

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL EN UN PERRO.

M.B. García, C.C. Pérez, M.A. Ríos,
M.J. Cano, M.I. Diez.

Dpto. Medicina Veterinaria.
Universidad de León.
Facultad de Veterinaria.
Campus de la VegaZana s/n.
24071 León.

RESUMEN.

Se describe un caso de diabetes insípida central [DIC] en un perro. Este caso es particularmente interesante pues se observan modificaciones electrolíticas poco habituales. En la discusión se comenta la posible etiología del proceso, los hallazgos analíticos y el procedimiento de diagnóstico elegido.

Palabras clave: Diabetes insípida; Protocolo diagnóstico; Poliuria/polidipsia.

ABSTRACT.

It is described a case of canine central diabetes insipidus particularly interesting because it is presented with very unusual electrolytic abnormalities. The etiology, the atypical electrolytic levels observed and the diagnostic method used are discussed.

Key words: Diabetes insipidus; Diagnostic plan; Polyuria/polydipsia.

INTRODUCCIÓN.

La diabetes insípida central [DIC] es un trastorno poliúrico originado por una insuficiencia de hormona antidiurética [ADH], que dificulta la concentración urinaria y por tanto la conservación de agua. Esta deficiencia puede ser absoluta o parcial. La deficiencia absoluta causa una severa diuresis e hipostenuria persistente, incluso coexistiendo con una severa deshidratación⁽⁵⁾.

La DIC se produce como resultado de cualquier condición que lesione el sistema neurohipofisario (destrucción de los lugares de secreción de ADH o pérdida de las vías de transporte de la hormona a la neurohipófisis). Las etiologías descritas son: idiopática, traumática, neoplásica, defectos congénitos e inflamación pituitaria^(1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 17). La DIC idiopática, es decir aquella en la que no se puede identificar la causa, es la descrita con

mayor frecuencia, pudiendo presentarse en perros de cualquier edad, sexo y raza.

Entre los procesos patológicos que pueden cursar con un síndrome poliuria/polidipsia [PU/PD], la DIC es uno de los que se presenta con menor frecuencia. Por este motivo, cuando se presenta un caso de PU/PD, antes de plantearnos el diagnóstico de una deficiencia de ADH, debemos evaluar correctamente al animal para tratar de confirmar o excluir las causas más frecuentes. En este sentido, el protocolo diagnóstico propuesto por Feldman y Nelson (1996)⁽⁵⁾ resulta lógico (en cuanto a secuencia de los procedimientos realizados) y efectivo (nos obliga a obtener una serie de datos que facilitarán la identificación del trastorno subyacente), llegando a plantear el diagnóstico diferencial entre DIC, diabetes insípida nefrógena primaria (DINP) o polidipsia primaria (PP) únicamente después de haber excluido otros procesos de más frecuente presen-

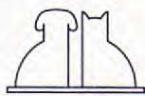


Tabla I. Resultados analítica sanguínea y bioquímica.

RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	7,24
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	5,1
Hb (g/dl)	18
Hto (%)	50
Calcio (mg/dl)	9,6
Urea (mg/dl)	25
ALAT (UI/l)	52,2
ASAT (UI/l)	68,7
Glucosa (mg/dl)	101
Colesterol (mg/dl)	204
Proteínas tot. (g/dl)	7
Albúmina (g/dl)	3,5
Sodio (mEq/l)	136
Potasio (mEq/l)	6

Tabla II. Resultados prueba de estimulación con ACTH.

	pre-ACTH	post-ACTH
Cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	4,6 [0,5 - 6]*	10,1 [6 - 17]*
Aldosterona (pg/ml)	51 [2-96]†	230 [146-519]†

*Valores de referencia (Feldman y Nelson, 1996).

Tabla III. Resultados obtenidos pre y post-tratamiento con desmopresina.

	24/4/98	29/4/98
Na ⁺ [mEq/l]	138	140
K ⁺ [mEq/l]	5,2	4,6
Na ⁺ /K ⁺	26,5	30,4
Ingesta agua [l]	3,5	1
Densidad	1.004	1.024

tación (insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, hiperadrenocorticismo, piómetra, diabetes mellitus, ...).

El principal objetivo del presente trabajo fue poner en conocimiento un caso de DIC en el que se observaron alteraciones electrolíticas que previamente no habían sido relacionadas con la deficiencia de ADH, además de mostrar la utilidad en el diagnóstico de DIC de una prueba relativamente sencilla de realizar, como es la valoración de la respuesta al tratamiento con desmopresina.

CASO CLÍNICO.

Se presenta en la consulta un perro mestizo, macho, de año y medio de edad y 9 Kg de peso; su dueño señala que desde hace aproximadamente un mes el animal orina y bebe mucho (más de dos litros diarios). El estado general del animal era bueno, sin signos de deshidratación y únicamente se observó la pérdida de un ojo como consecuencia de una pelea hacía unos tres meses.

Dado que el examen físico del animal no proporcionó ningún dato relevante procedimos a continuar el protocolo diagnóstico siguiendo el esquema propuesto por Feldman y Nelson (1996) (5).

En este caso, antes de determinar exactamente la ingesta de líquidos, determinamos la densidad urinaria mediante refractometría, obteniendo un valor de 1,003 (orina hipostenúrica que confirmaba la poliuria).

El análisis urinario con tira reactiva no demostró ninguna otra alteración, así como tampoco el estudio del sedimento urinario y el cultivo fue negativo. Los datos obtenidos de la analítica sanguínea (hemograma) y bioquímica (BUN, creatinina, glucosa, ALAT, ASAT, colesterol, proteínas plasmáticas,

sodio y potasio) se muestran en la Tabla I.

Los resultados obtenidos mostraron una tendencia a la hiponatremia e hipercaliemia, con una relación Na/K de 22,6: 1. A la vista de estos datos se solicitó al propietario la medida de la cantidad de agua ingerida por el animal durante dos días, citándolo después para la realización de una prueba de estimulación con ACTH. La ingesta de agua del animal fue de 3,5 litros diarios, lo que representa 388 ml/kg PV/día.

La prueba de estimulación con ACTH se realizó a las 9 de la mañana, tomando una muestra de sangre antes y una hora después de la administración de 0,25 mg de ACTH sintética*, con el fin de determinar los niveles de cortisol y aldosterona.

Puesto que la sospecha principal, en función del valor de sodio y potasio plasmático, era un hiperadrenocorticismo (aunque clínicamente no existía ningún indicio de deficiencia glucocorticoidea pues el estado general del animal había sido perfectamente normal, excepto por el síndrome PU/PD), ese mismo día se inició el tratamiento del animal con fluorcortisona, administrando 0,1 mg/día**.

A pesar de que en los primeros días de tratamiento con fluorcortisona la ingesta de agua disminuyó ligeramente (3 litros/día), posteriormente recuperó los valores iniciales. Durante ese tiempo se recibieron los resultados de la prueba de estimulación, obteniendo valores de cortisol y aldosterona pre y post-estimulación con ACTH completamente normales, lo que permitió excluir la existencia de insuficiencia adrenocortical (Tabla II).

* Nuvacthen depot, Padró, Barcelona

** (Astonin Merck, Merck Farma y Química, Barcelona)

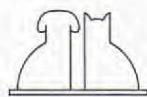


Tabla IV. Procesos patológicos asociados a la presentación de síndrome poliuria/polidipsia.

DI Nefrógena adquirida	DI Nefrógena primaria (congénita)
Piometra	Diabetes insípida central
Hipercalcemia	Diuresis osmótica
Insuficiencia hepática	D. mellitus
Hiperadrenocorticismo	Glucosuria renal primaria
Pielonefritis	Insuficiencia renal crónica
Hipocaliemia	Diuresis postobstructiva
Hipoadrenocorticismo	Polidipsia primaria
Hipertiroidismo	Lavado medular renal
Acromegalía	Yatrogénica

En este punto, y descartadas todas las demás posibles causas de PU/PD, nos planteamos hacer un diagnóstico diferencial entre DIC, diabetes insípida nefrógena [DIN] o polidipsia primaria [PP]. Se procedió al diagnóstico en función de la respuesta del animal al tratamiento con desmopresina (DDAVP) (5, 14). para ello utilizamos minurin intranasal* administrando 1 gota/ 12 horas en la conjuntiva ocular, citando al animal a los 5 días de iniciado el tratamiento para valorar la respuesta al mismo.

Los resultados obtenidos a los cinco días de tratamiento se muestran en la Tabla III. El propietario confirmó una marcada reducción de la ingesta de líquidos con desaparición, según su apreciación, de la ansiedad que presentaba el animal por el agua. Estos datos, unidos al incremento observado de la densidad urinaria (>50%), alcanzando valores normales, nos permitieron concluir que se trataba de una DIC.

Dado que la poliuria presentada por el animal suponía un problema para sus propietarios se continuó con la administración de desmopresina, realizando una revisión a los tres meses en la que pudimos apreciar total normalidad tanto en el estado clínico del animal como a nivel del metabolismo hidrosalino.

Actualmente, un año después del diagnóstico, el animal continúa recibiendo el tratamiento con normalidad y manteniendo una excelente calidad de vida.

DISCUSIÓN.

La primera consideración ante un animal sospechoso de padecer un síndrome PU/PD es confirmar que realmente existe. Para ello podemos basar-

nos en los datos obtenidos de la historia clínica, determinación de la densidad urinaria (orina hipo/isostenúrica) y, si es necesario, solicitar del propietario la cantidad de agua ingerida a lo largo de varios días en su ambiente habitual (5). Consideramos polidipsia una ingesta de agua superior a 100 ml/kg PV/día, y poliuria una producción de orina superior a 50 ml/kg PV/día (10).

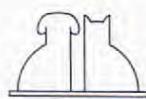
En el presente caso la obtención de una orina hipostenúrica (densidad 1.003) confirma la existencia de poliuria; aún así se solicitó del propietario la cuantificación de la ingesta de líquidos, fundamentalmente para poder valorar más tarde la respuesta al tratamiento.

Una vez confirmada la existencia del síndrome PU/PD se decidió seguir el protocolo diagnóstico propuesto por Feldman y Nelson (1996) (5), sin excluir en principio ninguno de los procesos patológicos que pueden estar implicados en la aparición de este síndrome, a pesar de que, teniendo en cuenta la densidad urinaria (<1,005), era un firme candidato a padecer DI, PP o hiperadrenocorticismo (5).

Son muchas las causas potenciales de PU/PD en el perro (Tabla IV) y una de las menos frecuentes es la DIC, por tanto la aproximación al diagnóstico debe iniciarse tratando de confirmar o excluir las causas más frecuentes. Para ello es necesario un examen físico exhaustivo, uranálisis completo (diabetes mellitus, glucosuria renal, pielonefritis), hematología (pielonefritis, piometra), bioquímica (diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia hepática e hipercalcemia), electrólitos séricos (hipocaliemia, insuficiencia adrenocortical) y, en el caso de que alguno de los resultados lo sugiera, radiografía y/o ecografía abdominal para tratar de identificar piometra, hiperadrenocorticismo, insuficiencia hepática y fallo renal crónico (5).

En este caso, el examen físico y las analíticas sanguínea y urinaria no consiguieron evidenciar ninguna alteración, a excepción de los electrólitos séri-

* (Ferring, Madrid)



cos. La detección de hiponatremia e hipercaliemia con una relación Na:K de 22,6:1, valor sustancialmente inferior al límite propuesto por Feldman y Nelson (1996) de 27:1⁽⁴⁾ y muy similar a los valores frecuentemente descritos en el hipoadrenocorticismo, nos llevó a considerar necesaria la realización de una prueba de estimulación con ACTH, aun cuando el animal no presentaba otros signos clínicos asociados al hipoadrenocorticismo (vómitos, diarrea, anorexia, debilidad).

La inclusión de la determinación de aldosterona en la prueba de estimulación por ACTH se debió a que, aunque lo normal es que se use únicamente el valor de cortisol pre y post-estimulación para valorar la función de toda la corteza adrenal, el nivel de cortisol plasmático no tiene por qué reflejar los niveles circulantes de aldosterona y, al menos teóricamente, la determinación de aldosterona tras la administración de ACTH podría proporcionar información que contribuyera a diferenciar el hipoadrenocorticismo primario (aldosterona y cortisol reducidos) del secundario, debido a deficiencia de ACTH (aldosterona normal, cortisol reducido)⁽⁶⁾. Hay que tener en cuenta que los niveles de aldosterona circulante en el hombre se ven afectados por la posición del individuo y por la ingesta reciente de sodio, factores que son difíciles de controlar en medicina veterinaria y que reducen la fiabilidad de su determinación.

Los estudios realizados por Feldman y Nelson (1996)⁽⁴⁾ (prueba de estimulación con ACTH, con determinación también de aldosterona plasmática) en 32 perros sanos, 15 con hipoadrenocorticismo primario y alteraciones electrolíticas (hipercaliemia e hiponatremia), 2 con hipoadrenocorticismo primario sin alteraciones electrolíticas y 2 con hipoadrenocorticismo secundario, no consiguieron demostrar la capacidad discriminatoria esperada, hecho que, a su modo de ver, podría tener relación con el escaso número de casos estudiados⁽⁴⁾, lo que justificaría la inclusión de la aldosterona en la prueba de estimulación con ACTH en los casos en que se sospeche deficiencia adrenocortical.

En este caso los resultados de la prueba de estimulación con ACTH permiten excluir definitivamente la deficiencia adrenocortical, por lo que el siguiente paso es el diagnóstico diferencial entre DIC, DIN primaria (pues las causas posibles de DIN secundaria ya han sido descartadas) o PP.

El método ideal para hacer el diagnóstico diferencial entre estos tres procesos es la prueba de restricción de agua modificada; sin embargo, es un método que requiere una monitorización

estrecha del animal y es costoso, especialmente si determinamos la osmolaridad plasmática y urinaria y valoramos ADH, y que necesita hospitalización del animal, pues puede prolongarse más de 24 horas^(5, 14). Otro procedimiento diagnóstico disponible es valorar la respuesta a la administración de desmopresina^(5, 16); se trata de un método menos sofisticado y sensible, pero puede mostrarse útil en aquellos casos en los que la hospitalización, necesaria en la prueba de privación de agua modificada, no sea factible y contemos con la colaboración del propietario.

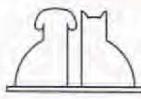
La utilización de desmopresina en el tratamiento se debe a que se trata de un análogo sintético de la vasopresina que posee un potente efecto antidiurético pero un mínimo efecto vasopresor, y que además se muestra más resistente a la degradación que la hormona natural, siendo por tanto su efecto más prolongado (entre 8 y 24 horas en función del individuo)^(8, 11).

Siempre que intentemos el diagnóstico basándonos en la respuesta al tratamiento con desmopresina, hemos de tener en cuenta que debemos prevenir al dueño para que vigile atentamente durante esos días el comportamiento de su mascota, prestando especial atención a una disminución de la producción de orina con mantenimiento de la ingesta de líquidos (en caso de PP), puesto que puede llevar a una intoxicación por agua.

El hecho de tratar al animal durante 5 días antes de valorar la respuesta al tratamiento se debe a que el lavado medular, tras un periodo de PU/PD, impide que un animal con DIC total o parcial produzca una orina concentrada después de solamente 1 ó 2 administraciones de desmopresina.

La observación en ese momento de una marcada reducción de la ingesta de líquidos, unida a un incremento superior a un 50% de la densidad urinaria, permiten concluir con firmeza que se trata de DIC^(2, 5, 16), tal y como ocurre en este caso. La obtención de una respuesta moderada excluye una DIC total y el diagnóstico sería compatible con DIC parcial o hiperadrenocorticismo⁽⁵⁾. En el caso de una DIN no se observa respuesta a la administración de ADH, si bien una ligera respuesta se puede producir usando dosis muy altas⁽¹³⁾. En cuanto a los animales afectados de PP, se puede apreciar una ligera reducción de la ingesta de agua y de la producción de orina, puesto que la hipoosmolalidad plasmática crónica, secundaria a la elevada ingestión de líquido, tiende a inhibir la producción de ADH⁽⁵⁾.

En función de los resultados obtenidos podemos concluir que la valoración de la respuesta del ani-



mal al tratamiento con desmopresina puede resultar muy útil para confirmar o descartar la existencia de DIC, siempre que se haya realizado previamente el estudio que permita excluir las causas de PU/PD no relacionadas con la ADH, y sólo en el caso de que los resultados del tratamiento no pudieran confirmar el diagnóstico de DIC, consideraríamos la realización de la prueba de privación de agua modificada para tratar de identificar deficiencias parciales, DIN o PP. En todo caso, es importante tener en cuenta que para someter al animal al tratamiento con desmopresina como método diagnóstico, debemos contar con la colaboración absoluta del propietario y con la posibilidad de que el dueño controle estrechamente a su mascota durante esos días, pues de otro modo la interpretación de los resultados puede resultar complicada.

En cuanto a las modificaciones electrolíticas observadas en estos animales, hemos de resaltar que no son frecuentes. Los valores de natremia y caliemia en los animales afectados de DIC, DIN y PP suelen ser normales, puesto que el eje renina-angiotensina-aldosterona consigue mantener la homeostasis electrolítica. Las modificaciones descritas en la literatura son moderada hiponatremia (140-144 mEq/l) e hipocaliemia (3,8-4 mEq/l) o hipernatremia (159-165 mEq/l) e hipercaliemia (5,4-5,9 mEq/l)⁽⁵⁾ como consecuencia de deshidratación en los animales que sufren una restricción en el acceso al agua. De hecho, un animal afectado de DI que sea incapaz de beber puede sufrir deshidratación hipertónica con hipernatremia severa y aparición de signos neurológicos; éste es uno de los motivos por los que la prueba de privación de agua como procedimiento diagnóstico no esté exenta de complicaciones y deba ser realizada bajo una estrecha monitorización.

A pesar de que estas modificaciones electrolíticas (hiponatremia e hipercaliemia) no hayan sido previamente descritas en los casos de DIC, parece obvio que esta alteración debe tener relación con la deficiencia de ADH, pues se pudo comprobar su normalización tras el tratamiento con desmopresina, más aún si tenemos en cuenta que

el tratamiento con mineralocorticoides no consiguió normalizar estos valores.

En cuanto al pronóstico, los estudios realizados a largo plazo en animales afectados de DIC demuestran que el pronóstico es variable dependiendo de la etiología del proceso. Cuando la DIC tiene origen idiopático o congénito la expectativa de vida del animal es buena, tanto con tratamiento como en ausencia del mismo y hay que tener en cuenta que el tratamiento con desmopresina presenta la desventaja de ser caro. Sin tratamiento, estos animales pueden tener una buena calidad de vida siempre que dispongan de agua *ad libitum*, con el condicionante de que pueden sufrir una grave deshidratación si les falta agua durante pocas horas, o bien si se ven afectados por cualquier proceso que curse con vómito o diarrea.

Cuando la etiología del proceso es tumoral, el pronóstico es desfavorable y en estos casos, aunque el animal no presente signos neurológicos (ataxia, ataques, cambios en el comportamiento) en el momento del diagnóstico, suele desarrollarlos meses después, siendo éste un signo de mal pronóstico.

En el presente caso, tras un año de tratamiento, no se ha observado ningún signo neurológico, lo que unido a la edad del animal en el momento del diagnóstico (1,5 años) le hace candidato a una DIC idiopática o congénita. Según señala la literatura, el único dato capaz de predecir la presentación o no de signos neurológicos asociados a un proceso tumoral es la edad del animal en el momento del diagnóstico, de modo que el pronóstico es mucho más favorable en animales jóvenes que en animales viejos (seguramente asociado a diferencias en la etiología)⁽⁹⁾. En estos últimos estaría recomendada la realización de resonancia magnética o tomografía axial computadorizada para tratar de identificar alguna masa en la región pituitaria, al menos si existe la posibilidad de someter al animal a tratamiento (radioterapia)⁽¹⁶⁾, pues cuanto menor sea el tamaño de la masa, es decir, cuanto antes la identifiquemos, mayores son las posibilidades de éxito del mismo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Authement JM, Boudrieau RJ, Kaplan PM. Transient, traumatically induced, central diabetes insipidus in a dog. *JAVMA* 1989; 194 (5): 683-685.
2. Davenport DJ, Chew DJ, Johnson GC. Diabetes insipidus associated with metastatic pancreatic carcinoma in a dog. *JAVMA* 1986; 189 (2): 204-205.
3. Eigenmann JE. Pituitary-hypothalamic Diseases. En: Ettinger SJ (Ed): Textbook of veterinary internal medicine, 3rd ed. WB Saunders. Philadelphia, 1989: 1579-1609.
4. Feldman EC, Nelson RW. Hypoadrenocorticism (Addison's Disease). En: Feldman EC, Nelson RW (Ed): Canine and feline endocrinology and reproduction. 2nd ed. Saunders. Philadelphia, 1996: 266-305.
5. Feldman EC, Nelson RW. Water Metabolism and Diabetes Insipidus. En: Feldman EC, Nelson RW (Ed): Canine and feline endocrinology and reproduction. 2nd ed. Saunders. Philadelphia, 1996: 2-37.
6. Golden DL, Lothrop CD. A retrospective study of aldosterone secretion in normal and adrenopathic dogs. *J Vet Int Med* 1988; 2 (3): 121-125.
7. Goossens MMC, Rijnberk A, Mol JA, Wolfswinkel J, Voorhout G. Central Diabetes Insipidus in a dog with a pro-Opiomelanocortin-producing pituitary tumor not causing hyperadrenocorticism. *J Vet Int Med* 1995; 9(5): 361-365.
8. Greene CE, Wong PL, Finco DR. Diagnosis and treatment of diabetes insipidus in two dogs using two synthetic analogs of antidiuretic hormone. *JAAHA* 1979; 15: 371-377.
9. Harb MF, Nelson R, Feldman EC, Scott-Moncrieff JC, Griffey SM. Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995). *JAVMA* 1996; 11(1): 1884-1888.
10. Hardy RM. Disorders of water metabolism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1982; 12 (3): 353-373.
11. Krause KH. The use of desmopressin in diagnosis and treatment of diabetes insipidus in cat. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1986; 9: 752-758.
12. Lantz GC, Ihle SL, Nelson RW, Carlton WW, Feldman EC, Lothrop CD, Bottoms GD. Transphenoidal hypophysectomy in the clinically normal dog. *Am J Vet Res* 1988; 49 (7): 1134-1142.
13. Luzius H, Jans DA, Grünbaum EG, Moritz A, Rascher W, Fahrenholz F. A low affinity vasopressin V2-receptor in inherited nephrogenic diabetes insipidus. *J Receptor Res* 1992; 12 (3): 351-368.
14. Mulnix JA, Rijnberk A, Hendriks HJ. Evaluation of a modified water deprivation test for diagnosis of polyuric disorders in dogs. *JAVMA* 1976; 169 (12): 1327-1330.
15. Neer TM, Reavis DU. Craniopharyngioma and associated central diabetes insipidus and hypothyroidism in a dog. *JAVMA* 1983; 182: 519.
16. Nichols R. Diabetes insipidus. En: Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy X. WB Saunders. Philadelphia, 1989: 973-978.
17. Post K, McNeill JRJ, Clark EG, Dignan MA, Olynuk GP. Congenital central diabetes insipidus in two sibling Afghan Hound pups. *JAVMA* 1989; 194 (8): 1086-1088.
18. Turrell JM, Fike JR, LeCouteur RA, Pflugfelder CM, Borcich JK. Radiotherapy of brain tumours in dogs. *JAVMA* 1984; 184 (1): 82-86.

