia (49) señalan que, debido a la falta de investigaciones adicionales, es necesario realizar más estudios antes de considerar la acetazolamida como una recomendación para casos de AVP-R que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales.

Conclusiones

La coceptina emerge como una herramienta prometedora en el diagnóstico de los trastornos relacionados con la vasopresina, ofreciendo ventajas significativas en términos de sensibilidad, especificidad y facilidad de manejo de las muestras sanguíneas de los pacientes. Su capacidad de reflejar los cambios en la osmolaridad

plasmática y su rápida respuesta a la ingesta de líquidos la hacen una herramienta valiosa en la práctica clínica. La estimulación de coceptina mediante solución salina hipertónica o arginina en la neurohipófisis ha demostrado ser eficaz, aunque requiere precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Para los AVP-T la desmopresina es el fármaco de elección para controlar la enfermedad. Además, existen nuevos tratamientos para la polidipsia primaria como los GLP-1 que estimulan la saciedad de la ingesta de líquidos y ayudan a calmar la sed, aunque no hay estudios suficientes, promete ser un medicamento eficaz.

Fuente de financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Refardt J, Winzeler B, Christ M. Diabetes Insipidus: An Update. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. 2020 [citado el 6 de mayo de 2024];49(3):517–31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852920300396>
2. Christ M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *La Presse Médicale* [Internet]. 2021 [citado el 6 de mayo de 2024];50(4):104093. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498221000300>
3. Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, di Iorgi N, et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2020 [citado el 30 de mayo de 2024];34(5):101440. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X20300671>
4. Christ M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2021 [citado el 7 de mayo de 2024];290(1):73–87. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/joim.13261>
5. Weiner A, Vuguin P. Diabetes Insipidus. *Pediatr Rev* [Internet]. febrero de 2020;41(2):96–9. Disponible

- en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005690/>
6. Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. septiembre de 2020;34(5):101384. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205050/>
7. Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis. *Neuroendocrinology* [Internet]. el 2 de enero de 2020 [citado el 30 de mayo de 2024];110(9-10):859-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000505548>
8. Chong PL, Pisharam J, Abdullah A, Chong VH. Gestational diabetes insipidus. *QJM: An International Journal of Medicine* [Internet]. el 1 de febrero de 2019 [citado el 30 de mayo de 2024];112(2):123-4. Disponible en: <https://academic.oup.com/qjmed/article/112/2/123/5146316>
9. Arima H, Cheetham T, Christ M, Cooper D, Gurnell M, Drummond JB, et al. Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of The Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *Endocrine Journal* [Internet]. 2022;69(11):1281-4. Disponible en: 10.1507/endocrj.EJ20220831
10. Levy M, Prentice M, Wass J. Diabetes insipidus. *BMJ* [Internet]. 2019;364:l321. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819684/>
11. Harrois A, Anstey JR. Diabetes Insipidus and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin* [Internet]. abril de 2019;35(2):187-200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784603/>
12. Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(1):227-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30454745/>
13. Balla A, Hunyady L. Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Exp Suppl* [Internet]. 2019;111:317-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31588538/>
14. Refardt J, Christ-Crain M. Diabetes insipidus in pregnancy: how to advice the patient? *Minerva Endocrinol* [Internet]. diciembre de 2018;43(4):458-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463074/>
15. Mutter C, Smith T, Menze O, Zakharia M, Nguyen H. Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management. *Cureus* [Internet]. 2021;13(2):e13523. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7996474/>
16. Maldonado K, Lara V, Criollo K, Andino H. Metodologías diagnósticas y etiologías como diagnósticos diferenciales en pacientes con diabetes insípida central. 2023 [citado el 29 de mayo de 2024];9(4). Disponible en: <https://doi.org/10.23857/dc.v9i4.3643>

17. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. el 8 de agosto de 2019;5(1):54. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0103-2>
18. Christ M. New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. julio de 2019 [citado el 31 de mayo de 2024];181(1):R11–21. Disponible en: <https://academic.oup.com/ejendo/article/181/1/R11/6654173>
19. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 2019 [citado el 30 de mayo de 2024];91(1):22–32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.13991>
20. Atila C, Gaisl O, Vogt DR, Werlen L, Szinnai G, Christ-Crain M. Glucagon-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. el 12 de mayo de 2022;187(1):65–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35521789/>
21. Pascual-Corrales E, Araujo-Castro M, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Diabetes insípida. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. el 1 de octubre de 2020;13:993–9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/346336015_Diabetes_insipida
22. Christ-Crain M, Refardt J, Winzeler B. Approach to the Patient: “Utility of the Copeptin Assay”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. el 17 de mayo de 2022 [citado el 30 de mayo de 2024];107(6):1727–38. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/107/6/1727/6524226>
23. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. el 17 de agosto de 2019;394(10198):587–95.
24. Fenske Wiebke, Refardt Julie, Chifu Irina, Schnyder Ingeborg, Winzeler Bettina, Drummond Juliana, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 [citado el 30 de mayo de 2024];379(5):428–39. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1803760>
25. Refardt J, Christ-Crain M. Copeptin-based diagnosis of diabetes insipidus. *Swiss Med Wkly* [Internet]. el 6 de mayo de 2020 [citado el 30 de mayo de 2024];150(1920):w20237. Disponible en: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2792>

26. Priya G, Kalra S, Dasgupta A, Grewal E. Diabetes Insipidus: A Pragmatic Approach to Management. Cureus [Internet]. el 5 de enero de 2021 [citado el 31 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/46191-diabetes-insipidus-a-pragmatic-approach-to-management>
27. Naimovna BN, Ziyouddin A, Parvina U, Sitora M, Dilsora B. Modern Methods of diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. JOURNAL OF HEALTHCARE AND LIFE-SCIENCE RESEARCH [Internet]. el 30 de marzo de 2024 [citado el 30 de mayo de 2024];3(3):161-7. Disponible en: <https://jhlsr.innovascience.uz/index.php/jhlsr/article/view/478>
28. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022 [citado el 31 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537591/>
29. Teare H, Argente J, Dattani M, Leger J, Maghnie M, Sherlock M, et al. Challenges and improvement needs in the care of patients with central diabetes insipidus. Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]. el 16 de febrero de 2022 [citado el 31 de mayo de 2024];17(1):58. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02191-2>
30. Hui C, Khan M, Khan M, Radbel J. Arginine Vasopressin Disorder (Diabetes Insipidus). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado el 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470458/>
31. Mejorado M, Soriano L. Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico. Revista Española Endocrinología Pediátrica [Internet]. junio de 2021 [citado el 29 de mayo de 2024];12(2):56-66. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2021.Apr.644>
32. UpToDate [Internet]. 2023 [citado el 7 de mayo de 2024]. Arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus): Treatment - UpToDate. Disponible en: https://www-up-to-date-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/arginine-vasopressin-deficiency-central-diabetes-insipidus-treatment?search=diabetes%20ins%C3%ADpida&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#H2
33. Hui C, Khan M, Khan M, Radbel J. Arginine Vasopressin Disorder (Diabetes Insipidus). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado el 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470458/>

34. Hureaux M, Vargas-Poussou R. Genetic basis of nephrogenic diabetes insipidus. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. el 15 de enero de 2023 [citado el 30 de mayo de 2024];560:111825. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111825>
35. Jasmeen J, Nyirenda PV, Khurana N, Mishra R, Chaudhary J, Duggal N. Diabetes Insipidus: Types, Diagnosis and Management. *BIO Web Conf* [Internet]. 2024 [citado el 31 de mayo de 2024];86:01016. Disponible en: https://www.bio-conferences.org/articles/bioconf/abs/2024/05/bioconf_rtbs2024_01016/bioconf_rtbs2024_01016.html
36. Ahmadi L, Goldman MB. Primary polydipsia: Update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;34(5):101469. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101469>
37. Winzeler B, Sailer CO, Coyne D, Zanchi D, Vogt DR, Urwyler SA, et al. A randomized controlled trial of the GLP-1 receptor agonist dulaglutide in primary polydipsia. *J Clin Invest* [Internet]. el 15 de octubre de 2021;131(20):e151800. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI151800>
38. Vukajlovic T, Sailer CO, Asmar A, Jensen BL, Vogt DR, Christ-Crain M, et al. Effect of a 3-Week Treatment with GLP-1 Receptor Agonists on Vasoactive Hormones in Euvoletic Participants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. el 1 de junio de 2022 [citado el 31 de mayo de 2024];107(6):e2581–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac063>
39. Venkatesan K, Chidambaram K, Paulsamy P, Ramaiah R, Al-Qahtani A, Venkatesan K, et al. A Subset of Primary Polydipsia, “Dipsogenic Diabetes Insipidus”, in Apparently Healthy People Due to Excessive Water Intake: Not Enough Light to Illuminate the Dark Tunnel. *Healthcare* [Internet]. 2021 [citado el 31 de mayo de 2024];9(4):406. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/4/406>
40. Martínez AY, Camberos J, Ibarra A. Tipos, Causas y Manifestaciones Clínicas de la Diabetes Insípida: Una Visión Integral. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar* [Internet]. 2023 [citado el 30 de mayo de 2024];7(4):10415–25. Disponible en: <https://www.ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/7756>
41. Atila C, Beck J, Refardt J, Erlic Z, Drummond JB, Sailer CO, et al. Psychopathological characteristics in patients with arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus) and primary polydipsia compared to healthy controls. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2024 [citado el 30 de mayo de 2024];190(5):354–62. Disponible en: <https://academic.oup.com/ejendo/article/190/5/354/7637313>

42. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 14 de mayo de 2024];34(5):101398. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X20300257>
43. Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. el 1 de octubre de 2022 [citado el 14 de mayo de 2024];107(10):2701–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac381>
44. Pedersen. Aslak, Andreassen, Mikkel, Rasmussen, Aase, Krogh, Jesper. Desmopressin Dose Requirements in Adults with Congenital and Acquired Central Diabetes Insipidus. 2024 [citado el 31 de mayo de 2024];56(3):206–13. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-2198-7207>
45. de Vries F, Lobatto DJ, Verstegen MJT, van Furth WR, Pereira AM, Biermasz NR. Postoperative diabetes insipidus: how to define and grade this complication? *Pituitary* [Internet]. 2021 [citado el 14 de mayo de 2024];24(2):284–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01083-7>
46. Garrahy A, Thompson C. Management of central diabetes insipidus. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2020 [citado el 7 de mayo de 2024];34(5):101385. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X20300129>
47. de Groot T, Sinke AP, Kortenoeven MLA, Alsady M, Baumgarten R, Devuyt O, et al. Acetazolamide Attenuates Lithium-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. julio de 2016 [citado el 30 de mayo de 2024];27(7):2082. Disponible en: https://journals.lww.com/jasn/full-text/2016/07000/acetazolamide_attenuates_lithium_induced.24.aspx
48. Mortensen LA, Bistrup C, Jensen BL, Hinrichs GR. A mini-review of pharmacological strategies used to ameliorate polyuria associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 31 de mayo de 2024];319(5):F746–53. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00339.2020>
49. Du Plessis W, Chothia M. Congenital nephrogenic diabetes insipidus treated with acetazolamide. *Nephrology* [Internet]. [citado el 31 de mayo de 2024];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nep.14291>