

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**

**“San Vicente Mártir”**

**DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA CONGÉNITA NEONATAL:  
APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

**“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por:**

**Da. PATRICIA GALIANA ROYO**

**Tutor/a:**

**Dra. EVA CARVAJAL ROCA**

**Valencia, a 10 de mayo de 2021**



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**



## AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la Dra. Eva Carvajal, por su paciencia y dedicación a este trabajo pese a haber sido un año tan complicado.

A mis amigas, las mejores compañeras de viaje que podría haber encontrado para estos 6 años.

A mi hermano, por apoyarme y estar siempre ahí. Tengo la enorme suerte de que me hagas reír incluso cuando solo quiero llorar.

A mis padres, por su apoyo incondicional. Por haber sufrido conmigo cuando algo iba mal, y por haberse alegrado incluso más que yo cuando todo iba bien. Sin vuestro esfuerzo el mío no hubiese sido posible.

Y por último, quiero hacer especial mención a mi madre. Tú me enseñaste desde pequeña que no hay profesión más bonita que la medicina, y has sido siempre mi ejemplo a seguir. Espero llegar a parecerme un poquito a ti el día de mañana.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**



## ÍNDICE:

<b>1. ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
2.1. Resumen.....	3
2.2. Abstract.....	4
<b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
3.1. Definición y epidemiología.....	5
3.2. Etiopatogenia.....	8
3.3. Manifestaciones clínicas.....	10
3.4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial.....	12
3.5. Tratamiento.....	15
3.6. Pronóstico y seguimiento.....	18
3.7. Justificación del trabajo .....	20
<b>4. HIPÓTESIS .....</b>	<b>21</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
5.1. Objetivo principal.....	21
5.2. Objetivos secundarios.....	21
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
6.1. Caso clínico.....	22
6.2. Búsqueda Bibliografía.....	23
7.2.1 Criterios de inclusión.....	25
7.2.2 Criterios de exclusión.....	25
7.2.3 Procedimiento de selección.....	26
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
7.1. Caso clínico.....	31
7.2. Búsqueda bibliográfica.....	40



7.2.1	Artículos incluidos en la revisión según la información aportada al estudio.....	41
7.2.2	Comparación de la prevalencia de las distintas mutaciones implicadas en la patología en cuestión.....	42
7.2.3	Comparación y evaluación de las técnicas utilizadas en el diagnóstico diferencial.....	44
7.2.4	Evaluación de los tratamientos actuales de la DIN.....	45
<b>8.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>46</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>54</b>
<b>11.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>58</b>
11.1.	Documento de aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Hospital La Fe de Valencia.....	58



## ÍNDICE DE FIGURAS:

<b>Figura 1:</b> Los mecanismos de concentración de orina por vasopresina. ....	8
<b>Figura 2:</b> Vía de transducción de señales intracelulares iniciada por la unión de AVP a AVPR2.....	10
<b>Figura 3:</b> Interpretación del test de privación de agua y del test con DDAVP. ....	13
<b>Figura 4:</b> Algoritmo de diagnóstico diferencial del síndrome de poliuria y polidipsia. ....	15
<b>Figura 5:</b> Búsqueda inicial de artículos en los principales buscadores. ....	27
<b>Figura 6:</b> Selección de artículos 1ª fase. ....	27
<b>Figura 7:</b> Radiografía de tórax. Cardiomegalia con vascularización pulmonar normal. ....	33
<b>Figura 8:</b> ECG al ingreso.....	33
<b>Figura 9:</b> Ecografía abdominal; riñón izquierdo normal. ....	34
<b>Figura 10:</b> Ecografía abdominal; riñón derecho normal.....	34
<b>Figura 11:</b> Diagrama de elaboración propia. Árbol genealógico del paciente.....	37
<b>Figura 12:</b> Gráfica de progresión de la natremia durante el ingreso. ....	38
<b>Figura 13:</b> Prevalencia actual de la mutación AVPR2.....	43
<b>Figura 14:</b> Prevalencia actual de la mutación AQP2.....	43
<b>Figura 15:</b> Primera prueba de diagnóstico diferencial: Test de privación de agua. ....	44





## ÍNDICE DE TABLAS:

<b>Tabla 1:</b> Niveles de evidencia del CEBM. Traducción del Oxford Center of Evidence-based Medicine (26). .....	29
<b>Tabla 2:</b> Significación de los grados de recomendación CEBM. Traducción del Oxford Center of Evidence-Based Medicine (26).....	29
<b>Tabla 3:</b> Grados de recomendación según el nivel de evidencia CEBM. Traducción del Oxford Center of Evidence-Based Medicine (26).....	30
<b>Tabla 4:</b> Control de los valores iónicos del paciente durante su estancia en la sala neonatal de cuidados intermedios. ....	36
<b>Tabla 5:</b> Artículos incluidos en función del título y abstract.....	41
<b>Tabla 6:</b> Artículos incluidos según la información relevante aportada.....	41
<b>Tabla 7:</b> Artículos incluidos según el tipo de publicación. ....	42



## 1. ABREVIATURAS

<b>DIN</b>	Diabetes insípida nefrogénica.
<b>DI</b>	Diabetes insípida.
<b>DIC</b>	Diabetes insípida central.
<b>ADH</b>	Hormona anti-diurética.
<b>AVPR2</b>	Gen de la hormona arginina vasopresina tipo 2.
<b>AQP2</b>	Gen del canal de la acuaporina 2.
<b>AVP</b>	Hormona arginina vasopresina.
<b>DDAVP</b>	1-desamino-8-D-arginina-vasopresina.
<b>TFG</b>	Tasa de filtración glomerular.
<b>P</b>	Percentil.
<b>PC</b>	Perímetro craneal.
<b>CIV</b>	Comunicación interventricular
<b>FOP</b>	Foramen oval permeable
<b>GCI</b>	Gastroclísis intermitente.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**



## 2. RESUMEN

### 2.1. Resumen

**Introducción:** La diabetes insípida nefrogénica congénita es una patología hereditaria poco común en la que, debido a la insensibilidad de la nefrona distal a los efectos de la hormona antidiurética, se produce una deshidratación grave acompañada de desequilibrio electrolítico.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica a propósito de un caso clínico concreto. Se revisaron las principales bases de datos y se recopiló información sobre los aspectos más relevantes de la patología. De esta búsqueda se obtuvieron 32 artículos.

**Resultados:** La principal mutación hereditaria causante de la diabetes insípida nefrogénica congénita es la AVPR2. Según los hallazgos encontrados, la principal prueba de diagnóstico diferencial sigue siendo el test de privación de agua, aunque las nuevas investigaciones se centran en la determinación de copeptina como nuevo método diagnóstico. El tratamiento actualmente es sintomático, basado principalmente en la administración de tiazidas e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. El eje principal de tratamiento consiste en la administración de agua suficiente para compensar las pérdidas hídricas.

**Conclusiones:** La diabetes insípida nefrogénica congénita es una patología poco frecuente. La sospecha clínica precoz es determinante para el pronóstico de la enfermedad, condicionando el adecuado tratamiento y la supervivencia. El tratamiento sintomático, así como la adecuada educación sobre la ingesta hídrica son imprescindibles para reducir el riesgo de desarrollar complicaciones graves a largo plazo. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha van encaminados a estudiar la fisiopatología de la enfermedad, pero todavía no hay estudios concluyentes que proporcionen tratamiento curativo para esta.

**Palabras clave:** *Diabetes insípida nefrogénica, congénita, DIN, mutación AVPR2, hereditaria, neonatal.*



## 2.2. Abstract

**Introduction:** Congenital nephrogenic diabetes insipidus is a rare hereditary pathology in which, due to insensitivity of the distal nephron to the effects of antidiuretic hormone, severe dehydration accompanied by electrolyte imbalance occurs.

**Material and methods:** A literature search was carried out for a specific clinical case. The main databases were reviewed and information on the most relevant aspects of the pathology was compiled. Thirty-two articles were obtained from this search.

**Results:** The main hereditary mutation causing congenital nephrogenic diabetes insipidus is AVPR2. According to the findings, the main differential diagnostic test is still the water deprivation test, although new research focuses on the determination of copeptin as a new diagnostic method. Treatment is currently symptomatic, mainly based on the administration of thiazides and prostaglandin synthesis inhibitors. The mainstay of treatment is the administration of sufficient water to compensate for water losses.

**Conclusions:** Congenital nephrogenic diabetes insipidus is a rare condition. Early clinical suspicion is determinant for the prognosis of the disease, conditioning the adequate treatment and survival. Symptomatic treatment, as well as adequate education on water intake, are essential to reduce the risk of developing serious long-term complications. Most of the studies conducted to date are aimed at studying the pathophysiology of the disease, but there are still no conclusive studies that provide curative treatment for the disease.

**Keywords:** *Congenital nephrogenic diabetes insipidus, NDI, AVPR2 mutation, hereditary, neonatal.*



### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1. Definición y epidemiología.

Clásicamente, la forma congénita de diabetes insípida nefrogénica (DIN) se ha descrito como un trastorno hereditario poco común caracterizado por la insensibilidad de la nefrona distal (a nivel de los túbulos colectores) a los efectos antidiuréticos de la hormona neurohipofisaria arginina-vasopresina, (conocida como hormona antidiurética (ADH)), independientemente de la concentración de esta hormona en sangre (1,2). Debido a la insensibilidad a la ADH, el riñón pierde la capacidad para concentrar la orina, lo que puede provocar una deshidratación grave acompañada de un desequilibrio electrolítico (hipernatremia e hipercloremia) (3). El defecto de concentración está presente desde el nacimiento, y las manifestaciones clínicas del trastorno generalmente surgen durante las primeras semanas de vida (4).

El primero en observar este defecto fue el científico alemán DeLange, en 1935 (5). Sin embargo, fue en 1945 cuando se publicó el primer estudio que describía la mutación ligada al cromosoma X, en el que Waring estudió un grupo de 6 sujetos, basándose en las observaciones de Forssman sobre el papel crítico del riñón en este tipo de diabetes (5). En dicho estudio, Waring determinó la posible herencia genética del trastorno basándose en que dos de sus seis sujetos varones eran hermanos (5).

No fue hasta el 1947 cuando Williams y Henry introdujeron por primera vez el término "Diabetes insípida nefrogénica", describiendo en su estudio un síndrome congénito caracterizado por poliuria y defecto de concentración renal que no respondía a la vasopresina.

Los autores observaron el patrón de herencia y establecieron que el defecto era transmitido por una descendencia asintomática de mujer a hombre. Estos concluyeron que la enfermedad se debía a un defecto congénito en el asa de Henle y en el túbulo contorneado distal (5).



La prevalencia de DI en la población general es de aproximadamente 1/ 25.000-30.000 personas (3), entre las cuales se encuentran tan solo un 10% de casos relacionados con mutaciones hereditarias (6).

En relación a las formas congénitas de la DIN, existen dos genes que pueden verse afectados. Por un lado, el gen receptor de la hormona arginina vasopresina de tipo 2 (AVPR2), situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28), del cual se han descrito hasta la fecha un total de 287 mutaciones (7,8).

Por otro, el gen del canal de acuaporina 2 (AQP2), situado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q13), del cual se han descrito alrededor de 50 mutaciones (7, 8). La patogenia relacionada con este último es mucho menor que la anterior (9,10).

Se ha descrito que la DIN ligada al cromosoma X (mutación AVPR2) representa el 90% de casos de origen congénito y ocurre con una frecuencia de 4-8 casos por millón de nacidos vivos varones (1,9).

Se ha visto que la prevalencia en determinadas zonas de EEUU es muy alta, lo que según los autores nos lleva a asumir que la población de estas regiones proviene de antecesores comunes (1). Un ejemplo es el pedigrí Mormón, descrito originalmente por Cannon et al, cuyos miembros residen en Utah. La “mutación Utah” (L312X) se describió como una mutación sin sentido (1).

La hipótesis más extendida respecto a la DIN ligada al cromosoma X es la hipótesis Hopewell, en la que se detalla la migración del clan Ulster Scot, descendiente de los primeros escoceses presbiterianos, que migraron a la provincia de Ulster en Irlanda en el siglo XVII para, posteriormente, abandonar esta hacia el nuevo mundo en el siglo XVIII, a bordo del barco irlandés “Hopewell”.

Estos se asentaron en Colchester County, Nueva Escocia, y de acuerdo con la hipótesis Hopewell, la mayoría de los pacientes con DIN en Norte América son progenie de mujeres portadoras de dicha mutación que emigraron desde Irlanda.



(1, 5). Esta suposición se basa principalmente en la alta prevalencia de casos de DIN en esta población. En dos poblaciones de 2500 habitantes, se diagnosticaron 30 pacientes, y se estimó que la frecuencia de portadores era del 6%.

Dadas las numerosas mutaciones de DIN ligada al cromosoma X encontradas en familias norteamericanas, se determinó que la hipótesis Hopewell no se sostenía en su forma original. Sin embargo, entre los pacientes estudiados en América del Norte, la mutación W17X (implicada en dicha hipótesis) es más común que otras mutaciones AVPR2 (1).

En cuanto a las mutaciones relacionadas con el gen AQP2, corresponden tan solo a un 10% de los casos de DIN congénita, pudiendo ser de dos tipos: autosómicas recesivas, debidas a defectos en la región de formación de poros (son las más frecuentes), o autosómicas dominantes, en este caso debidas a trastornos en la cola carboxilo-terminal del gen (8).

Se han descrito hombres y mujeres afectados por DIN congénita homocigotos para una mutación en el gen AQP2, así como portadores de dos mutaciones diferentes (11).

Recientemente se obtuvieron evidencias (en un estudio realizado a tres familias ancestralmente independientes) que sugerían la posibilidad de que ambos fenotipos de DIN, autosómica dominante y recesiva, podrían ser secundarios a mutaciones de novo en el gen AQP2.

Con reminiscencias de los estudios de expresión realizados con proteínas AVPR2, Deen y colaboradores también demostraron que la causa mayoritariamente subyacente de la DIN autosómica recesiva es el enrutamiento incorrecto de las proteínas mutantes AQP2 (1).

Aunque casi todas las mutaciones asociadas con un fenotipo grave se clasifican como DI completa, estudios recientes han revelado una serie de mutaciones que causan fenotipos leves con DI parcial.

Los estudios funcionales han recalcado que algunas de ellas disminuyen la afinidad de unión de AVPR2 con efectos mínimos sobre la expresión de la



superficie del receptor, mientras que otras disminuyen la expresión de AVPR2 en la superficie celular debido a la acumulación del receptor (4).

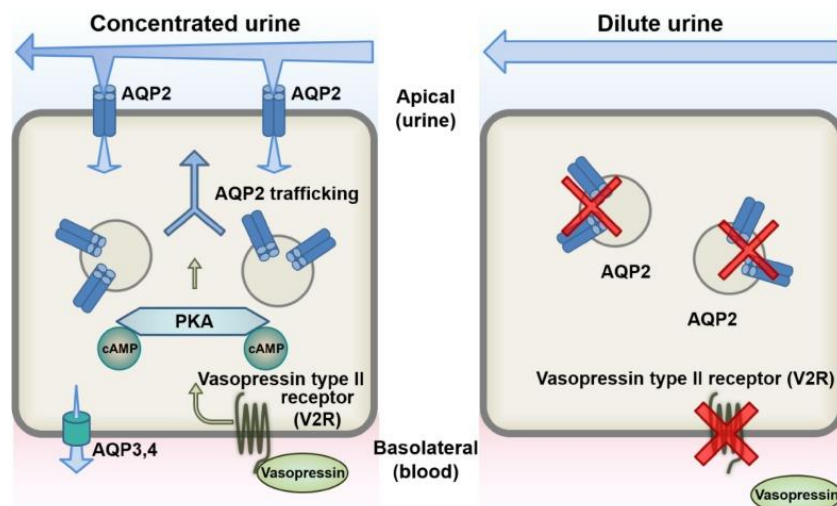
De manera similar, se han descrito fenotipos clínicos parciales de DIN en pacientes portadores de mutaciones del gen AQP2.

La mayoría de los casos de DIN parcial han sido descubiertos después realizar pruebas genéticas a pacientes con un diagnóstico clínico incorrecto previo (como polidipsia primaria). Por tanto, en los estudios de DIN parcial se ha enfatizado el valor de las pruebas moleculares para determinar la causa real y la estrategia potencial de tratamiento (4).

### 3.2. Etiopatogenia.

Los receptores V2R y AQP2 se han descrito como los principales reguladores de la concentración de orina (4,12).

La **Figura 1** plantea un esquema básico de los mecanismos de concentración de la ADH, en el que puede verse el primer paso en la acción de la ADH, que es su unión a su receptor AVPR2, localizado en la membrana basolateral de las células de los túbulos colectores, así como la cascada de eventos que finaliza en la fosforilación de los canales AQP2.



**Figura 1:** Los mecanismos de concentración de orina por vasopresina.

La función defectuosa de VR2 o AQP2 provoca una alteración en la reabsorción de agua, resultando en una dilución de orina (derecha) (12).

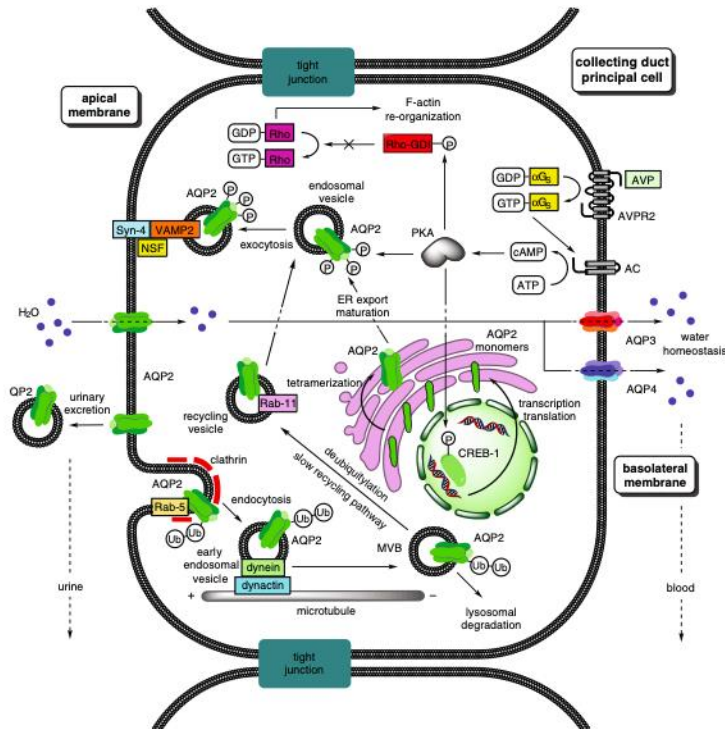


Algunos autores describen cómo los cambios de estado en la fosforilación de dichos canales, promueven el tráfico de agua hacia la membrana plasmática apical, lo que resulta en la reabsorción de agua de la orina, manteniendo así el estado de hidratación del cuerpo (1,12).

La **Figura 2** (4), en la que observamos un esquema más completo de lo descrito anteriormente, muestra la complejidad de las vías de transducción de señales iniciada por la unión de AVP a AVPR2.

Se ve como mediante la activación de la adenilato ciclasa y la estimulación de la producción de AMP cíclico, la proteína quinasa A (PKA) se activa y fosforila sus proteínas diana CREB-1, AQP2 y Rho-GDI. El factor de transcripción CREB-a-p estimula la transcripción AQP2. Rho-GDI-p inicia la reorganización de actina necesaria para el transporte de AQP2 y los homotetrámeros de AQP2-p se transportan a la membrana apical. Allí hacen que la membrana sea permeable al agua, que se reabsorbe de la pro-orina que pasa y se transporta de regreso al torrente sanguíneo por AQP3 y AQP4. La endocitosis de AQP2 mediada por Rab5 por vesículas recubiertas de clatrina se desencadena por ubiquitilación de cadena corta y conduce a la terminación de la respuesta. Las vesículas de AQP2 internalizadas se transportan a los endosomas tempranos y tardíos, así como a los cuerpos multivesiculares (MVB) mediante el transporte dirigido a lo largo de los microtúbulos para su almacenamiento. A partir de MVB, pueden degradarse lisosómicamente (ubiquitilación prolongada) o reciclarse a través de la vía de reciclaje lento dependiente de Rab11 (requiere desubiquitilación) (4).

En la DIN, los túbulos colectores son resistentes a la acción de la ADH o a su análogo 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP), debido a las mutaciones ya expuestas, lo que provoca una alteración en la reabsorción de orina y una dilución de esta (1,4).



**Figura 2:** Vía de transducción de señales intracelulares iniciada por la unión de AVP a AVPR2.

### 3.3. Manifestaciones clínicas.

Las principales manifestaciones clínicas descritas son la poliuria y la polidipsia, que en niños pequeños pueden ser a veces inapreciables o poco remarcables (2). Varios autores han observado que la irritabilidad, la dificultad de alimentación y el escaso aumento de peso suelen ser los síntomas iniciales. Los pacientes están ansiosos por succionar, y pueden vomitar durante o poco después de la alimentación (1,13).

Entre los hallazgos descritos respecto a la manifestación de la deshidratación se encuentran sequedad de la piel, pérdida de la turgencia cutánea normal, globos oculares hundidos, aumento del pliegue periorbitario, depresión de la fontanela anterior y abdomen escafoide (2,4).

También se han descrito cuadros de estreñimiento persistente y fiebre de causa desconocida (1,2).

Además, presentan nula evidencia de transpiración y pérdida aumentada de agua durante los procesos febriles, todo ello exacerbado si se encuentran en ambientes cálidos (1).

Algunos autores observaron que los episodios prolongados no reconocidos o repetidos de deshidratación hipernatrémica pueden resultar en convulsiones o daño cerebral permanente (complicaciones raras debidas fundamentalmente a los intentos de rehidratación rápida), retraso del desarrollo o del deterioro cognitivo, incluso pudiendo llegar a causar la muerte en casos extremos (1,3).

Se ha visto que los niños afectados frecuentemente presentan dilatación y obstrucción del tracto urinario bajo, probablemente secundarias a la gran cantidad de orina producida (2).

Así, se ha descrito que la poliuria persistente puede provocar el desarrollo de megacistis, pared vesical trabeculada, hidrouréter e hidronefrosis (4).

La insuficiencia renal crónica ocurre entorno a la primera década de vida a causa de los constantes episodios de deshidratación con trombosis de los penachos glomerulares (1,2).

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes no logran crecer normalmente.

En un estudio retrospectivo de 30 pacientes varones con DIN, la mayoría de los niños crecieron por debajo del percentil 50, gran parte de ellos con puntuaciones de desviación estándar inferiores a -1. Los autores observaron que el crecimiento de recuperación se produce, al menos en algunos pacientes, tras la normalización del equilibrio hidroelectrolítico, especialmente en aquellos con adherencia al tratamiento (4).

Se ha visto que con un diagnóstico temprano y un manejo adecuado, la inteligencia y la esperanza de vida suelen ser normales (1).

El desarrollo psicológico de los pacientes con DIN viene influenciado por un deseo persistente de beber y una necesidad miccional frecuente, hecho que tiene repercusión en el juego y el aprendizaje. Debido a esto, muchos pacientes se caracterizan por hiperactividad, distracción, inquietud y poca capacidad de atención (1,3,4).



### 3.4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial.

Debe sospecharse DIN hereditaria en un individuo con poliuria, polidipsia, o historia familiar de DIN.

Otros autores plantean la sospecha de DIN basándose en un aumento de la concentración de sodio sérico ( $>145$  mEq/L) en presencia de una densidad urinaria baja y ausencia de una ingesta excesiva (2).

Los principales diagnósticos diferenciales planteados para la DIN son la DIC y la polidipsia primaria (14). Como primer paso diagnóstico se ha descrito la demostración de poliuria, por medio de la cuantificación de la diuresis en 24h.

A continuación, debe realizarse una analítica basal de sangre y orina, aunque solo es diagnóstica en un porcentaje mínimo de pacientes, ya que la gran mayoría necesitan una prueba de sed (15).

La prueba diagnóstica estándar descrita durante décadas en diferentes estudios para el diagnóstico de la DI es la privación de agua. Con esta prueba es posible distinguir entre la DIC y la DIN. Los resultados de esta prueba se interpretan basándose en las recomendaciones de Miller (14,16).

Según un estudio que incluía a 29 pacientes con DI (entre ellos 11 pacientes con DI parcial, 2 pacientes con DIN, y 5 pacientes con polidipsia primaria), se determinó que los pacientes que muestran una osmolalidad urinaria inferior a 300 mOsm/kg durante la prueba de privación se clasifican como DIC completa siempre que la osmolalidad aumente  $>50\%$  después de la inyección de arginina-vasopresina (AVP) exógena. Aquellos pacientes que permanecen por debajo de este límite son clasificados como DIN. Se espera que los pacientes con DIC parcial y polidipsia primaria tengan una osmolalidad urinaria entre 300 y 800 mOsm/kg al tener sed.

Se describió el valor de la osmolalidad urinaria (después de la administración de AVP) como principal diferencia entre la DIC parcial (aumento de  $>9\%$ ) y la polidipsia primaria (los niveles permanecen por debajo del 9%) (14,16).

Este test, sin embargo, tiene varias limitaciones que conducen a una precisión diagnóstica bastante baja, de solo alrededor del 70% (16).

En consecuencia, Zerbe y Robertson propusieron en la década de 1980 medir directamente la AVP tras la estimulación osmótica con solución salina hipertónica. Los resultados iniciales parecían prometedores, pero desafortunadamente, la medición de AVP no entró en la práctica clínica, principalmente debido a las limitaciones técnicas del ensayo de AVP (7,14,16).

Actualmente sigue utilizándose la prueba de privación de agua como método diagnóstico inicial.

Si se trata de una DIC, se ha visto que el resultado es una insuficiente secreción de AVP, frente a la insuficiente capacidad de concentración renal descrita en la DIN durante un periodo prolongado de privación de agua y su respuesta a la administración exógena de AVP (7,14,16).

En la mayoría de estudios realizados, una prueba de privación de 7h o menos suele ser suficiente para el diagnóstico.

La prueba debe interrumpirse si la pérdida de peso excede del 5% del peso inicial y/o el Na<sup>+</sup> plasmático es superior a 143 mEq/L, o si la osmolalidad plasmática es superior a 295 mOsm/kg de H<sub>2</sub>O y/o la osmolaridad urinaria sobrepasa los niveles de normalidad. La administración de DDAVP ayudará a realizar el diagnóstico diferencial entre DIC y DIN (7,16). **[Figura 3]** (7)

Urine osmolality, mosm/kg		Diagnosis
after fluid deprivation	after DDAVP	
<300	>750	CDI
<300	<300	NDI
>750	–	PP
300–750	<750	? Partial CDI ? Partial NDI ? PP

PP = Primary polidipsia.

**Figura 3:** Interpretación del test de privación de agua y del test con DDAVP.



En la práctica clínica, si se obtiene una prueba de privación de agua no discriminativa, se recurre al ensayo terapéutico con desmopresina. Tras un periodo de 3-4 días en el que se determina diariamente el peso, la osmolalidad, la natremia y la diuresis, se administra una pequeña dosis subcutánea (0.3-0.5  $\mu\text{g}$  en niños menores de 10 años y 0.5-1 $\mu\text{g}$  en mayores) durante 7 días. Se mantienen las mismas determinaciones durante ese tiempo y algunos días después. Los pacientes con DIC responden con disminución progresiva de la sed y de la diuresis y manteniendo la natremia en rango normal. Los pacientes que presentan DIN no responden, persistiendo la sed y la poliuria. Los individuos con polidipsia primaria responden disminuyendo la diuresis, pero al permanecer sedientos van desarrollando hiponatremia dilucional por exceso de aporte hídrico entre el segundo y el cuarto día (15,17).

Algunos autores han descrito la medición de AQP2 como herramienta en el diagnóstico diferencial de DIC frente a DIN.

En estos estudios, los pacientes con DIC no muestran un aumento de AQP2 con la deshidratación, pero su excreción aumenta en respuesta a DDAVP, lo que sugiere que la expresión de AQP2 persiste en pacientes con DIC.

Así, se describe la utilidad de AQP2 en el diagnóstico diferencial de diabetes como la capacidad para indicar un diagnóstico de DIN cuando no hay aumento en la excreción de AQP2 después de la administración de DDAVP (7).

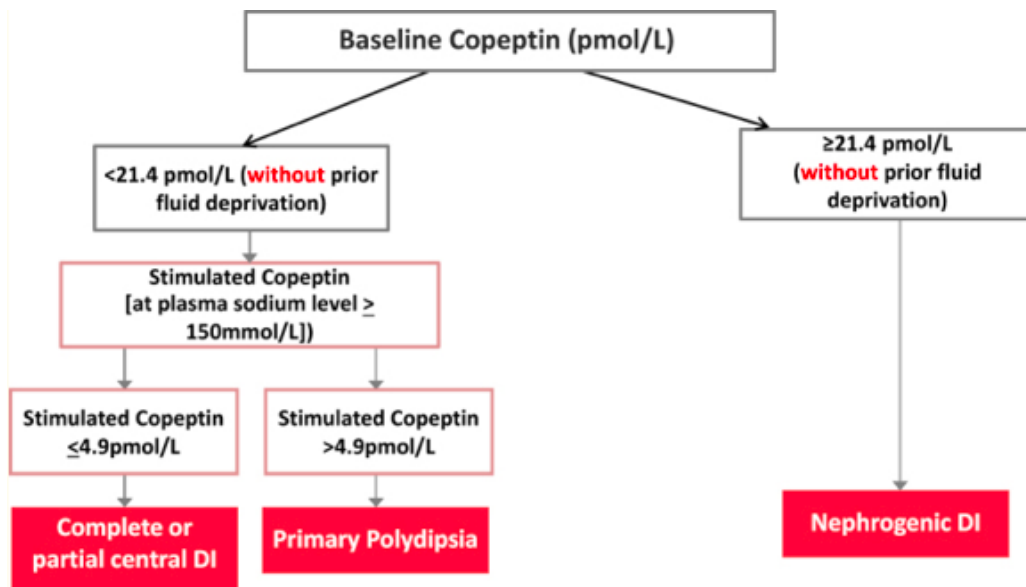
Por último, nuevos estudios han determinado que la medición de copeptina podría ser un nuevo enfoque hacia el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la DIN, puesto que la determinación de esta es relativamente fácil y rápida en comparación con la determinación de AVP en una prueba de estimulación osmótica (16).

La copeptina es un marcador sustituto estable de AVP capaz de identificar a pacientes con DIN con una medición basal sin sed previa, con un valor superior o igual a 21.4 pmol/L.

Para la diferenciación de DIC y polidipsia primaria (valores menores de 21.4 pmol/L) es necesaria la estimulación osmótica con suero salino hipertónico, con



un valor de corte de copeptina de 4,9 pmol / L diferenciando estas dos entidades con una alta precisión diagnóstica (14). **[Figura 4]** (14)



**Figura 4:** Algoritmo de diagnóstico diferencial del síndrome de poliuria y polidipsia.

La neuroimagen es otra de las técnicas descritas utilizadas en el proceso de diagnóstico diferencial (aunque es considerada la menos discriminativa), en la cual puede observarse en el 70% de los casos de DIC y en algunos casos de DIN una disminución o desaparición de la señal (normalmente hipertensa) de la neurohipófisis en su secuencia T1, correspondiendo al déficit de producción o exceso de liberación de ADH, respectivamente. Así mismo, la señal es normal en la polidipsia primaria (15).

### 3.5. Tratamiento.

En la actualidad, solo se dispone de enfoques de tratamiento sintomático para la DIN, centrados principalmente en la modificación dietética, las tiazidas, y los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (12).

La estrategia principal para el tratamiento de los pacientes con DIN congénita consiste en un suministro de agua suficiente para reemplazar la pérdida urinaria





(lo que puede afectar seriamente a la calidad de vida de los pacientes debido al consumo excesivo de agua y la frecuencia de micción) (12,13).

Además de una dieta baja en sodio, el uso de tiazidas (3 mg/kg/día, generalmente 25 mg dos veces al día en adultos jóvenes, con amilorida 0.3mg/kg/día para prevenir la hipopotasemia) o indometacina (2mg/kg/día) puede reducir la producción de orina (se ha demostrado una reducción de hasta un 50%) (12, 19).

Este efecto ventajoso debe sopesarse con los efectos secundarios de dichos medicamentos: las tiazidas producen alteraciones electrolíticas, y la indometacina a su vez produce una reducción de la TFG y síntomas gastrointestinales, por lo que estos pacientes requieren un control estricto de los electrolitos séricos y la osmolalidad (14,18).

Crawford y Kennedy observaron que la administración crónica de tiazidas a animales con DIN daba como resultado una disminución notable del volumen urinario, así como un aumento de la osmolalidad urinaria.

Earley y Orloff administraron tiazidas con una dieta baja en sodio a cuatro pacientes varones de 7 a 17 años de edad con DIN que probablemente portaban mutaciones AVPR2 y observaron un aumento de la osmolalidad urinaria y una disminución en el volumen urinario (14).

La antidiuresis se debe a una depleción de sodio inducida por la inhibición del cotransportador sensible a tiazidas (SLC12A3) en el túbulo distal. La pérdida de sodio conduce a una reducción en el volumen plasmático con una posterior reabsorción proximal mejorada del filtrado glomerular, de modo que se presenta menos agua al conducto colector y se pierde en la orina.

En la DIN hereditaria, hay una osmolalidad urinaria baja máxima determinada por la pérdida de función AVPR2, y la carga osmótica urinaria y el volumen urinario se diluirán menos por un aumento de la reabsorción proximal. Por lo tanto, habrá un aumento de la osmolalidad urinaria después de la administración de tiazidas y bajo contenido de sodio.

El efecto de la tiazida no se debe a una propiedad única de los derivados de la tiazida, sino que también podría estar involucrada una posible inhibición de la anhidrasa carbonica por la propia tiazida (18).



Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas se prescriben en los primeros años de vida cuando el manejo es más complicado.

El efecto de estos fármacos puede ser bastante potente cuando se inician por primera vez, y se han visto convulsiones hiponatremicas asociadas con una rápida disminución de los niveles de sodio plasmático como resultado de comenzar con indometazina e hidroclorotiazida.

Muchos lactantes afectados vomitan con frecuencia debido a una exacerbación del reflujo gastroesofágico fisiológico. Estos pacientes mejoran a menudo con la administración de un bloqueador H2 y con metoclopramida (que podría inducir síntomas extrapiramidales), o con domperidona (que parece ser mejor tolerada y eficaz).

La administración intravenosa de soluciones salinas está estrictamente prohibida en pacientes con DIN, ya que el agua se excreta y la solución salina se retiene, con aumentos peligrosos y potencialmente letales de sodio plasmático (19,20).

Algunas alternativas terapéuticas propuestas han sido las estatinas, el sildenafil, o la metformina.

Aunque las estatinas no han sido probadas como tal en pacientes con DIN, varios estudios (basados en la capacidad de los pacientes hipercolesterolémicos tratados con simvastatina de aumentar la AQP2 urinaria) realizados con fluvastatina (junto con secretina) en ratones con VR2 mutado (como modelo de DIN ligada al cromosoma X en humanos) proponen una futura alternativa terapéutica (21).

También se ha planteado la posibilidad de una activación de la adenosina monofosfato quinasa (AMPK) por la metformina. Se cree que esta última se dirige directamente al complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que reduce el estado de energía celular, resultando en la activación indirecta de AMPK. Se ha demostrado que la metformina aumenta la permeabilidad osmótica al agua al aumentar la fosforilación y acumulación de AQP2 en la membrana plasmática apical. Tras estudios con roedores, este medicamento se plantea como otra posible estrategia terapéutica (21).



En cuanto al sildenafil, varios estudios realizados en roedores ofrecían la posibilidad de utilizar este como tratamiento sintomático para aquellas DIN congénitas que no respondiesen al tratamiento convencional (entre ellos el de Bouley et al.)

Un estudio realizado por Farahnak Assadi y Fatemeh Ghane Sharbaf determinó la eficacia del citrato de sildenafil en un niño de 4 años y medio con DIN ligada al cromosoma X que no respondía a los tratamientos convencionales, disminuyendo esta la poliuria y aumentando la excreción urinaria de AQP2, demostrando por tanto la posible eficacia terapéutica de este en la DIN (22).

En pacientes con DIN debida a mutaciones en VR2, no hay anomalías funcionales en AQP2, ni en el transportador de urea UT-A1 (la otra proteína de transporte interno clave). Esto plantea la hipótesis de que, si es posible fosforilar estas proteínas y/o aumentar su acumulación y función de la membrana apical, independientemente de la vasopresina o el AMPc, se podría tratar la DIN. Si estos tratamientos redujeran la producción de orina (incluso sin alcanzar niveles normales), aún producirían una mejora importante en la calidad de vida de los pacientes. Estudios fisiológicos recientes sugieren que esto puede ser posible.

Recientemente se ha probado experimentalmente a eludir la señalización de vasopresina VR2, pero no se han realizado estudios clínicos de prueba de concepto (19).

### **3.6. Pronóstico y seguimiento.**

En la DIN, la poliuria y la polidipsia están presentes desde el nacimiento y deben reconocerse de inmediato para evitar episodios graves de deshidratación.

Desafortunadamente, la DIN todavía es una patología de reconocimiento tardío después de una odisea de diagnósticos que involucra pistas falsas y tratamientos peligrosos (23).

Los pacientes pueden mantenerse en equilibrio hídrico siempre que la ingesta de líquidos compense la producción excesiva de orina.

Desafortunadamente, si la ingesta de agua es limitada, el paciente sufre deshidratación e hipovolemia debido a una pérdida excesiva de agua (24).

Los episodios prolongados, no reconocidos o repetidos de deshidratación hipernatrémica pueden provocar convulsiones, daño cerebral permanente, retraso en el desarrollo y deterioro cognitivo. Con un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, la inteligencia y la esperanza de vida suelen ser normales (2). La falta de crecimiento o la baja estatura pueden ser el resultado de un manejo fallido o una nutrición inadecuada relacionada con la polidipsia.

En un informe relacionado con el seguimiento a largo plazo de los pacientes con DIN, el crecimiento fue normal en la gran mayoría, aunque la mediana de estatura estuvo ligeramente por debajo del promedio (-0.9 DE) (2).

Según un estudio retrospectivo realizado en 2018 a 33 pacientes diagnosticados de DIN congénita, los datos muestran una evolución favorable. El crecimiento se encontró en rango normal para la mayoría de los pacientes, aunque la mediana de estatura fue ligeramente inferior a la media.

Las principales complicaciones encontradas fueron las urológicas. La enuresis nocturna y la micción incompleta fueron las preocupaciones más comunes. Durante el seguimiento de gravedad leve a moderada, 14 pacientes presentaron hidronefrosis unilateral o bilateral, y 7 de ellos tuvieron persistencia de esta hidronefrosis y una gran capacidad vesical, mientras que en 7 la dilatación fue solo leve y transitoria. La resolución de la enuresis nocturna se observó en 19 pacientes con una mediana de edad de 11.3 años (2).

La función renal, según la evaluación de la TFG en el último seguimiento, se encontraba dentro de las etapas 1 o 2 de la enfermedad renal crónica (ERC) en la mayoría de pacientes (2).

En este y otros estudios se observó una incidencia de hasta la mitad de casos diagnosticados de TDHA y alrededor del 70% presentaban una puntuación baja en la memoria a corto plazo.



Se ha planteado la posibilidad de que estos problemas puedan ser secundarios al deseo constante de agua y la necesidad frecuente de orinar.

Esta diferencia de pacientes con problemas de aprendizaje o comportamiento fue estadísticamente significativa entre los diagnosticados con mutaciones AVPR2 y AQP2. (16)

Sin embargo, a pesar del pronóstico favorable general, los pacientes presentan claramente complicaciones por la poliuria. Casi la mitad de los pacientes presentaban evidencia radiológica de uropatía de flujo.

En general, los medicamentos se suspendieron durante la adolescencia, y se describió que hay una aparente pérdida de eficacia del tratamiento durante la edad escolar (25).

Los primeros informes sobre pacientes con DIN sugirieron un deterioro intelectual severo como una característica casi definitoria de la enfermedad, pero estudios posteriores han demostrado que esta se puede prevenir en la mayoría de los casos con el tratamiento adecuado.

### **3.7. Justificación del trabajo**

La DIN congénita es una enfermedad renal rara caracterizada por un fallo de concentración de la orina pese a las concentraciones normales o elevadas de ADH en sangre.

Es conveniente realizar una revisión bibliográfica a propósito de este caso debido a que se trata de una enfermedad poco común, y a su vez poco estudiada, que puede presentar complicaciones graves como el retraso del desarrollo o deterioro cognitivo, y para la que todavía no existe tratamiento curativo.



## 4. HIPÓTESIS

Dada la baja incidencia de la DIN, su sospecha clínica precoz en los casos de deshidratación hipernatrémica neonatal es fundamental para el adecuado diagnóstico y tratamiento de esta, así como para la prevención de las complicaciones potencialmente graves y el correcto asesoramiento genético familiar.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo principal.

- ❖ Describir un caso clínico de DIN congénita en un paciente portador de una mutación hemicigota en el gen AVRP2 no descrita anteriormente.

### 5.2. Objetivos secundarios.

- ❖ Realizar una revisión bibliográfica de la DIN congénita con el fin de conocer el estado actual de esta enfermedad en cuanto a aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, posibles asociaciones y tratamiento.
- ❖ Realizar un análisis de datos utilizando investigaciones similares publicadas sobre la DIN congénita.



## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de la DIN congénita, a propósito de un caso clínico relevante diagnosticado en el servicio de pediatría del Hospital La Fe de Valencia en junio de 2020.

El esquema principal del trabajo se basa en una búsqueda bibliográfica deductiva, es decir, partiendo de conceptos generales y aproximándose a lo particular, empezando la búsqueda por artículos genéricos que englobasen de forma amplia la enfermedad, para después ir desglosando cada uno de los puntos y buscando información reciente y específica sobre cada uno de ellos.

### 6.1. Caso clínico.

Para la realización de este trabajo, toda la información referida al caso, incluyendo pruebas diagnósticas y de imagen se extrajo de la historia clínica del paciente.

La realización de este trabajo fue aprobada por el Comité de ética de la Investigación del Hospital La Fe de Valencia (documento de aprobación incluido en el Anexo 1).

Así mismo, los datos empleados fueron utilizados siguiendo las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) de 2009.

En este estudio se protegen los derechos del paciente y la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos legislativos vigentes, según lo recogido en la ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre: Protección de Datos de Carácter Personal, ley que se desarrolla posteriormente en el Real Decreto 1720/2007 del 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999.

Además, se garantiza el cumplimiento de la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones de información y documentación clínica.

## 6.2. Búsqueda Bibliografía.

A la hora de revisar la literatura previa se procedió, de forma preliminar, a la identificación de conceptos y aspectos relacionados con la DIN. Se han utilizado diferentes tipos de artículos científicos, desde estudios observacionales hasta metaanálisis, que recogen toda la información necesaria actualizada.

El primer bloque de búsqueda se llevo a cabo utilizando el término en inglés “congenital nephrogenic diabetes insipidus” en diferentes bases de datos a través de internet, incluyendo Pubmed/MEDLINE, Biblioteca Científica Electrónica en línea o SciEelo y Google Académico.

Esta primera fase limitada al concepto principal de nuestro trabajo nos permitió hacer una recopilación de la información publicada hasta ahora y así obtener una visión amplia y actualizada sobre el tema.

Para ello han sido empleadas las siguientes fórmulas de búsqueda:

- ❖ Fase 1: Limitada a conceptos generales sobre la DIN. Rango de búsqueda limitado entre 1995-2021.
  - Pubmed/Medline/MeSH:
    - (Diabetes insipidus [Tittle/Abstract]) AND (Nephrogenic [Tittle/Abstract])  
Resultados de la búsqueda: 86 articulos
    - (Congenital [Tittle/Abstract]) AND (Nephrogenic [Tittle/Abstract])  
AND (Diabetes insipidus [Tittle/Abstract])  
Resultados de la búsqueda : 20 artículos





- (Hereditary [Tittle/Abstract]) AND (Nephrogenic [Tittle/Abstract]) AND (Diabetes insipidus [Tittle/Abstract])

Resultados de la búsqueda: 12

Quitando los artículos repetidos en las tres fórmulas de búsqueda obtenemos un total de 98 artículos.

- Google académico:
  - “Congenital nephrogenic diabetes insípíidus”  
Resultados de la búsqueda: 1.730 artículos.
- Biblioteca Científica Electrónica en línea o SciELO:
  - Nephrogenic diabetes insípíidus”  
Resultados de la búsqueda: 15 artículos
  - Congenital diabetes insípíidus  
Resultados de la búsqueda: 1 artículo.
- Mendeley:
  - Hereditary nephrogenic diabetes insipidus  
Resultados de la búsqueda: 137 artículos.

Una vez completada la primera fase, se procedió a la segunda fase de búsqueda, en la que se realizó una selección de artículos más específicos centrados en cada uno de los aspectos relevantes para nuestro trabajo, de forma que nos permitiese profundizar punto por punto los diferentes apartados de la DIN: epidemiología, etiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Se buscaron artículos con un alto nivel de impacto que, a ser posible, fuesen recientes y contuviesen información actualizada acerca del tema.

Además, para evaluar la calidad científica de los artículos empleados en la descripción de la enfermedad se utilizó la escala de evidencia del “Center of Evidence-Based Medicine of Oxford” (CEBM).

### **7.2.1 Criterios de inclusión.**

El propósito de este trabajo es realizar una revisión general de la epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la DIN congénita. A partir de esta idea se seleccionaron unos criterios de inclusión a los cuales se tuvieron que ajustar los artículos y que se enumeran a continuación:

- ❖ Artículos científicos de revisión bibliográfica en los que encontremos información general acerca de la DIN congénita, incluyendo epidemiología, fisiopatología, clínica, métodos diagnósticos y tratamiento.
- ❖ Artículos y libros en lengua española e inglesa.
- ❖ Artículos publicados en revistas con un alto factor de impacto, y que se encuentran en los niveles más altos de la escala de evidencia del CEMB.
- ❖ Artículos procedentes de las principales revistas de impacto españolas dentro de la especialidad de pediatría.
- ❖ Tipos de estudios: revisión sistemática, ensayos clínicos, metaanálisis y estudios de casos.

### **7.2.2 Criterios de exclusión.**

- ❖ Artículos que no se ajusten a los objetivos descritos.
- ❖ Artículos centrados en otra materia médica, pero que hacen referencia a nuestros términos de búsqueda.
- ❖ Estudios con errores metodológicos.
- ❖ Artículos en otras lenguas que no sean la inglesa y española.



### 7.2.3 Procedimiento de selección.

- 1ª fase de selección

En esta primera fase de selección de artículos, el objetivo principal era trazar el esquema central del trabajo y obtener información acerca de los aspectos más relevantes de la patología, es decir, encontrar características generales de la enfermedad para tener clara la visión global de esta, y facilitar posteriormente el trabajo más específico.

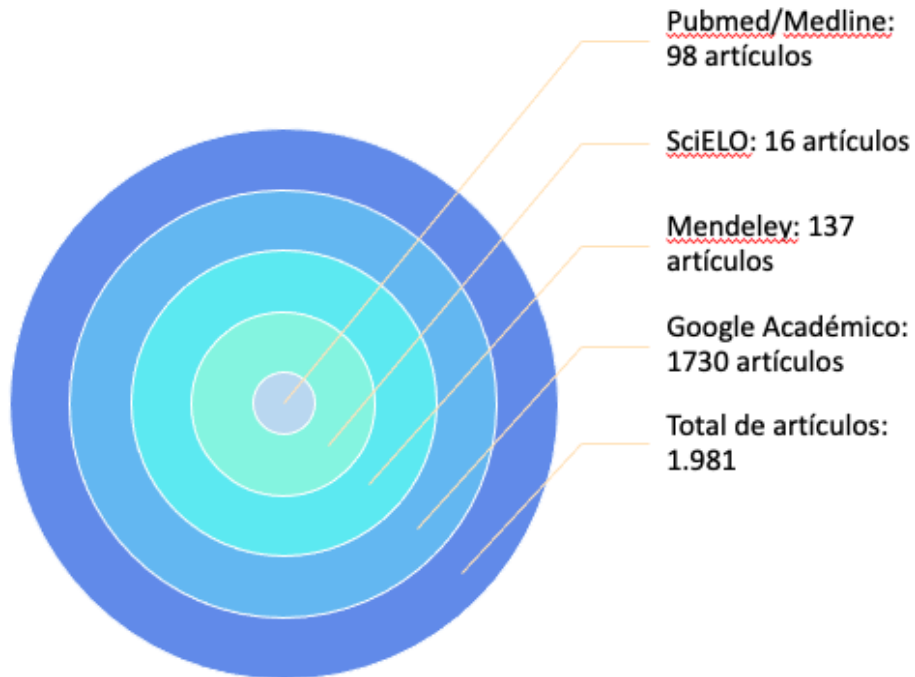
Del total de 1.981 artículos obtenidos tras la primera fase de búsqueda, se realizó una selección en función de los títulos y resúmenes, incluyendo aquellos que contuviesen características generales de la patología, y excluyendo aquellos que trataran temas muy específicos relacionados con esta. Además, se excluyeron aquellos artículos en los que título y resumen no estaban centrados exclusivamente en la patología en cuestión, así como artículos repetidos en las diferentes bases de datos consultadas.

A continuación, se procedió a la exclusión de todos aquellos artículos que no cumpliesen con los criterios de inclusión, por lo cual se eliminaron aquellos que no se ajustasen a los objetivos descritos, que tuviesen errores de tipo metodológico o que no estuviesen en lengua inglesa o española.

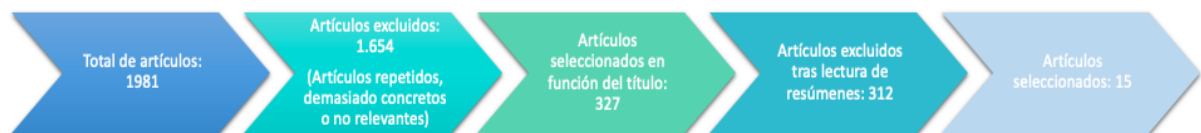
Así, los artículos seleccionados en esta primera fase de búsqueda fueron 15.

En la **Figura 5** se respresenta el esquema central de búsqueda de artículos en las diferentes bases de datos utilizadas.

Así mismo, en la **Figura 6** se establece el proceso de selección inicial de artículos hasta llegar a los 15 que componen la columna vertebral del trabajo.



**Figura 5:** Búsqueda inicial de artículos en los principales buscadores.



**Figura 6:** Selección de artículos 1ª fase.

- 2ª fase de selección

Una vez establecido el esquema central del trabajo, centrado en una visión global de la información referida a la patología que nos ocupa, se procedió a una búsqueda de artículos más específica, con el objetivo de abordar cada punto de la DIN con mayor detalle, buscando información concreta acerca de la



epidemiología, etiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico.

Se buscaron artículos que contuviesen información acerca de las últimas actualizaciones de la enfermedad en cada uno de los puntos.

Se recuperó la búsqueda inicial de artículos, teniendo esta vez en cuenta aquellos que hablaban tanto en el título como en el resumen de aspectos concretos relacionados con la DIN, y se amplió la búsqueda utilizando nuevas fórmulas de búsqueda que incluyesen el aspecto concreto sobre el que queríamos obtener información.

Por ejemplo, en la base de datos Pubmed/Medline se amplió la búsqueda inicial utilizando nuevas fórmulas tales como:

- ❖ (Nephrogenic [Tittle/Abstract]) AND (Diabetes insipidus [Tittle/Abstract]) AND (Diagnosis [Tittle/Abstract])
- ❖ (Nephrogenic [Tittle/Abstract]) AND (Diabetes insipidus [Tittle/Abstract]) AND (Treatment [Tittle/Abstract])

Tras esta fase se amplió el número de artículos útiles a 32, incluyendo entre ellos artículos orientados a ser utilizados en la descripción exhaustiva de los subapartados de la patología, incluyendo diagnóstico, tratamiento, pronóstico, etc., además de algunos casos clínicos que nos permitiesen obtener información relevante para poder discutir los resultados de nuestro trabajo.

#### Evaluación de la calidad científica de los estudios:

Respecto a la calidad científica de los estudios utilizados para la descripción de la enfermedad, se escogió utilizar como escala de referencia la del “Center of Evidence-Based Medicine of Oxford” (CEBM), dado que es una escala muy completa y de fácil entendimiento.

Además se valoró el factor de impacto de cada estudio mediante la obtención del cuartil de la revista en la que se publicaron los artículos, el número de citas anual de la revista, así como el número de citas del artículo.

**Tabla 1:** Niveles de evidencia del CEBM. Traducción del Oxford Center of Evidence-based Medicine (26).

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados (con homogeneidad*)
1b	Ensayos clínicos aleatorizados individuales (con intervalo de confianza estrecho)
1c	Práctica clínica (todos o ninguno)(1)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes (con homogeneidad)
2b	Estudios de cohortes individuales o ensayos clínicos de baja calidad (por ejemplo cuando el seguimiento es <80%)(2)
2c	Estudios ecológicos "Outcome research" (3)
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles (con homogeneidad*)
3b	Estudios de casos y controles
4	Series de casos, y estudios de cohortes o de casos y controles de baja calidad (4)
5	Opinion de expertos sin valoración clínica explícita, o basados en la fisiología "bench research or first principles" (5)

\*\*Con homogeneidad\* hace referencia a una revisión sistemática que esta libre de variaciones importantes (heterogeneidad) en las direcciones y resultados entre los estudios individuales.

(1) Cuando los pacientes mueren antes de que un tratamiento esté disponible, y con algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con el ninguno muere.

(2) Cuando el seguimiento es inferior al 80%, por ejemplo.

(3) Outcome research se refiere a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(4) Estudios de cohortes sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y resultados (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente las variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudios de casos y cohortes de baja calidad: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y resultados (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente las variables de confusión conocidas.

(5) "First principles" se refiere a la práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

**Tabla 2:** Significación de los grados de recomendación CEBM. Traducción del Oxford Center of Evidence-Based Medicine (26).

	Grado de recomendación
A	Extremadamente recomendable
B	Recomendación favorable
C	Recomendación favorable pero no concluyente
D	No se recomienda, pero no se desaprueba



**Tabla 3:** Grados de recomendación según el nivel de evidencia CEBM. Traducción del Oxford Center of Evidence-Based Medicine (26).

Grados de recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios de nivel 1 consistentes
B	Estudios de nivel 2-3 consistentes, o extrapolación de estudios de nivel 1
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel

## 7. RESULTADOS

### 7.1. Caso clínico.

Presentamos el caso de un varón nacido en junio de 2020 en el Hospital Vinalopó de Elche, trasladado al Hospital La Fe de Valencia para realizar diferentes estudios a los 3 días de vida.

En cuanto a antecedentes personales, se trata de un recién nacido a término (41+1), adecuado para la edad gestacional, con un peso al nacimiento de 3350g (P 10-50), talla 50.5cm (P 10-50) y PC 36 cm (P 50-90). Grupo A+, Coombs directo: negativo.

La madre presenta ecografías prenatales normales, serología inmune a la rubeola, RPR, toxoplasma, VIH y AgHBS negativos. El estreptococo grupo B (EGB) es negativo.

No refiere consumo de tóxicos durante la gestación, no se le realiza amniocentesis, y no toma medicación durante el embarazo.

En los datos del parto destaca un inicio espontáneo, presentación cefálica, no instrumentado, amniorrexis espontánea, 11h de bolsa rota, no circular de cordón, líquido amniótico claro y terminación vaginal.

El paciente no precisa reanimación, y presenta una valoración inicial del APGAR 9/10. Se realiza contacto precoz con la madre.

Como antecedentes familiares destacar que la abuela materna está diagnosticada de DIN, así como dos primos y una prima de la madre.

Consta que varios varones de la generación de la abuela murieron por deshidratación no filiada, así como uno de los hijos varones de esta, hermano de la madre, que falleció a los 7 meses.

El paciente, a su llegada al Hospital La Fe ingresa en UCI neonatal. Al ingreso, la somatometría consta de un peso de 3.075g (pérdida de un 8.2% de peso respecto al nacimiento), temperatura 36.5, FC 120 l/min, FR 60 r/min, TA 79/51 (61) mmHg.



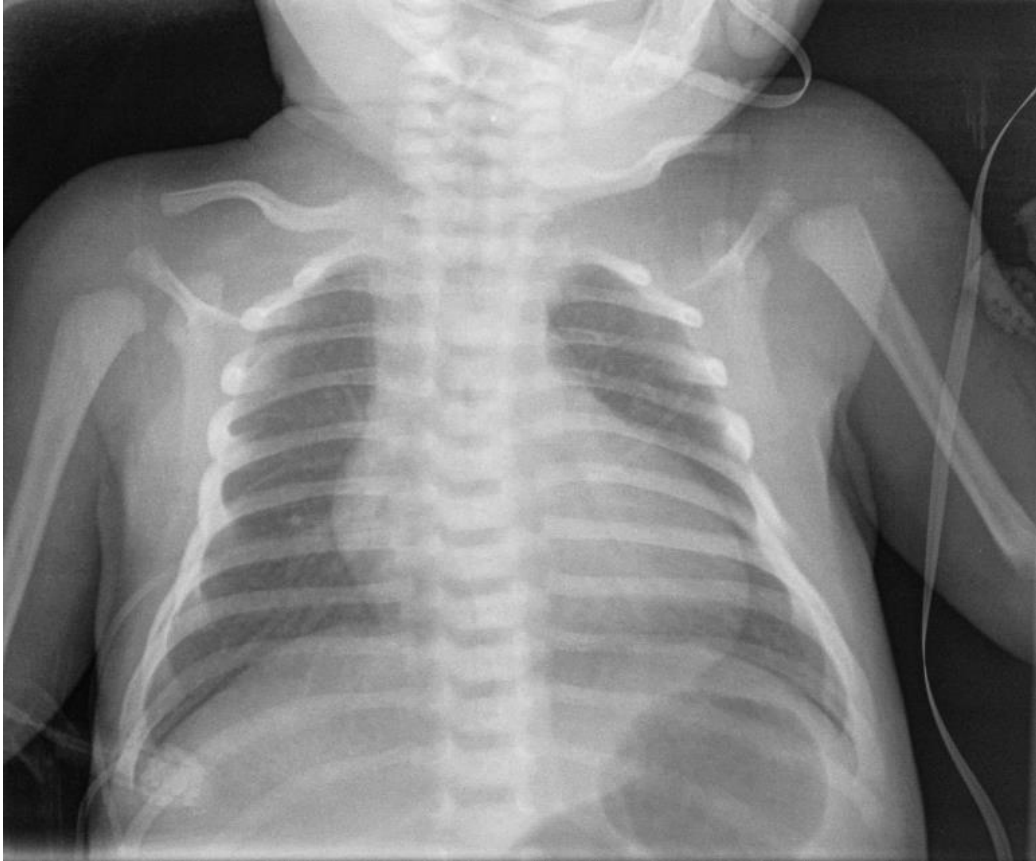


A la exploración presenta un buen estado general, normocoloración cutánea y de mucosas, postura y tono adecuados, se presenta activo y reactivo, orejas normoimplantadas, facies no sindrómica, tórax normoconformado, clavículas íntegras, abdomen no distendido, sin masas ni megalias, auscultación pulmonar normal, auscultación cardiaca con tonos rítmicos apreciándose un soplo sistólico IV/VI en foco aórtico no irradiado, pulsos braquiales y femorales palpables y simétricos, genitales normoconformados de varón con ambos testes en bolsa escrotal. En resumen, presenta una exploración física anodina salvo por la auscultación cardiaca.

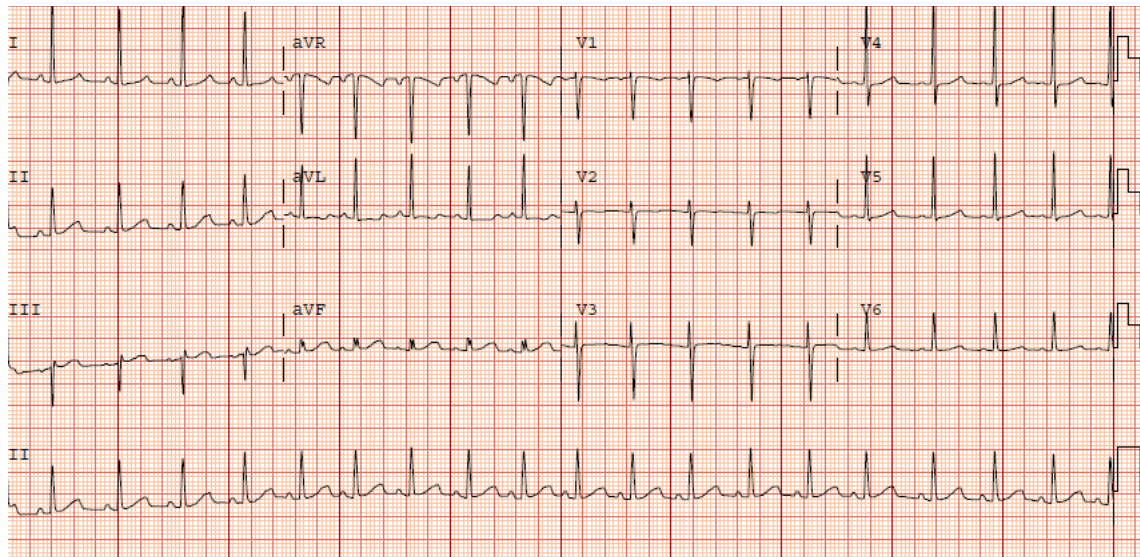
En el manejo inicial al ingreso se mantiene la alimentación enteral con lactancia materna/lactancia materna de donante, y se retira la vía intravenosa permitiendo así un aporte enteral completo.

Respecto a la exploración cardiológica, a las 24h de vida se detecta (en el hospital de Elche) un soplo patológico, por lo que se realiza estudio cardiológico en el que se sospecha la presencia de una coartación aórtica y una estenosis subvalvular aórtica, motivo por el cuál se decide el traslado al hospital La Fe. Durante el traslado y a su llegada, el paciente se mantiene clínicamente estable. Una vez en La Fe, se realizan un electrocardiograma y una radiografía de tórax, donde se constata una cardiomegalia a expensas del ventrículo izquierdo con vascularización pulmonar normal **[Figuras 7 y 8]**.

En la ecocardiografía se observa una tumoración dependiente de anillo/ valva mitral anterior, que condiciona una obstrucción severa en tracto de salida de VI, con hipertrofia de VI secundaria e insuficiencia mitral. Presenta persistencia de CIV y FOP.



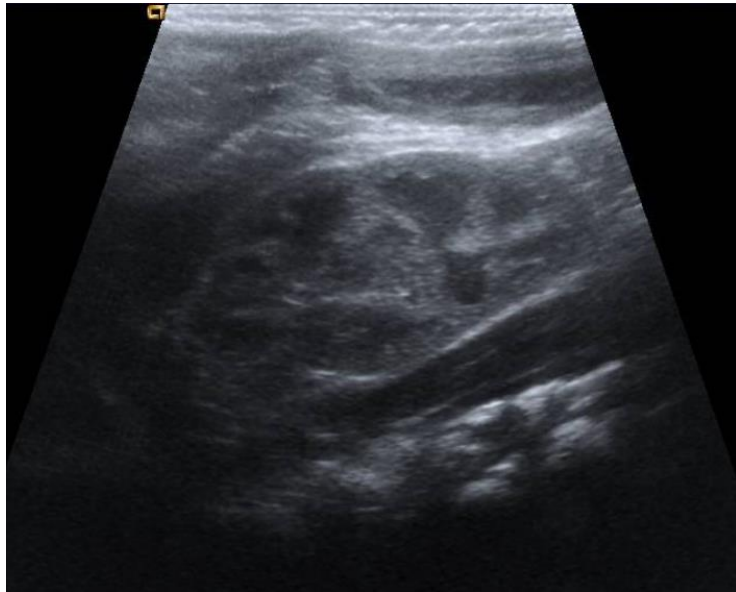
**Figura 7:** Radiografía de tórax. Cardiomegalia con vascularización pulmonar normal.



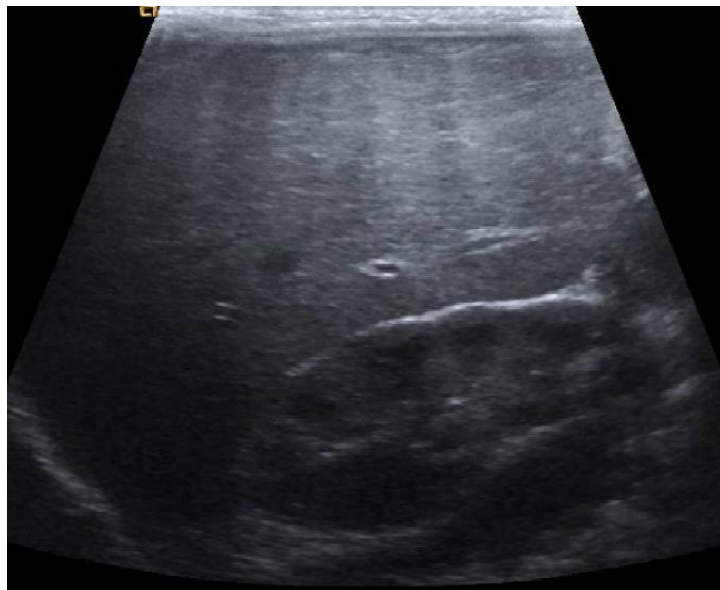
**Figura 8:** ECG al ingreso.

Dados los hallazgos, se solicita una ecografía del sistema nervioso central y abdominal para descartar posibles malformaciones asociadas a la cardiopatía no detectadas en ecografía prenatal.

Ambas son informadas sin hallazgos patológicos **[Figuras 10 y 11]**, y dada la estabilidad clínica del paciente se decide el traslado a cuidados intermedios para seguimiento y vigilancia.



*Figura 9: Ecografía abdominal; riñón izquierdo normal.*



*Figura 10: Ecografía abdominal; riñón derecho normal.*



En la sala neonatal, desde el punto de vista cardiológico, el paciente permaneció estable durante el ingreso, por lo que no se inició tratamiento.

Durante el ingreso en el Hospital Vinalopó, el paciente presentó un ascenso febril de 38°C, el cual se atribuyó, en un principio, al posible riesgo infeccioso del parto, dado que la madre había presentado fiebre de 37.9° tras la administración de la epidural (EGB negativo). Se le realizó una analítica sanguínea con hemograma normal y reactantes de fase aguda negativos, así como una gasometría inicial que mostró una hipernatremia de 150 mmol/l.

Se inició la lactancia materna y el paciente no volvió a presentar nuevos ascensos térmicos en el Hospital Vinalopó.

Ya en La Fe, el paciente realizó un nuevo ascenso térmico (37.7°) a su llegada, por lo que se decidió realizar una nueva extracción analítica (que mostró un hemograma sin alteraciones, una PCR negativa y una PCT de 0.5), un hemocultivo (que resultó negativo) y una orina recogida por bolsa donde anormales, sedimento, urocultivo y GRAM resultaron normales.

Se amplió el estudio con una punción lumbar y se inició antibioterapia empírica con Vancomicina (15 mg/kg cada 12h) + Amikacina (7.5 mg/kg cada 12h), que fue interrumpida tras descartar etiología infecciosa al conocer los resultados de las pruebas.

Durante el ingreso en la sala neonatal se monitorizaron los valores iónicos en sangre mediante gasometrías seriadas, observándose los resultados en la **Tabla 4.**



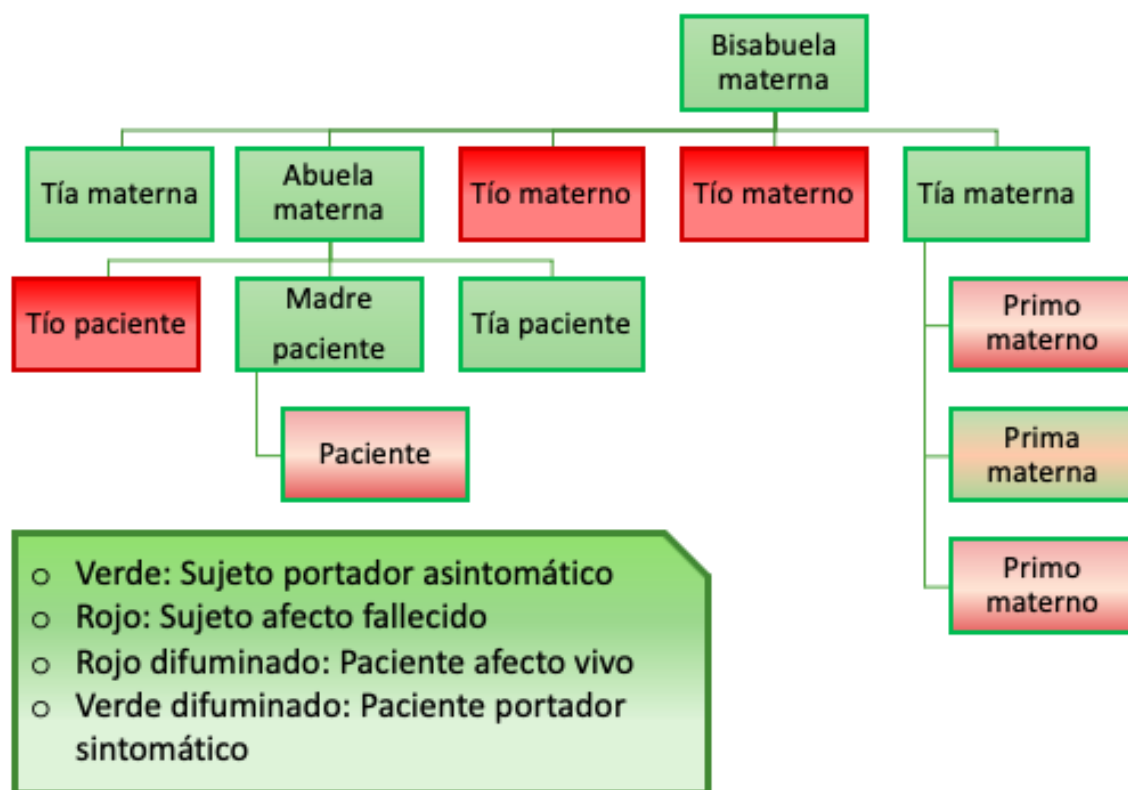
**Tabla 4:** Control de los valores iónicos del paciente durante su estancia en la sala neonatal de cuidados intermedios.

	SODIO (136-146)	CLORO (98-106)	CALCIO IÓNICO (4.3-5.2)	LACTATO (0.3-1.6)
1	151	116	5.5	2.4
2	150	117	5.4	3.6
3	157	121	5.5	4.8
4	159	124	5.6	2.3
5	159	125	5.5	4.4
6	154	119	5.3	1.5
7	151	118	5.7	6.1
8	146	113	5.8	1.6
9	145	110	5.5	1.7
10	146	113	6.0	2.1
11	143	110	5.7	1.2
12	144	110	5.6	1.6
13	145	111	5.5	1.2
14	145	112	5.7	2.5
15	143	111	5.8	1.4
16	144	108	5.7	1.1
17	142	102	5.7	2.8
18	140	102	6.0	3.7
19	135	99	5.6	1.7
20	135	100	5.5	-
21	133	99	5.5	2.8
22	134	100	5.5	1.5
23	138	102	5.7	2.5
24	145	107	5.8	2.7
25	142	111	5.8	-
26	144	106	6.0	-
27	134	104	5.5	-

Dados los hallazgos, se propuso como diagnóstico de sospecha DIN, como causa del síndrome febril y de la deshidratación hipernatrémica.

Ante la hipernatremia mantenida y una poliuria con osmolaridad disminuida, y dados los antecedentes familiares del paciente, se solicitó valoración por nefrología pediátrica.

Se amplió la información al respecto de los antecedentes familiares, en los cuales se confirmó el fallecimiento de varios varones de la generación de la abuela materna durante el periodo lactante, así como la afección de tres varones en la generación de la madre del paciente. [Figura 11]



**Figura 11:** Diagrama de elaboración propia. Árbol genealógico del paciente.

Todo esto llevó a sospechar una DIN ligada al cromosoma X, por lo que se decidió realizar estudio genético.

En el estudio genético se analizaron los genes AQP2 y AVR2, y se llegó a la conclusión de que el paciente es portador hemicigoto del cambio patogénico c511del en el gen AVPR2.

Esta delección del nucleótido produce a nivel de la proteína, presumiblemente, un cambio en la pauta de lectura y la aparición de un codón de parada prematuro (p.S171Afs\*41).

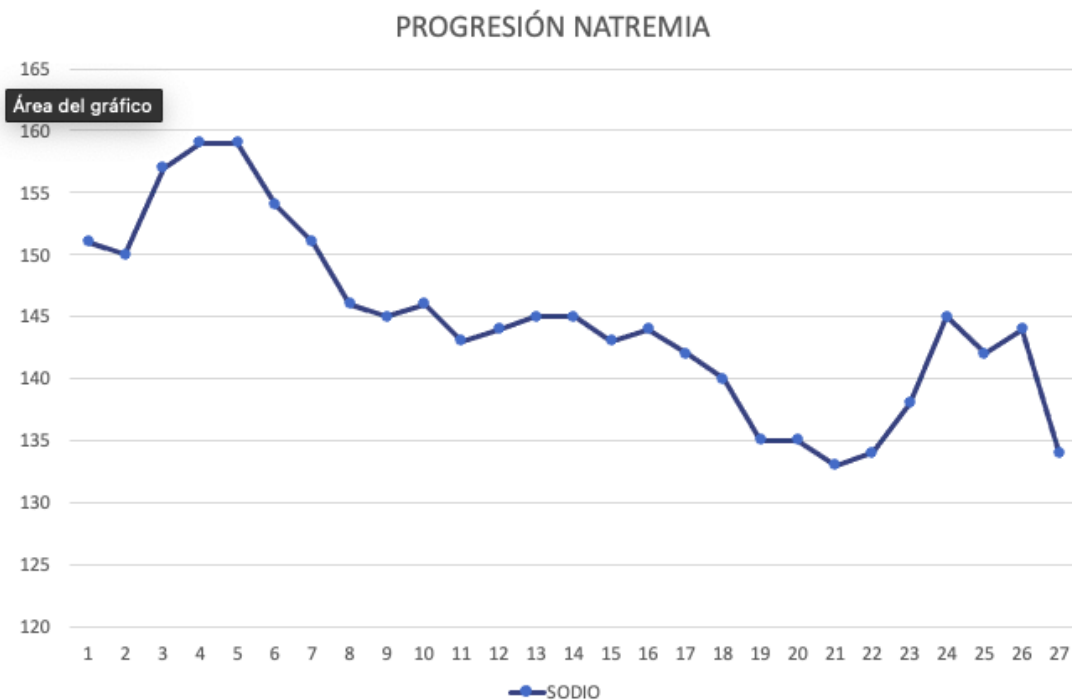


Esta variante no ha sido descrita previamente en la literatura ni en las bases de datos consultadas. Sin embargo, dado que se localiza en el último exón de los 3 que tiene el gen, y hace que se pierdan, presumiblemente, los últimos 201 aminoácidos a nivel de la proteína, en base a la información actualmente disponible se clasifica esta variante como patogénica.

Tras la realización del estudio genético se recomienda estudio de familiares de primer grado y asesoramiento genético. Posteriormente se recibe información del estudio genético de los primos de la madre realizado anteriormente, con lo que se confirma el diagnóstico.

En cuanto al tratamiento, se realizó una corrección progresiva de la natremia del paciente (cifra máxima de 159 mEq/L), con aportes de agua entre tomas y en gastroclisis continua nocturna [Figura 12].

Desde que se consigue la estabilización de la natremia el paciente no vuelve a presentar ascensos térmicos.



**Figura 12:** Gráfica de progresión de la natremia durante el ingreso.

*Después de alcanzar el pico máximo y una vez empezado el tratamiento, puede observarse la corrección progresiva de los valores de natremia.*

Dado el mantenimiento de diuresis elevada con el paso de los días, incluso por encima de los 10 cc/kg/h, precisando el paciente aportes líquidos de hasta 280 cc/kg, se decide iniciar hidroclorotiazida para valorar el efecto antidiurético. Al administrar una dosis de 2 mg/kg/día se produjo una disminución de la diuresis a 4-6 cc/kg/día.

Al alta, se recomienda alimentación con lactancia materna al pecho a demanda, completando con 70 cc de leche materna extraída en 8 tomas.

Dada la patología del paciente, precisa añadir agua en gastroclisis continua con bomba domiciliaria a 10 cc/h durante el periodo nocturno (de 22 a 08h), así como agua entre tomas, aproximadamente 40 cc/ 3h, que deberá aumentarse en caso de aparecer irritabilidad o fiebre. Esto supone un aporte hídrico total de 24 ml/kg/día. Como tratamiento farmacológico, se pauta hidroclorotiazida 3.5mg/12h. El paciente es controlado en el Hospital Vinalopó de Elche, donde reside, y acude a revisiones periódicas en el Hospital la Fe en los servicios de cardiología y nefrología infantil.

Con respecto al seguimiento nefrológico cabe destacar que en la primera revisión de consultas externas, al mes y medio de vida del paciente, este mantenía los valores de Na estables, por lo que el tratamiento pautado al alta resultó efectivo, aunque se detectó una disminución de la diuresis diaria (dato aportado por los padres en función del número de pañales utilizados), por lo que se decidió mantener la dosis de tiazida y disminuir la GCI nocturna a 7cc/h.

En el siguiente control, a los 2 meses y tres semanas de vida, el sodio se mantenía estable, por lo que no se realizaron modificaciones.

En cambio, en el control a los 4 meses de vida, el paciente se mantenía estable, sin aumento de la diuresis, pero presentaba una mayor avidez por el agua y una disminución de la toma de leche diaria, por lo que se decidió ajustar la dosis de hidroclorotiazida a 1ml cada 12h (10 mg al día).

A los 5 meses se decide retirar la GCI nocturna en el Hospital de Vinalopó, y en el siguiente control en la Fe a los 6 meses, se observa que el paciente ha disminuido la ingesta de leche y aumentado la ingesta de agua, por lo que se decide aumentar la hidroclorotiazida a 1.1 ml cada 12h (1.8 mg/kg/día)





En el último control, la madre refiere que pese a los ajustes de medicación, el paciente está bebiendo mucha más agua, alrededor de 700-900 ml al día. La gasometría es estable, pero presenta un estancamiento ponderal.

Como últimos cambios relevantes, el paciente ha comenzado la alimentación complementaria (papilla, carne, verdura y alguna fruta) además de la leche, que sigue siendo materna. Debido a esto, se pauta un aumento de hidroclorotiazida a 3.2 mg/kg/día (2 ml cada 12h) y se decide valorar en unos días.

Se cita al paciente para realizar una ecografía renal de control para valorar hidronefrosis.

Aunque no es el objeto de estudio del trabajo, cabe destacar sobre la evolución cardiológica del paciente que al mes y medio de vida se decide iniciar tratamiento con propranolol a dosis de 2.5 ml cada 8h (2.5 mg/ 8h), y dado que la obstrucción de la válvula aórtica es severa, se plantea un posible tratamiento quirúrgico. Tras ser valorado en la sesión médico-quirúrgica se establece la indicación clara de tratamiento quirúrgico, pero se decide esperar a que el paciente crezca un poco dados los riesgos que conlleva dicha intervención en un paciente tan pequeño, por lo que se mantiene el tratamiento con propranolol a 5mg/ml cada 8h en 1.2 ml de solución, pautando un aumento progresivo de la dosis.

## **7.2. Búsqueda bibliográfica.**

En cuanto a la búsqueda bibliográfica, según los objetivos planteados para este trabajo, dividimos los resultados encontrados en los siguientes apartados:

- Artículos incluidos en la revisión según la información aportada al estudio.
- Comparación de la prevalencia de las distintas mutaciones implicadas en la patología en cuestión
- Comparación y evaluación de las técnicas utilizadas en el diagnóstico diferencial
- Evaluación de los tratamientos actuales de la DIN



### 7.2.1 Artículos incluidos en la revisión según la información aportada al estudio.

Los 32 artículos incluidos en nuestra investigación se agruparon primero en una tabla clasificados según la información que parecían contener basándonos en el título y el abstract [Tabla 5], para después agruparlos en una segunda tabla según la información aportada que se consideró más importante o novedosa [Tabla 6].

Cabe destacar que no todos hacían referencia a un apartado específico, la mayoría aportaban información general acerca de la patología, así como una visión general de todos los aspectos de la misma.

**Tabla 5:** Artículos incluidos en función del título y abstract.

DATOS PRINCIPALES	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Generalidades	9 (26%)
Biología molecular	11 (32%)
Diagnóstico y tratamiento	8 (24%)
Casos clínicos	6 (18%)

**Tabla 6:** Artículos incluidos según la información relevante aportada

DATOS DESTACADOS	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Definición y epidemiología	9 (26%)
<u>Etiopatogénia</u>	3 (9%)
Clínica	4 (12%)
Diagnóstico	5 (15%)
Tratamiento	4 (12%)
Pronóstico y seguimiento	4 (12%)

Como puede verse en la **Tabla 6**, entre los artículos utilizados existe un predominio en aquellos que aportan información general sobre la patología para

definirla, encontrando después una distribución más estable de aquellos que aportan información específica sobre los apartados concretos.

Tras haber revisado los artículos seleccionados, se dividieron en función del tipo de estudio para poder analizar la información aportada.

**Tabla 7:** Artículos incluidos según el tipo de publicación.

TIPO DE PUBLICACIÓN	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Artículos de revisión	23 (68%)
Libros	1 (2%)
Estudios retrospectivos	7 (21%)
Estudios prospectivos	3 (9%)

Como puede observarse en la **Tabla 7**, la mayoría de artículos utilizados en este trabajo consisten en revisiones, lo que aportó una visión global amplia de la patología en cuestión, además de facilitar la visión de cada uno de los apartados de forma individual.

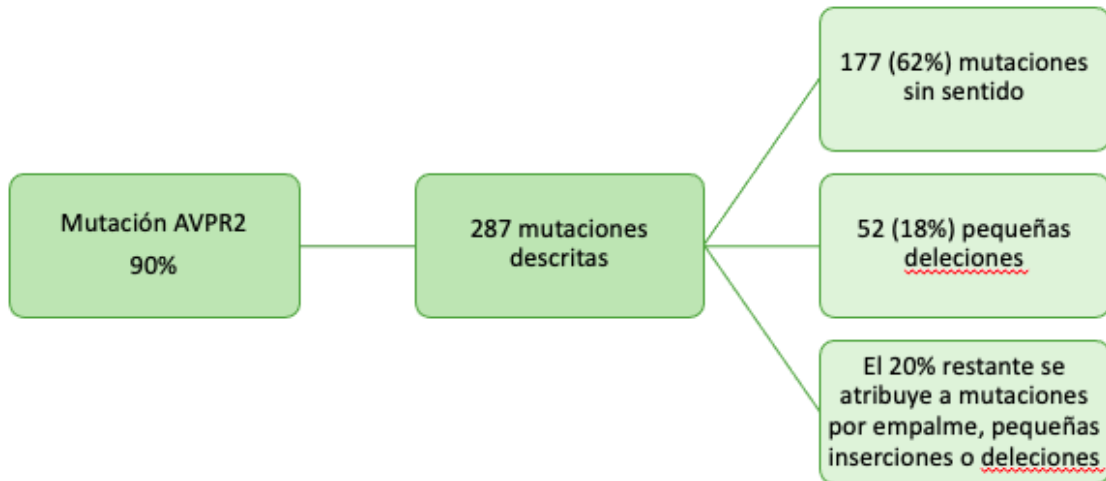
Dentro de estos 23 artículos de revisión, vemos reflejado en la **Tabla 5** como la gran mayoría aportaron información sobre el apartado de genética y biología molecular, lo que permitió una visión clara de las principales mutaciones causantes de la DIN, así como la prevalencia y repercusión de cada una de ellas.

### **7.2.2 Comparación de la prevalencia de las distintas mutaciones implicadas en la patología en cuestión.**

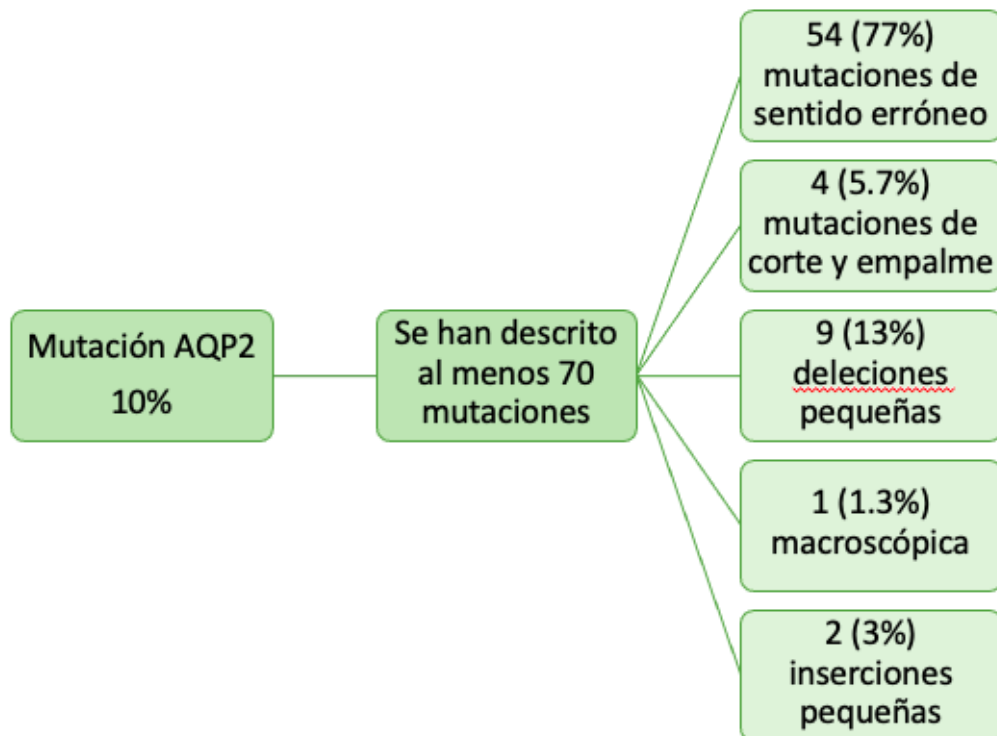
En relación a las mutaciones causantes de la DIN, durante la búsqueda se encontraron evidencias que establecen el predominio de dos mutaciones principales causantes de dicha patología.

Así, la mutación AVPR2 es la causante del 90% de DIN hereditarias, frente a menos de un 10% causadas por la AQP2.

En las **Figuras 13 y 14** adjuntamos un esquema de los resultados encontrados acerca de las prevalencias de dichas mutaciones:



**Figura 13:** Prevalencia actual de la mutación AVPR2

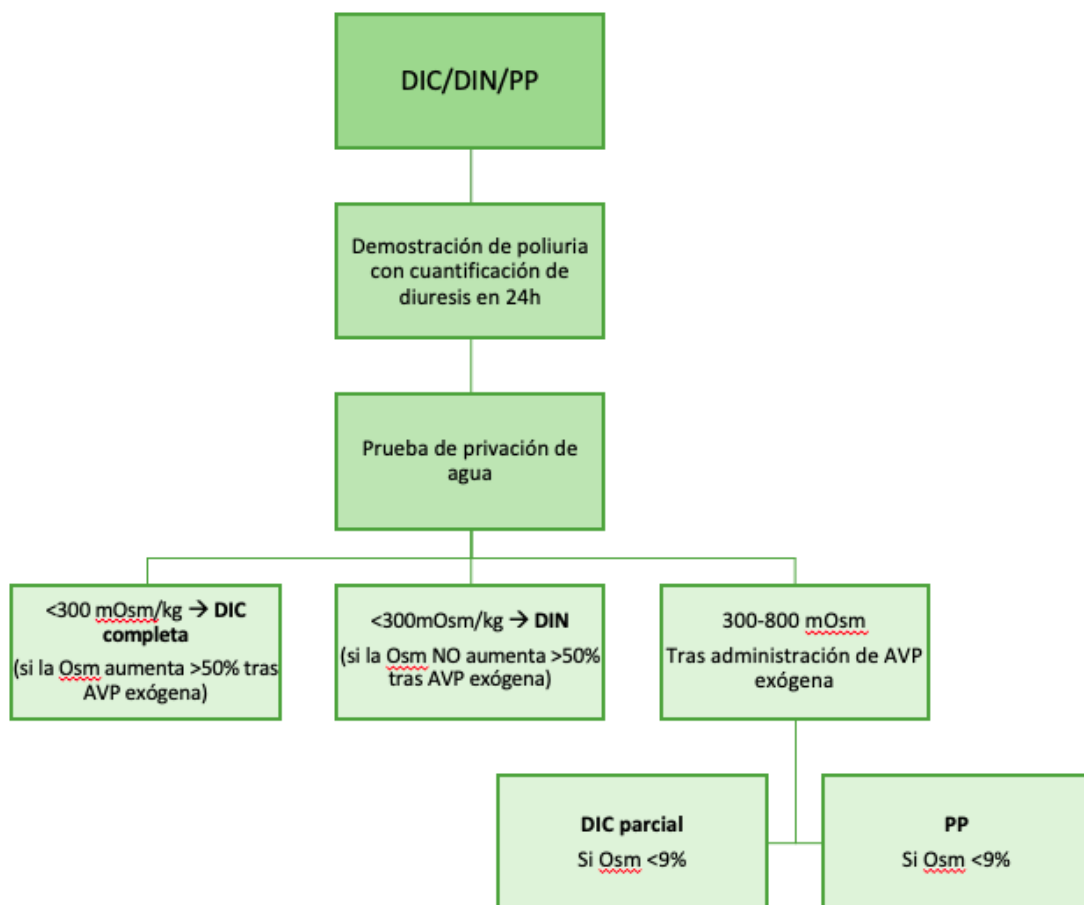


**Figura 14:** Prevalencia actual de la mutación AQP2.

### 7.2.3 Comparación y evaluación de las técnicas utilizadas en el diagnóstico diferencial.

Según los hallazgos encontrados en la literatura, la principal prueba de diagnóstico diferencial entre la DIC, la DIN y la PP es la prueba de privación de agua [Figura 15].

A pesar de seguir siendo la prueba inicial, esta solo aporta una precisión del 70% al diagnóstico.



**Figura 15:** Primera prueba de diagnóstico diferencial: Test de privación de agua.

En caso de que el resultado de esta prueba sea no concluyente, se procede a la realización de un ensayo con desmopresina, que permite discriminar a los pacientes que sufren DIN puesto que dichos pacientes no responden a la provocación con la desmopresina.



Según lo encontrado en la literatura, los métodos más novedosos con respecto al diagnóstico de la DIN consisten en la determinación de coceptina, un marcador sustituto estable de la AVP capaz de identificar a los pacientes con DIN con una medición basal, sin sed previa.

Este método actualmente continúa en estudio, por lo que aún no está establecido en las guías como método diagnóstico, pero si llegase a desarrollarse podría ser un avance muy importante en el diagnóstico precoz de la DIN, dado que es un método menos desagradable para el paciente.

Debido a que la DIN congénita es una patología infrecuente y poco estudiada, actualmente no existen métodos diagnósticos más precisos, lo que ha dificultado la intención de este trabajo de determinar los métodos diagnósticos más eficaces para la DIN.

#### **7.2.4 Evaluación de los tratamientos actuales de la DIN.**

Tras la revisión de la literatura establecemos que actualmente solo disponemos de tratamiento sintomático, enfocado principalmente a las modificaciones dietéticas, la administración de tiazidas y los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Se determina como eje principal de este tratamiento la administración de líquido suficiente para impedir la deshidratación del paciente debido a las pérdidas hídricas por la orina.

En lo que a tratamiento se refiere la DIN congénita es una patología poco estudiada, y actualmente, pese a los diferentes estudios planteados, no se ha conseguido determinar ninguna estrategia curativa para dicha patología.

Se han planteado nuevos enfoques de tratamiento dirigidos sobre todo a aquellos pacientes con DIN que poseen mutaciones o fallos en AQP2, como son el tratamiento con estatinas, sindenafilo o metformina, pero en lo que a las mutaciones del receptor VR2 se refiere, actualmente solamente se plantea la



posibilidad de intentar eludir la señalización de la vasopresina a este receptor (únicamente de forma experimental, sin haberse realizado ensayos clínicos ni estudios hasta la fecha).

## 8. DISCUSIÓN

DIN neonatal es el término que se utiliza para describir una patología hereditaria congénita caracterizada principalmente por la insensibilidad de la nefrona distal a los efectos de la ADH, siendo esto la causa de una deshidratación grave acompañada de desequilibrio electrolítico (principalmente hipernatremia) (1,2).

Como se ha ido viendo, la variante hereditaria de esta patología depende principalmente de mutaciones en dos genes, AVPR2 y AQP2, de los cuales el primero abarca un 90% (27).

Actualmente se ha descrito un total de 287 mutaciones para el gen AVPR2, fundamentalmente mutaciones sin sentido (7,8).

Nuestro paciente fue diagnosticado mediante un estudio genético de exoma clínico del cambio patogénico c.511del (p.S171Afs\*41), una variante no descrita hasta la fecha en la literatura ni en las bases de datos mutacionales consultadas, pero que debido a su localización se clasificó como patológica.

El interés de nuestro trabajo reside en la descripción de un caso clínico de DIN congénita diagnosticado precozmente a los 11 días de vida, gracias a que nuestro paciente, al ser diagnosticado de un soplo cardiaco a las 24h de vida con diagnóstico de sospecha de estenosis subaórtica severa, fue trasladado a un hospital de referencia, donde al debutar los primeros síntomas de la DIN fue rápidamente estudiado y diagnosticado.

Analizando la literatura, nos encontramos con diferentes edades de presentación para la DIN congénita. En el estudio realizado por Sharma et al. (25) encontramos una muestra de 36 pacientes en los cuales la media de edad de diagnóstico fueron 7 meses. En el estudio de Leonard et al. (28), encontramos un varón



prematureo que es diagnosticado a las 6 semanas de vida. Hyun Ho Ryu et al. (29) describen un paciente diagnosticado de DIN a los 6 años, Takashi Lijima et al. (30) describen a un varón diagnosticado a los 2 meses de vida, y por último, Fa-Tao Lin et al. (31) describen un paciente diagnosticado a los 17 días de vida.

Como puede observarse, pese a ser una enfermedad congénita que afecta a la nefrona distal de forma irreversible, la edad de presentación de los síntomas es variable, y no sucede de forma inmediata al nacimiento.

En el caso de nuestro paciente, como ya hemos descrito, se diagnosticó muy precozmente, lo que favoreció el manejo rápido y correcto de este.

Así mismo, realizando la revisión bibliográfica se ha podido observar que en la DIN congénita, el debut de la enfermedad con la aparición de síntomas principales (como son la poliuria y la polidipsia) es poco común, siendo lo más característico la presentación con síntomas atípicos.

Así, en el estudio descrito por Sharma et al. podemos observar como de los 36 pacientes recogidos en este estudio, el 28% debutó con retraso en el crecimiento, el 18% de los sujetos lo hizo con vómitos, el 12% fueron diagnosticados a partir de antecedentes familiares, un 18% lo hizo con enfermedad febril e hipernatremia, y por último, frente a este 76% de presentaciones con síntomas atípicos, solo el 24% se manifestó con poliuria y polidipsia aisladas (25).

En lo que a nuestro paciente se refiere, la forma de presentación de la DIN congénita concuerda con lo descrito en la literatura, dado que presentó un episodio febril a las 24h de vida y una hipernatremia de 151mEq/L en la primera gasometría realizada al ingreso en cuidados intermedios a los 5 días de vida.

Hablando del diagnóstico, debería tenerse en cuenta el hecho de que las pruebas de detección establecidas para el diagnóstico de DIN, como es la deprivación de agua y el test de desmopresina, no son utilizadas habitualmente cuando se realiza un diagnóstico precoz.

Así lo describen Fa-Tao Lin et al. en su estudio, puesto que dichas pruebas, debido a la edad del paciente, no pueden realizarse con éxito (31).





Por ello, cuando hablamos de un diagnóstico en lactantes, el método más habitual encontrado en la literatura es el diagnóstico mediante estudio genético. Concordando con esto, así fue el caso de nuestro paciente.

Leonard et al. describen el caso de un varón prematuro, en el cual la detección de esta patología fue complicada debido a que las variaciones electrolíticas causantes de la DIN son enmascaradas por la inmadurez de la función renal, que causa por sí misma desajustes iónicos. Este paciente es diagnosticado a partir de una hiperosmolaridad hipernatremica que desarrolla poliuria y polidipsia las primeras semanas de vida (28).

Esto pone de manifiesto la dificultad de diagnóstico en determinadas circunstancias, como puede ser la prematuridad, y el hecho de que la poliuria y polidipsia se manifiestan de forma más tardía que las alteraciones hidroelectrolíticas.

Por su parte, Fa-Tao Lin et al. describen un paciente de 17 días de vida cuyo síntoma de presentación fue pirexia, junto a un episodio febril de 38.5. Tras la hospitalización, se le administraron tratamientos de apoyo sintomático, incluido meropenem para una posible infección, enfriamiento físico y solución hipotónica para tratar la alteración electrolítica. El control de la temperatura corporal fue insatisfactorio, con la recurrencia de la pirexia persistente y la hipernatremia/hipercloremia fueron difíciles de corregir (31).

Cabe destacar que, independientemente de la edad o los síntomas de presentación, al tratarse de una patología rara y poco estudiada, se evidencia el poco conocimiento de los profesionales sanitarios al respecto de esta enfermedad, lo que induce a diagnósticos tardíos o erróneos.

Esto provoca un retraso en el inicio del tratamiento adecuado, que puede suponer un empeoramiento de los síntomas o el desarrollo de complicaciones.



Las complicaciones a largo plazo incluyen hidronefrosis no obstructiva, megacistis, vejiga trabeculada e hidrouréter secundarias a una ingesta excesiva prolongada de líquidos, así como a la poliuria (28,32).

Como ejemplo de esto tenemos el caso de Takashi Lijima et al. en el que se describe a un varón de 17 años diagnosticado a los 2 meses de edad de DIN por manifestaciones clínicas atípicas (fiebre, vómitos, dificultad para alimentarse y alteración de la ganancia de peso), que tras ser tratado durante dos años con corticoides es dado de alta. Así, pese a la instauración de tratamiento adecuado (triclormetiazida 4mg, indometacina 175mg y desmopresina 20mg) en la edad adulta, el paciente desarrolló un trastorno obsesivo compulsivo fundamentado en la ingesta progresiva de agua, y terminó desarrollando a los 34 años de edad una enfermedad renal terminal tratada con hemodiálisis (30).

En este caso puede observarse como, pese a que la enfermedad crónica renal rara vez se desarrolla en un paciente con DIN congénita, la falta de tratamiento precoz condiciona el comportamiento compensador del propio organismo, que desarrolla polidipsia para evitar la deshidratación, con lo que pueden desarrollarse comportamientos obsesivos por la ingesta de agua, dando lugar a un empeoramiento clínico con hiponatremia e hipertensión, que acaba provocando ERCT.

Por otro lado, Hyun Ho Ryu et al. describen en su estudio a una paciente de 26 años con DIN diagnosticada a los 6 años, cuyas pruebas de imagen revelaron riñones atrofiados bilaterales y pelvis y cálices marcadamente dilatados, con una megavejiga extendida prácticamente hasta el nivel del ombligo.

En este caso, la paciente recibió un tratamiento incompleto de forma intermitente con tiazidas, que finalizó a los 19 años cuando fue dada de alta sin ningún tratamiento de mantenimiento, debido a lo cual la paciente desarrolló enfermedad renal terminal y terminó necesitando sesiones de hemodiálisis 3 veces por semana (29).

De este modo, puede establecerse que la eliminación del tratamiento sintomático, al tratarse de una patología sin cura, exacerba la poliuria y polidipsia deteriorando



el estado clínico del paciente hasta el punto de desarrollar insuficiencia renal terminal.

En lo que a nuestro paciente se refiere no podemos aportar datos acerca de las complicaciones a largo plazo puesto que se trata de un paciente menor de un año, que en principio ha sido tratado de forma correcta, por lo que asumimos que, si continua con el tratamiento de forma adecuada y es educado en cuanto a la ingesta de líquidos, no debería presentar complicaciones más allá de alguna descompensación puntual.

La DIN congénita es difícil de tratar. El objetivo de tratamiento es aportar nutrición y un aporte calórico que aseguren un crecimiento óptimo. Debe evitarse, por tanto, la deshidratación y la hipervolemia, así como reducir las complicaciones renales al mínimo posible.

El crecimiento mejora, mientras que la producción de orina disminuye cuando se adopta una dieta con aumento de la relación entre calorías y osmolaridad asociada con una disminución de la ingesta de Na ( $<1\text{mEq/kg/24h}$ ) (21).

Los tratamientos clásicos de la DIN congénita se han centrado principalmente en el control de síntomas, dado que actualmente seguimos sin tener un tratamiento curativo para esta enfermedad.

Los tres pilares principales del tratamiento incluyen modificaciones dietéticas, diuréticos tiazídicos e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como la indometacina.

En algunos casos estaría justificado añadir amilorida para mantener el adecuado control del potasio sérico si fuese necesario (28).

En el caso de Sharma et al. el 34% de los sujetos necesitó de un aporte nutricional con sonda, debido al retraso de crecimiento persistente sin recuperación ponderal, que fue intervenido a una edad media de 2 años una vez detenido el retraso de crecimiento (25).



En el caso de Fa-Tao Lin et al. el paciente, al tratarse de un neonato, fue alimentado a demanda y se le suministró agua entre tomas de leche (30-50ml) (31).

En el caso de nuestro paciente, la alimentación consistió en lactancia materna a demanda, siendo necesario completarla con leche materna extraída en 8 tomas (70cc aproximadamente), así como la administración de agua entre tomas (mínimo 40cc a repartir, pudiendo aumentarse si pico febril o irritabilidad) y en gastroclisis nocturna a 10cc/h, que fue retirada a los 6 meses de vida. En comparación con lo descrito en la literatura nuestro paciente necesitó un aporte hídrico superior a lo habitual, dado que se puso como aporte “extra” la gastroclisis.

En lo referente al tratamiento médico, lo habitual en la literatura es la administración de diuréticos tiazídicos de entrada, reforzados con inhibidores de la prostaglandina si fuese necesario, así como con amiloride en caso de un mal control del potasio sérico (25,28,29,30,31).

En el caso de nuestro paciente, no fue necesaria la administración complementaria de inhibidores de las prostaglandinas ni de amilorida, puesto que con el tratamiento de base de hidroclorotiazida 3.5 mg cada 12h, que se fue ajustando en función de la diuresis del paciente, parecía estar correctamente controlado.

No obstante, al ser un paciente menor de un año es muy probable que a lo largo de su vida sufra descompensaciones de la diuresis, por lo que podría necesitar la administración de alguno de estos fármacos como complemento a su tratamiento base con tiazidas.

D'Alessandri-Silva et al. proponen en su estudio que la terapia inicial con tiazidas en combinación con amilorida debería implementarse y estudiarse sistemáticamente, dado que los datos sugieren que esta combinación produce la reducción mas eficaz del volumen de orina y la conservación del potasio sérico con efectos secundarios mínimos (32).

Tal y como describe Fa-Tao et al. en su estudio, en la actualidad la investigación sobre el tratamiento etiológico de la DIN congénita se centra principalmente en tres aspectos (31):

- ❖ La reparación de proteínas mal plegadas para restaurar las estructuras proteicas normales, que facilita la liberación de proteínas atrapadas en el retículo endoplasmático y la correcta localización de proteínas en las superficies de la membrana celular.
- ❖ El tratamiento directo de las proteínas receptoras mal plegadas atrapadas en el retículo endoplasmático.
- ❖ La activación directa de AQP2 sin mediación por AVPR2.

Sin embargo, la seguridad y eficacia de estos métodos para la aplicación clínica requieren una evaluación adicional, así como la realización de más estudios al respecto.

En cuanto al crecimiento, estudios previos en pacientes con DIN revelaron baja estatura en el momento del diagnóstico, y el crecimiento de recuperación se produjo en la edad escolar, tras un periodo de tiempo cumpliendo el tratamiento adecuado.

Existe información limitada sobre el pronóstico o la evidencia que oriente el manejo de estos pacientes, tanto en el periodo de alto riesgo posterior al diagnóstico como a largo plazo (32).

## 9. CONCLUSIONES

- ❖ La DIN congénita es una patología poco frecuente que afecta aproximadamente a 1/300.000 personas, siendo la forma más prevalente la mutación del gen AVPR2.
- ❖ Las principales manifestaciones clínicas descritas no suelen coincidir con los síntomas de presentación inicial en neonatos.
- ❖ La sospecha clínica precoz en la DIN es determinante para el pronóstico de la enfermedad, puesto que condiciona el adecuado tratamiento de la deshidratación extrema y por tanto la supervivencia de los pacientes.
- ❖ Los métodos diagnósticos clásicos de la DIN no son utilizados habitualmente en el diagnóstico neonatal precoz.
- ❖ El tratamiento sintomático, así como la adecuada educación sobre la ingesta hídrica son imprescindibles para reducir el riesgo de desarrollar complicaciones graves a largo plazo.
- ❖ Dada la incapacidad de evitar ciertas complicaciones en determinadas circunstancias pese al empleo adecuado de las medidas disponibles, sería conveniente la realización de ensayos clínicos en busca de un tratamiento definitivo.
- ❖ La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha van encaminados a estudiar la fisiopatología de la enfermedad, pero todavía no hay estudios concluyentes que proporcionen tratamiento curativo para esta.



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(12): 1951-1958.
2. Knoers N, Lemmink H, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE et al. Hereditary Nephrogenic Diabetes Insipidus. *GeneReviews®*[Internet]. 2000 [Consultado 27 En 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1177/>
3. Moeller HB, Rittig S, Fenton RA. Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. *Endocr Rev.* 2013; 34(2): 278-301.
4. Wesche D, Deen PM, Knoers NV. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(12): 2183-2204.
5. Valenti G, Tamma G. History of Diabetes Insipidus. *G Ital Nefrol.* 2016; 33.
6. Kim JB. Channelopathies. *Korean J Pediatr.* 2014; 57(1): 1-18.
7. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77(2): 69-84.
8. Gao C, Higgins PJ, Zhang W. AQP2: Mutations Associated with Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus and Regulation by Post-Translational Modifications and Protein-Protein Interactions. *Cells.* 2020; 9(10): 2172.
9. Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(10): 2836-2846.



10. 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(2): 257-270.
11. Mouillac B, Mendre C. Vasopressin receptors and pharmacological chaperones: from functional rescue to promising therapeutic strategies. *Pharmacol Res.* 2014; 83: 74-78.
12. Ando F, Uchida S. Activation of AQP2 water channels without vasopressin: therapeutic strategies for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22(3): 501-507.
13. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Diabetes insípida nefrogénica. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [Internet]. 2014 [Consultado 18 Feb 2021]; 71(6): 332-338. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462014000600002&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462014000600002&lng=es).
14. Christ-Crain M. EJE AWARD 2019: New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181(1): R11-R21.
15. García García E. Diabetes insípida. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019; 1: 49-62.
16. Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis. *Neuroendocrinology.* 2020; 110(9-10): 859-867.
17. Hui C, Radbel JM. Diabetes Insipidus. *StatPearls* [Internet]. 2021 [Consultado 16 feb 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470458/>
18. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effects of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *JASN.* 2004; 15(11): 2948–2950.





19. Bichet DG. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY Pathophysiology, diagnosis and treatment of familial nephrogenic diabetes insipidus. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183(2): R29-R40.
20. Cheetham T, Baylis PH. Diabetes insipidus in children: pathophysiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs.* 2002; 4(12): 785-796.
21. Sands JM, Klein JD. Physiological insights into novel therapies for nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311(6): F1149-F1152.
22. Assadi F, Sharbaf FG. Sildenafil for the Treatment of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Am J Nephrol.* 2015; 42(1): 65-9.
23. Bockenhauer D, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29(2): 199-205.
24. Balla A, Hunyady L. Nephrogenic Diabetes Insipidus. En: Igaz P, Patócs A. *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes.* 111. Budapest: Springer; 2019. 317-340.
25. Sharma S, Ashton E, Iancu D, Arthus MF, Hayes W, Van't Hoff W. et al. Long-term outcome in inherited nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Kidney J.* 2018; 12(2): 180-187.
26. Oxford Center of Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence [Internet]. Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford: 2009 [Consultado 13 En 2020]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resouces/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>



27. Loureiro C, Martínez A, Fernández R, Lizama M, Cattani A, García H. Diabetes Insípida en Pediatría. Serie Clínica y Revisión de la Literatura. Rev Chil Pediatr. 2009; 80 (3): 245-255.
28. Leonard N, Mohora R, Cretoiu D, Condrat CE, Stoicescu SM. CONGENITAL NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS IN A PRETERM INFANT: CASE PRESENTATION. Acta Endocrinol (Buchar). 2019; 15(3): 384-389.
29. Ryu HH, Chung JH, Shin BC, Kim HL. Congenital nephrogenic diabetes insipidus with end-stage renal disease. Korean J Intern Med. 2015; 30(2): 259-61.
30. Iijima T, Mori T, Sohara E, Suwabe T, Hoshino J, Ubara Y. A patient with congenital nephrogenic diabetes insipidus due to AVPR2 mutation complicated by persisting polydipsia under hemodialysis treatment. CEN Case Rep. 2021; 10(2): 226-229.
31. Lin FT, Li J, Xu BL, Yang XX, Wang F. Congenital nephrogenic diabetes insipidus due to the mutation in AVPR2 (c.541C>T) in a neonate: A case report. World J Clin Cases. 2020; 8(24): 6418-6424.
32. D'Alessandri-Silva C, Carpenter M, Ayoob R, Barcia J, Chishti A, Constantinescu A. et al. Diagnosis, Treatment, and Outcomes in Children With Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus: A Pediatric Nephrology Research Consortium Study. Front Pediatr. 2020; 7: 550.



## 11. ANEXOS

### 11.1. Documento de aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Hospital La Fe de Valencia.



CEIm-F-PE-01-11 v01

#### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

MARÍA TORDERA BAVIERA, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE**,

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 31/03/2021, el Trabajo Fin de Grado:

**Título:** "DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA CONGÉNITA NEONATAL, APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO."

**Nº de registro:** 2021-138-1

Documento	Versión - Fecha
Protocolo	15 de febrero de 2020

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Trabajo Fin de Grado que será realizado en el HOSPITAL LA FE DE VALENCIA, siendo el Director del trabajo el/la Dr. / Dra. CARVAJAL ROCA, EVA, el Tutor del Hospital el/la Dr./ Dra. SÁENZ GONZÁLEZ, PILAR del servicio/unidad/grupo de investigación de NEONATOLOGÍA, y el INVESTIGADOR D./ Dña. GALIANA ROYO, PATRICIA.

Que el CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 31 de marzo de 2021

Firmat per Maria Tordera Baviera el  
15/04/2021 13:23:22



Fdo.: MARÍA TORDERA BAVIERA  
Secretario/a Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos



CEIm-F-PE-01-11 v01

## ANEXO I COMPOSICIÓN CEIm

### **Presidente:**

ADELA CAÑETE NIETO - Facultativo Especialista en Pediatría. Jefe Sección de Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica

### **Vicepresidente:**

SALVADOR F ALIÑO PELLICER - Catedrático de Farmacología. Facultativo Especialista en Farmacología Clínica

### **Secretario:**

MARÍA TORDERA BAVIERA - Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica adjunta del Servicio de Farmacia

### **Vocales:**

MARÍA VICTORIA PARICIO GÓMEZ - Diplomada Enfermería. Supervisora del Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores Hemáticos

JAVIER LLUNA GONZÁLEZ - Facultativo Especialista en Cirugía Pediátrica. Médico adjunto del Servicio de Cirugía Pediátrica

PAULA RAMÍREZ GALLEYMORE - Facultativo Especialista en Medicina Intensiva. Médico adjunto del Servicio de Medicina Intensiva

JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR - Farmacéutico de Atención Primaria del Departamento de Salud Valencia La Fe

SERAFÍN RODRÍGUEZ CAPELLÁN - Licenciado en Derecho. Técnico de Función Administrativa adscrito a la Dirección de Investigación

VICENTE INGLADA ALCAIDE - Miembro Lego, representante de los intereses de los pacientes

MIGUEL ÁNGEL CANO TORRES - Licenciado en Derecho. Técnico de Función Administrativa adscrito a la Dirección de Investigación

LUIS VICENTE MARTÍNEZ DOLZ - Facultativo Especialista en Cardiología. Jefe de Servicio de Cardiología

BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH - Facultativo Especialista en Neurología. Médico adjunto del Servicio de Neurología

SARA BRUGGER FRIGOLS - Facultativo Especialista en Radiodiagnóstico. Médico adjunto del Área de Imagen Médica

M<sup>a</sup> ISABEL IZQUIERDO MACIÁN - Facultativo Especialista en Pediatría (Neonatología). Jefa de Servicio de Neonatología

MATTEO FRASSON - Facultativo Especialista en Cirugía. Médico adjunto del Servicio de Cirugía General y Digestiva

JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS - Facultativo Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Médico del Centro de Salud Trinitat

ANTONIO ORDUÑA GALÁN - Analista programador y de sistemas. Resp. Área de Seguridad y Calidad de los Sistemas de Información

OSCAR DÍAZ CAMBRONERO - Facultativo especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefe Sección Anestesiología y Reanimación

## DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA CONGÉNITA:

Aproximación al diagnóstico y tratamiento



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

Autores:  
Patricia Galiana Royo  
Eva Carvajal Roca

### Introducción

La diabetes insípida nefrogénica congénita es una patología hereditaria poco común en la que, debido a la insensibilidad de la nefrona distal a los efectos de la hormona antidiurética, se produce una deshidratación grave acompañada de desequilibrio electrolítico.

### Material y métodos

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de la DIN congénita a propósito de un caso clínico.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las principales bases de datos, y de esta se obtuvieron 15 artículos para desarrollar el esquema a principal de trabajo, y 32 en total.



Figura 6. Selección de artículos 1ª fase.

### Resultados

Presentamos el caso de un varón portador de una mutación en el gen AVPR2 no descrita anteriormente.

El tratamiento actualmente es sintomático, basado principalmente en la administración de tiazidas e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

El eje principal de tratamiento consiste en la aportación de agua suficiente para compensar las pérdidas hídricas.

En el gráfico 1 se observa la progresiva corrección de la natremia en nuestro sujeto una vez administrado el tratamiento.



Figura 15. Gráfica de progresión de la natremia a lo largo del ingreso del paciente.

### Hipótesis

Dada la baja incidencia de la DIN, su sospecha clínica precoz en los casos de deshidratación hipernatrémica neonatal es fundamental para el adecuado diagnóstico y tratamiento de esta, así como para la prevención de las complicaciones potencialmente graves y el correcto asesoramiento genético familiar.

### Objetivos

1. Describir un caso clínico de DIN congénita en un paciente portador de una mutación hemicigota en el gen AVPR2 no descrita anteriormente.
2. Realizar una revisión bibliográfica de la DIN congénita con el fin de conocer el estado actual de esta enfermedad en cuanto a aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, posibles asociaciones y tratamiento.
3. Realizar un análisis de datos utilizando investigaciones similares publicadas sobre la DIN congénita.

### Conclusiones

La DIN congénita es una **patología poco frecuente** que afecta aproximadamente a 1.300.000 personas, siendo la forma más prevalente la mutación del gen AVPR2.

La **sospecha clínica precoz** en la DIN es determinante para el pronóstico de la enfermedad, puesto que condiciona el adecuado tratamiento de la deshidratación extrema y por tanto la **supervivencia** de los pacientes.

El **tratamiento sintomático**, así como la adecuada educación sobre la ingesta hídrica son imprescindibles para reducir el riesgo de desarrollar **complicaciones graves a largo plazo**.

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha van encaminados a estudiar la fisiopatología de la enfermedad, pero todavía **no hay estudios concluyentes** que proporcionen tratamiento curativo para esta.