



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**DIABETES INSÍPIDA ASOCIADA A FÁRMACOS.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**KARLA MARÍA MENCIO RAMOS**

**TUTOR: MTRO. OCTAVIO GODÍNEZ NERI  
ASESORA: C.D. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ**

MÉXICO, D. F.

AÑO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres, porque gracias a su cariño, guía y apoyo he llegado a realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida, fruto del inmenso apoyo, amor y confianza que en mí se depositó y con los cuales he logrado terminar mis estudios profesionales que constituyen el legado mas grande que pudiera recibir y por lo cual les estaré eternamente agradecida. Por mi oportunidad de existir, por su sacrificio, por su ejemplo de superación incansable, por su comprensión y confianza, por su amor y amistad incondicional.

A mis hermanos sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer en esta vida de lucha y superación constante, deseo expresarles que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos.

A Elpidio el amor de mi vida por estar siempre a mi lado.

A mis amigos por estar en los mejores y peores momentos.

A todos los profesores del seminario de Medicina Bucal, en especial a mi tutor el Maestro Octavio Godínez Neri, mi asesora Laura Margarita Méndez Gutiérrez y a la profesora Luz del Carmen González García.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México que por medio de la Facultad de Odontología me permitió ser parte de ella.

A Dios por permitirme realizar mi sueño.

Por lo que ha sido y será...G R A C I A S

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
-------------------	---

## CAPÍTULO I GENERALIDADES

1.1 Hipófisis.....	6
1.2 Configuración externa y relaciones.....	7
1.3 Irrigación.....	9
1.4 Inervación.....	12
1.5 Embriología.....	12
1.6 Histología funcional.....	14
1.7 Adenohipófisis.....	14
1.8 <i>Pars neuralis</i> .....	17
1.9 El sistema de retroacción de los osmorreceptores-HAD.....	21
1.10 Síntesis y liberación de hormona antidiurética HAD.....	22
1.11 Fisiología de los riñones.....	25
1.12 Nefrona.....	28

## CAPÍTULO II LA DIABETES INSÍPIDA

2.1 Aspectos históricos.....	32
2.2 Características clínicas.....	40
2.3 Etiología.....	42
2.4 Fisiopatología.....	44

## CAPÍTULO III DIABETES INSÍPIDA ASOCIADA A FÁRMACOS

3.1 Historia.....	46
3.2 Propiedades químicas.....	47
3.3 Propiedades farmacológicas.....	48
3.4 Absorción, excreción y distribución.....	49
3.5 Reacciones tóxicas y efectos adversos.....	52

3.6 Diagnóstico diferencial.....	57
3.6.1 Prueba de privación de líquidos.....	57
3.7 Tratamiento.....	60
3.7.1 Tiazida.....	65
3.7.2 Amilorida.....	67
3.7.2.1 Mecanismo de acción.....	68
3.7.3 Indometacina.....	69
CAPÍTULO IV ASPECTOS BUCALES	
4.1 Xerostomía.....	71
4.2 Candidiasis.....	73
CONCLUSIONES.....	76
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	78

## INTRODUCCIÓN

Para la gente común hablar de diabetes implica a la diabetes mellitus únicamente, dado que este es un cuadro que se presenta muy frecuentemente, sin embargo, existe otro padecimiento con características similares esta es la diabetes insípida, que es un cuadro clínico caracterizado por diuresis excesiva y sed constante. Hasta hace poco se reconocían dos modos o tipos clínicos de diabetes insípida, la central, la cual puede desarrollarse por algún tumor presente en la *pars neuralis* o por alguna intervención quirúrgica en la que esté implicado este órgano. En este tipo de diabetes existe una deficiencia de la hormona antidiurética y el otro tipo es la diabetes insípida nefrogénica. Sin embargo actualmente se reconoce una tercera forma por fármacos y que ocurre como una iatrogenía, la más frecuente, asociada a la administración de medicamentos como la demeclociclina y el litio de este último se tiene el mayor número de casos reportados. En este tipo de diabetes no falta la hormona antidiurética, el problema es la falta de respuesta en los túbulos contorneado distal y colector a la hormona antidiurética.

La siguiente revisión bibliográfica tiene como objetivo presentar lo diferente tipos de diabetes insípida, siendo la asociada a fármacos la de mayor relevancia en la practica odontológica porque el Cirujano Dentista debe conocer las manifestaciones bucodentales que presenta para realizar un tratamiento odontológico adecuado.

# CAPÍTULO I GENERALIDADES

## 1.1 Hipófisis

La hipófisis es un órgano endocrino que desempeña funciones vitales en los vertebrados; regula el metabolismo general y especial (agua, sodio, potasio, calcio, etcétera), el crecimiento, desarrollo madurez, reproducción, parto, lactancia y conducta. El sistema nervioso a través del hipotálamo, regula la actividad hipofisiaria y por su intermedio el resto de las funciones endocrinas. La unidad hipotalamohipofisiaria es vital para la integración de las funciones más diversas del organismo y con el medio externo, figura 1.<sup>1</sup>

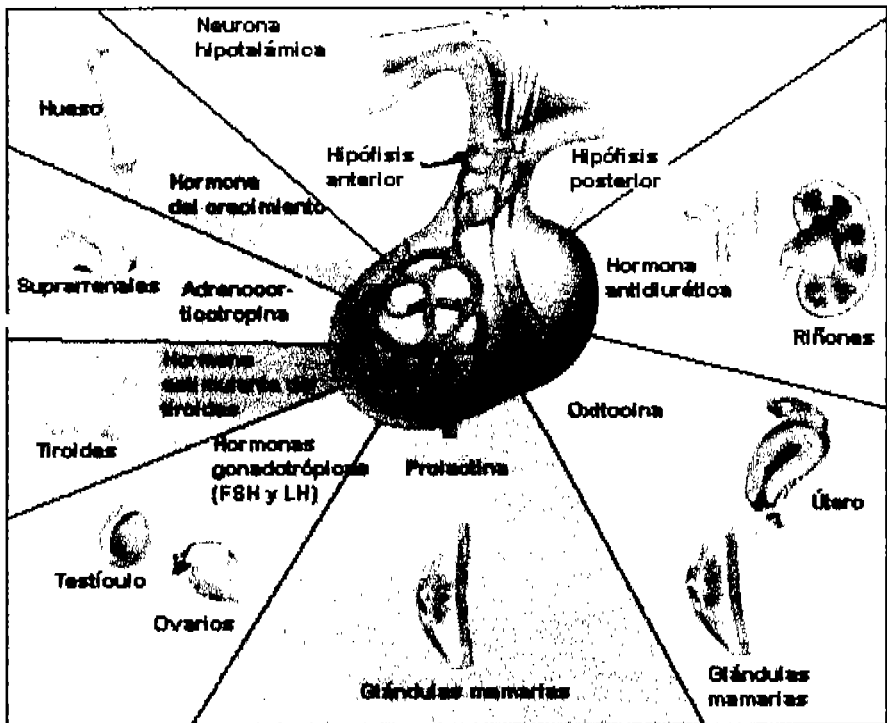


Fig.1 Hormonas secretadas por la hipófisis<sup>50</sup>

La hipófisis es un órgano complejo que pertenece, a la vez, al sistema nervioso central y al sistema endocrino; desempeña múltiples funciones y es de origen embriológico mixto. Es un cuerpo ovoide de aproximadamente 12 a 14 mm de longitud en sentido transversal, 8 a 9 mm en sentido ventrodorsal, y 6 a 7 mm en el vertical. Su peso varía de 500 a 900 mg en el adulto aunque este valor puede llegar a duplicarse en el embarazo. Mediante el infundíbulo (tallo hipofisiario) pende del *tuber cinereum*, en la cara superficial del diéncefalo.<sup>1,3</sup>

La hipófisis se encuentra alojada en una celda osteofibrosa cuyas paredes anterior y posterior, así como el piso constituyen el lecho de la fosa hipofisiaria excavada en la cara superior de la mitad dorsal del cuerpo del hueso esfenoides. El techo y las paredes laterales están constituidos por la duramadre. El primero, que depende de la tienda del cerebelo, forma un tabique horizontal que se extiende entre el labio dorsal del surco quiasmático y el borde superior del dorso de la silla; dicho tabique llamado diafragma de la silla, se encuentra perforado para dar paso al infundíbulo hipofisiario. Las paredes laterales, también dependientes de la tienda del cerebelo, son sendos septos parasagitales que forman, al mismo tiempo, la pared medial de los senos cavernosos.<sup>6</sup>

## 1.2 Configuración externa y relaciones

De superficie lisa y color rosado, excepto en la cara que corresponde al lóbulo posterior, que es grisácea, la hipófisis se encuentra envuelta por la piamadre. Su estructura externa esta constituida por dos lóbulos: uno anterior y otro posterior.

El lóbulo anterior también conocido como adenohipófisis, es de naturaleza epitelial, que deriva de la Bolsa de Rathke, evaginación del ectodermo de la



región bucofaringea primitiva de volumen igual a un tercio del total, y que acomoda, en la concavidad así formada, al lóbulo neural. Éste, también llamado *pars neuralis*, que proviene de una evaginación del piso del tercer ventrículo, es decir, del hipotálamo. Es de tamaño considerablemente menor al del anterior; su color es, grisáceo y pende cranealmente del infundíbulo hipofisiario, el cual le une al *tuber cinereum*.

El lóbulo anterior se extiende, cranealmente y formando una delgada vaina a la cima del *tuber cinereum*. A esta vaina se le conoce con el nombre de *pars tuberalis*.

A través de las paredes de su celda, la hipófisis se relaciona, por su cara superior, con el *tuber cinereum*, del que parece colgar, merced al infundíbulo hipofisiario; ventral a éste, se encuentra el quiasma óptico; dorsalmente, los cuerpos mamilares, y lateralmente, el tracto óptico. La cara superior parece estar enmarcada por las arterias cerebrales posteriores atrás, y, a los lados, por las arterias comunicantes posteriores figura 2 y 3.<sup>6</sup>



Fig.2 Corte sagital de la hipófisis<sup>6</sup>

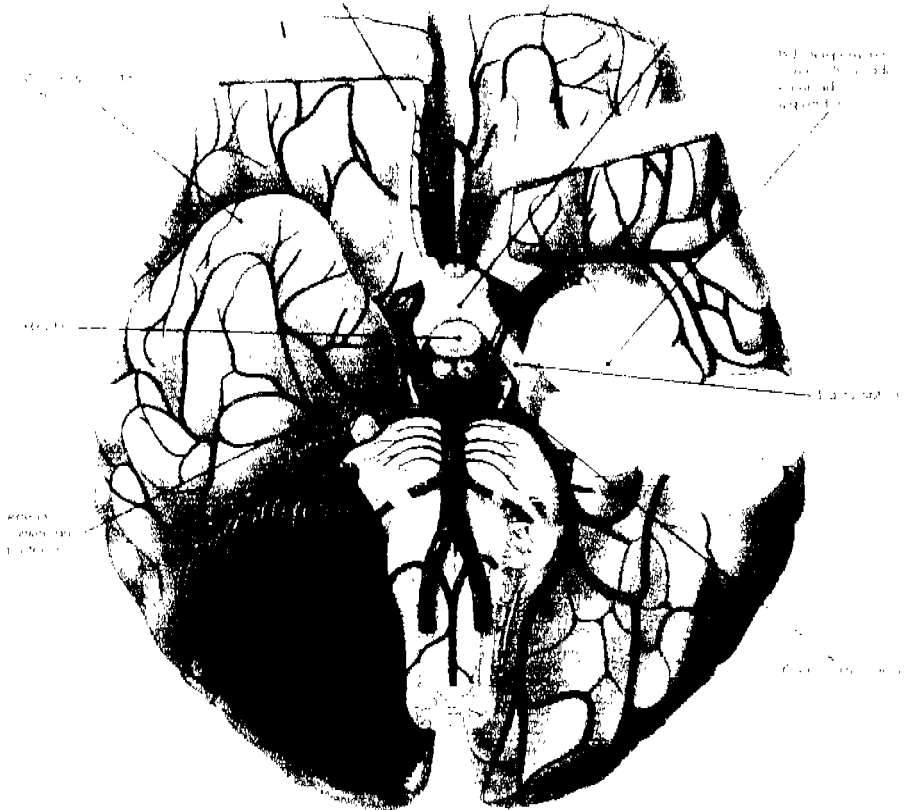


Fig.3 Hipófisis, sus relaciones en la base del cerebro<sup>6</sup>

### 1.3 Irrigación

Es suministrada por la arteria hipofisiaria inferior, la cual parte de la carótida interna, en la porción cavernosa; a veces son dos las arterias hipofisiarias,

pero en cualquier caso llegan a la hipófisis por sus caras laterales, enviando un pequeño ramo flexuoso para cada lóbulo figura 4.

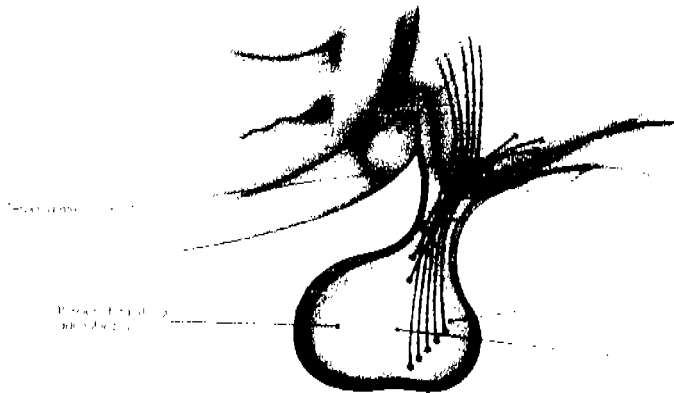


Fig. 4 Sección sagital de la hipófisis<sup>6</sup>

Cuando son dos, una inferior y otra superior, la descripción hecha se ajusta a la primera, la arteria hipofisaria superior también se origina en la carótida interna, sólo que en su porción cerebral.

La circulación venosa drena, a través de varias venas pequeñas, hacia los senos cavernosos; en dirección craneal, lo hace por el sistema porta hipotálamo-hipofisario.

La *pars neuralis* es irrigada directamente por las arterias hipofisarias inferiores que se capilarizan en la glándula, donde hacen contacto con los axones provenientes de los núcleos supraóptico y paraventricular. Allí son secretados los nonapeptidos hormonales que llegan por vía sanguínea a sus órganos blanco. Los capilares se organizan en un ovillo vascular a nivel del proceso infundibular y se continúan por vasos portales cortos hacia la *pars intermedia* y capilares fenestrados de la adenohipófisis. Esta organización

capilar-vaso-capilar fenestrado se llama portal y, dada su localización, sistema porta hipofisiario inferior o corto figura 5.<sup>6</sup>

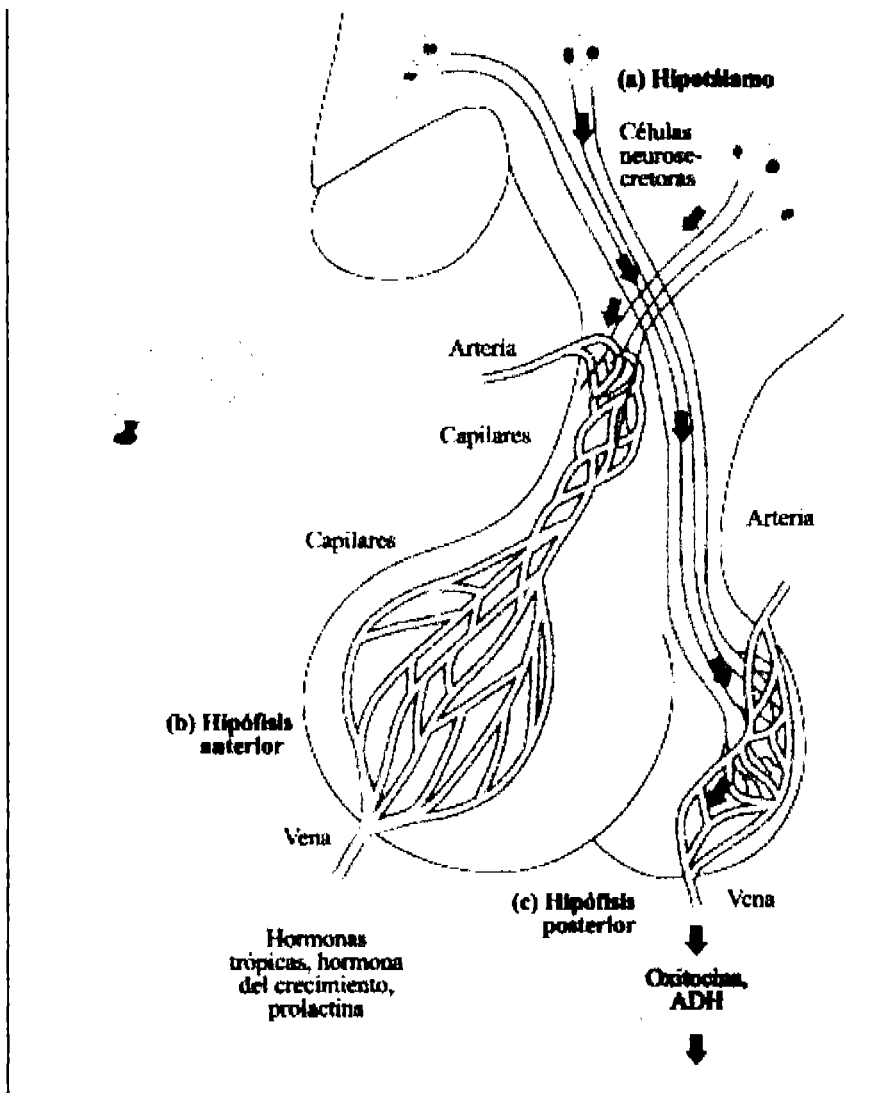


Fig. 5 Vasos porta hipotálamo-hipofisiales<sup>53</sup>

## 1.4 Inervación

La hipófisis recibe ramitos autónomos a través de plexos perivasculares, además su lóbulo posterior forma un verdadero circuito nervioso, con haces que lo intercomunican con el hipotálamo.

## 1.5 Embriología

El lóbulo anterior de la hipófisis procede del epitelio que reviste al estomodeo, inmediatamente dorsal a la membrana estomatofaríngea. En la tercera semana del desarrollo se forma una evaginación que, en dirección cráneo dorsal, va al encuentro de la yema neurohipofisiaria, la cual procede del piso del tercer ventrículo (infundíbulo). Dicha evaginación es el sáculo hipofisiario (bolsa de Rathke).

La bolsa hipofisiaria es al principio hueca y aplanada, de tal modo que posee una pared anterior y otra posterior. La primera aumenta considerablemente de tamaño, por crecimiento y multiplicaciones de sus células, para formar la *pars distalis* de la adenohipófisis; en dirección craneal, esta pared abraza a la yema de la neurohipófisis e integra la *pars infundibularis*; la cavidad casi desaparece y apenas queda una hendidura, llamada luz residual. La pared posterior de la bolsa permanece delgada y, en el adulto, se le conoce como *pars intermedia*. El pedúnculo, que de inicio comunica con el estomodeo, pierde, habitualmente hacia el segundo mes, conexión por sus dos extremos; sin embargo, en el adulto permanecen restos, anatómicamente y funcionalmente activos, los cuales reciben el nombre de porción faríngea (hipófisis faríngea) figura 6.

La yema neurohipofisiaria, procedente del diencefalo, se convierte en el lóbulo posterior o *pars neuralis*.

La porción faríngea es un pequeño cuerpo semejante a un grano de trigo, de 3 a 6 mm de largo, de eje dirigido ventrocaudalmente y situado, en el plano sagital, en el espesor de la capa profunda del epitelio faríngeo. Se halla en contacto con el hueso vecino y en situación dorsal a la articulación esfenovomeriana y craneal a la amígdala faríngea. Su función y estructura son muy similares a las de la hipófisis. Está ricamente irrigada por arteriolas de la pared faríngea; algunos de sus vasos venosos van hacia la fosa hipofisiaria y, posiblemente, se anastomosan con los de la hipófisis. Su innervación también depende del flexo faríngeo figura 7.<sup>6</sup>

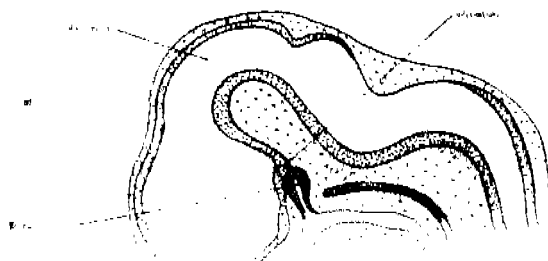


Fig.6 Desarrollo de la hipófisis en la sexta semana<sup>6</sup>

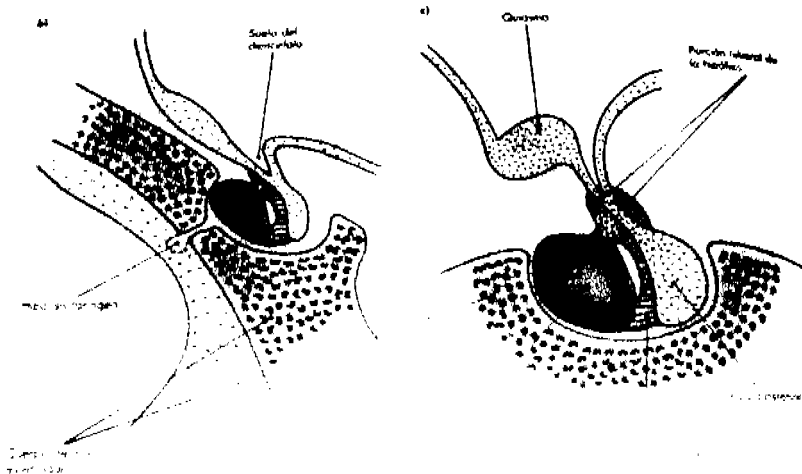


Fig. 7 b) decimoprimer semana, c) decimosexta semana<sup>6</sup>

## 1.6 Histología funcional

Para ser un órgano tan pequeño, la estructura de la hipófisis es altamente compleja, lo cual se explica por su gran importancia funcional, ya que es el principal órgano neuroendocrino que dirige y regula al sistema endocrino.

La hipófisis como un todo está constituida por una cápsula fibrosa protectora, dependiente de la duramadre, de la que parten finos tabiques que apoyan al parénquima. Por la cápsula y el tabique pasan los numerosos vasos destinados a irrigarla.<sup>6</sup>

## 1.7 Adenohipófisis

### *Pars distalis*

Es una fina retícula, derivada del tejido conectivo periférico, que sostiene abundantes vasos sinusoides y cordoncillos de epitelio glandular. Los primeros son conductos venosos de constitución laxa, lo cual les permite retener grandes volúmenes de sangre a relativamente baja presión; a su vez ello facilita el intercambio de información química entre el torrente circulatorio y los adenocitos, con la consecuente emisión de las hormonas hipofisarias a dicho torrente.

Los sinusoides forman parte del sistema porta hipofisiario, el cual se integra como sigue: las arterias hipofisarias superiores, convertidas en arteriolas, originan dos asas capilares, una larga y otra corta, a partir de las cuales se forma una red capilar primaria para las porciones *tuberalis* y *distalis*. Ahí se inician las venas porta cortas y largas, respectivamente, las cuales forman en el parénquima, a los sinusoides; de aquí se integrara una red capilar

secundaria que desemboca en vénulas cada vez más gruesas, para finalmente drenar en los senos venosos craneales.

El epitelio glandular está formado, a su vez, por diferentes tipos de células, cada una de las cuales es productora de una hormona específica. Tales células son de dos tipos primarios: cromófilas y cromófobas.<sup>6</sup>

En la porción magnocellular de los núcleos hipotalámicos hay neuronas peptidérgicas cuyos axones forman el tracto hipotálamo-neurohipofisario, que pasa a través de la porción interna de la eminencia media y del tallo hipofisario hasta el lóbulo posterior. El lóbulo nervioso o proceso infundibular está formado por los terminales axónicos (donde se acumulan las vesículas de neurosecreción), células gliales, astrocitos y vasos.<sup>1</sup>

Los adenocitos somatotrofos regulan el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas; además producen la somatotrofina u hormona del crecimiento, la cual estimula el crecimiento de los discos epifisarios de los huesos largos. La producción insuficiente de somatotrofina en la infancia da origen al enanismo hipofisario; su excesiva liberación es de diferentes consecuencias, ya sea que ocurra antes o después de que termine el crecimiento normal de los discos epifisarios. En el primer caso se originan el gigantismo y en el segundo caso la acromegalia.

Los adenocitos mamótrofos producen la mamotrofina o prolactina, la cual estimula la formación láctea en las glándulas mamarias.

Los adenocitos tirótrofos estimulan la secreción de tiroxina, en la glándula tiroidea.<sup>3, 6</sup>

En la mujer, los gonadótrofos de gránulos menores estimulan a través de la HFE el crecimiento de los folículos ováricos, en el hombre, estimulan la formación de espermatozoos por el epitelio de los tubos seminíferos.



En la mujer, los gonadótropos de gránulos mayores producen la Hormona Luteinizante, la cual estimula la formación del cuerpo amarillo. En el hombre, estimulan la producción de testosterona por las células intersticiales.

Los adenocitos adrenocorticotropos estimulan con su hormona adenocorticotropa la producción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal.

### *Pars intermedia*

Las células parenquimatosas de esta porción son semejantes a los adenocitos corticotropos, pero, al observarse en el microscopio electrónico, se nota que son de menor tamaño y de forma poligonal. Estas células son productoras de la hormona estimulante de los melanocitos (HEM), la cual estimula la producción del pigmento melanina figura 8.

### *Pars tuberalis*

Se encuentran adenocitos acidófilos y basófilos; como en la *pars distalis* además, también pueden observarse adenocitos indiferenciados y algunos islotes de epitelio escamoso, cuyo origen y función no se han dilucidado plenamente.<sup>6</sup>

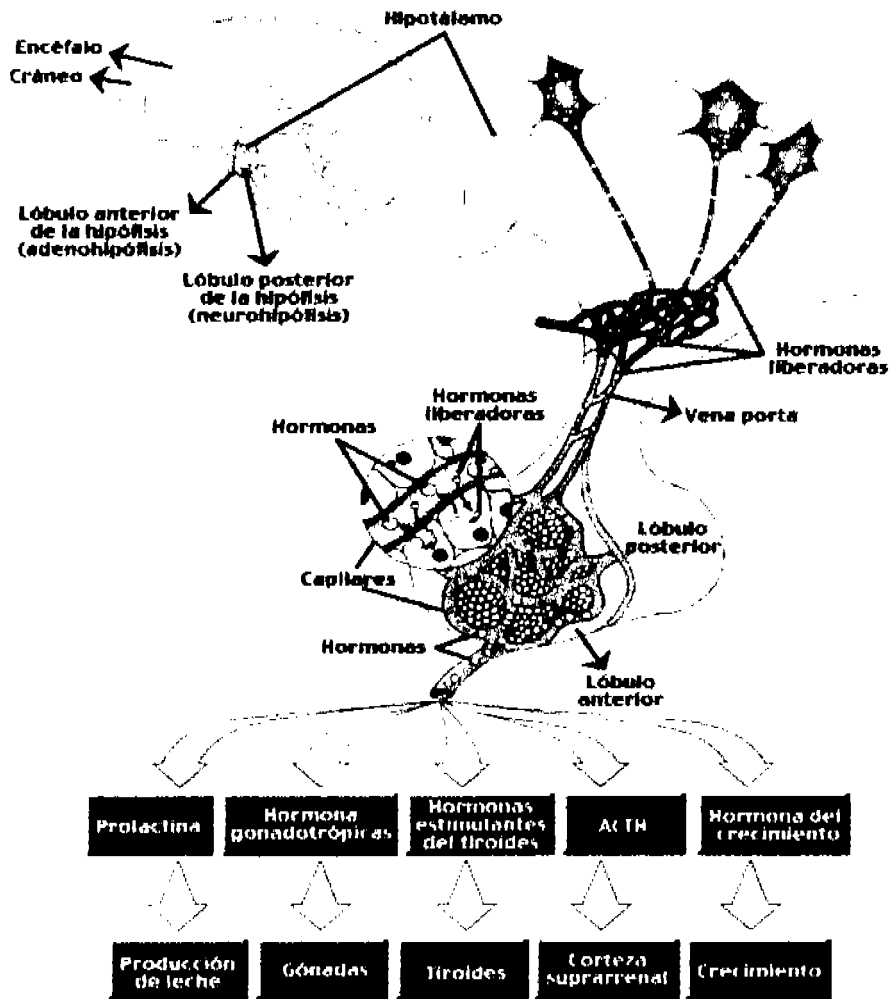


Fig. 8 Hormonas secretadas por el lóbulo anterior<sup>55</sup>

### 1.8 Pars neuralis

En ella se encuentran células de sostén, semejantes a las de la neuroglia, a las que se da el nombre de pituicitos; además hay fibras nerviosas, las

cuales no son sino los axones de las células neurosecretoras de algunas zonas de la región hipotalámica que constituyen varios tractos.

En la porción infundibular, los axones presentan zonas de ampliación llamadas *corpúsculos de acúmulos* o de la neurosecreción (*corpúsculos de Herring*), en esta porción hay además vesículas tanto sinápticas como residuales, las primeras contienen acetilcolina, necesaria para la transmisión de los impulsos nerviosos, mientras que las segundas están vacías porque ya han vertido hacia el torrente sanguíneo las hormonas que almacenaban.

Las hormonas secretadas en el hipotálamo y que se almacenan en el lóbulo posterior de la hipófisis, en los mencionados corpúsculos son: la oxitocina y la vasopresina.

La oxitocina producida por las neuronas del núcleo paraventricular estimula la contracción de la fibra muscular no estriada del útero, y de las células mioepiteliales de los canaliculos de la glándula mamaria, es decir, las "exprimen" dando salida a la leche.

La vasopresina sintetizada por las neuronas del núcleo supraóptico, que por su función principal es mejor conocida como hormona antidiurética (HAD), esta estimula la contracción de la fibra muscular no estriada de los vasos de pequeño calibre, aumentando la presión arterial; también actúa sobre las células de los tubos contorneados distal y colector del nefrón favoreciendo la reabsorción de agua. Cuando hay deficiencia de esta hormona se presenta un cuadro clínico de diabetes insípida en el que se pierde agua y se padece sed intensa.<sup>6</sup>

La *pars neuralis* es una prolongación del sistema nervioso central. Su porción superior se denomina *infundíbulo*, mientras que la porción inferior se denomina *pars nervosa*. El sistema hipotalámico-neurohipofisario está constituido por neuronas cuyos cuerpos celulares se ubican en los núcleos

supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y cuyos axones se dirigen a la *pars nervosa*, donde liberan sus secreciones directamente al torrente sanguíneo (secreción neuroendocrina).<sup>3</sup>

En el hombre, la neurohipófisis genera dos hormonas: la oxitocina y la arginina-vasopresina; ambas son nonapéptidos que solo se diferencian en dos aminoácidos. Ambas hormonas proceden de precursores de elevado peso molecular, y se almacenan en gránulos de neurosecreción, asociadas a proteínas transportadoras específicas (neurofisinas). La neurofisina I fija fundamentalmente oxitocina, mientras que la neurofisina II posee mayor afinidad por la vasopresina figura 9. La secreción de estas hormonas neurohipofisiarias es de naturaleza pulsátil y está regulada por numerosos estímulos.<sup>3</sup>

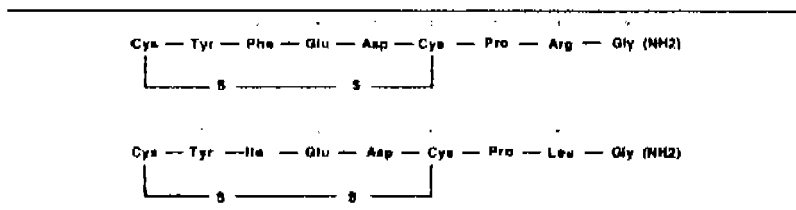


Fig. 9 Estructura de oxitocina y vasopresina establecida por by du Vigneaud<sup>13</sup>

La variación de la osmolalidad del plasma representa el estímulo fisiológico más importante para la vasopresina; de tal forma que variaciones del 1% de la osmolalidad son responsables de estimulación o supresión de la secreción de vasopresina. Los osmorreceptores, localizados en el hipotálamo anterior, cerca de los núcleos supraóptico y paraventricular, resultan mediadores fundamentales de la secreción hormonal. A partir de un valor umbral por debajo del cual la secreción de vasopresina queda eliminada (270-290 mOsm/kg), las concentraciones plasmáticas de la vasopresina se incrementan de forma directamente proporcional a la elevación de la osmolalidad plasmática.

Otro factor regulador de la secreción de la vasopresina es el volumen sanguíneo, a través de los receptores de volumen y los barorreceptores, localizados en el arco aórtico, seno carotídeo y aurícula izquierda. Estos receptores se estimulan principalmente por la reducción aguda de la volemia, y su información se transporta hacia el hipotálamo mediante los nervios vago y glossofaríngeo.

La secreción de vasopresina se modifica también a través de los péptidos opiáceos endógenos, así como mediante los analgésicos relacionados con la morfina; las situaciones de estrés ejercen un efecto antidiurético, a través del aumento de la secreción de vasopresina, mediado por la adrenalina; las prostaglandinas, principalmente la  $PGE_2$ , aumentan los niveles plasmáticos de vasopresina, y esto es reversible mediante el tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas; finalmente, el sistema renina/angiotensina también modifica la secreción de arginina-vasopresina, a través de los barorreceptores y de los receptores de volumen figura 10.<sup>6</sup>

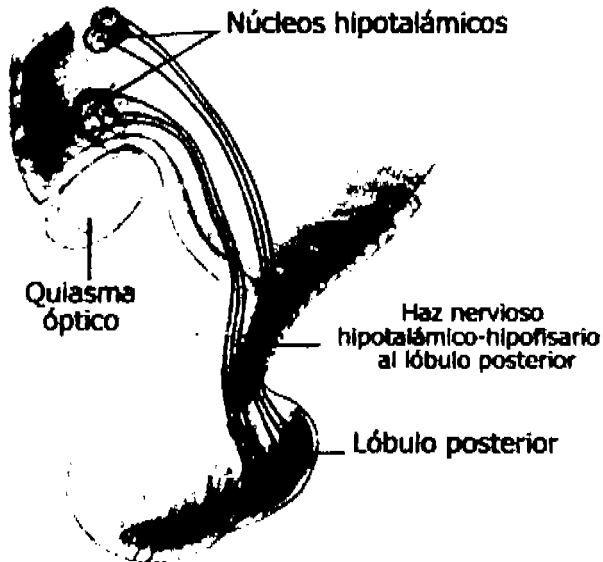


Fig. 10 Pars neuralis<sup>56</sup>

## 1.9 El sistema de retroacción de los osmorreceptores-HAD

Cuando la osmolaridad (concentración plasmática de sodio) aumenta por encima de lo normal, por ejemplo, a causa de un déficit de agua, este sistema de retroacción funciona de la siguiente forma:

1. Un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular (que en términos prácticos significa un incremento de la concentración plasmática de sodio) produce la excitación de unas células nerviosas especializadas llamadas células osmorreceptoras, situadas en el hipotálamo anterior próximas al núcleo supraóptico.
2. La excitación de las células osmorreceptoras hace que se disparen y envíen señales nerviosas a las neuronas del núcleo supraóptico, que, a su vez, transmiten estas señales a través del tallo hipofisario de la *pars neuralis*.
3. Estos potenciales de acción conducidos a la *pars neuralis* estimulan la liberación de hormona antidiurética HAD, que está almacenada en gránulos (o vesículas) secretores en las terminaciones nerviosas.
4. La hormona antidiurética entra en la corriente sanguínea y es transportada a los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua en los túbulos distales y en los túbulos colectores corticales y medulares.
5. Este aumento de permeabilidad al agua en los segmentos de la nefrona distal ocasiona un aumento de la reabsorción de agua y la excreción de un pequeño volumen de orina concentrada.<sup>3</sup>

Así pues, el agua se conserva en el organismo mientras que el sodio y otros solutos continúan excretándose por la orina. Esto produce la dilución de los solutos del líquido extracelular, con lo que se corrige la previa concentración excesiva del líquido extracelular.

La secuencia opuesta de acontecimientos tiene lugar cuando el líquido extracelular se hace demasiado diluido (hiposmótico). Por ejemplo, con un

exceso en la ingestión de agua y un descenso en la osmolaridad del líquido extracelular, se forma menos hormona antidiurética HAD, los túbulos renales disminuyen su permeabilidad al agua, se reabsorbe menos agua y se produce un gran volumen de orina diluida. Esto a su vez, concentra los líquidos corporales y restablece la normalidad de la osmolaridad plasmática.<sup>3</sup>

### 1.10 Síntesis y liberación de hormona antidiurética

El hipotálamo contiene en los núcleos supraóptico y paraventricular dos clases de neuronas magnocelulares (grandes) que sintetizan hormona antidiurética, alrededor de cinco sextas partes en el núcleo supraóptico y una sexta parte en el núcleo paraventricular. Ambos núcleos tienen prolongaciones axónicas hasta la *pars neuralis*. Una vez sintetizada la hormona antidiurética, se transporta por los axones de las neuronas hasta sus extremos situados en el lóbulo neural. Cuando se estimulan los núcleos supraóptico y paraventricular por el aumento de la osmolaridad u otros factores, los impulsos nerviosos descienden por estas terminaciones nerviosas alterando la permeabilidad de su membrana y aumentando la entrada de calcio. La hormona antidiurética almacenada en los gránulos secretorios (también llamados vesículas) de las terminaciones nerviosas se libera en respuesta al incremento en la entrada de calcio. La hormona antidiurética liberada se conduce posteriormente, por la sangre capilar de la *pars neuralis* a la circulación sistémica.

La secreción de hormona antidiurética en respuesta a un estímulo osmótico es tan rápida que las concentraciones plasmáticas de hormona antidiurética pueden aumentar varias veces en minutos, lo que constituye un método rápido para modificar la excreción de agua.

Una segunda zona neuronal importante a la hora de controlar la osmolaridad y la secreción de hormona antidiurética está situada a lo largo de la región anteroventral del tercer ventrículo, llamada región AV<sub>3</sub>V.<sup>3</sup> En la parte

superior de la misma hay una estructura que recibe el nombre de órgano subfornical y en la parte inferior otra que recibe el nombre de órgano vascular de la lámina terminal. Entre estos dos órganos se encuentra el núcleo preóptico medial, que tiene múltiples conexiones nerviosas con ellos, así como con el núcleo supraóptico y con los centros de control de la presión sanguínea del bulbo raquídeo. Las lesiones de la región AV<sub>3</sub>V dan lugar a múltiples alteraciones en el control de la secreción de hormona antidiurética, de la sed, del apetito del sodio y de la presión arterial. La estimulación eléctrica de esta región, o la estimulación por la angiotensina II, pueden modificar la secreción de hormona antidiurética, la sed y el apetito de sodio.<sup>3</sup> En la vecindad de la región AV<sub>3</sub>V y del núcleo supraóptico existen neuronas que se excitan por pequeños aumentos de la osmolaridad del líquido extracelular; de ahí que se emplee el término osmorreceptores para referirse a estas neuronas. Dichas células envían señales nerviosas al núcleo supraóptico para controlar su activación y la secreción de la hormona antidiurética. También es probable que provoquen sed como respuesta al aumento de la osmolaridad del líquido extracelular.

Tanto el órgano subfornical como el órgano vascular de la lámina terminal tienen aportes vasculares que carecen de la característica barrera hematoencefálica, que impide la difusión de la mayoría de los iones desde la sangre al tejido encefálico. Esto permite que los iones y otros solutos pasen desde la sangre al líquido intersticial de esta región. En consecuencia, los osmorreceptores responden rápidamente a los cambios de la osmolaridad del líquido extracelular, ejerciendo un potente control sobre la secreción de hormona antidiurética y sobre la sed.

La acción fisiológica más importante de la hormona arginina-vasopresina es la reabsorción de agua libre de solutos en la nefrona distal. Este efecto antidiurético contribuye notablemente a la normalización de la osmolalidad plasmática. La vasopresina aumenta la permeabilidad acuosa del túbulo contorneado distal y del tubo colector de la nefrona, facilitando el paso de



agua libre en función del gradiente osmótico existente entre la corteza y la médula renal. En cuanto al mecanismo celular de acción de la vasopresina, se sabe que la hormona activa el sistema adenilciclasa al interactuar con un receptor de membrana; las guanilil ciclasas de receptores generan el segundo mensajero GMPc. Las guanilil ciclasas son otro tipo de enzima receptor. Cuando se activa, una guanilil ciclase produce guanosina 3'5' – monofosfato cíclico (GMP cíclico o GMPc) a partir de GTP.

El GMP cíclico es un segundo mensajero que transporta mensajes diferentes en diferentes tejidos. En el riñón y en el intestino desencadena cambios en el transporte iónico y en la retención de agua; en el músculo cardíaco señala relajación; en el cerebro puede estar relacionado tanto con el desarrollo como con el funcionamiento del cerebro adulto. La guanilil ciclase del riñón es activada por la hormona Factor Natriurético Auricular (FNA), liberada por las células de la aurícula derecha del corazón cuando éste se ensancha por un incremento de volumen sanguíneo. Transportado por la sangre al riñón, el factor natriurético auricular activa la guanilil ciclase de las células de los conductos colectores. El incremento resultante de la concentración de GMPc provoca un aumento de la excreción renal de  $\text{Na}^+$  y, por consiguiente, de agua. La pérdida de agua reduce el volumen sanguíneo, contrarrestándole estímulo que inicialmente llevó a la secreción de factor natriurético auricular. El músculo liso vascular tiene también un receptor guanilil ciclase de factor natriurético auricular; al unirse a este receptor, el factor natriurético auricular provoca la relajación de los vasos sanguíneos (vasodilatación), lo que aumenta el flujo sanguíneo y, por tanto, reduce la presión sanguínea.

Un receptor guanilil ciclase similar de la membrana plasmática de las células del epitelio intestinal es activado por un péptido intestinal, la guanalina, que regula la secreción de cloro en el intestino, este receptor es también la diana de una endotoxina peptídico termoestable producida por *Escherichia coli* y otras bacterias gram negativas. El incremento en la concentración de GMPc provocado por la endotoxina incrementa la secreción de cloro y, en

consecuencia disminuye la reabsorción de agua por el epitelio intestinal, produciendo diarrea;<sup>2</sup> el mecanismo responsable consiste en la apertura de poros, o de canales de membrana, altamente específicos. La sed constituye un mecanismo adicional importante en la secreción de vasopresina. La sensación de sed se despierta con cifras de osmolalidad plasmática de alrededor de 295 mOsm/kg.

Los receptores hipotalámicos a la sensación de sed se localizan igualmente en el hipotálamo anterior, pero no coinciden en su localización exacta con el osmorreceptor de la vasopresina.<sup>3</sup>

### 1.11 Fisiología de los riñones

Los riñones son dos uno derecho y uno izquierdo. Están situados en el retroperitoneo, a la altura del tramo de la columna vertebral comprendido entre la vértebra dorsal-12 y la lumbar-3; generalmente el derecho, debido a la suprayacencia del hígado, es un poco más caudal. Durante la inspiración profunda pueden descender hasta 6 o 7 cm.

Cada riñón tiene la forma de un elipsoide aplanado en sentido anteroposterior, y con su borde medial excavado, por lo que se asemeja mucho a una habichuela o frijol. Su eje mayor tiene dirección caudolateroventral figura 11.<sup>3</sup>

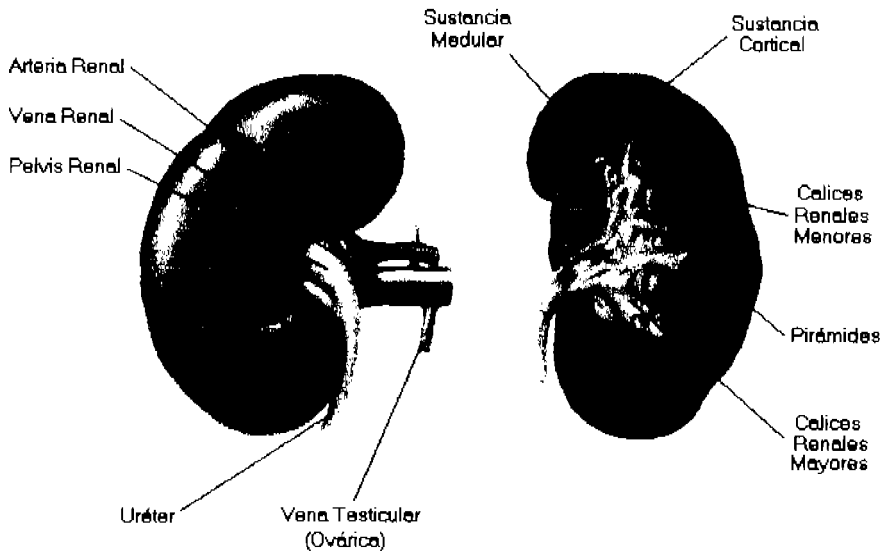


Fig. 11 Anatomía del riñón<sup>66</sup>

Las dimensiones promedio de cada riñón son 12 cm. de largo por 6 cm. de ancho y 3 cm. de espesor y su peso medio es de 150g. Generalmente el izquierdo es un poco más voluminoso. En el recién nacido es relativamente muy grande y en la mujer un poco menor que en el hombre.<sup>7</sup>

Es de consistencia dura y de color rojo oscuro. El riñón está alojado en un compartimiento formado por la fascia renal, que constituye una especie de celda, inmerso en un medio de grasa, la cápsula adiposa del riñón, que rellena el espacio entre la fascia y el riñón y le forma una especie de cojinete que amortigua sus desplazamientos y el efecto de los traumatismos externos. La cápsula adiposa es más gruesa en el borde lateral y en la cara posterior.<sup>3</sup> El espacio perinefrítico está atravesado por múltiples tractos conjuntivos que llegan hasta las paredes de la fascia y tabican la cápsula adiposa. Estos tractos, junto con los vasos renales, constituyen el principal medio de sostén del riñón.

Las paredes de la celda renal están constituidas por la *fascia renal* (que se forma por condensación del tejido graso subperitoneal), la cual, cerca del borde lateral del riñón, se desdobra y forma dos láminas. La lámina anterior o prerrenal, al continuarse con la del lado opuesto, sobrepasa la línea media, pasando ventral a los grandes vasos (aorta y cava inferior); a su vez, la posterior o retrorreneal se adelgaza conforme se acerca a esta línea y da la apariencia de insertarse en la columna vertebral, pero no lo hace sino que pasa al lado opuesto transformada en una delgada capa de tejido conectivo que pasa ventral a ella.

Al nivel de los grandes vasos, ambas hojas se funden con la fascia vascular, por lo que prácticamente se forman dos celdas, derecha e izquierda, que se comunican entre sí apenas por un espacio capilar.

En su extremidad caudal, la fascia renal se adelgaza progresivamente hasta que sus dos láminas sin unirse terminan por desvanecerse en el tejido subperitoneal de la fosa iliaca.

La cara interna de cada riñón tiene una región en forma de muesca el hilio a través de la cual pasan la arteria y la vena renal, los linfáticos los nervios y el uréter, que lleva la orina final desde el riñón hasta la vejiga, donde queda acumulada antes de expulsarse al exterior. Si se practica un corte verticotrassversal de los riñones de arriba abajo, las dos regiones principales que pueden verse son la corteza externa y la región interna llamada médula. La médula está dividida en numerosas masas de tejido de forma cónica llamadas pirámides renales. La base de cada pirámide nace en el límite entre la corteza y la médula y termina en la *papila* que penetra en el espacio de la pelvis renal, una prolongación de la parte superior del uréter que tiene forma de embudo. El borde externo de la pelvis se divide en pequeñas bolsitas de extremos abiertos llamados cálices mayores, los cuales se extienden por abajo y se dividen en los cálices menores, que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el uréter

tienen elementos contráctiles que propulsan la orina hacia la vejiga, donde la orina se almacena hasta que se vacía con la micción figura 12.<sup>7</sup>



Fig. 12 Estructura del riñón<sup>67</sup>

### 1.12 Nefrona

En el ser humano, cada riñón está formado por un millón de *nefronas*, aproximadamente; todas ellas son capaces de formar orina. El riñón no puede regenerar nefronas nuevas; por tanto, las lesiones o enfermedades renales, o el envejecimiento normal, producen una pérdida progresiva del número de nefronas. Pasados los 40 años de edad, el número de nefronas funcionantes suele descender un 10% cada diez años, así que a los 80 años muchas personas tienen un 40 % menos de nefronas funcionantes que a los 40 años. Esta pérdida no encierra peligro para la vida porque los cambios adaptativos de las restantes nefronas les permiten excretar las cantidades adecuadas de agua, electrolitos y productos de desecho.<sup>3</sup>

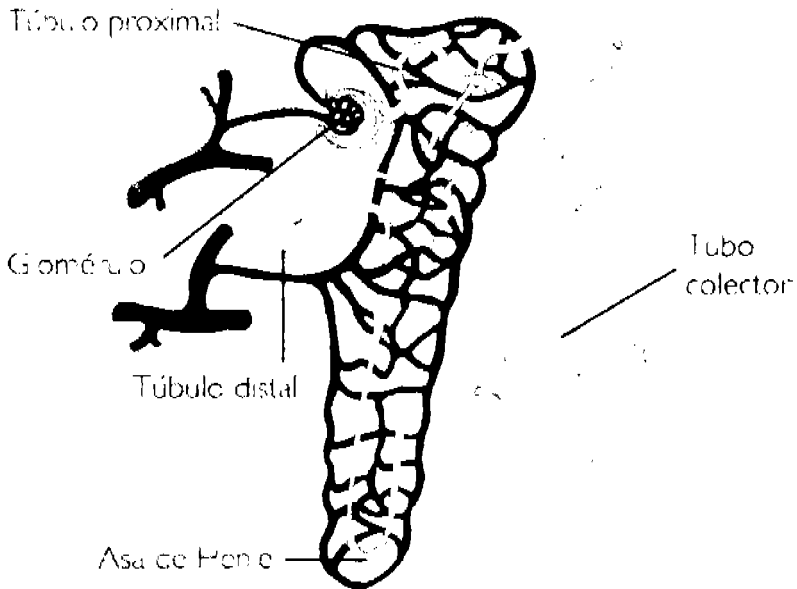


Fig. 13 Nefrona<sup>59</sup>

Cada nefrona contiene: 1) un penacho de capilares glomerulares, denominado glomérulo, a través del cual se filtran grandes cantidades de líquido de la sangre, y 2) un largo túbulo en el que el líquido filtrado se convierte progresivamente en orina en su recorrido hacia la pelvis renal.

El glomérulo está formado por una red de capilares glomerulares que se ramifican y anastomosan entre sí y que, comparados con otros capilares, tienen unas presiones hidrostáticas elevadas (unos 60 mm de Hg). Los capilares glomerulares están recubiertos por células epiteliales, y la totalidad del glomérulo está revestido por la cápsula de Bowman. El líquido que se filtra en los capilares glomerulares discurre por el interior de la cápsula de Bowman y, luego, por el túbulo proximal, que se encuentra en la corteza del riñón, figura 13.

Desde el túbulo proximal, el líquido fluye al interior del *asa* de Henle que se hunde en la médula renal. Cada asa está formada por una rama descendente y una rama ascendente. Las paredes de la rama descendente y el extremo inferior de la rama ascendente son muy delgadas y, por eso se les llama segmento delgado del asa de Henle. Después de que la rama ascendente del asa haya retrocedido parcialmente hacia la corteza, sus paredes se vuelven tan gruesas como las del resto del sistema tubular y por eso se llama segmento grueso de la rama ascendente.

Al final de la rama ascendente gruesa hay un segmento corto que, en realidad, es una placa situada en la pared, que se conoce como mácula densa. La mácula densa desempeña un papel importante regulando la función de las nefronas. Pasada la mácula densa, el líquido atraviesa el túbulo distal que, al igual que el túbulo proximal, se encuentran en la corteza renal. El túbulo distal va seguido del túbulo de conexión y del túbulo colector cortical. Las partes iniciales de 8 ó 10 conductos colectores corticales se juntan para formar un solo conducto colector más grande que discurre hacia abajo, penetra en la médula y se convierte en el conducto colector medular.

Los conductos colectores confluyen para formar conductos cada vez mayores que, finalmente, vacían su contenido en la pelvis renal en la punta de las papilas renales. En cada riñón hay unos 250 conductos colectores muy grandes, cada uno de los cuales recoge la orina de unas 400 nefronas figura 14.<sup>3</sup>

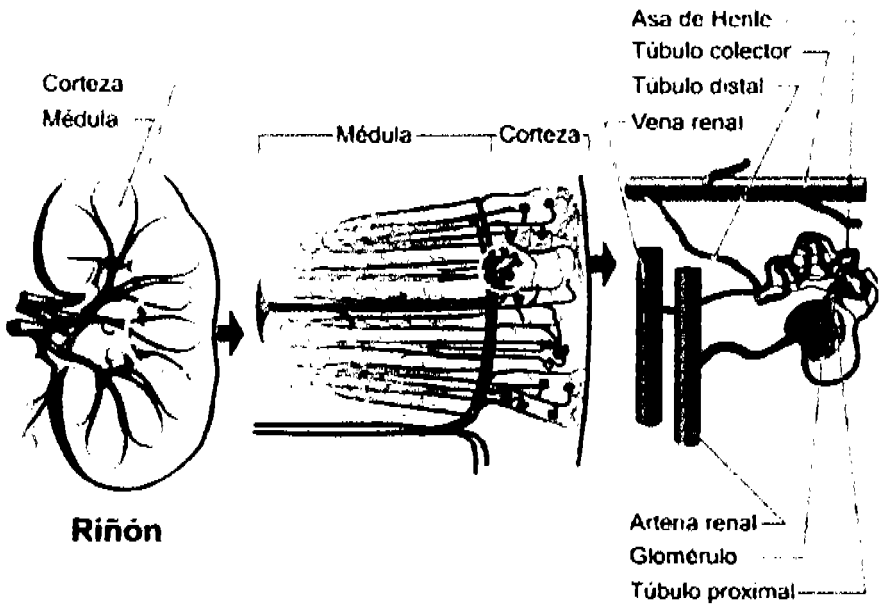


Fig. 14 Estructura del riñón<sup>58</sup>



## CAPÍTULO II LA DIABETES INSÍPIDA

Diabetes: proviene del latín *diabetes*, y éste del griego διαβήτης (*diabetes*) que significa correr a través. Compuesto de δια (*dia-*): ‘a través’; y βήτης (*bétes*): ‘correr’; derivado de διαβαίνειν (*diabaínein*): ‘atravesar’. Hace referencia al paso rápido del agua, debido a la diuresis excesiva y la sed constante que le acompaña.

Insípida: sin sabor, para distinguirla de aquella otra cuya orina es de sabor dulce.<sup>15</sup>

### 2.1 Aspectos históricos.

Esta enfermedad se caracteriza por presentarse con poliuria y sed, se reconoce desde la antigüedad en China, la India y Europa.<sup>14</sup>

En la antigüedad para referirse a esta enfermedad caracterizada por la poliuria y polidipsia, se emplea el término de diabetes en el siglo I d.C. y fue Areteo de Capadocia, quien emplea el término de diabetes en su sentido etimológico de “transito, paso”, aludiendo a la excesiva expulsión de orina, que era el primer síntoma conocido de la enfermedad. El ya distingue las dos formas de diabetes mellitus y diabetes insípida. Sin embargo es el escritor romano Celso, el primer autor que describe la enfermedad, en el siglo I a. de C., designándola con el nombre de *urinae nimia profusio* (flujo de orina) y observan que la orina se evacua sin dolor y va acompañada de fuerte demacración. Galeno (siglo II d. de C.), además del término *diabetes* emplea las denominaciones *dipsacon* (de dipsa “sed”, por la insaciable necesidad de beber que caracteriza a los diabéticos) y diarrea de orina, y considera que la dolencia se debe a una debilidad de los riñones.

La descripción de Areteo y Galeno perduró durante varios siglos, hasta que en los siglos XVII y XIX se empezaron a incorporar las nuevas observaciones y conocimientos.<sup>15</sup>

Alrededor del siglo XVII se realizó la distinción entre diabetes mellitus y diabetes insípida. La diabetes insípida fue escrita primero en latín y después fue traducida al alemán, siendo pionero Johan Meter Frank (1745-1821) famoso por sus escritos en salud pública e higiene, quien en 1791 definió a la diabetes como una enfermedad con cantidades enormes de orina, él creía que ésta enfermedad era rara y que sería poco probable que los médicos se enfrentaran a ella, el admitió sabiamente que estaba perdido en cuanto a su causa y tratamiento pero al parecer estaba enterado de lo que ahora se llama polidipsia psicógena. Casi al mismo tiempo Cullen publicó sus opiniones sobre la diabetes, él también mencionaba que la orina en la diabetes podía ser dulce o no, él señala “yo realmente tengo que encontrarme con un ejemplo de un caso en el cual la orina sea perfectamente insípida” y tenía que observar realmente como ocurría, el Dr. Martín Lister se imaginaba que era rara pero tal vez era más común de lo que creía, juzgó por lo tanto que la presencia de sacarina se puede considerar como la principal causa de diabetes idiopática. Thomas Willis fue quien, refiriéndose al sabor dulce de la orina, le dio el nombre de diabetes mellitus (diabetes con sabor a miel), a pesar de que ese hecho ya había sido registrado cerca de mil años antes en la India, hacia el año 500 en donde la forma para diagnosticar el tipo de diabetes insípida era probarla y distinguirla por el sabor, este era el método que usaban los médicos en Inglaterra para diagnosticarla.

Fue hasta 1792 que se tiene registrado en la literatura el primer caso de diabetes insípida en una mujer francesa la cual refiere que tenía una “sed ardiente” desde su nacimiento, ella refiere que desde que tenía tres años

consumía dos cubos de agua por día, fue examinada en París en 1791 estaba en buena salud y había dado a luz a diez niños. Ella continuó bebiendo grandes cantidades de agua. Otro caso registrado es de un hombre inglés de 31 años el cual refiere poliuria y polidipsia con una ingesta de agua de 20 a 25 litros por día. Por lo que reportaban los pacientes es difícil dudar que ambos sufrieran diabetes insípida aunque no está claro de que tipo. En 1838 Thomas Willis a lo largo del tratamiento reconoce la existencia de otro tipo de diabetes insípida de poliuria con orina dulce a lo que se le llamo mellituria, la cual era una forma de diabetes diferente de la insípida, se describía como hidruria. El también manifestó poliuria y polidipsia con manifestaciones psiquiátricas.

Prout aporó que “la diabetes es un término que implica, simplemente un incremento en la excreción de la orina, es aplicado a la enfermedad en la cual ese síntoma esté presente en un grado notable”. Este término es usado en general y a veces causa confusión; en la variedad de la enfermedad, excepto en los casos donde las circunstancias eran acompañadas de diuresis, con grandes volúmenes de orina y ello propiciaba que se le confundiera con otros tipos de diabetes. Para prevenir la confusión se recomienda restringir el término para saber si la orina contiene sacarina o no.

Por lo tanto definió a la diabetes como una enfermedad en la cual se presenta sacarina en la orina y era un síntoma característico.

Claude Bernard (1813-1878) hace la primera demostración de la gluconeogénesis hepática en 1848. Haciendo experimentos en animales para conocer el mecanismo hizo lesiones en el área del cuarto ventrículo. Siguiendo una pequeña laceración él observó poliuria con y sin glucosa figura 15.



Fig.15 Lección de Claude Bernard<sup>60</sup>

A principios del siglo XX la función de la glándula pituitaria era esencialmente desconocida al igual que la naturaleza de la diabetes insípida. Los experimentos de Bernard daban pauta para tener evidencia de que la diabetes insípida era causada por disturbios de los nervios que funcionaban del cuarto ventrículo a los riñones. Se pudo apreciar que un número de enfermedades del sistema nervioso central pudieran precipitar la diabetes insípida (infecciones sifilíticas, tumores intracraneales y fracturas de la base del cráneo), las neoplasias pituitarias ocurrían con asociación de diabetes insípida. También fue reconocida una asociación entre acromegalia y diabetes insípida.

A mediados del siglo XX se realizaron experimentos y se hicieron observaciones clínicas e histopatológicas que ayudaron a avanzar en el conocimiento de este padecimiento. Sin embargo, tomaría cerca de 50 años antes de que se desarrollara una comprensión clara de la diabetes insípida.

Poco tiempo después se demostró el efecto vasoconstrictor de los extractos pituitarios era dado en el lóbulo posterior. En 1906 se divulgó que también causaba las contracciones uterinas. Camus y Roussy realizaron esta contribución a la endocrinología en 1920.

En 1868 se publicó la primera autopsia en un paciente que sufría diabetes insípida, pero no fue sino hasta 1912 que dos informes tendrían un impacto particular en la diabetes insípida ya que en este se enfatizaba que la mayoría de los investigadores eran de la opinión que la diabetes insípida era una enfermedad renal y el informe de la autopsia señaló que el lóbulo posterior y el infundíbulo estaban destruidos en tanto que el lóbulo anterior se encontraba intacto.

En 1913 en Alemania e Italia se describió un efecto diurético del lóbulo posterior, que tenía diversos efectos incluyendo poliuria (los extractos del lóbulo posterior colaboran en un aumento de la presión arterial, expansión del riñón y un aumento en la excreción de orina).

En 1895 se escribió sobre la posibilidad de producción de la hormona en el lóbulo posterior.

Verney 25 años más tarde probó la importancia de la osmolalidad del plasma en la regulación de la diuresis y sugeriría la presencia de osmorreceptores en la capa interna de la carótida. Trendelenburg demostró que el hipotálamo contiene la hormona antidiurética. Su hipótesis inicial era que la hormona era transportada hacia el lóbulo posterior del hipotálamo. Cuando observó altas concentraciones de la hormona antidiurética dentro del hipotálamo después de una hipofisectomía concluyó que el hipotálamo podía producir las hormonas del lóbulo posterior y secretarlas si se necesita.

Finalmente en 1954 concluyeron que en el lóbulo posterior se secretaban dos hormonas la vasopresina y la oxitocina producidas por los núcleos supraóptico y paraventricular.

En 1950 la estructura de la oxitocina fue identificada como la primera hormona peptídica. Algunos años más tarde du Vigneaud reportó la

estructura de la vasopresina de esta forma se hizo acreedor en 1955 a un premio Nóbel por ser el primero en redactar la síntesis de la vasopresina figura 16.<sup>14, 18</sup>

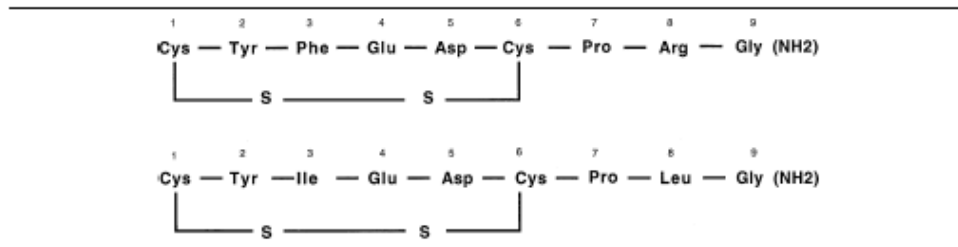


Fig.16 Estructura de oxitocina y vasopresina establecida por by du Vigneaud<sup>14</sup>

Los informes en 1913 de Alemania e Italia del efecto del lóbulo posterior en la diuresis tenían un impacto científico enorme, esto era de importancia práctica ya que ahora su tratamiento era relativamente simple y eficaz. Mucho antes de establecida la fisiología de la secreción de la vasopresina, la patología de la diabetes insípida era conocida, el tratamiento de la diabetes insípida era una rutina médica.

La industria farmacéutica realizó preparados de vasopresina que eran comercializados. Blumgart en 1922 demostró que el uso intranasal era posible. Ésta es hoy la manera rutinaria de la administración aunque la vasopresina ha sido sustituida por variedades modificadas particularmente por desmopresina (DDVAP) que es una molécula antidiurética hipertensora, mil veces más potente que la vasopresina nativa.

De 1800 a 1850 la naturaleza de las hormonas su neurofisiología, el transporte de la vasopresina en el infundíbulo, los receptores de la vasopresina y el control genético de la secreción y acción de la vasopresina se clarificaron. Puesto que cerca de 1850 se sabía que la diabetes insípida pudo aparecer de forma hereditaria, conociéndose así dos tipos, en 1947 el término diabetes insípida nefrogénica se aplicó para la insensibilidad a la

hormona antidiurética. Últimos estudios han revelado que esta enfermedad es inducida por un defecto genético en el receptor de la vasopresina.

Después de 1940 algunos estudios en la histología hipotálmica en familias con diabetes insípida sensibles a la vasopresina han descrito una reducción visible en el número de células de los núcleos supraóptico y paraventricular. Al parecer es una mutación en la vasopresina producida en las neuronas de los núcleos antes mencionados.

Finalmente, se ha encontrado otro tipo de diabetes insípida, la diabetes insípida gestacional la cual se caracteriza por comenzar en el embarazo y disminuir espontáneamente después del parto, seguida a menudo por disfunción hepática e hipertensión. La naturaleza de este desorden no se ha delineado completamente. Sin embargo se ha documentado un incremento de vasopresina. Es seguro concluir que en lo referente a su rareza pocas enfermedades han precipitado tal abundancia de estudios e investigaciones.

14, 18

La deficiencia de hormona antidiurética causa diabetes insípida, debido a la incapacidad del riñón para reabsorber apropiadamente el agua del filtrado glomerular. Puede ser secundaria a diferentes procesos, incluyendo traumatismo craneal, tumores y alteraciones inflamatorias del hipotálamo e hipófisis, así como a intervenciones quirúrgicas que afectan a estos órganos. También puede aparecer espontáneamente, en ausencia de trastornos subyacentes. La diabetes insípida debida a déficit de hormona antidiurética se designa como central para diferenciarla de la diabetes insípida nefrogénica, que es el resultado de una falta de respuesta tubular renal a la hormona antidiurética circulante, ésta puede ser congénita; la cual es resultado de una mutación en el gene arginina vasopresina del receptor 2 AVPR2 <sup>16, 29</sup> figura 18 en un 90% que está situado en la región Xq28 del cromosoma X, <sup>18, 34</sup> actualmente se han encontrado más de 180 mutaciones, y vasopresina sensible a los canales de agua AQP2 <sup>16,18,30,32,34,35</sup> situado en el cromosoma 12 figura 19 los pacientes con diabetes insípida nefrogénica

congénita ahora viven hasta una edad adulta gracias a los avances en genética que han permitido diagnosticarlos a temprana edad. Cuando se presenta en familias que tienen esta predisposición se puede evitar el retraso mental que era frecuente en un 70 a 90 % y esto permite que los niños tengan un adecuado desarrollo físico y mental pero necesitan ser controlados por un médico para evitar la disfunción de la vejiga y disfunción renal y las complicaciones relacionadas con la inaccesibilidad de agua, tienen que realizarse una ultrasonografía anualmente <sup>16</sup> y la adquirida se presenta por la ingesta de fármacos como demeclociclina y el litio el cual es suministrado cuando los pacientes tienen enfermedad bipolar, otras causas son la hipercalcemia, una dieta baja en proteínas y una obstrucción uretral. Aquellos pacientes capaces de ingerir agua de manera suficiente, generalmente pueden compensar las pérdidas urinarias, mientras que aquellos que están postrados o confusos, o limitados para la ingesta hídrica, pueden desarrollar deshidratación, capaz de poner su vida en peligro. <sup>16, 17,18</sup>

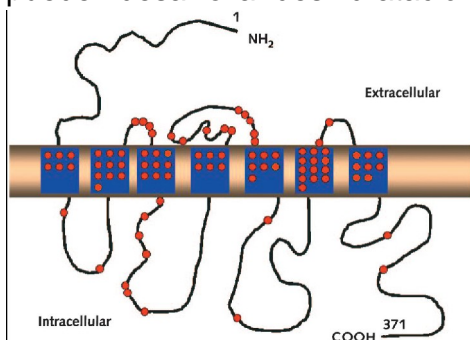


Fig. 17 Vasopresina receptor tipo 2. <sup>16</sup>

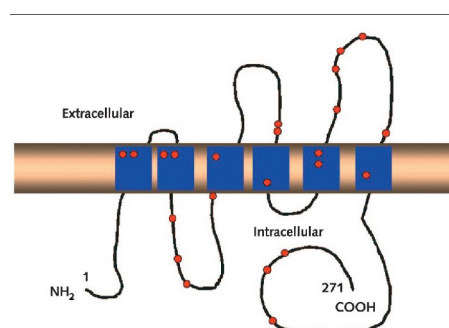


Fig. 18 Proteína aquaporina-2<sup>16</sup> 16



## 2.2 Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de las dos enfermedades son similares e incluyen la excreción de grandes volúmenes de orina diluida con una densidad específica inapropiadamente baja. La excesiva pérdida renal de agua libre incrementa las concentraciones séricas de sodio y de la osmolalidad del plasma que provoca sed figura 19, poliuria y xerostomía.<sup>4, 5,</sup>

35-37



Fig. 19 Polidipsia<sup>51</sup>

La disminución de la secreción o de la acción de la hormona antidiurética suele manifestarse como una diabetes insípida. El volumen de orina de 24 horas supera los 50 ml/kg de peso corporal en algunos pacientes pueden excretarse hasta 20 litros diariamente y la osmolalidad es inferior a 300 mmol/kg. La poliuria produce síntomas de polaquiuria, enuresis y nicturia (o uno o varios de estos síntomas), que pueden alterar el sueño que causa fatiga o somnolencia diurnas ya que los pacientes en la mayoría de los casos solo duermen alrededor de 2 horas a la vez debido a la necesidad de beber agua u orinar figura 20.<sup>5, 16</sup>



Fig. 20 Poliuria<sup>61</sup>

También se asocia a sed y al correspondiente aumento de la ingestión de líquidos (polidipsia) los signos clínicos de deshidratación se observan por la excreción urinaria excesiva que puede ser mortal o causar daños neurológicos irreversibles ya que el cuerpo no tiene la suficiente agua para funcionar adecuadamente figura 21.<sup>5, 16, 38</sup>



Fig.21 Deshidratación<sup>62</sup>

Las características clínicas de la diabetes insípida nefrónica atribuible a las mutaciones en el receptor "V2" o el "AQP2", sin importar el modo de herencia o de la mutación genética, incluyen hipernatremia, hipertermia, retraso mental y episodios repetidos de deshidratación. <sup>4, 16, 17, 18, 32,34</sup>

### 2.3 Etiología

La secreción deficiente de hormona antidiurética puede ser primaria o secundaria. La forma primaria suele deberse a la agenesia o la destrucción irreversible de la neurohipófisis, y se denomina diabetes insípida central. Puede deberse a diversos trastornos congénitos, adquiridos o genéticos, pero casi la mitad de los casos son idiopáticos. <sup>4, 5, 8</sup>

La forma genética de la diabetes insípida central suele transmitirse como un trastorno autosómico dominante, y se debe a diversas mutaciones de la región codificante del gene de la hormona antidiurética HAD-neurofisisina. El precursor mutante no puede procesarse correctamente ni eficientemente y, con el tiempo, destruye la neurona, lo que explica el modo dominante de transmisión y el inicio diferido de este trastorno. También existe una forma recesiva ligada al cromosoma X. Asimismo, puede producirse un déficit primario de la hormona antidiurética plasmática por un aumento de su metabolismo por acción de la aminopeptidasa N-Terminal producida por la placenta. Este trastorno se denomina diabetes insípida gravídica o gestacional, puesto que los signos y síntomas se manifiestan durante el embarazo y suelen remitir varias semanas o inmediatamente después del parto. No obstante, en estas mujeres a menudo es posible demostrar un déficit subclínico de la secreción de hormona antidiurética. Finalmente, el déficit primario de hormona antidiurética también puede deberse a la malformación o a la destrucción de la neurohipófisis por diversas enfermedades y toxinas. <sup>4</sup>

Los déficit primarios de la acción antidiurética de la hormona antidiurética producen diabetes insípida nefrótica. Pueden ser genéticos, adquiridos o deberse a la exposición a diferentes fármacos. La forma genética suele ser de transmisión ligada al cromosoma X y se debe a mutaciones de la región codificadora del gen receptor V<sub>2</sub>. Existe una forma autosómica recesiva causada por mutaciones en el gene que codifica a la acuaporina, la proteína que forma los canales en la nefrona distal.<sup>17</sup>

El déficit secundario de hormona antidiurética se debe a la inhibición de su secreción por una ingestión excesiva de líquidos y reciben el nombre de polidipsia primaria, que puede dividirse en tres subtipos. Uno de ellos, la denominada diabetes insípida dipsógena, parece deberse a un aumento inapropiado de la sed debido a una reducción del valor prefijado del mecanismo osmorregulador. A veces se produce asociado a enfermedades multifocales del encéfalo tales como el neurosarcoide, la meningitis tuberculosa o la esclerosis múltiple, pero frecuentemente es idiopática. El segundo subtipo, denominada polidipsia psicógena, no se asocia a sed, y la polidipsia parece ser una característica de psicosis. El tercer subtipo, que puede designarse con el nombre polidipsia iatrogénica, tiene su origen en las recomendaciones de ciertos profesionales de la salud o de medios populares para aumentar la ingestión de líquidos por sus supuestos beneficios preventivos o curativos de otros trastornos.<sup>36</sup>

Los déficit secundarios de la respuesta antidiurética a la hormona antidiurética se deben a la poliuria en sí. Parecen estar causados por la anulación del gradiente de concentración medular, por la supresión de la función de la acuaporina, o por ambos. Suelen resolverse 24 a 48 horas después de corregirse la poliuria, pero a menudo dificultan la interpretación de ciertas pruebas agudas de uso habitual en el diagnóstico diferencial.<sup>16,</sup>

17,18

## 2.4 Fisiopatología

Cuando la secreción neta o el efecto antidiurético de la hormona antidiurética disminuyen en más de un 80-85%, la cantidad de hormona producida en condiciones basales no es suficiente para concentrar la orina, y la tasa de diuresis aumenta exponencialmente hasta niveles sintomáticos. Si el déficit de hormona antidiurética es primario, la poliuria provoca una reducción pequeña del agua corporal y un aumento equivalente de la osmolalidad plasmática y de la concentración de sodio plasmático que estimulan la sed y provocan un aumento compensador de la ingestión de agua. Como resultado de ello, no aparecen signos físicos ni datos de laboratorio evidentes a menos que el paciente tenga además un defecto en el mecanismo de la sed o no beba agua por algún otro motivo.<sup>5</sup>

La gravedad del déficit de la función antidiurética es muy variable entre los distintos pacientes con diabetes insípida central, gravídica o nefrótica. En algunos de ellos, el déficit de la secreción o de la acción de la hormona antidiurética es tan marcado que la diuresis basal se acerca al máximo (10-17 mL/min); ni siquiera un estímulo intenso como la náusea o la deshidratación grave, aumenta la concentración plasmática de hormona antidiurética lo suficiente para concentrar la orina. Sin embargo, en otros pacientes el déficit de la secreción o de la acción de hormona antidiurética es menos pronunciado, y un estímulo moderado, como unas pocas horas de privación de líquidos, el consumo de tabaco o una reacción vasovagal, aumentan la concentración plasmática de hormona antidiurética lo suficiente como para provocar una antidiuresis profunda. La osmolalidad urinaria máxima alcanzada en estos pacientes suele ser inferior a la normal, fundamentalmente porque su capacidad de concentración máxima está temporalmente deteriorada por la propia poliuria crónica. No obstante en algunos pacientes con diabetes insípida central o nefrótica parcial, puede llegar a alcanzar incluso los 800 mOsm/kg.

En la polidipsia primaria, la patogenia de la polidipsia y la poliuria es la opuesta a la de la diabetes insípida central, nefrógena y gravídica. Así, la excesiva ingestión de líquidos aumenta ligeramente el agua corporal, reduciendo de esta forma la osmolalidad plasmática y la secreción de hormona antidiurética y de la concentración urinaria. Esto último da lugar a un aumento compensador de la eliminación de agua urinaria libre de variación directa a la ingestión. Por consiguiente, no es frecuente encontrar una sobrehidratación clínica importante, a menos que la diuresis acuosa compensadora esté deteriorada por efecto de algún fármaco o trastorno que estimule o imite la acción de la hormona antidiurética endógena.<sup>4</sup>

En la forma dipsógena de la polidipsia primaria, la ingestión de líquidos es excesiva debido a que el umbral osmótico de la sed parece haberse reajustado a la izquierda, a menudo muy por debajo del umbral necesario para la liberación de hormona antidiurética. En consecuencia, la sed está anormalmente aumentada y no se alivia por completo debido a que la hormona antidiurética está suprimida y se desarrolla una diuresis acuosa compensatoria antes de que la osmolaridad plasmática se reduzca lo suficiente como para eliminar el estímulo dipsógeno. Por tanto, de forma característica los pacientes con diabetes insípida dipsógena refieren tener sed crónica, polidipsia y poliuria que son indistinguibles de las de los pacientes con diabetes insípida central, gravídica o nefrógena. Cuando se les somete a privación de líquidos o a otro estímulo agudo osmótico o no osmótico, sistemáticamente experimentan un aumento normal de la hormona antidiurética plasmática, pero el aumento resultante de la concentración urinaria habitualmente se encuentra por debajo del normal, porque su capacidad renal para concentrar la orina también está amortiguada por la poliuria crónica. Así pues su respuesta antidiurética a estos estímulos puede ser indistinguible de la de los pacientes con diabetes insípida parcial central, gravídica o nefrógena.<sup>4, 5</sup>

## CAPÍTULO III DIABETES INSÍPIDA ASOCIADA A FÁRMACOS

### 3.1 Historia

El carbonato de litio se empezó a utilizar en psiquiatría en 1949 en el tratamiento de los cuadros de la manía. Sin embargo, no fue aprobado con esta finalidad por la FDA en Estados Unidos hasta 1970, en parte por el temor de los médicos estadounidenses, respecto de la seguridad de esta terapéutica después de la aparición de informes de intoxicación grave con cloruro de litio,<sup>26</sup> por su uso liberal como sustituto del cloruro de sodio en las cardiopatías. Hay pruebas tanto de la seguridad como de la eficacia de las sales de litio para tratar la manía y prevenir las crisis recurrentes de la enfermedad maniaco depresiva, tan abundantes como convincentes. En los últimos años, se han reconocido mejor tanto las limitaciones como los efectos adversos de las sales de litio,<sup>23, 26,27</sup> y se han intensificado los esfuerzos por encontrar agentes antimaníacos o estabilizadores del ánimo equivalentes. Otros fármacos a los que se pueden recurrir, solos o como complemento del litio, con los que se obtienen mejores resultados, hasta la fecha son los anticonvulsivos carbamazepina y el ácido valproico. Al parecer también son útiles los antipsicóticos atípicos.<sup>9, 10, 20</sup>

El urato de litio es soluble, y en el siglo XIX se usaron sales de litio para tratar la gota. En ese entonces se utilizó bromuro de litio como sedante (incluso en pacientes maníacos), lo mismo que como anticonvulsivo alterno. Luego se usaron menos las sales de litio, hasta finales del decenio de 1940, cuando se recomendó el cloruro de litio como sustitutivo de la sal común, para los cardiopatas y enfermos crónicos de otro tipo. Esta práctica, hoy desaconsejable, dio origen a diversos informes de intoxicación grave y muerte. En la búsqueda de sustancias nitrogenadas tóxicas en la orina de los enfermos mentales, Cade en Australia, administró sales de litio a

cobayos, con la intención de incrementar la solubilidad de los uratos.<sup>23</sup> El carbonato de litio puso letárgicos a estos animales, de modo que Cade en un “chispazo” de inducción lógica, proporcionó carbonato de litio a varios enfermos psiquiátricos, agitados gravemente o maníacos, e informó que este tratamiento parecía tener un efecto específico en la manía, figura 22, aunque actualmente está en consideración como tratamiento para el alcoholismo y la enfermedad de Alzheimer.<sup>9, 22</sup>



Fig. 22 Bipolaridad<sup>63</sup>

### 3.2 Propiedades químicas

El litio es el más ligero de los metales alcalinos (grupo I<sub>a</sub>),<sup>28</sup> las sales de este catión monovalente comparten algunas características con las de el Na<sup>+</sup> y el K<sup>+</sup>. El Li<sup>+</sup> se identifica con facilidad en los líquidos biológicos, y puede detectarse en el tejido cerebral por medio de espectroscopia con resonancia magnética. De este ion normalmente se encuentran indicios en los tejidos animales, pero no tiene una función fisiológica conocida. En la actualidad, en Estados Unidos, tienen aplicación terapéutica el carbonato y el citrato de litio.<sup>9</sup>



### 3.3 Propiedades farmacológicas

Las concentraciones terapéuticas del ion litio no generan casi efectos psicotrópicos perceptibles en los individuos normales. No es un sedante, un depresor o un euforizante y estas características distinguen al litio de otros psicotrópicos. Se han revisado en detalle, en otros sitios, la biología general y la farmacología del litio. Sigue sin dilucidarse el mecanismo preciso de acción del litio como estabilizador del ánimo, aunque se han identificado muchos efectos celulares y moleculares del ion, así como semejanzas de los efectos de otros estabilizadores del ánimo, entre ellos el valproato.<sup>10</sup>

Una característica importante del litio consiste en que tiene un gradiente de distribución relativamente pequeño a través de las membranas biológicas, a diferencia del  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$ . Aunque puede sustituir al  $\text{Na}^+$  en el apoyo de un solo potencial de acción en una célula nerviosa, no es un sustrato adecuado para la bomba de  $\text{Na}^+$  y, por tanto, no puede conservar los potenciales de membrana. No está claro si las concentraciones terapéuticas del litio influyen en el transporte de otros cationes monovalentes o divalentes por las células nerviosas.

El litio puede modificar algunas respuestas hormonales mediadas por la adenililciclase<sup>16, 23, 29</sup> o la fosfolipasa C en otros tejidos, que incluyen las acciones de la vasopresina y la hormona estimulante del tiroides en los tejidos periféricos en que ejercen su efecto. Hay algunos datos de que el litio puede inhibir los efectos de agentes que bloquean receptores y que originan hipersensibilidad en dichos sistemas figura 23.<sup>9, 11</sup>



Fig. 23 Litio<sup>67</sup>

### 3.4 Absorción, distribución y excreción

El litio es absorbido en el tracto gastrointestinal de manera fácil y total. La absorción completa se produce en unas 2 a 4 h después de una dosis ingerida se alcanzan las concentraciones máximas en el plasma. Con los preparados de liberación lenta de carbonato de litio se tiene una menor rapidez de absorción y con ello se llevan al mínimo los “picos” tempranos de las concentraciones plasmáticas del ion, pero la absorción puede ser variable, pueden intensificarse los síntomas de la porción baja de el tracto gastrointestinal, como vómito y diarrea y con tales preparados no se altera la velocidad de eliminación. Inicialmente el litio se distribuye en el líquido extracelular y poco a poco se acumula en diversos tejidos; no se liga en grado importante con las proteínas plasmáticas. El gradiente de concentración a uno y otro lado de la membrana plasmática es mucho menor que el correspondiente al sodio y al potasio. El volumen final de distribución (0.7 a 0.9 L/kg) se acerca al del agua corporal total y es mucho menor que el observado con muchos otros psicotrópicos, que son lipófilos y ligados a proteínas. El paso por la barrera hematoencefálica es lento, y una vez que la

ha cruzado, alcanza un estado de equilibrio dinámico en que la concentración de litio en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido encefálico es 40 a 50% de la concentración en el plasma.<sup>19</sup>

Los aspectos cinéticos del litio pueden ser vigilados, en el encéfalo del ser humano, por medio de espectroscopia con resonancia magnética.

Se elimina por la orina una proporción aproximada de 95 % de una sola dosis del litio. Se excretan durante una fase inicial de 6 a 12 h entre 33 y 66 % de la dosis aguda, a lo que sigue excreción lenta durante 10 a 14 días siguientes. La vida media es de 20 a 24 h con la administración repetida, la excreción del litio se incrementa durante los cinco a seis primeros días, hasta que se alcanza un estado sostenido o de saturación entre la ingestión y la excreción. Cuando se interrumpe el tratamiento con litio, sobreviene una fase rápida de eliminación renal, seguida de una fase lenta de 10 a 14 días. Como 80% del litio filtrado se reabsorbe por los túbulos renales proximales, la depuración renal de este ion es aproximadamente de 20% de la creatinina, y varía entre 15 y 30 ml/min. Ésta es un poco más baja en los pacientes de edad avanzada (10 a 15 ml/min). La carga con Na<sup>+</sup> produce un incremento pequeño de la excreción del litio, pero la deficiencia de Na<sup>+</sup> promueve un grado clínicamente importante de retención del litio.<sup>9</sup>

Las características farmacocinéticas del litio varían enormemente de un sujeto a otro, pero el volumen de distribución y eliminación es relativamente estable en un paciente individual. A pesar de ello, el régimen establecido puede ser complicado por periodos ocasionales de pérdida de sodio, como puede observarse cuando hay enfermedades intercurrentes de tipo febril, diarreicas o de otra índole, como las pérdidas o restricciones de líquidos y electrolitos o durante la administración de un diurético. La sudación excesiva puede ser una excepción, por la secreción preferente de litio en comparación con el sodio en el sudor.

Gran parte de la resorción de litio en túbulos renales se lleva a cabo en el túbulo proximal. Aún así, puede incrementarse la retención de este ion con

cualquier diurético que produzca deficiencia de  $\text{Na}^+$ , en particular las tiazidas. Es posible incrementar la concentración renal mediante la administración de diuréticos osmóticos, acetazolamida o aminofilina, aunque esto tiene poca utilidad en el tratamiento de la intoxicación por litio. El triamtereno puede aumentar la excreción de este ion, lo cual sugiere que puede ocurrir alguna resorción del mismo en la nefrona distal; sin embargo, la espironolactona no incrementa la excreción de litio. Algunos antiinflamatorios no esteroideos pueden facilitar la resorción tubular renal proximal del litio y, por tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas hasta valores tóxicos. La interacción mencionada al parecer es particularmente notable con la indometacina, aunque también puede hacerlo con ibuprofeno, naproxeno e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2),<sup>17, 24</sup> aunque lo sea en menor grado con el sulindac y la aspirina. Una posible interacción medicamentosa puede surgir con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ocasionar retención de litio.

Menos del 1% de litio ingerido se elimina por las heces, y 4 a 5 % se excreta en el sudor. El litio se elimina en la saliva en cifras cercanas al doble de las plasmáticas, en tanto que su concentración en las lágrimas es más o menos la misma que en el plasma. Como el ion se excreta también en la leche humana, las mujeres que reciben litio no deben amamantar figura 24.<sup>9</sup>



Fig. 24 Litio<sup>68</sup>

### 3.5 Reacciones tóxicas y efectos adversos

La presencia de intoxicaciones relacionadas con la concentración sérica de litio y su tasa de incremento después de la administración, determina una intoxicación aguda que se caracteriza por vómito, diarrea profusa, temblor burdo, ataxia, coma y convulsiones, pero es más probable que ocurran síntomas de intoxicación más leve al nivel máximo de absorción del litio y consisten en náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, sedación y temblor fino. Los efectos más graves atañen al sistema nervioso central y consisten en confusión mental, hiperreflexia, temblor amplio, disartria, convulsiones y signos neurológicos de los pares craneales y focales, que progresan hasta el coma y la muerte; en ocasiones la lesión neurológica tanto cognitiva como motora es irreversible. Otros efectos tóxicos consisten en arritmias cardíacas, hipotensión y albuminuria. Otros efectos adversos y frecuentes, incluso dentro de límites terapéuticos de dosis, incluyen náuseas, diarrea, somnolencia diurna, poliuria, polidipsia, incremento ponderal, temblor fino de las manos y reacciones en la piel, incluido el acné.<sup>9, 19</sup>

Un número pequeño de pacientes tratados con litio genera crecimiento tiroideo difuso, no hipersensible y benigno, que sugiere trastorno de la función tiroidea.<sup>29</sup> Este efecto puede ir precedido de tiroiditis, en particular en mujeres maduras. En pacientes tratados con litio, se incrementa la captación tiroidea de yodo, el yodo fijo a proteínas plasmáticas y la tiroxina libre tienden a ser levemente bajos, y puede aumentar en grado moderado la secreción de hormona estimulante de la tiroides. Estos efectos parecen deberse a interferencia en la yodación de la tirosina y, por tanto, a la síntesis de tiroxina. Sin embargo los pacientes suelen conservarse eutiroides, y es poco frecuente el hipotiroidismo manifiesto. En quienes aparece bocio, la interrupción del litio o el tratamiento con hormona tiroidea da por resultado retracción del tamaño de la glándula.

Se han hecho estudios para encontrar la relación entre el hipotiroidismo por la administración de litio y se hizo una prueba comparativa entre hombres y mujeres que tuvieran aproximadamente siete años tomando litio como tratamiento a un desorden bipolar tipo I. Quería encontrarse la relación entre sexo, edad y tiempo de tratamiento. Las mujeres son más susceptibles a presentar hipotiroidismo, no se sabe la causa exacta lo que se encontró fue un aumento de peso alrededor de 5kg durante el primer año de tratamiento. Este dato clínico es el más significativo para predecir hipotiroidismo. En el primer año de tratamiento usualmente los efectos adversos aparecen en este lapso de tiempo para poder encuestar a los pacientes se hizo una lista de los síntomas más comunes y los resultados fueron: que en el 60% de los pacientes se reporta poliuria y polidipsia y que no hay algo que haga pensar en una relación con la edad, el sexo o la duración de tratamiento. La única variable independiente fue la variación de peso, existían efectos dermatológicos como acné y psoriasis pero no se presentaron en todos los pacientes aunque este es un signo como tal de intoxicación por litio y otra explicación para la presencia de hipotiroidismo en este grupo es que la observación se realizó en el sureste de Francia donde la disfunción de la tiroides es alta, esto sugiere que los psiquiatras hagan una valoración en cuanto al aumento de peso durante el tratamiento ya que este factor se sugiere como un predisponente para la presencia de hipotiroidismo.<sup>19</sup>

Desde 1977, los efectos a largo plazo del tratamiento de litio en los riñones han sido un área de gran interés para los psiquiatras, los hallazgos de biopsia renal en pacientes con litio han revelado la existencia de daño renal que afectaba a las partes tanto proximal como distal de la nefrona.<sup>25</sup>

Las drogas más comúnmente asociadas con diabetes insípida nefrogénica adquirida son la demeclociclina y el litio; éste último afecta el 50 % de los pacientes que lo toman, figura 25.<sup>16, 20</sup>



Fig. 25 Intoxicación por litio<sup>64</sup>

La capacidad de los riñones para concentrar la orina disminuye durante la administración de litio.<sup>16, 17, 18</sup> La polidipsia y la poliuria se observan en sujetos tratados con dicho ion, a veces en un grado muy molesto.<sup>22</sup> En personas con concentraciones terapéuticas del ion litio en el plasma, se observa a veces diabetes insípida nefrógica. De manera característica, en los comienzos del tratamiento surge poliuria leve, pero desaparece después. La poliuria de aparición tardía es indicación para valorar la función de los riñones, disminuir la dosis de litio o pensar en la adición de un fármaco ahorrador de potasio como la amilorida (preferida a las tiazidas con las que se pierde potasio) para antagonizar la poliuria. La poliuria desaparece cuando se interrumpe la administración del litio. El mecanismo de dicha anomalía podría incluir la inhibición de la acción de la vasopresina en la adeniliclasa renal, como se refleja por el mayor nivel de vasopresina circulante y la falta de reactividad a la vasopresina exógena o análogos sintéticos.<sup>23</sup> El resultado es que disminuye la estimulación que ejerce la vasopresina en la resorción de agua por los riñones. Sin embargo, el litio también puede alterar la función de dichos órganos en algunas fases que van más allá de la síntesis de adenosin monofosfato cíclico.

La causa más común de diabetes insípida adquirida es el litio que ocurre en aproximadamente 50% de pacientes que reciben terapia a largo plazo de litio y el 20% de pacientes que producen más de 3 litros de orina al día.<sup>16, 19, 23</sup> El litio va a causar diabetes insípida nefrogénica adquirida inhibiendo la adenilil ciclasa en las células principales del conducto colector, este tipo de diabetes a menudo llega a ser irreversible si no se diagnóstica a tiempo,<sup>23</sup> en un inicio no se sabía la causa. En estudios recientes se ha demostrado que el verdadero daño es a nivel de una proteína encargada del paso del agua del intersticio al espacio intracelular: las aquaporinas. Se ha demostrado que el litio produce una regulación negativa de las aquaporinas, y por lo tanto una respuesta disminuida a la vasopresina en el túbulo colector, con la consecuente pérdida de agua libre;<sup>32</sup> se ha constatado que esta disminución es reversible una vez que se suspende el medicamento, y que la capacidad concentradora se recupera casi en su totalidad.<sup>20</sup> Las aquaporinas fueron descubiertas en 1992 por Peter Agre y colaboradores en la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, y desde su aparición se han descrito más de 10 de estos canales en el ser humano. El descubrimiento de las aquaporinas contestó una de las preguntas más importantes que se han hecho los fisiólogos: sobre como pasa específicamente el agua a través de las membranas, y arrojó resultados sobre lo que sucedía a nivel molecular en algunas patologías; entre las cuales se encuentran: insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar agudo, diabetes insípida adquirida y nefrogénica congénita.

Desde su descubrimiento se han realizado múltiples estudios para elucidar la estructura de las aquaporinas, hoy se sabe que siguen un modelo en “reloj de arena”, en la cual tiene una puerta de entrada y otra de salida ancha, con un estrechamiento central, y que las aquaporinas son proteínas intramembranas que forman estructuras tetraméricas homólogas, es decir, cada canal está compuesto por cuatro subunidades exactamente iguales. Cada una de las subunidades de 28 kDa está compuesta por 6 hélices alfa



que atraviesan la membrana en su totalidad unidas por varias asas, dos de las cuales llamadas hemiporos, se unen y forman un poro en el centro del canal. La conformación final depende del plegamiento de las seis unidades, y los dos hemiporos forman un canal central al juntarse en el centro; una vez establecida la estructura terciaria, esta es llevada del espacio intracelular por estructuras especializadas al extremo apical de la célula y expresada en su superficie, figura 26. La aquaporina-2 es la encargada del mecanismo concentrador renal dependiente de vasopresina en el túbulo colector en la nefrona; en presencia de esta hormona se produce una estimulación en la producción y expresión de la AQP-2 en la membrana apical de las células principales del túbulo colector. Una vez expresadas, el agua pasa a través de ella guiada por gradiente osmótico a una velocidad 400 veces mayor que si pasara solo por la bicapa lipídica, produciendo así su efecto concentrador.

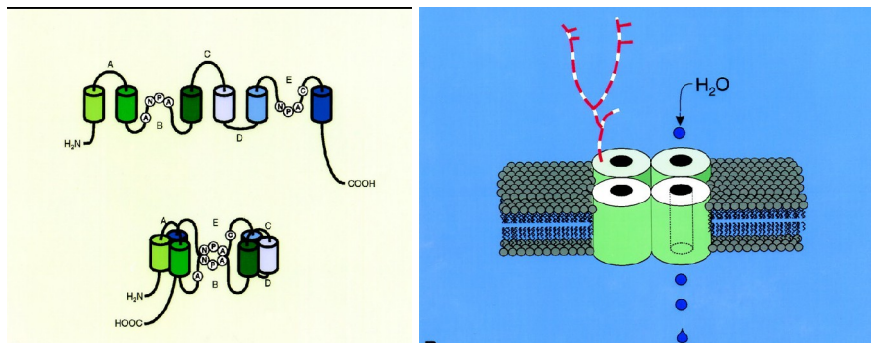


Fig. 26 Aquaporinas<sup>20</sup>

El mecanismo fisiopatológico descubierto para el litio es una inhibición en el proceso de ensamblaje de la proteína a nivel citoplasmático por inhibición de mecanismo ADP-dependiente, evitando así su expresión renal y, por lo tanto, pérdida de la capacidad concentradora<sup>20</sup>. Aunque esto va a depender del tiempo que se ha consumido este fármaco ya que se tiene registrado que en pacientes que han tenido un tratamiento largo con más de doce años con este fármaco, aún cuando se retira porque ya presentan una diabetes

insípida nefrogénica adquirida definitiva en algunos casos los síntomas no desaparecen hasta cinco años después y en otros pacientes donde el tratamiento ha sido aun más largo el daño es irreversible.<sup>21</sup>

### 3.6 Diagnóstico diferencial

En presencia de polaquiuria, enuresis, nicturia y sed persistente deben excluirse como etiología, las distintas causas de la poliuria. Una diuresis de 24 horas superior a 50 mL/kg al día (>3500mL en un varón de 70 Kg.) debe hacer pensar en una diabetes insípida. Si la osmolalidad de la orina de 24 horas es superior a 300 mOsm/kg, el paciente tiene una diuresis acuosa y debe someterse a nuevas pruebas para determinar que tipo de diabetes insípida padece.<sup>4</sup>

#### 3.6.1 Prueba de privación de líquidos

Para diferenciar los distintos tipos de diabetes insípida, la historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio sistemáticas pueden ser de utilidad, pero rara vez bastan, ya que pocos hallazgos son patognomónicos, si es que alguno lo es. Excepto en el raro caso de que algún paciente esté claramente deshidratado en condiciones basales de ingestión libre de líquidos, esta evaluación debe comenzar con una prueba de privación de líquidos.<sup>16, 21</sup> Con el fin de reducir al mínimo la incomodidad del paciente, evitar la deshidratación excesiva y obtener la máxima información posible, la prueba generalmente se establece después de la cena pero debe iniciarse y evaluarse por la mañana, si el paciente excreta más de 10 litros y debe controlarse estrechamente el equilibrio hídrico, determinando cada hora el peso corporal, la osmolalidad plasmática y la concentración plasmática de sodio, así como el volumen y la osmolalidad urinarios. Se hacen tres medidas sucesivas y el parámetro es de 50 a 100 mmol/kg.<sup>5, 15</sup>

Si la privación de líquidos no logra concentrar la orina (osmolalidad  $>300\text{mOsm/kg}$ , densidad  $>1,010$ ) antes de que el peso corporal se reduzca en un 5% o la osmolalidad/sodio plasmático supere el límite superior de la normalidad, quedan en su mayor parte excluidos la polidipsia primaria y un defecto parcial de la secreción o la acción de la hormona antidiurética. En estos pacientes suele ser posible distinguir la diabetes insípida central o nefrógena administrando desmopresina (DDAVP,  $0.03\text{ mg/kg}$  por vía subcutánea o intravenosa) y repitiendo la determinación de la osmolalidad urinaria cada 30 minutos durante las tres próximas horas<sup>16</sup>. Un aumento superior al 50% indica una diabetes insípida central grave, mientras que una respuesta menor o la ausencia de respuesta son un sólido argumento a favor de una diabetes insípida nefrógena.

No obstante, estos criterios indirectos no son de utilidad diagnóstica en los pacientes que concentran la orina durante la privación de líquidos, puesto que los cambios de la osmolalidad urinaria son notablemente similares en la polidipsia primaria y en la diabetes insípida parcial central o nefrógena. En este caso, la forma más segura y fiable de diferenciar estos trastornos consiste en medir la hormona antidiurética plasmática y urinaria en muestras obtenidas antes y después de la prueba de privación de líquidos y analizar el resultado en relación con la osmolalidad plasmática o urinaria concurrentes. Este enfoque siempre permite diferenciar la diabetes insípida parcial nefrógena de la diabetes insípida parcial central y de la polidipsia primaria. También diferencia la diabetes insípida central, de la polidipsia primaria si se determina la concentración hormonal cuando la osmolalidad o el sodio plasmáticos se encuentran claramente por encima del intervalo normal. No obstante, es difícil lograr el nivel necesario de deshidratación hipertónica mediante privación de líquidos exclusivamente cuando se produce la concentración de orina, figura 27. Por tanto, suele ser necesario añadir una venoclisis de solución salina hipertónica (3%) y repetir las determinaciones de hormona antidiurética cuando la osmolalidad plasmática se eleva a más

de 300 mmol/kg ( $\text{Na}^+ > 145 \text{ mmol/L}$ ). Este criterio de valoración suele alcanzarse a los 30-120 minutos si la venoclisis de solución salina hipertónica se realiza a una velocidad de 0.1 mL/kg por minuto y se mantiene la privación de líquidos.

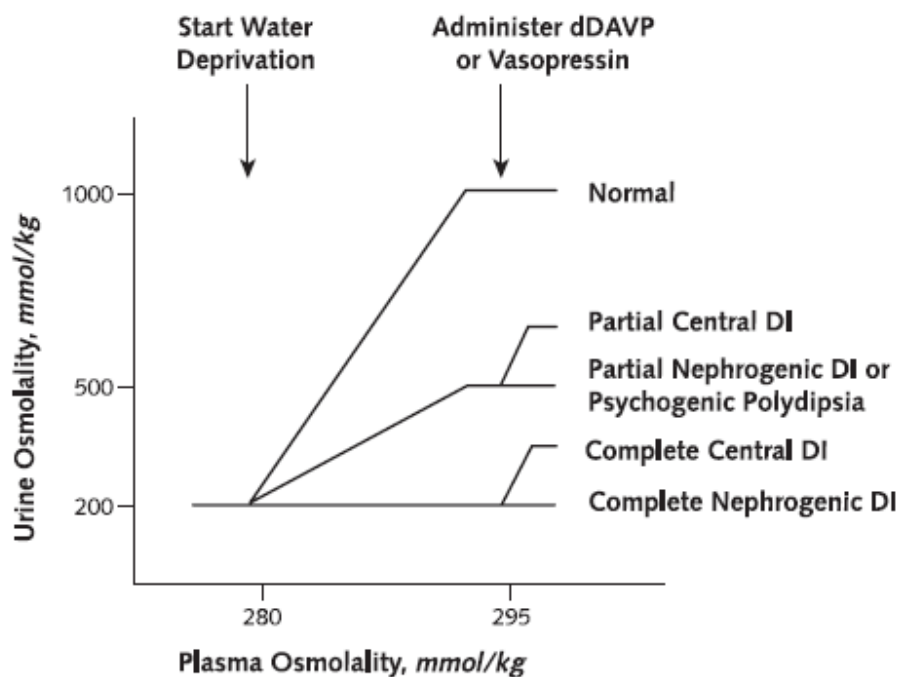


Fig. 27 Prueba de privación de líquidos<sup>16</sup>

El estudio de resonancia magnética (RM) de la hipófisis y el hipotálamo puede contribuir al diagnóstico diferencial de la diabetes insípida. En la mayoría de los adultos y los niños sanos, la hipófisis posterior emite una señal hiperintensa en las imágenes mediosagitales ponderadas en T1. Esta “mancha brillante” casi siempre falta o es anormalmente pequeña en los pacientes con diabetes insípida central, mientras que está presente en el 80-90% de los pacientes con polidipsia primaria. Por consiguiente, la presencia de una mancha brillante normal prácticamente excluye la existencia de diabetes insípida central, mientras que su ausencia es un argumento a favor de este diagnóstico, aunque no lo demuestra, así, los hallazgos de la

resonancia magnética deben interpretarse con cautela y sólo en combinación con otros estudios diagnósticos basados en análisis de hormona antidiurética o en las diferentes respuestas al tratamiento.

Otro aspecto importante es recalcar que los pacientes cuando inician un tratamiento con cualquier fármaco tienen el derecho a conocer lo que este puede causarles para que cuando presenten algún signo o síntoma acudan al médico ya que en la mayoría de los casos en el inicio de las manifestaciones de una diabetes insípida adquirida es reversible, existen datos donde se han realizado encuestas para conocer si los pacientes saben que es lo que les puede ocasionar a largo plazo el ingerir litio y que muchas veces se pueden evitar este tipo de trastornos dando la información adecuada.<sup>27</sup>

### 3.7 Tratamiento

Los signos y síntomas de la diabetes insípida central no complicada pueden eliminarse por completo mediante el tratamiento con desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina que actúa selectivamente sobre los receptores  $V_2$  aumentando la concentración urinaria y reduciendo el flujo urinario de forma dependiente de la dosis. No obstante, es más resistente a la degradación que la vasopresina y la duración de su acción es 3 ó 4 veces superior. Esta propiedad hace que sea especialmente útil en el tratamiento de la diabetes insípida central o gravídica durante el embarazo.

La desmopresina puede administrarse mediante inyección intravenosa o subcutánea, por inhalación nasal o en comprimidos orales. Las dosis necesarias para controlar la diabetes insípida central son muy variables, y dependen del paciente y de la vía de administración. No obstante, suelen encontrarse en una banda de 1 a 2 mg al día o dos veces al día mediante inyección, 10 a 20 mg dos o tres veces al día en pulverizador nasal y 100 a 400 mg dos o tres veces al día por vía oral. El comienzo de la acción es

rápido, desde 15 minutos tras la administración en inyección y hasta 60 minutos, tras la administración oral.<sup>4, 29</sup>

Cuando se administra en dosis suficientes como para normalizar por completo la osmolalidad y el flujo urinarios, la desmopresina produce un aumento leve (1-3%) del agua corporal total y una reducción proporcional de la osmolalidad y la concentración de sodio plasmáticas que elimina rápidamente la sed y la polidipsia. Por consiguiente, el equilibrio hídrico se mantiene y no se desarrolla hiponatremia a menos que el paciente tenga alguna anomalía asociada de la osmorregulación de la sed o ingiera o reciba cantidades excesivas de líquidos por otros motivos. Por fortuna, la sed anormal afecta a menos del 10% con diabetes insípida central y las otras causas de ingestión excesiva de líquidos suelen poder eliminar instruyendo al paciente sobre los riesgos de beber por motivos distintos a la sed. Por tanto la mayoría de los pacientes con diabetes insípida central pueden tomar desmopresina en dosis suficientes como para mantener una diuresis normal de forma continua, y no necesitan soportar la inconveniencia y las molestias asociadas a permitir un escape intermitente para prevenir una intoxicación hídrica.

La diabetes insípida central también puede tratarse con clorpropamida. El mecanismo de esta acción antidiurética no se conoce con exactitud, pero puede estar relacionada con la potenciación del efecto de pequeñas cantidades de hormona antidiurética o con una activación directa del receptor  $V_2$ . En pacientes con diabetes insípida central tanto grave como parcial, las dosis de clorpropamida similares a las utilizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus (125 a 500 mg una vez al día) aumentan la concentración urinaria y reducen el flujo urinario, la sed y la polidipsia de forma similar a la desmopresina. La antidiuresis suele ser menos rápida y de menor cantidad que la producida por la desmopresina, pero casi siempre es suficiente como para reducir la diuresis en un 30-70%. Además su efecto antidiurético puede aumentarse de forma considerable mediante el

tratamiento simultáneo con un diurético tiazídico. La capacidad de la carga de agua para reducir el efecto antidiurético de la clorpropamida hace que sea especialmente útil en el tratamiento de los pacientes que tienen diabetes insípida central y una sed anormal, puesto que tiene una menor probabilidad, que la desmopresina, de producir intoxicación hídrica. No obstante, a diferencia de la desmopresina, la clorpropamida puede tener otros efectos secundarios, como hipoglucemia, que puede desencadenarse por las reducciones marcadas de la ingestión calórica o el ejercicio intenso, y presenta una reacción de tipo disulfiram al etanol. La clorpropamida está contraindicada en el tratamiento de la diabetes insípida gravídica, debido a que se desconoce su teratogenia o acción metabólica en el feto.

La polidipsia primaria no puede tratarse con desmopresina de la forma habitual, ya que la inhibición sostenida de la diuresis acuosa compensadora casi siempre origina una intoxicación hídrica en un plazo de 24 a 28 horas. Esta complicación también puede estar causada por la administración de un diurético tiazídico, el consumo de tabaco u otros estímulos no osmóticos de la secreción endógena de vasopresina. La polidipsia iatrogénica a menudo puede corregirse asesorando convenientemente al paciente; no obstante, no existe un tratamiento eficaz para diabetes insípida psicógena o dipsógena. En esta última, frecuentemente pueden controlarse de forma segura la nicturia o la enuresis nocturna mediante la administración de una dosis única pequeña de desmopresina a la hora de acostarse. Si la dosis se ajusta cuidadosamente para que no proporcione más de 8 a 10 horas de antidiuresis, no provocará una intoxicación hídrica, ya que los pacientes con diabetes insípida dipsógena, al igual que los pacientes que tienen otras formas de diabetes insípida, tienden a beber menos líquidos por la noche que durante el día. Debe advertirse a los proveedores de cuidados y a la familia de los pacientes con diabetes insípida psicógena o dipsógena de los peligros de la intoxicación hídrica debida a diversas enfermedades o

fármacos que pueden estimular o imitar los efectos antidiuréticos de la hormona antidiurética endógena.

Los signos y síntomas de la diabetes insípida nefrónica no se ven afectados por el tratamiento con desmopresina ni con clorpropamida, pero pueden reducirse mediante la administración de un diurético tiazídico, amilorida, o ambos, en combinación con una dieta pobre en sodio.

Los diuréticos<sup>29</sup> son drogas con capacidad de incrementar el volumen de orina o la diuresis y disminuir el líquido excesivo del espacio extracelular.

Los diuréticos tiazídicos figura 28, son los más utilizados clínicamente, aumentan también la excreción urinaria de sal, por lo que se les llama saluréticos o natriuréticos. Algunos diuréticos tienen además usos terapéuticos adicionales, en la hipertensión arterial, en el glaucoma y paradójicamente algunos son capaces de disminuir la diuresis o el volumen de orina en la diabetes insípida.



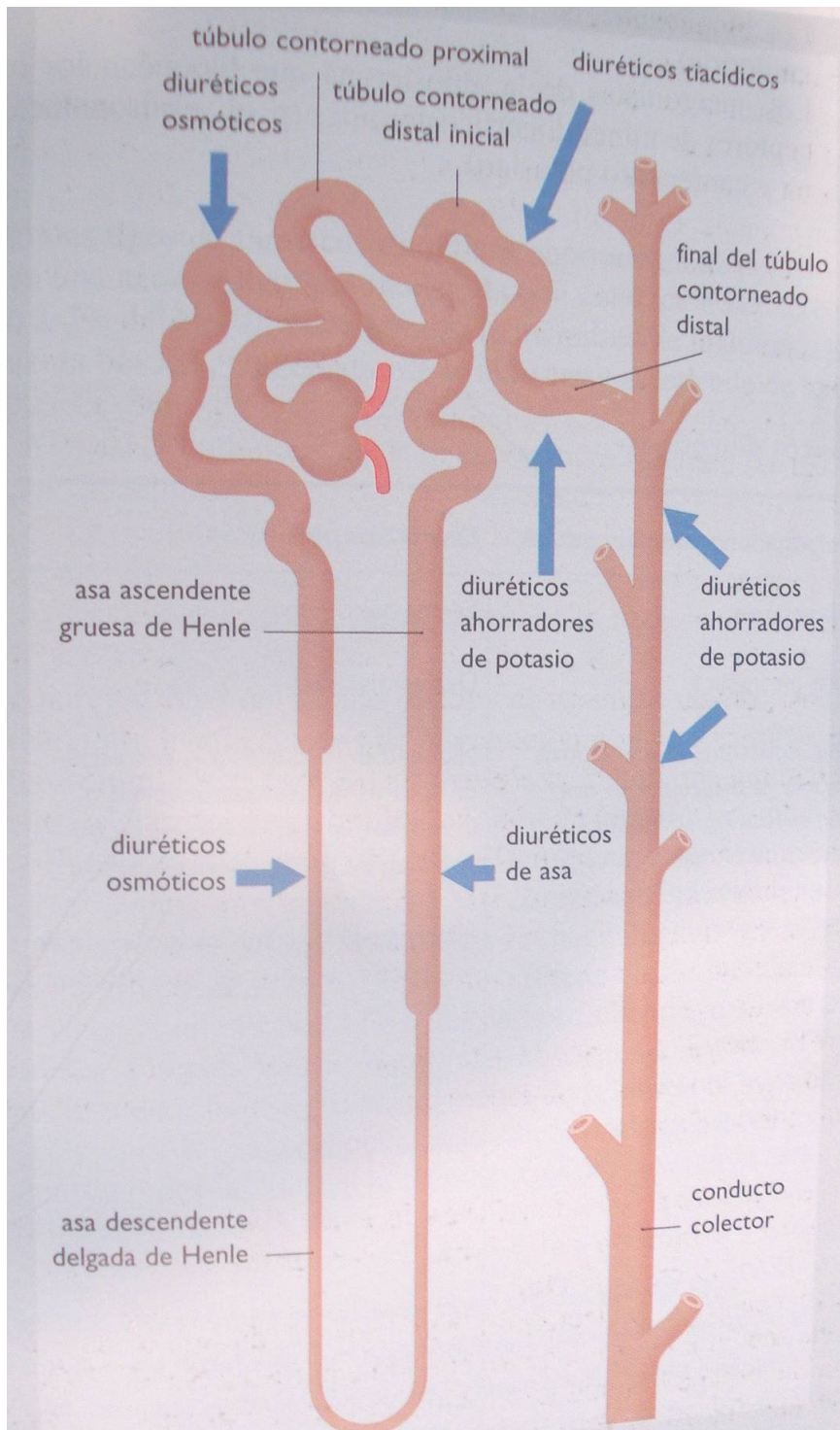


Fig. 28 Lugar de acción de los fármacos diuréticos<sup>10</sup>

### 3.7.1 Tiazidas

Las tiazidas reducen el volumen de líquido circulante efectivo y esto puede elevar la presión osmótica de las proteínas plasmáticas y reducir la presión hidrostática de los capilares peritubulares del túbulo contorneado proximal. Esto favorecería entonces la reabsorción de sodio y agua desde esa región de la nefrona, teniendo como resultado un aporte reducido de líquido a los conductos colectores y la consiguiente disminución de la poliuria.<sup>10</sup>

Son los diuréticos más importantes desde el punto de vista terapéutico. Su uso es amplio en el tratamiento de todos los síndromes edematosos, en la hipertensión arterial, en la diabetes insípida y en la hipercalcemia con litiasis cálcica recurrente.<sup>16, 25, 30</sup>

Química: son compuestos sulfamídicos aromáticos derivados de las Benzodiazinas. Los derivados análogos solo difieren en potencia farmacológica o en su vida media u otros parámetros farmacocinéticos, pero no en su respuesta diurética óptima.<sup>10</sup>

Mecanismo de acción: se secretan activamente en la pars recta del túbulo contorneado proximal. Este proceso puede ser inhibido con la administración de Probenecid, este mismo proceso también es responsable de la hiperuricemia que ocasionalmente puede observarse con el uso de las tiazidas, ya que compiten con la excreción del ácido úrico. Los diuréticos tiazídicos ejercen su acción de inhibición de la reabsorción tubular de sodio desde el fluido tubular, al que se incorporan por este mecanismo.

El efecto principal de los tiazídicos se desarrolla en el nefrón distal, inhiben la reabsorción activa de sodio en la rama ascendente gruesa cortical del Asa de Henle, y en la primera porción del túbulo distal. El sodio se liga al cloro y juntos arrastran agua. A su vez las tiazidas aumentan también la excreción de potasio. La energía necesaria para la reabsorción activa del sodio



Cuando las tiazidas se combinan con restricción dietética de sodio se provoca una ligera hipovolemia que estimula la reabsorción de sodio en el túbulo próximal y disminuye el transporte de este electrolito a los túbulos colectores y distales, por lo cual se provoca disminución en la excreción de agua con independencia de acción de la hormona antidiurética. La principal limitación de los diuréticos tiazídicos para tratar la diabetes insípida sería la hipovolemia y la hipopotasemia que puede retardarse y revertirse con cloruro de potasio.<sup>9, 30</sup>

Farmacocinética: las tiazidas se absorben por vía oral. Sus efectos comienzan después de una a dos horas. Se distribuyen en el líquido extracelular salvo en el riñón. Todas las tiazidas se secretan activamente en la pars recta del túbulo contorneado proximal. La clortalidona y la metolazona, poseen una vida media más prolongada que al hidroclorotiazida, por su menor excreción renal.

### 3.7.2 Amilorida

La amilorida es el medicamento de elección para tratar la diabetes insípida nefrogénica inducida por litio, aunque puede igualmente ser de utilidad en otros tipos de diabetes insípidas nefrogénicas. Este diurético induce un balance negativo en la excreción de sodio, pero además disminuye la excreción de potasio, por lo cual debe combinarse con las tiazidas para contrarrestar su efecto hipopotasémico.

La amilorida es un fármaco diurético del tipo ahorradores de potasio, que se administra en el tratamiento de la hipertensión y en la insuficiencia cardiaca congestiva.<sup>9, 16, 17, 21, 24, 26</sup>

### 3.7.2.1 Mecanismo de acción

La amilorida actúa directamente bloqueando los canales de sodio epiteliales, inhibiendo la absorción de este mineral en los riñones. Esto produce la pérdida de agua y sodio por la orina sin provocar un descenso en los niveles de potasio en sangre, figura 30. La amilorida se utiliza con frecuencia en conjunción con tiazidas o diuréticos de asa.

Debido a su capacidad de "ahorrar potasio", se observa ocasionalmente hipercalcemia (altos niveles de potasio en la sangre) en los pacientes en tratamiento con este diurético. Los pacientes son instruidos para que lleven una dieta baja en sodio.<sup>9, 25</sup>

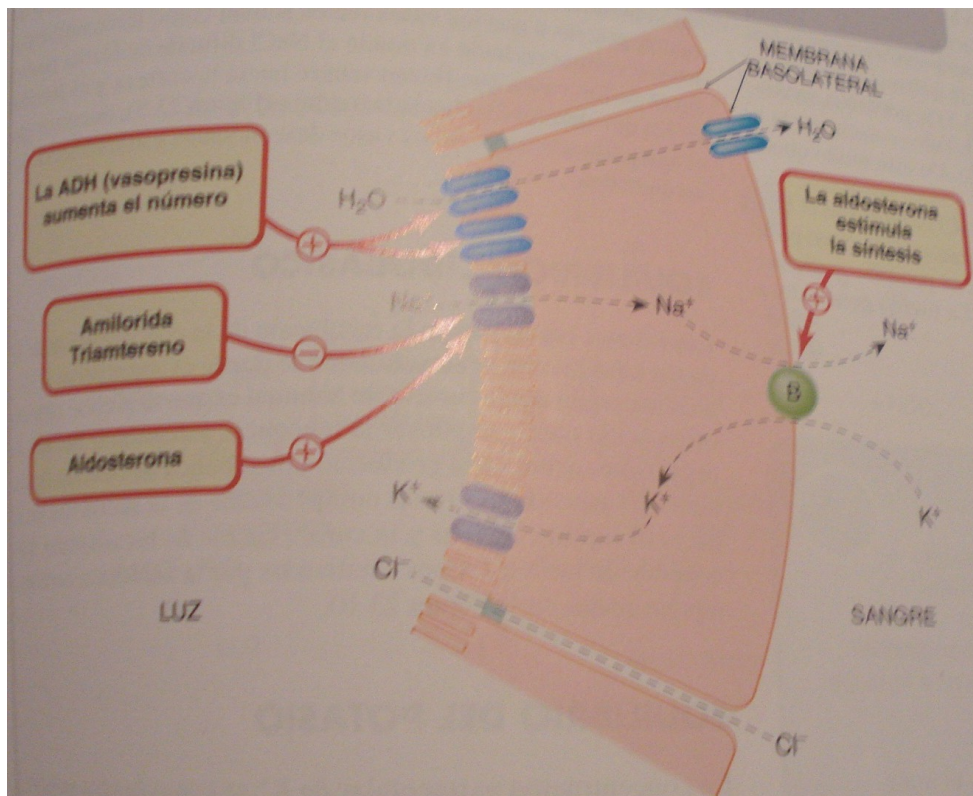


Fig. 30 Lugar de acción del fármaco amilorida<sup>11</sup>

### 3.7.3 Indometacina

En muchos pacientes también son eficaces los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina este es un antiinflamatorio no esteroideo que va a bloquear la síntesis de prostaglandinas a nivel renal específicamente PGE<sub>2</sub>, inhibiendo la adenilciclasa antagoniza con la hormona antidiurética en los túbulos renales y la osmolaridad de agua con reducción de la depuración de agua libre de electrolitos en el volumen urinario. Lo que limita su utilización son los efectos colaterales principalmente los problemas gastrointestinales.

Cuando la diabetes insípida nefrogénica es inducida por litio, la conducta a seguir es la suspensión de este medicamento, aún cuando se han encontrado pacientes en los que la diabetes persiste por cinco años más y cuando es imposible retirar este medicamento por que es el único tratamiento para el trastorno bipolar se combina con amilorida, ya que el litio se metaboliza a nivel renal por medio de los canales dependientes de amilorida <sup>16, 17, 21, 24</sup>, también con una adecuada ingesta de líquidos e hidroclorotiazida. <sup>21, 24, 25, 31</sup>

Se ha descrito que la indometacina disminuye la tasa de filtración glomerular y potencia la reabsorción de líquido desde los túbulos contorneados proximal y distal. Además la indometacina potencia el efecto de la vasopresina sobre las células principales del conducto colector.<sup>10</sup>

## CAPÍTULO IV ASPECTOS BUCALES

Las manifestaciones bucales que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con diabetes insípida debida a la deshidratación son xerostomía, candidiasis, aftas, retraso en la cicatrización, que sean más propensos a adquirir una infección, una prevalencia de caries más agresiva, figura 31, también pueden presentar gingivitis<sup>44</sup> y enfermedad periodontal figura 32, aunado a la deshidratación los fármacos juegan un papel importante en los cambios en la secreción salival de los cuales se conocen alrededor de 400 que interfieren directamente.



Fig. 31 Caries<sup>65</sup>



Fig. 32 Gingivitis<sup>44</sup>

#### 4.1 Xerostomía

Procede del griego xerós (seco) + stóma (boca). Es el síntoma que define la sensación de sequedad de la boca por deficiencia persistente en el volumen de saliva necesario para mantener la boca húmeda figura 32. Además de causar numerosas molestias, como llagas, mal aliento, ardor en la lengua y dificultad al tragar, favorece la aparición de infecciones bucales y caries.

Conocida como boca seca o boca quemada, es el término para describir la manifestación clínica producida por una alteración de las glándulas salivales con el resultante defecto en la secreción de la saliva. En el diagnóstico diferencial se incluye un número importante de dolencias, entre las que se destaca el Síndrome de Sjögren, que es la expresión de un proceso de naturaleza autoinmunitario (trastorno del sistema inmune en el cual se rechaza por parte del organismo a células propias), y que de modo principal produce artritis reumatoide, resequedad ocular y bucal por afectación de las glándulas lagrimales y salivales. También en pacientes que reciben tratamiento con radiaciones. Puede estar presente en casos de fallas de formación (aplasia) de las glándulas asociada a estados emocionales y ansiedad, anemia, balance negativo de líquidos, diabetes, deficiencias nutricionales e incluso SIDA.

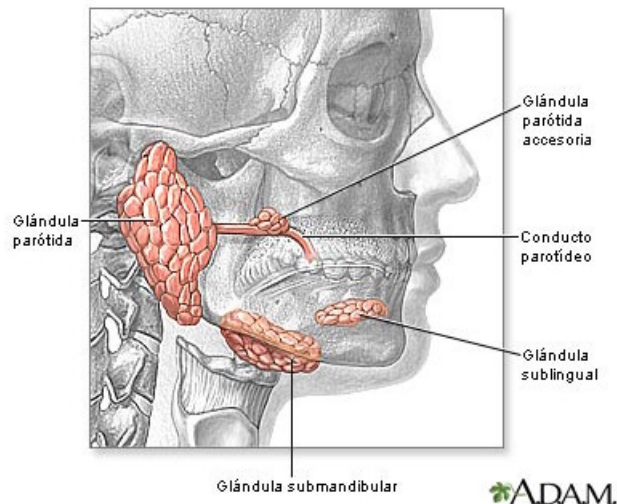


Fig. 31 Glándulas salivales<sup>54</sup>



Las glándulas salivales figura 31 se distinguen por el alto consumo energético requerido en la producción salival, de tal manera que en diabetes sin tratamiento o mal manejada, la secreción de saliva puede disminuir, la presencia de poliuria puede agravar la dificultad de formación salival por falta de agua que se pierde por vía renal. La ausencia salival producirá irritación de las mucosas al privarlas del efecto lubricante dado por su contenido de mucinas; pueden observarse quelitis angular y fisuramiento lingual por las mismas razones. El efecto mecánico de barrido microbiano y de residuos alimenticios disminuye, exponiendo al sujeto a una mayor población microbiana y riesgo infeccioso, como a irritación química. La disminución o ausencia salival evita la protección antimicrobiana por parte de las enzimas y anticuerpos que usualmente transporta. Las dos últimas observaciones probablemente expliquen la mayor formación de placa dentobacteriana, que junto con los cambios cualitativos que sufre, exponen al diabético a la aparición de caries, pero en particular a enfermedad periodontal. La hiposalivación dificulta la formación de bolo alimenticio y la captación de los sabores (disgeusia), pues es el vehículo y diluyente para que lleguen y penetren las sustancias saborizantes a las papilas gustativas.<sup>13</sup>

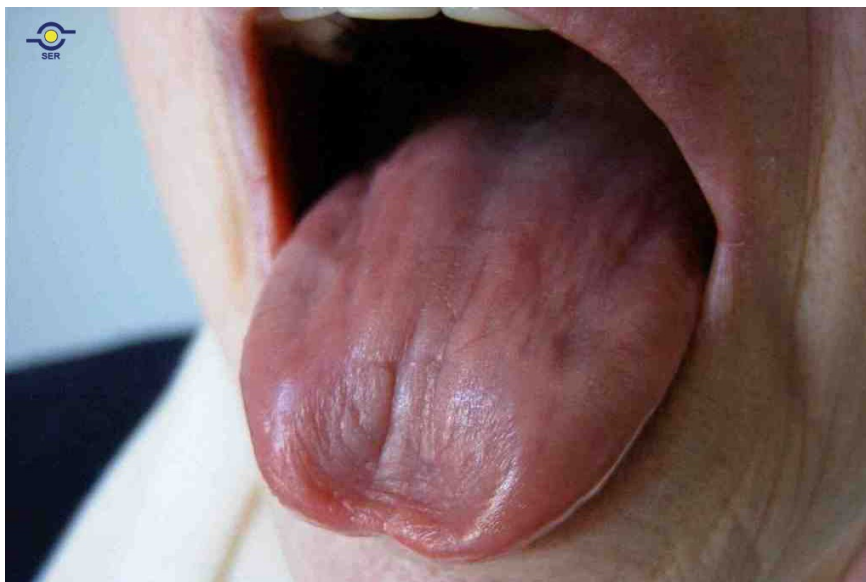


Fig. 32 Xerostomía<sup>52</sup>

La hiposalivación es una complicación frecuente en quienes utilizan medicamentos diuréticos y antihipertensivos, por lo que la incidencia de caries y enfermedad periodontal pueden ser mayores, situación que complica la extensión y complejidad del tratamiento dental. También es más frecuente la presencia de fisuras linguales y de los labios, deshidratación de las mucosas, infecciones por *Candida albicans*, en especial debajo de prótesis removibles o totales, atrofia de epitelios y tendencia a traumatismos de la mucosa oral.<sup>13</sup>

## 4.2 Candidiasis

Es una infección oportunista causada principalmente por el hongo *Candida albicans*, aunque también otras variedades de cándida pueden producir la infección. A menudo constituye la primera manifestación de la infección por VIH, pero no hay que olvidar que también puede presentarse en otras enfermedades sistémicas que cursan con inmunosupresión, como leucemia, diabetes mellitas, diabetes insípida y en cuadros de inmunosupresión inducida por medicamentos.<sup>13</sup>

La candidiasis bucal puede presentarse en cuatro formas clínicas:

- a. Candidiasis pseudomembranosa. Aparece en cualquier región de la mucosa bucal principalmente en paladar blando y orofaringe. Se presenta con múltiples acumulos de pseudomembranas blancoamarillentas de aspecto cremoso, las cuales pueden desprenderse fácilmente con el raspado. La condición suele ser asintomática aunque algunos pacientes se quejan de disgueusia, inflamación y ardor en la mucosa. La condición puede interferir en el proceso de cicatrización de lesiones ulcerativas coexistentes en boca.
- b. Candidiasis eritematosa. Se presenta como un área roja en cualquier zona de la mucosa principalmente en la superficie dorsal de la lengua,

- el paladar duro, la encía insertada y la mucosa de carrillos. Con frecuencia las lesiones cursan en forma asintomática, aunque en ocasiones el paciente puede quejarse de ardor y trastornos gustativos.
- c. Quelitis angular. Se presenta con fisuras y erosiones superficiales sobre una base eritematosa localizada por general en forma bilateral en los ángulos de la boca. Las lesiones pueden provocar dolor y ardor
  - d. Candidiasis crónica hiperplásica. Se presenta como placas blancas hiperqueratósicas no desprendibles al raspado localizadas a menudo en forma bilateral en los bordes laterales de la lengua. Estas lesiones son asintomáticas y a menudo son confundidas con otras lesiones blancas como leucoplasia vellosa, queratosis friccional y liquen plano. La forma crónica hiperplásica suele ser más resistente a la terapia antimicótica que las otras formas de candidiasis.

El diagnóstico definitivo de cualquiera de las cuatro formas de candidiasis se confirma mediante la respuesta al tratamiento antimicótico, o por la evidencia de pseudohifas en frotis directos teñidos con la coloración de P.A.S. o en cortes histológicos de biopsias provenientes de lesiones hiperplásicas, las cuales solo se indican cuando el paciente no responde a la terapia antimicótica convencional. El cultivo de *Candida albicans* de la cavidad bucal no es criterio de infección, ya que se ha reportado que este organismo es componente habitual de la flora bucal en un porcentaje superior al 40%.

El tratamiento antimicótico puede ser tópico o sistémico. En candidiasis eritematosa o pseudomembranosa limitada a cavidad bucal se prefiere utilizar tratamiento tópico, en este caso se pueden emplear suspensiones o tabletas vaginales de nistatina, miconazol en gel o clotrimazol en óvulos vaginales. La quelitis comisural suele tratarse de manera tópica mediante la aplicación de nistatina o clotrimazol en crema. Para los casos de candidiasis crónica hiperplásica y candidiasis pseudomembranosa

extendida a orofaringe y esófago se recomienda tratamiento sistémico a base de ketoconazol o fluconazol. Es importante considerar que estos hongos pueden desarrollar resistencia a los antimicóticos, por lo que conviene considerar la posibilidad de hacer modificaciones en los tratamientos convencionales y utilizar terapias combinadas.<sup>13</sup>

El que el paciente presente xerostomía afecta la elección de materiales restauradores con los que el odontólogo puede trabajar ya que para su adecuada función y preservación se necesita un medio húmedo para que funcionen diversos materiales en boca como resinas, ionómero de vidrio, acrílico así es que si el paciente presenta esta condición debe hacerse una selección adecuada del material con el que se va a trabajar.

A mayor cantidad de medicamentos hiposalivatorios, mayores serán los efectos sobre dientes, periodonto y mucosas.

De ser necesario puede recurrirse al empleo de compuestos de metilcelulosa para la lubricación de las mucosas estos son sustitutos de saliva.

Es importante destacar el hecho de que las recidivas cariosas y periodontales pueden comprometer el éxito de una rehabilitación protésica, por tanto el clínico como el paciente deben comprometerse para lograr el diagnóstico temprano de las mismas y de su tratamiento.

## CONCLUSIONES

En la mayoría de los textos el concepto actual de neurohipófisis como un todo, está formado por un complejo neurovascular que comprende las siguientes estructuras: las neuronas de los núcleos hipotalámicos cuyos cilindroejes, viajan, en el fascículo hipotalámico hipofisiario a través del tallo infundibular al *lobus nervosus* o procesos *infundibulis* o lóbulo nervioso. Ahí se encuentran los pituicitos y una rica red capilar; donde se almacena la hormona antidiurética unida a una proteína, la neurofisisina II y luego es liberada a la circulación general.

El metabolismo de la sed y la diuresis están regulados por mecanismos íntimamente vinculados, los osmorreceptores del hipotálamo anterior, que por una parte estimula la secreción de hormona antidiurética y por otra parte la activación, del lóbulo frontal para experimentar la sensación de sed, cuando hay hemoconcentración del plasma sanguíneo.

A pesar de la armonía con que trabaja este sistema no siempre coincide el valor umbral para la génesis de la sensación de sed, con el umbral de osmolaridad que desencadena la liberación de hormona antidiurética.

Hasta hace relativamente poco tiempo solo se reconocían dos tipos de diabetes insípida: a) la que ocurre por falta de hormona antidiurética y se denominada central y b) la que ocurre por falta de respuesta del túbulo contorneado distal y colector a la acción de la hormona antidiurética y se denomina diabetes insípida nefrogénica, luego se describió la diabetes insípida del embarazo o gestacional.

Sin embargo con los avances de la Bioquímica y la Farmacología, se ha podido constatar que en la clínica algunos medicamentos alteran la

regulación de la diuresis, y que además de la existencia de a) diabetes insípida central, b) diabetes insípida nefrogénica, se determina una tercera modalidad c) la diabetes insípida nefrogénica adquirida por fármacos como la demeclociclina y el litio siendo éste último el causante de diabetes insípida adquirida en el 50% de los pacientes a los cuales es administrado este fármaco.

La principal manifestación bucal de los pacientes con diabetes insípida es la xerostomía debida a la deshidratación, por lo tanto es de vital importancia que el Cirujano Dentista conozca las manifestaciones de este cuadro clínico para elegir el adecuado tratamiento a seguir.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Houssay BA, Cingolani H E. **Fisiología humana de Houssay**. Séptima edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 2000. Pp 613-631.
2. Lehninger, Nelson D L, Cox M M, Cuchillo C M. **Principios de Bioquímica**. Cuarta edición. España: Ediciones Omega, 2006 Pp434.
3. Guyton AC. **Tratado de fisiología médica**. Décima edición. España: Mc Graw Hill Interamericana, 2001.
4. Harrison TR. **Principios de Medicina Interna Volumen II**. 16<sup>a</sup> edición. México: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 2006. Pp 2306-2311.
5. Rodés J, Guardia J. **Medicina interna Volumen II**. Barcelona: Editorial Masson, 1997.
6. Fuentes R. **Corpus Anatomía Humana General Volumen II**. México: Editorial Trillas, 1997. Pp 820-828.
7. Fuentes R. **Corpus Anatomía Humana General Volumen III**. México: Editorial Trillas, 1997. Pp 1130-1148.
8. Robbins JC, Cotran RS. **Patología Estructural y funcional**. Séptima edición. Madrid: Editorial interamericana, 2005.
9. Goodman L, Gilman. **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. Novena edición. México: Editorial Mc Graw-Hill, 1996.
10. Page CP, Curtis. **Farmacología integrada**. Cuarta edición. España: Brace, 1998.
11. Rang HP, Dale M M, Ritter J M, Moore P K. **Farmacología**. Quinta edición. España: Elsevier, 2007.
12. Flórez J. **Farmacología Humana**. 2<sup>a</sup> edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1992.
13. Castellanos JL, Díaz LM. **Medicina en Odontología Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas**. Segunda edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2002.

14. Lindholm J. Diabetes Insipidus: **Historical Aspects**. Pituitary 2004; 7:33-38.
15. Díaz JA. **El término diabetes: aspectos históricos y lexicográficos**. Panace 2004; 15: 30-36.
16. Sands JM, Bichet D G. **Nephrogenic Diabetes Insipidus**. Ann Intern Med. 2006; 144: 186-194.
17. Sasaki S. **Nephrogenic diabetes insipidus: update of genetic and clinical aspects**. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1351-1354.
18. Fujiwara TM, Bichet DG. **Molecular Biology of Hereditary Diabetes Insipidus**. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2836-2846.
19. Henry Ch. **Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences**. J Psychiatry Neurosci 2002; 27(2): 104-107.
20. De Castro MJ. **Diabetes insípida nefrogénica inducida por litio: el papel de las aquoporinas**. Salud Uninorte Barranquilla (Col) 2005; 20: 59-64.
21. Imam SK, Hasan A, Khurram S. **Lithium-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus**.
22. Sirois F. **Lithium-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Surgical Patient**. Psychosomatics 2004; 45: 82-83.
23. Yuedan L, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PMT. **Development of Lithium-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus Is Dissociated from Adenylyl Cyclase Activity**. J Am Soc Nephrol 2006; 17:1063-1072.
24. Soyulu A, Kasap B, Ögün N, Oztürk Y, Türkmen M, Hoefsloot L. **Efficacy of COX-2 inhibitors in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus**. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1814-1817.
25. Kim GH, Wook J, Kyu Y, Ryun H, Wook K, Young K, Earm J, Knepper MA, Suk J. **Antidiuretic Effect of Hydrochlorothiazide in Lithium-Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus Is Associated with**



- Upregulation of Aquaporin-2, Na-Cl Co-Transporter, and Epithelial Sodium Channel*** 2004; 15: 2836-2843.
26. Bendz H, Aurell M, Lanke J. ***A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance hended.*** Eur Psychiatry 2001; 16: 199-206.
27. Rainer TS, Berghoefer A, Müller-Oerlinghausen B. ***What do patients in a lithium outpatient clinic know about lithium therapy?*** J Psychiatry Neurosci 2001; 26: 319-324.
28. Gómez FJ, Rodríguez P. ***Nefrotoxicidad por fármacos.*** JANO EMC 2002; 63: 24-30.
29. Milano A, Guerra B, Blanco JJ, Faría B, Montagna G. ***Intoxicación por litio.*** Acta Científica Estudiantil 2004; 2(3): 103-110.
30. Zaki M, Schöneberg T, Al T, Nasser A, Sangkuhl K, Römpler H. ***Nephrogenic diabetes insipidus, thiazide treatment and renal carcinoma.*** Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1082-1086.
31. Pattaragarn A. ***Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus by hidrochlorothiazide and ciclooxigenase-2 inhibitor.*** Pediatr Nephrol 2003; 18: 1073-1076.
32. Robben JH, Knoers NV, Deen PM. ***Cell biological aspects of the vasopressin type\_2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus.*** Am J Physiol Renal Physiol 2006; 291: F257-F270.
33. Kamsteeg EJ, Deen MT. ***Importance of aquaporin-2 expression levels in genotype-phenotype studies in nephrogenic diabetes insipidus.*** Am J Physiol Renal Physiol 2000; 279: F778-784.
34. Boccalandro C, Mattia F, Guo DC, Xue L, Orlander P, King TM, Gupta P, Deen PMT, Lavis VR, Milewicz DM. ***Characterization of an Aquaporin-2 Water Channel Gene Mutation Causing Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Mexican Family: Evidence of***

- Increased Frequency of the Mutation in the Town of Origin.*** J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1223-1231.
35. Pasel K, Schulz A, Timmermann K, Linnemann K, Ilioeltzenbein M, Jaaskelainen J, Grüters A, Filler G, Schoneberg T. ***Functional Characterization of the Molecular Defects Causing Nephrogenic Diabetes Insipidus in Eight Families.*** J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1703-1710.
36. Sohara E, Rai T, Yang SS, Uchida K, Nitta K, Horita S, Ohno M, Harada A, Sasaki S, Uchida S. ***Pathogenesis and treatment of autosomal-dominant nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin 2 mutation.*** PNAS 2006; 103: 14217-14222.
37. Robben JH, Knoers NVAM, Deen PMT. Regulation of the Vasopressin V2 Receptor by Vasopressin in Polarized Renal Collecting Duct Cells. Mol Biol Cell 2004; 15: 5693-5699.
38. Marr N, Bichet DG, Lonergan M, Arthus MF, Jeck N, Seyberth HW, Rosenthal W, van Os CH, Oksche A, Deen PMT. ***Heteroligomerization of an Aquaporin-2 mutant with wild-type Aquaporin-2 and their misrouting to late endosomes/lysosomes explains dominant nephrogenic diabetes insipidus.*** Human Molecular Genetics 2002; 11: 779-789.
39. Mattia F, Savelkoul PJM, Kamsteeg EJ, Konings IBM, Sluijs P, Mallmann R, Oksche A, Deen PMT. ***Lack of Arginine Vasopressin-Induced Phosphorylation of Aquaporin-2 Mutant AQP2-R254L Explains Dominant Nephrogenic Diabetes Insipidus.*** J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2872-2880.
40. Mattia F, Savelkoul PJM, Bichet DG, Kamsteeg EJ, Konings IBM, Marr N, Arthus MF, Lonergan M, van Os C, Sluijs P, Robertson G, Deen PMT. ***A novel mechanism in recessive nephrogenic diabetes insipidus: wild-type aquaporin-2 rescues the apical membrane***

- expression of intracellularly retained AQP2-P262L.** Human Molecular Genetics 2004; 13: 3045-3056.
41. Henn V, Edemir B, Stefan E, Wiesner B, Lorenz D, Theilig F, Schmitt R, Vossebein L, Tamma G, Meyermann M, Krause E, Herbeg FW, Valenti G, Bachmann S, Rosenthal W, Klussmann E. **Identification of a Novel A-kinase Anchoring Protein 18 Isoform and Evidence for Its Role in the Vasopressin-induced Aquaporin-2 Shuttle in Renal Principal Cells.** The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: 26654-26665.
  42. Behr R, Brestelli J, Fulmer JT, Miyawaki N, Kleyman TR, Kaestner KH. **Mild Nephrogenic Diabetes Insipidus Caused by Foxa1 Deficiency.** The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: 41936-41941.
  43. Ashida A, Yamamoto D, Nakakura H, Matsumura H, Uchida S, Sasaki S, Tamai H. **A case of nephrogenic diabetes insipidus with a novel missense mutation in the AVPR2 gene.** Pediatr Nephrol 2007; 22: 670-673.
  44. Yong TY, Li JYZ, Amato L, Mahadevan K, Phillips PJ, Coates PS, Coates PTH. **Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis.** Pituitary 2008; 11: 77-84.
  45. Düzgün N, Morris Y, Güttü S, Gürsoy A, Ensari A, Kumbasar OO, Duman M. **Diabetes insipidus presentation before renal and pulmonary features in a patient with Wegener's granulomatosis.** Rheumatol 2005; 26: 80-82.
  46. Wornell P, Dyack S, Crocker J, Yu W, Acott P. **Fabry disease and nephrogenic diabetes insipidus.** Pediatr Nephrol 2006; 21: 1185-1188.
  47. Marcovecchio ML. **An infant with chronic hypernatremia.** European Journal of Endocrinology 2006; 155: S141-S143.

48. Polyzois M, Dimitris P, Chrysoula S, Athanasios Z, Kaltsas G, Piaditis G, Chu CA. ***Langerhans'cell histiocytosis in an adult patient manifested as recurrent skull lesions and Diabetes Insipidus.*** Hormones 2004; 3(1): 59-64.
49. Mendoza N, Campos AE. ***Tetraciclinas.*** Rev Fac Med UNAM 2008; 51:29-32.
50. Muñoz A. Web de psicología y medicina Sección de medicina, salud y terapias naturales Sistema endocrino y hormonas pagina 3 [www.cepvi.com/.../fisiología/endocrino3.shtml](http://www.cepvi.com/.../fisiología/endocrino3.shtml)  
Consultado en Internet el 26 de febrero de 2008 a las 7:00 pm
51. Web de la diabetes insípida  
<http://www.diabetesinsipida.com>  
Consultado en Internet el 26 de marzo de 2008 a las 11:30pm
52. Fondo de imágenes de Colagenosis y Vasculitis.  
[http://www.ser.es/Contenidos\\_Publicaciones/fondo\\_imagenes/Fondo\\_Colagenosis.html](http://www.ser.es/Contenidos_Publicaciones/fondo_imagenes/Fondo_Colagenosis.html)  
Consultado en Internet el 5 de marzo de 2008 a las 9:00 pm
53. Capítulo 46. Integración y control I: El sistema endocrino  
<http://www.educa.aragob.es/iescarin/depart/biogeo/varios/BiologiaCurtis/Seccion%207/7%20-%20Capitulo%2046.htm>  
Consultado el 27 de febrero de 2008 a las 6:00 pm.
54. Enciclopedia médica en español glándulas de cabeza y cuello  
[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/96.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/96.html)  
Consultado en Internet el 7 de marzo de 2008 a las 4:00 pm.
55. Carrasco Adela Método Reflexológico Autoregulador Escuela de Naturopatia  
<http://www.espacioblog.com/metodoflexologicoautocurativo/post/2007/10/22/tercera-clase-del-curso-reflexología-podal-distancia>  
Consultado en Internet al 3 de marzo de 2008 a las 7:38 pm.

56. Bobadilla E, Burgos G. Creces ciencia y tecnología desarrollo sexual femenino  
<http://www.creces.cl/new/index.asp>  
Consultado en Internet el 12 de marzo de 2008 a las 9:35 pm.
57. Probiomed en PRO de la salud información para pacientes 2006  
<http://www.probiomed.com.mx/detLib.php>  
Consultado en Internet el 1 de marzo de 2008 a las 6:00 pm.
58. The University of Arizona Center for Toxicología Introducción riñones  
<http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c1-1-3-6.html>  
Consultado en internet el 12 de marzo de 2008 a las 7:30pm.
59. Un producto santillana La excreción en el ser humano  
[www.kalipedia.com/ciencias-vida/tema/nefrona](http://www.kalipedia.com/ciencias-vida/tema/nefrona)  
Consultado en Internet el 25 de febrero de 2008 a las 5:00pm.
60. Claude Bernard  
[http://es.wikipedia.org/wiki/Claude\\_Bernard](http://es.wikipedia.org/wiki/Claude_Bernard)  
Consultado en Internet el 5 de marzo de 2008 a las 7:00pm.
61. Picasa albumes web  
<http://images.google.com.mx/imgres>  
Consultado en Internet el 29 de marzo de 2008 a las 11:00pm
62. <http://www.clinicadam.com/Salud/6/17223.html>  
Consultado en Internet el 9 de marzo de 2008 a las 9:00 pm
63. Paciente bipolar y sus familiares  
<http://espanol.geocities.com/bipolarve/mujerdoblecara.jpg>  
Consultado en internet el 28 de febrero de 2008 a las 8:30 pm
64. Parejo L. El mundo es salud Psiquiatria  
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2005/09/psiquiatria/depresion/farmacos.html>  
Consultado en Internet el 13 de marzo de 2008 a las 5:45 pm.
65. <http://content.answers.com/main/content/wp/en-commons/thumb/b/bd/250px-Suspectedmethmouth09-19-05.jpg>

Consultado en Internet el 12 de marzo de 2008 a las 8:00 pm.

66. Riñón

<http://www.sidisalta.com>

Consultado en Internet el 12 de marzo de 2008 a las 10:00 pm.

67. Vitamin Research Products

<http://www.vrp.com/ProductPage.aspx>

Consultado en Internet 19 de marzo de 2008 a las 11:55 pm.

68. Las drogas tal cual. Litio

[www.mind-surf.net/drogas/litio.htm](http://www.mind-surf.net/drogas/litio.htm)

[www.mind-surf.net/drogas/imagenes/i-litio.jpg](http://www.mind-surf.net/drogas/imagenes/i-litio.jpg)

Consultado en Internet 28 de marzo de 2008 a las 10:59 pm