

**International Journal of
Clinical and Health
Psychology**

International Journal of Clinical and Health
Psychology

ISSN: 1697-2600

jcsierra@ugr.es

Asociación Española de Psicología

Conductual

España

Mahía, Javier; Bernal, Antonio; Puerto, Amadeo
Trastornos del comportamiento regulatorio: polidipsia primaria, polidipsia secundaria y su tratamiento
International Journal of Clinical and Health Psychology, vol. 7, núm. 2, 2007, pp. 509-525
Asociación Española de Psicología Conductual
Granada, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33717060016>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Trastornos del comportamiento regulatorio: polidipsia primaria, polidipsia secundaria y su tratamiento¹

Javier Mahía² (*Universidad de Jaén, España*), Antonio Bernal (*Universidad de Jaén, España*) y Amadeo Puerto (*Universidad de Granada, España*)

(Recibido 3 de enero 2006 / Received January 3, 2006)

(Aceptado 6 de mayo 2006 / Accepted May 6, 2006)

RESUMEN. Es propósito de este estudio teórico examinar algunos trastornos en la ingesta de líquidos tanto primarios como secundarios que afectan al equilibrio hidromineral, y que se analizan a través de diversos estudios experimentales y de la descripción clínica de personas que consumen cantidades desproporcionadas de agua. En muchos de estos pacientes, la polidipsia observada es secundaria a una alteración en los mecanismos de conservación de fluidos. Es el caso de la diabetes insípida, en la cual las elevadas pérdidas de líquido son causadas por una insuficiente liberación de vasopresina (diabetes insípida neurogénica) o por una incapacidad renal para actuar en respuesta a la hormona antidiurética disponible (diabetes insípida nefrogénica). Pero también existen otros casos clínicamente relevantes en los que la activación inapropiada de los mecanismos de la sed se produce en ausencia de pérdidas anormales de líquido. Son los llamados trastornos polidípsicos primarios, que suelen subdividirse en varias categorías: polidipsia dipsogénica, polidipsia psicogénica y polidipsia gestacional. A partir de estos estudios experimentales y de los casos clínicos revisados, en este artículo se describen algunos de los sistemas neurobiológicos implicados en el control del equilibrio hidromineral y en la regulación de la ingesta de agua y en su tratamiento.

PALABRAS CLAVE. Diabetes insípida. Polidipsia dipsogénica. Polidipsia gestacional. Polidipsia psicogénica. Estudio teórico.

¹ Este trabajo ha sido financiado en parte por la Universidad de Granada, Junta de Andalucía (CTS 430), y Ministerio de Ciencia y Tecnología (Plan Nacional I+D+I: BSO2002-03332 y BSO2003-06627).

² Correspondencia: Psicobiología. Universidad de Jaén. Paraje Las Lagunillas, s/n. 23071 Jaén (España). E-mail: jmahia@ujaen.es

ABSTRACT. The aim of this review was to examine some primary and secondary liquid intake disorders that affect the hydromineral balance and have been experimentally analyzed or clinically reported in individuals who consume excessive daily amounts of water. Polydipsia is secondary in many of these patients, i.e., results from a disorder of fluid preservation mechanisms. Thus, elevated liquid losses in patients with diabetes insipidus are caused by inadequate release of vasopressin (neurogenic diabetes insipidus) or renal incapacity to respond to available antidiuretic hormone (nephrogenic diabetes insipidus). There are other clinically relevant cases with the common characteristic of an inappropriate activation of thirst mechanisms but without abnormal liquid losses, i.e., the so-called primary polydipsic disorders, usually categorised as dipsogenic polydipsia, psychogenic polydipsia and gestational polydipsia. The experimental studies and case reports reviewed in this article describe some of the neurobiological systems involved in hydromineral balance and water intake regulation and their treatment.

KEYWORDS. Diabetes insipidus. Dipsogenic polydipsia. Psychogenic polydipsia. Gestational polydipsia. Theoretical study.

RESUMO. O objectivo deste estudo teórico é analisar algumas perturbações na ingestão de líquidos tanto primárias como secundárias que afectam o equilíbrio hidromineral, e que se analisam através de diversos estudos experimentais e de descrição clínica de pessoas que consomem quantidades desproporcionadas de água. Em muitos destes pacientes, a polidipsia observada é secundária a uma alteração nos mecanismos de conservação de líquidos. É o caso da diabetes insípida, na qual as elevadas perdas de líquido são causadas por uma insuficiente libertação de vasopresina (diabetes insípida neurogénica) ou por uma incapacidade renal para actuar em resposta à hormona antidiurética disponível (diabetes insípida nefrogénica). Também existem outros casos clinicamente relevantes e nos quais a activação inapropriada dos mecanismos da sede se produzem na ausência de perdas anormais de líquido. São os chamados polidípsicos primários, que podem dividir-se em várias categorias: polidipsia dipsogénica, polidipsia psicogénica e polidipsia gestacional. A partir destes estudos experimentais e dos casos clínicos revistos, neste artigo descrevem-se alguns dos sistemas neurobiológicos implicados no controlo do equilíbrio hidromineral e na regulação da ingestão de água e no seu tratamento.

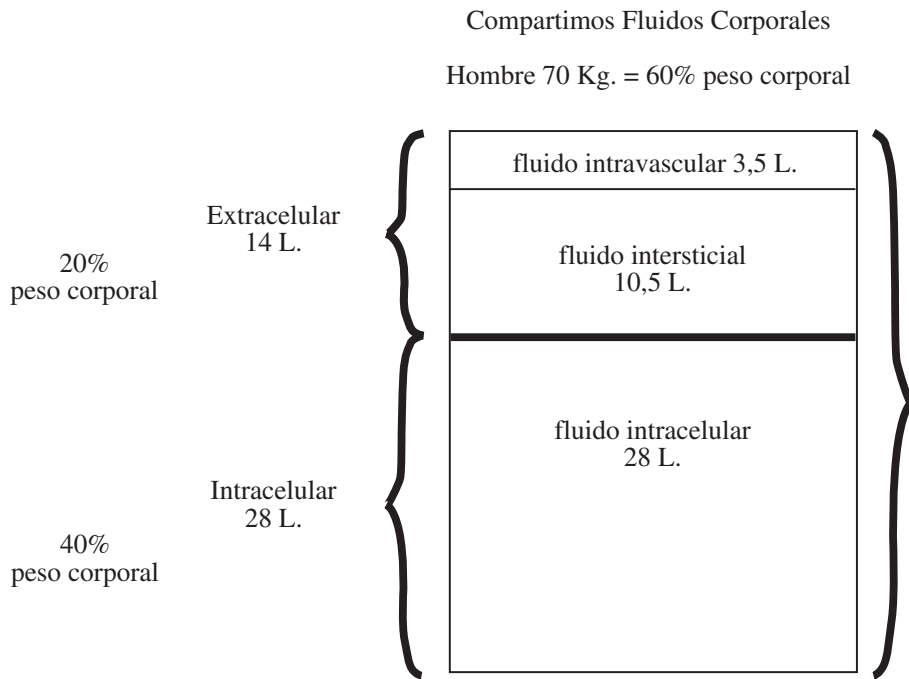
PALAVRAS CHAVE. Diabetes insípida. Polidipsia dipsogénica. Polidipsia gestacional. Polidipsia psicogénica. Estudo teórico.

Introducción

En la vida diaria, los seres humanos y el resto de los mamíferos pierden una gran cantidad de líquido a través de la piel, los pulmones y el riñón (Johnson y Thunhorst, 1997; Saltmarsh, 2001), aunque el rango de esta pérdida varía considerablemente en función de variables tales como la temperatura ambiental y corporal (fiebre), la actividad física, la respuesta antidiurética (retención de fluidos) o la ingesta de comida (Saltmarsh, 2001; Thrasher, Nistal-Herrera, Keil y Ramsay, 1981). Por término medio, una persona sana, adulta, siguiendo una dieta normal y viviendo en un ambiente térmi-

co controlado, pierde una cantidad media de 1,5 litros/día. Este déficit hidromineral suele ser compensado parcialmente mediante la toma de agua, comida o el propio metabolismo de la dieta. Todo ello indica que el organismo debe disponer de algún mecanismo que asegure que el volumen de la ingesta es suficiente para reemplazar la pérdida habitual con el fin de mantener el equilibrio homeostático orgánico (Camargo y Saad, 2001; Fitzsimons, 1979; Hussy, Delenze, Desarménieu y Moos, 2000; Verbalis y Stricker, 2000). En este sentido, conviene señalar desde el principio que, en la mayoría de las ocasiones, la ingesta de agua se produce frecuentemente por una alteración en la distribución de líquido dentro del organismo (sed osmótica), más que por una pérdida real de la misma (sed volémica) (Camargo y Saad, 2001; McKinley *et al.*, 2004; Robertson, 1983; Verbalis y Stricker, 2000). Aproximadamente, las dos terceras partes del agua corporal se encuentran en el interior de las células en condiciones estables (compartimento intracelular), mientras que el tercio restante se distribuye por los distintos compartimentos extracelulares (Johnson y Thunhorst, 1997; Verbalis y Stricker, 2000) (véase la Figura 1).

FIGURA 1. Representación esquemática de los compartimentos de los fluidos corporales en el hombre. Las figuras indican los tamaños relativos de los diferentes compartimentos de fluidos y el volumen absoluto aproximado (litros) de los mismos en una persona de 70 kg. de peso.



De este modo, los distintos productos disueltos en el agua (solutos) se presentan en diferentes concentraciones según se localicen en el interior o en el exterior de las células (Hussy *et al.*, 2000; Verbalis y Stricker, 2000). Por ejemplo, intracelularmente, el potasio es muy abundante (141 mosmoles/l), mientras que se encuentra muy diluido en el exterior de la célula (5 mosmoles/l); lo mismo sucede con el sodio, pero en sentido contrario (10 mosmol/l en el interior por 144 mosmol/l en el exterior). El estricto mantenimiento de esta distribución es vital para el adecuado funcionamiento celular. Sin embargo, ante cualquier alteración de esta distribución de los solutos, el agua fluye de un lado a otro de la membrana con el fin de concentrar o diluir el producto que se ha visto alterado en su concentración, basándose para ello en los principios osmóticos. Esta precisa dinámica interna puede verse afectada por varios factores. Por ejemplo, el aumento en la concentración del medio extracelular (hipertonidad) provoca la salida del agua del interior de la célula (deshidratación) e induce a la toma de agua con el fin de recuperar los niveles normales. Igualmente, la privación de agua o el consumo de alimentos ricos en sodio son factores desencadenantes de la puesta en marcha de mecanismos de conservación y regulación de los fluidos y electrolitos renales, así como del consumo de agua originado por los sistemas osmóticos. Por otra parte, el volumen del plasma sanguíneo también debe mantenerse dentro de unos estrechos límites a fin de preservar el funcionamiento regular del sistema cardíaco. Así, cualquier reducción del contenido intravascular (hipovolemia) desencadena una serie de reacciones neuroendocrinas compensatorias que permiten la conservación y retención de los fluidos corporales (respuesta antidiurética para la conservación del agua/antinatriurética para la conservación de la sal) y el mantenimiento de la presión sanguínea en condiciones óptimas (respuesta vasoconstrictora). Una situación de hipovolemia genera una respuesta comportamental paralela, consistente en la búsqueda (e ingesta) de agua y sal con el objetivo de restaurar el déficit de volumen producido. Diarreas, vómitos, hemorragias, enfermedades renales, trastornos cardiovasculares son condiciones clínicas que a veces se acompañan de importantes pérdidas volumétricas, forzando al consumo de líquidos (Fitzsimons, 1998; Johnson y Thunhorst, 1997; Stricker y Sved, 2000).

En resumen, el desequilibrio hidromineral en los compartimentos intra y/o extracelular generan una serie de procesos desencadenantes cuyo objetivo final es la ingesta de líquido. El déficit orgánico producido es procesado por el sistema nervioso mediante la activación de mecanismos, tanto neurales como neuroendocrinos, que implican la participación de una serie de circuitos neuroanatómicos que todavía no han sido completamente dilucidados. Finalmente, tanto en el caso de las alteraciones osmóticas, como en el caso de los desequilibrios volumétricos, se generan respuestas fisiológicas que tienen por objeto activar sistemas endocrinos que permiten controlar el nivel de absorción o excreción renal del agua y electrolitos, facilitando la conservación o eliminación de fluidos, y la propia conducta de búsqueda y consumo de líquidos.

Conviene señalar, sin embargo en el presente estudio teórico (Montero y León, 2005), que a veces estos mecanismos correctores pueden verse alterados generando una variedad de cuadros clínicos (Mahía y Bernal, 2005), algunos de los cuales serán examinados a continuación.

Alteraciones neuroendocrinas en la retención de los fluidos orgánicos: diabetes insípida

Es relativamente frecuente el caso de personas que presentan anomalías en los procesos regulatorios hídricos, y que se ven obligadas a consumir cantidades desproporcionadas de líquido, un comportamiento conocido con el nombre de polidipsia. En muchos de estos casos, la desmesurada sed y el elevado consumo de agua consiguiente están caracterizados por un funcionamiento normal del mecanismo de ingesta (sed), pero esta parcial normalidad se ve acompañada, sin embargo, con grandes pérdidas de fluido en forma de orina (poliuria). En estos casos clínicos, la polidipsia descrita siempre es considerada como secundaria al cuadro de poliuria, es decir, resultante del deterioro en el mecanismo de conservación de fluidos.

Polidipsia secundaria: diabetes insípida

La incidencia de diabetes insípida (DI) en la población es de 1: 25.000 casos sin que existan diferencias estadísticas entre hombres y mujeres (Blevins y Wand, 1992). Fue Willis en el siglo XVII, y a través del test gustativo clásico de la orina, quien acuñó el término de diabetes insípida (orina sin sabor) debido a la escasa concentración urinaria, a diferencia de la diabetes mellitus (orina dulce), con altas concentraciones de glucosa en la orina (Lindholm, 2004; Seckl y Dunger, 1992). En la diabetes insípida, la pérdida desproporcionada de líquido (diuresis > 30ml/kg. en 24 h.) se produce como consecuencia de una insuficiente liberación de vasopresina (ADH) (diabetes insípida central o neurogénica) o también por la incapacidad renal para responder a la acción de la hormona antidiurética disponible (ADH) (diabetes insípida nefrogénica). En ambos casos, se observa un aumento significativo en la osmolaridad plasmática (hipernatremia), provocada fundamentalmente por un notable incremento en los niveles de sodio corporal resultante de la respuesta poliúrica (Bacic, Gluncic y Gluncic, 1999; Bronstein, Malebranche, Cunha Neto y Musolino, 2000; Friedman, Scherrer, Nakashima y Friedman, 1958; Friedman, Sreter, Nakashima y Friedman, 1962; Saborio, Tipton y Chan, 2000; Swann, 1939; Verbalis, 2003a).

Diabetes insípida central/neurogénica

Entre las causas asociadas a la aparición de la diabetes insípida central o neurogénica se encuentra un buen número de trastornos de índole adquirida, genética o idiopática (véase la Tabla 1). Entre ellos destacan los traumatismos craneoencefálicos (accidentes de automóvil), procesos tumorales (craneofaringioma, meningioma, etc.), intervenciones quirúrgicas o ciertas toxinas (tetrodotoxina, etc.), así como malformaciones cerebrales que han podido provocar daño en ciertas regiones hipotalámicas, el infundíbulo, la glándula pituitaria o el tallo hipofisario (Bacic *et al.*, 1999; Bronstein *et al.*, 2000; Robertson, 1995; Seckl, Dunger y Lightman, 1987; Verbalis, 2002, 2003a, 2003b). En este sentido, también se debe mencionar una variante congénita de la enfermedad que puede ser transmitida de manera autosómica dominante con penetrancia completa. En efecto, en alguna de las familias afectadas con estas anomalías genéticas se han identificado mutaciones en el gen responsable de la vasopresina neurofisiina II (ADH/PNII), el precursor polipéptido de la hormona antidiurética, que se encuentra localizado en el

cromosoma 20 (Lindholm, 2004; Robertson, 1995; Si-Hoe *et al.*, 2000). En relación con esta cuestión conviene destacar la existencia de un modelo animal de diabetes insípida causado por una alteración genética que afecta al cromosoma responsable de la síntesis de ADH (Valtin y Schroeder, 1964). Las ratas de Brattleboro (llamadas así porque ese fue el lugar donde fueron aisladas por primera vez, en Brattleboro, Vermont) presentan síntomas muy parecidos a los observados en la diabetes insípida, lo que ha permitido indirectamente caracterizar esta enfermedad en seres humanos. Lo que define a cada una de estas condiciones patológicas es una reducción significativa en la síntesis, almacenamiento y liberación de las hormonas neurohipofisarias, principalmente vasopresina (ADH) y oxitocina (OX) (Bronstein *et al.*, 2000; Maghnie *et al.*, 2000; Robertson, 1995; Saborio *et al.*, 2000; Seckl *et al.*, 1987; Si-Hoe *et al.*, 2000).

TABLA 1. Etiología de los trastornos polidípsicos.

POLIDIPSIA SECUNDARIA

Diabetes insípida central

Adquirida:

- Traumática: neurocirugía, lesiones de la cabeza.
- Tumores cerebrales: craneofaringioma, meningioma, adenoma, neoplasma, germinoma, carcinoma metastático, tumores hipotálamos-hipofisarios (poco frecuentes).
- Granulomatosis e infecciones: meningitis basal, encefalitis, sarcoidosis, histiocitosis X, tuberculosis, micosis, toxoplasmosis, sífilis.
- Vascular: isquemia cerebral, aneurisma cerebral, hemorragia intracraneal e hipoxia, trombosis.
- Tóxica: tetrodotoxina, veneno de serpiente.
- Autoinmune?

Congénita:

- Autosómica dominante (mutaciones gen neurofisisina II-ADH).
- Autosómica recesiva (síndrome Wolfram).
- Diabetes insípida congénita esporádica.

Idiopática.

Diabetes insípida nefrogénica

Adquirida:

- Tóxica: litio, metoxiflurane, cisplatino, foscarnet, demeclociclina, colchicina, gentamicina, furosemida, alcohol, esteroides.
- Metabólicas: hipercalcemia, hipocalemia.
- Enfermedad renal: fallo renal crónico, amiloidosis, sarcoidosis.

Congénita:

- Autosómica recesiva (mutación gen canal de agua aquaporin-2).
- Recesiva ligada al cromosoma X (mutación gen receptor vasopresina V2).

Idiopática.

POLIDIPSIA PRIMARIA

Dipsogénica

Adquirida

- Granuloma (neurosarcoide).
- Infección: meningitis, tuberculosis.
- Autoinmune: esclerosis múltiple.
- Tóxica: litio, carbamazepina.
- Lesiones hipotalámicas.

Congénita?

Idiopática?

Psicogénica

Adquirida

- Esquizofrenia, psicosis maniaco-depresiva, neurosis (ingesta agua compulsiva).

Gestacional

- Producción incrementada de vasopresinasa.
- Metabolismo incrementado ADH.
- Síndrome de Sheehan's (pérdida excesiva de sangre durante el nacimiento del niño con resultado de una destrucción parcial de la pituitaria).

Durante el proceso de diagnóstico de este trastorno polidíptico, por ejemplo, a través del test de privación de líquidos, se observa que el grado de concentración en la orina que presentan los pacientes con diabetes insípida se caracteriza típicamente por una osmolaridad urinaria disminuida (Bronstein *et al.*, 2000; Seckl y Dunger, 1992; Seckl *et al.*, 1987) (véanse las Tablas 2 y 3).

TABLA 2. Diagnóstico de la diabetes insípida central.

| <i>Síntomas</i> | <i>Diabetes insípida</i> | <i>Normal</i> |
|--------------------------------|--------------------------|------------------|
| Poliuria | 2-20 litros/día | 1-1,5 litros/día |
| Osmolaridad plasmática elevada | >300 mOsm/kg. | 280-300 mOsm/kg. |
| Osmolaridad orina disminuida | <300 mOsm/L | 300-1400 mOsm/L |
| Hipernatremia | <300 mOsm/L | 135-145 mEq/L |

Esta primera observación clínica suele acompañarse de otras medidas incluyendo la concentración de ADH y la osmolaridad plasmática tras la administración de una solución salina hipertónica (3%) (Bronstein *et al.*, 2000; Seckl y Dunger, 1992). Los resultados suelen ser concluyentes; los enfermos con diabetes insípida neurogénica no liberan vasopresina, y, si lo hacen, la respuesta es casi siempre insuficiente.

TABLA 3. Protocolo del test de privación de líquidos/desmopresina.*Preparación*

- Proporcionar fluido al paciente la noche anterior al test.
- Evitar consumo cafeína.
- Registrar peso corporal.

Fase deshidratación

- Recoger muestras de orina y sangre (osmolaridad/electrolitos) y contabilizar el volumen urinario y peso corporal (línea base) (8:00).
- Se inicia la privación de agua (restricción de fluidos) que puede durar hasta 7 horas en adultos y 4 horas en niños.
- Registrar el volumen urinario, peso corporal así como analizar las muestras de orina y sangre (osmolaridad/electrolitos) en intervalos regulares (2 horas).
- Detener el test ante cuadros de deshidratación severos (pérdida de peso > 5% observado en la línea base) o si la sed se vuelve intolerable.
- Supervisar el test para que el paciente no pueda tomar líquidos.

Fase desmopresina (ADH) si la diabetes insípida no ha sido excluida

- Administración intranasal dDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) sobre las 16:00 (10mcg-niños/20mcg-adultos).
- Después de 4 horas (2 horas en niños) obtener medidas volumen orina, osmolaridad urinaria y plasmática.
- Si la poliuria es excesiva, permitir al paciente que coma y beba para reponer fluidos.
- Recoger muestras de orina y sangre (osmolaridad y volumen) a las 9:00 de la mañana siguiente.

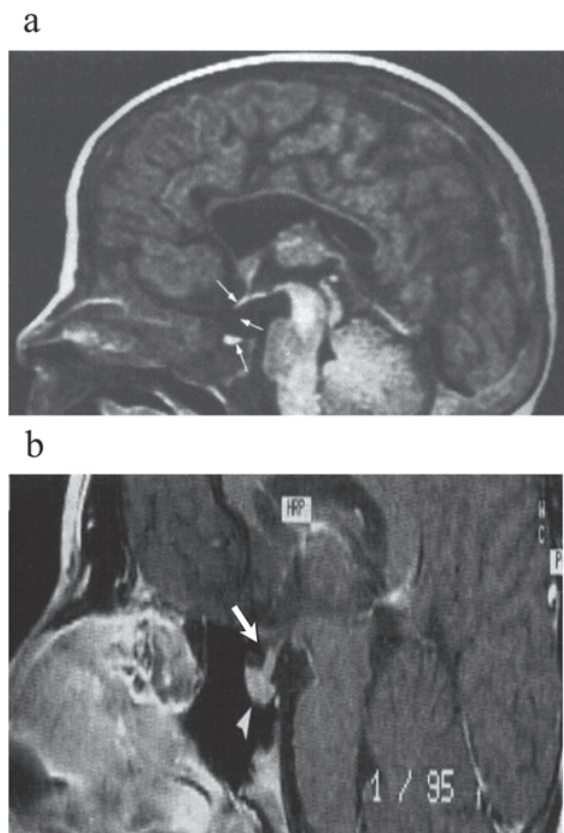
Interpretación

Una concentración de orina después de ADH/dDAVP > 50% indica diabetes insípida central, mientras que una concentración orina (< 50%) sugiere diabetes insípida nefrogénica o polidipsia primaria..

El comienzo del test de privación depende de la severidad de la diabetes insípida. En casos rutinarios, el test podría iniciarse después de comer, mientras que en casos más severos de poliuria y polidipsia el comienzo sería por la mañana.

En situaciones controvertidas se han utilizado otras pruebas complementarias. Por ejemplo, mediante técnicas de neuroimagen se puede observar y cuantificar la intensidad de la señal proporcionada por el lóbulo posterior de la hipófisis, ya que se ha comprobado que existe una alta correlación entre la intensidad de la señal emitida por las imágenes de resonancia magnética y los niveles endocrinos en la hipófisis posterior (Fujisawa, 2004; Maghnie *et al.*, 2000; Saborio *et al.*, 2000) (véase la Figura 2).

FIGURA 2. Resonancia magnética hipofisiaria. Cortes sagitales en T1 obtenidos en pacientes con diabetes insípida central. a) Se muestra una ausencia del infundíbulo hipofisiario (flecha centro). Arriba, la flecha señala el quiasma óptico; abajo, se observa la glándula pituitaria. b) Se observa una ausencia de la señal hiperintensa de la neurohipófisis (flecha inferior) así como un engrosamiento del tallo hipofisiario (flecha superior).



Durante mucho tiempo los pacientes con diabetes insípida neurogénica fueron tratados con la correspondiente hormona antidiurética, principalmente lysina VP. Sin embargo, esta sustancia dejó de prescribirse debido a la escasa duración de sus efectos, así como a los efectos colaterales que presentaba, especialmente los relacionados con el notable incremento de la presión arterial (Fjellestad-Paulsen, Paulsen, Agay-Abensour, Lundin y Czernichow, 1993). Entre las alternativas ofrecidas ha destacado la dDAVP (1-desamino 8-arginina vasopresina- desmopresina acetato), un análogo de la hormona antidiurética. Esta sustancia, selectiva al receptor renal V2, mostró una acción antidiurética más potente y prolongada que, incluso, la propia hormona ADH (Fjellestad-Paulsen *et*

al., 1993; Saborio *et al.*, 2000). Además de normalizar la vida diurna y nocturna de los pacientes, la utilización de este fármaco ha mostrado ventajas adicionales tales como, por ejemplo, permitir una administración nasal o una reducción en la actividad presora de la vasopresina (Fjellestad-Paulsen *et al.*, 1993). Sin embargo, últimamente, el tratamiento farmacológico de la diabetes insípida central se ha visto complementado con el uso racional de diuréticos y la prescripción de dietas carentes de sal (Baylis y Cheetham, 1998; Fried y Palevsky, 1997; Rose, 1984; Saborio *et al.*, 2000). Su finalidad no es otra que la de provocar un aumento en la excreción de sodio (natriuresis) a fin de disminuir la hipernatremia característica de este trastorno (Baylis y Cheetham, 1998; Saborio *et al.*, 2000; Verbalis, 2003a, 2003b). En efecto, es un hecho bien conocido desde el punto de vista clínico (y que fue demostrado de manera experimental (Swann, 1939)), que el incremento en los niveles de sodio corporal, bien de forma directa a través de la dieta o después de la administración periférica (i.p) de una solución salina hipertónica genera un deterioro en este trastorno diabético (Mahía, 2002). Por el contrario, estudios experimentales llevados a cabo en nuestro laboratorio y en otros centros de investigación demuestran que la privación de comida, el consumo de dietas hiposódicas o la administración de agentes natriuréticos (Bernal, 2005; Mahía, 2002; Swann, 1939), procedimientos todos ellos que disminuyen los niveles de sodio en el plasma, reducen de forma significativa la ingesta de agua en los animales diabéticos (lesiones de la eminencia media) hasta niveles próximos al de los grupos de control no lesionados.

Diabetes insípida nefrogénica

Con respecto a la otra variante de diabetes insípida, la diabetes nefrogénica, ésta suele producirse más que por una insuficiencia de ADH, como ocurría en el caso de la diabetes insípida central, por una alteración en su mecanismo de acción renal. Esta insensibilidad renal ha sido asociada a un defecto o alteración en las células del túbulo colector, lo que genera una excreción de orina persistentemente hipotónica, independientemente de que los niveles de vasopresina sean altos o normales. Concretamente, en algunos casos de diabetes insípida nefrogénica, se ha confirmado la presencia de una mutación en el gen que codifica el receptor renal de ADH (V2), responsable del efecto antidiurético de la hormona (Lindholm, 2004; Robertson, 1995) (véase la Tabla 1). Sin embargo, y de forma paralela, también se han descrito otras variantes genéticas de la enfermedad con carácter autosómico recesivo (Si-Hoe *et al.*, 2000), provocadas por mutaciones en el gen que codifica la aquaporin II, la proteína que forma los canales de agua en los túbulos colectores del riñón (Robertson, 1995). Por todo ello, y con respecto al tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica, parece lógico pensar que el uso de antidiuréticos no debería ser el procedimiento adecuado para resolver este problema. Y así, la administración intranasal de dDAVP, que reduce de manera significativa tanto la respuesta polidipsica como poliúrica en los casos de diabetes insípida central, es un tratamiento que se muestra ineficaz en el caso de la diabetes insípida nefrogénica. Los mejores resultados se han obtenido a través de la utilización moderada de diuréticos y la restricción de sal en la dieta (Rose, 1984). De manera análoga a como sucedía con la diabetes insípida central o neurogénica, este tratamiento suele ser particularmente efectivo en lo referente a la poliuria característica de esta enfermedad, posiblemente

como consecuencia de la disminución de los altos niveles de sodio corporal que manifiestan estos pacientes (Bronstein *et al.*, 2000; Seckl y Dunger, 1992).

Polidipsias primarias

Junto a los trastornos resultantes de las alteraciones en los mecanismos fisiológicos responsables de la conservación y excreción hidromineral (diabetes insípida) existen otras alteraciones regulatorias no menos relevantes pero que en este caso surgen de la activación inapropiada de los mecanismos de la sed sin que se produzcan pérdidas anómalas de líquido. Se trata ahora de personas hiperdípicas a pesar de presentar unos niveles de hidratación normales o supranormales. Nos estamos refiriendo concretamente a las denominadas polidipsias primarias (Mahía y Bernal, 2005). Existe el convencimiento general de que en la mayoría de los casos puede descartarse cualquier tipo de anomalía en la secreción o acción de las hormonas neurohipofisiarias, aunque no puede excluirse la aparición posterior de alteraciones hormonales resultantes de la ingesta excesiva de líquido. En efecto, el comportamiento polidípico generado podría provocar una reducción significativa en la concentración del plasma, lo cual a su vez podría conducir a una reducción de los niveles endógenos de ADH con la consiguiente respuesta poliúrica (Vonderer, Kooistra, Sprang y Rijnberk, 1999). De cualquier forma, y a diferencia de lo observado en los casos de diabetes insípida mencionados anteriormente, ahora las imágenes obtenidas a través de la resonancia magnética muestran una señal hiperintensa en la hipófisis posterior, particularmente cuando estas personas son sometidas a programas de privación de líquidos (Moses, Clayton y Hochhanser, 1992). Este hecho significaría que la conducta polidípica producida no puede ser explicada en términos de una reducción en la actividad endocrina neurohipofisiaria. No obstante, y a pesar de estos planteamientos, no se pueden olvidar las notables diferencias interindividuales que se producen entre estas personas hiperdípicas, lo cual ha llevado a subdividir a la polidipsia primaria en varias categorías diferentes (Bronstein *et al.*, 2000; Mahía y Bernal, 2005; Robertson, 1995; Verghese, De Leon y Simpson, 1993; Vonderer *et al.*, 1999).

Polidipsia primaria dipsogénica

Por lo que respecta a la polidipsia dipsogénica, el paciente manifiesta en todo momento una sensación desmesurada de sed. En este caso, la hiperdipsia puede dar lugar a una reducción considerable de la concentración plasmática (hiponatremia), lo que a su vez impediría la liberación de la hormona antidiurética, provocando finalmente una importante pérdida de líquidos. Esta situación hace que el paciente permanezca en todo momento en un estado de sed crónica, polidipsia y poliuria (Bronstein *et al.*, 2000; Robertson, 1995). En este contexto, resulta relevante el historial de un paciente que, según se ha descrito (Fitzsimons, 1979), sufrió un importante traumatismo en la parte posterior de la cabeza como consecuencia de la caída desde un caballo. Esta persona, que no llegó a perder la consciencia, mostró casi inmediatamente después del accidente un cuadro de sed severa y la toma de grandes cantidades de agua. Como dato destacado, debe mencionarse el hecho de que el incremento en la excreción de orina no se produjo hasta pasadas dos horas y media, una clara indicación de polidipsia primaria. Finalmen-

te, indicar que al parecer esta ingesta desproporcionada de líquido persistió durante las semanas en las que estuvo bajo observación, con un consumo medio diario de 18,50 litros (Fitzsimons, 1979). Otro ejemplo similar de polidipsia primaria dipsogénica post-traumática ha sido descrito en el caso de una mujer de 22 años, en la cual, la sed persistente se manifestó a las pocas horas de sufrir un accidente de automóvil. En este caso, el trastorno producido había afectado particularmente a la base del cráneo (Fitzsimons, 1979). Anomalías regulatorias como las mencionadas también pueden producirse como resultado de cuadros patológicos muy variados (meningitis, neurosarcoide, esclerosis múltiple, etc.), lesiones (traumatismos craneoencefálicos) o tras el consumo de productos químicos (litio, alcohol, etc.) que pueden afectar de alguna manera a diversas regiones del sistema nervioso central (véase la Tabla 1). Entre los centros cerebrales que han podido verse afectados, siempre se han incluido a las estructuras hipotalámicas, aunque sin concretar específicamente, situándolas, en cualquier caso, en las proximidades de la base del cerebro (Bronstein *et al.*, 2000; Robertson, 1995). Estas propuestas neurológicas son compatibles con los resultados experimentales observados en animales lesionados, específicamente en los núcleos tuberomamilares del hipotálamo y que, al igual que en los casos descritos, incrementan sensible y permanentemente el consumo diario de agua (Mahía, 2002; Mahía y Puerto, 2006). En este sentido, la respuesta polidíptica es inmediata, desde el primer día de la intervención quirúrgica estereotáxica, en la misma línea de los resultados descritos por otros autores tras intervenciones generales en la región del hipotálamo posterior (Hennesy, Grossman y Kanner, 1977; Morales y Puerto, 1986; Tejedor del Real, Santacana-Altimiras y Alvarez-Pelaez, 1972). En fin, es posible concluir, a partir de estos estudios que, en general, las lesiones cerebrales que afectan de alguna manera a las estructuras anatómicas localizadas en el hipotálamo posterior suelen provocar desequilibrios o variaciones en la osmolaridad plasmática incrementando los niveles de sodio corporal (hipernatremia) con la consiguiente aparición de cuadros polidípticos (Bacic *et al.*, 1999; Bronstein *et al.*, 2000; Rose, 1984; Saborio *et al.*, 2000).

Polidipsia primaria psicogénica

En el caso de la polidipsia psicogénica, el consumo compulsivo de agua suele producirse simultáneamente con una negación explícita de la sed por parte de los pacientes y, a pesar de ello, los volúmenes de ingesta de agua pueden llegar a oscilar entre los 5 y 20 litros diarios (Verghese *et al.*, 1993). Este tipo de hiperdipsia exhibe además algunas otras características diferenciales con respecto a la diabetes insípida y la polidipsia dipsogénica (De Leon, 2003; Verghese *et al.*, 1993). Así, esta polidipsia psicogénica es bastante común entre la población psiquiátrica y, especialmente, entre las personas que padecen de esquizofrenia (6-17%) (Barjau y Chinchilla, 2000; De Leon, 2003; De Leon, Tracy, McCann y McGrory, 2002; Hayashi *et al.*, 2005; McKinley *et al.*, 2004; Verghese *et al.*, 1993) (véase la Tabla 1). Algunos autores (Robertson, 1995) han pensado que esta elevada ingesta de líquidos puede estar motivada (supuestamente) por creencias irracionales acerca de los beneficios que el consumo de agua tendría para su salud. Por el contrario, en la actualidad se cree que la polidipsia psicogénica

no es un trastorno unitario sino que se suele manifestar en varias fases (De Leon, 2003; De Leon *et al.*, 2002; Verghese *et al.*, 1993):

- Entre 5 y 15 años después del comienzo de los trastornos psiquiátricos algunos pacientes comienzan a consumir grandes cantidades de agua. Como cabría esperar, esta polidipsia suele provocar una reducción significativa en la osmolaridad plasmática y en la concentración de sodio (hiponatremia) (Kawai, Baba, Suzuki y Shiraishi, 2001).
- Por su parte, entre 1 y 10 años después de la aparición de las primeras manifestaciones de la polidipsia, se puede producir algún cuadro de intoxicación por agua, que es de origen desconocido en alrededor del 50% de los pacientes psicóticos polidípsicos, y que hace que estas personas sean incapaces de excretar el exceso de líquidos ingeridos, exacerbando la hiponatremia, y llevando (en algunos casos) a estados de coma e incluso a la muerte (Barjau y Chinchilla, 2000; Verghese *et al.*, 1993).
- Finalmente, en algunos casos puede aparecer una tercera etapa, que se desarrolla alrededor de los 5 años después de que se hayan producido los primeros casos de intoxicación por agua, y que incluye diversas complicaciones orgánicas, a saber: dilatación de la vejiga e intestino, fallo renal y cardíaco, etc. Estas personas suelen consumir las mayores cantidades de agua durante el día. Todo ello, conlleva una marcada ganancia de peso corporal (Verghese *et al.*, 1993).

Poco se conoce acerca de las posibles causas de este trastorno, si bien algunos autores sospechan que puede haberse producido algún daño neurológico y concretamente en la zona del hipotálamo (Mellinger y Zafar, 1983). En este sentido, diversos estudios *postmortem* llevados a cabo en pacientes esquizofrénicos han revelado una menor densidad neuronal bilateral (34%) en los cuerpos mamilares y en la región del hipotálamo posterior (Briess, Cotter, Doshi y Everall, 1998). En alguno de estos casos, se han observado también niveles de sodio plasmáticos significativamente elevados (hipernatremia), que contrastan con los valores de otros electrolitos (Ca^{2+} , K^{+}) que permanecen dentro de los rangos habituales (Lerner, Miodownik, Libov y Kotler, 2000). Estos resultados obtenidos a partir de los distintos exámenes clínicos coinciden con los datos experimentales observados en nuestro laboratorio tras lesiones electrolíticas en un área hipotalámica similar (Morales y Puerto, 1988).

Polidipsia primaria gestacional

Finalmente, a veces se producen circunstancias en el curso de la vida de las personas que, aunque menos frecuentes que las comentadas anteriormente, también podrían desarrollarse con manifestaciones de hiperdipsia dentro del mismo contexto de las polidipsias primarias. Este es el caso del incremento en la ingesta de líquidos y la poliuria que se produce en algunas ocasiones durante el periodo de embarazo (Bronstein *et al.*, 2000; Iwasaki *et al.*, 1991; Sainz *et al.*, 2005; Seckl y Dunger, 1992). Durr (1987) ha sugerido que durante el periodo de gestación se han podido generar modificaciones en los niveles de ciertos componentes endocrinos endógenos que también podrían estar relacionados con la regulación hidromineral y con los mecanismos de la

sed. Estos cambios regulatorios se producirían fundamentalmente durante el primer trimestre del embarazo, momento en el que ciertos factores hormonales asociados a la gestación podrían activarse y ser los responsables de las alteraciones en la ingesta de líquidos (Robertson, 1995). En este sentido, se ha observado que algunas de estas personas polidípsicas muestran una ausencia de respuesta renal a la vasopresina (Durr, 1987), así como una reducción en los niveles de oxitocina durante los 253 días de la gestación (Van der Post *et al.*, 1997). Aunque en la actualidad se desconoce cuál podría ser la causa de estos hechos, algunas investigaciones lo han atribuido a la acción de la vasopresinasa que se libera durante el embarazo o también a algún otro mecanismo intrarenal que pudiera deteriorar la respuesta neuroendocrina (Iwasaki *et al.*, 1991; Lindholm, 2004) (véase la Tabla 1). Con respecto a la vasopresinasa, un aminopéptido elaborado por el tejido placentario, se ha sugerido que su efecto polidípsico podría deberse a la degradación de la vasopresina y oxitocina así como de otros péptidos liberados durante el periodo de gestación (Iwasaki *et al.*, 1991; Siristatidis, Salamalekis, Iakovidou y Creatsas, 2004). Más aún, se ha observado que la actividad de esta sustancia desciende gradualmente durante el postparto (Iwasaki *et al.*, 1991), período en el que ya no existen alteraciones aparentes en los niveles de vasopresina y oxitocina (Van der Post *et al.*, 1997), y en el que tampoco aparecen cuadros de polidipsia (Iwasaki *et al.*, 1991). El tratamiento farmacológico más recomendado a la hora de resolver este trastorno de hiperdipsia gestacional es la desmopresina (dDAVP), fundamentalmente por el hecho de que no es degradada por la vasopresinasa (Iwasaki *et al.*, 1991). Por último, y dado que durante el embarazo se puede producir un incremento significativo (del 30-40%) del volumen plasmático (Van der Post *et al.*, 1997), que en muchas ocasiones viene acompañado de elevados niveles de sodio corporal (154 mosml/l) (Iwasaki *et al.*, 1991) es práctica habitual recomendar a estas personas en periodo de gestación una restricción del consumo de CI_{Na} que permita disminuir el volumen extracelular. Es más, este tratamiento es particularmente efectivo en mujeres embarazadas hipertensas debido a que, como se sabe, la hipertensión puede ser una consecuencia de la retención inapropiada de sal y de la expansión de volumen (Van der Post *et al.*, 1997).

Conclusiones

A partir de los estudios experimentales y de los casos clínicos descritos se ha pretendido destacar la relevancia que los niveles plasmáticos de sodio (responsable fundamental de la osmolaridad) (Bronstein *et al.*, 2000; Fitzsimons, 1998; Huang, Lee y Sjöquist, 1995; Johnson y Thunhorst, 1997; Saltmarsh, 2001) pueden desempeñar en la regulación de la ingesta de agua. Igualmente, los estudios presentados permiten poner de manifiesto la importancia que los mecanismos responsables del control del equilibrio hidromineral tienen en el proceso del mantenimiento del volumen y composición de los fluidos orgánicos que subyacen a algunos comportamientos polidípsicos. El paralelismo observado entre los estudios experimentales en animales y la descripción de los trastornos clínicos es digno de ser resaltado. Este tipo de relación entre el campo clínico y el experimental ha sido siempre uno de los objetivos de los estudiosos del sistema nervioso y, para ello, se han desarrollado detallados modelos animales que

presentan alteraciones patológicas específicas similares a las humanas, lo cual ha ayudado a comprender algunos de los mecanismos y características de estos trastornos, así como su posible solución terapéutica.

Referencias

- Bacic, A., Gluncic, I. y Gluncic, V. (1999). Disturbances in plasma sodium in patients with war head injuries. *Military Medicine*, 164, 214-216.
- Barjau, J. y Chinchilla, A. (2000). Polidipsia primaria y trastornos de la conducta alimentaria: a propósito de tres casos. *Actas Españolas Psiquiatría*, 28, 137-139.
- Baylis, P. y Cheetham, T. (1998). Diabetes insipidus. *Archives of Disease Childhood*, 79, 84-89.
- Bernal, A. (2005). Hipotálamo y homeostasis: efectos de la administración de oxitocina sobre la regulación hidromineral de las ratas macho. *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada, España.
- Blevins, L. y Wand, G. (1992). Diabetes insipidus. *Critical Care Medicine*, 20, 69-79.
- Briess, D., Cotter, D., Doshi, R. y Everall, I. (1998). Mamillary body abnormalities in schizophrenia. *Lancet*, 352, 789-790.
- Bronstein, M., Malebranche, B., Cunha Neto, C. y Musolino, N. (2000). Diagnosis and treatment of hypothalamic disease. En P. Conn y M. Freeman (Eds.), *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine* (pp. 475-498). Totowa: Humana Press Inc.
- Camargo, L. y Saad, W. (2001). Role of the alpha (1) and alpha (2)-adrenoreceptors of the paraventricular nucleus on the water and salt intake, renal excretion, and arterial pressure induced by angiotensin II injection into the medial septal area. *Brain Research Bulletin*, 54, 595-602.
- De Leon, J. (2003). Polydipsia. A study in a long-term psychiatric unit. *European Archives Psychiatry Clinical Neuroscience*, 253, 37-39.
- De Leon, J., Tracy, J., McCann, E. y McGrory, A. (2002). Polydipsia and schizophrenia in a psychiatric hospital: A replication study. *Schizophrenia Research*, 57, 293-301.
- Durr, J. (1987). Diabetes insipidus in pregnancy. *American Journal Kidney Diseases*, 9, 276.
- Fitzsimons, J. (1979). *The physiology of thirst and sodium appetite*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Fitzsimons, J. (1998). Angiotensin, thirst and sodium appetite. *Physiology Reviews*, 78, 583- 686.
- Fjellestad-Paulsen, A., Paulsen, O., Agay-Abensour, L., Lundin, S. y Czernichow, P. (1993). Central diabetes insipidus: Oral treatment with dDAVP. *Regulatory Peptides*, 45, 303-307.
- Fried, L. y Palevsky, M. (1997). Hyponatremia and hypernatremia. *Medical Clinics North America*, 81, 585-609.
- Friedman, S., Scherrer, H., Nakashima, M. y Friedman, C. (1958). Extrarenal factors in diabetes insipidus in the rat. *American Journal Physiology*, 192, 401-404.
- Friedman, S., Sreter, F., Nakashima, M. y Friedman, C. (1962). Adrenal cortex and neurohypophyseal deficiency in salt and water homeostasis of rats. *American Journal Physiology*, 203, 697-701.
- Fujisawa, I. (2004). Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-neurohypophyseal system. *Journal Neuroendocrinology*, 16, 297-302.
- Hayashi, T., Ishida, Y., Miyashita, T., Kiyokawa, H., Kimura, A. y Kondo, T. (2005). Fatal water intoxication in a schizophrenic patient- an autopsy case. *Journal Clinical Forensic Medicine*, 12, 157-159.

- Hennesy, J. W., Grossman, S. P. y Kanner, M. (1977). A study of the etiology of the hyperdipsia produced by coronal knife cuts in the posterior hypothalamus. *Physiology & Behavior*, *18*, 73-80.
- Huang, W., Lee, S. y Sjöquist, M. (1995). Natriuretic role of endogenous oxytocin in male rats infused with hypertonic NaCl. *American Journal Physiology*, *37*, R634-R640.
- Hussy, N., Deleuze, C., Desarménien, M. y Moos, F. (2000). Osmotic regulation of neuronal activity: A new role for taurine and glial cells in a hypothalamic neuroendocrine structure. *Progress in Neurobiology*, *62*, 113-134.
- Iwasaki, Y., Oiso, Y., Kondo, K., Takagi, S., Takatsuki, K., Hasegawa, H., Ishikawa, K., Fujimura, Y., Kazeto, S. y Tomita, A. (1991). Aggravation of subclinical diabetes insipidus during pregnancy. *New England Journal Medicine*, *324*, 522-526.
- Johnson, A. K. y Thunhorst, R. L. (1997). The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: Visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *18*, 292-353.
- Kawai, N., Baba, A., Suzuki, T. y Shiraishi, H. (2001). Roles of arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide in polydipsia-hyponatremia in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *101*, 39-45.
- Lerner, V., Miodownik, C., Libov, I. y Kotler, M. (2000). Unusual combination: Polydipsia with hypernatremia in a schizophrenic patient. *Israel Journal Psychiatry Related Sciences*, *37*, 37-40.
- Lindholm, J. (2004). Diabetes insipidus: Historical aspects. *Pituitary*, *7*, 33-38.
- Maghnie, M., Cosi, G., Genovese, E., Manca-Bitti, M., Cohen, A., Zecca, S., Tinelli, C., Gallucci, M., Bernasconi, S., Boscherini, B., Severi, F. y Arico, M. (2000). Central diabetes insipidus in children and young adults. *New England Journal Medicine*, *343*, 998-1007.
- Mahía, J. (2002). La region tuberomamilar del hipotálamo en la regulación hidromineral nutritiva: Características diferenciales en relación con la diabetes insípida neurológica. *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada, España.
- Mahía, J. y Bernal, A. (2005). Trastornos hidrominerales: el caso de la diabetes insípida central. En A. Puerto (Ed.), *La proyección humana de la psicobiología* (pp. 47-69). Málaga: Aljibe.
- Mahía, J. y Puerto, A. (2006). Lesions of tuberomammillary nuclei induce differential polydipsic and hyperphagic effects. *European Journal Neuroscience*, *23*, 1321-1331.
- McKinley, M.J., Cairns, M.J., Denton, G., Mathai, M.L., Uschakov, A., Wade, J. D., Weisinger, R.S. y Oldfield, B.J. (2004). Physiological and pathophysiological influences on thirst. *Physiology & Behavior*, *81*, 795-803.
- Mellinger, R. y Zafar, M. (1983). Primary polydipsia. *Archives Internal Medicine*, *143*, 1249-1251.
- Montero, I. y León, O. G. (2005). Sistema de clasificación del método en los informes de investigación en Psicología. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, *5*, 115-127.
- Morales, A. y Puerto, A. (1986). Posterior hypothalamic polydipsia: Differential effects to several dipsogenic treatments. En G. de Caro, A. Epstein y M. Massi (Eds.), *The physiology of thirst and sodium appetite* (pp. 77-81). Nueva York: Plenum Press.
- Morales, A. y Puerto, A. (1988). A study of the response to several dipsogenic treatments in rats with mammillary polydipsia and with centrally induced diabetes insipidus. *Behavioral Brain Research*, *31*, 69-74.
- Moses, A., Clayton, B. y Hochhauser, L. (1992). Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. *American Journal Neuroradiology*, *13*, 1273-1277.

- Robertson, G. L. (1983). Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 101, 351-71.
- Robertson, G. L. (1995). Diabetes insipidus. *Endocrinology Metabolism Clinics North America*, 24, 549-572.
- Rose, B. D. (1984). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* (2ª ed.). Columbus: McGraw-Hill.
- Saborio, P., Tipton, G. y Chan, J. (2000). Diabetes insipidus. *Pediatrics Review*, 21, 122-129.
- Sainz, J., Villarejo, P., Hidalgo, J., Caballero, V., Caballero, M. y Garrido, R. (2005). Transient diabetes insipidus during pregnancy: A clinical case and a review of the syndrome. *European Journal Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 118, 251-254.
- Saltmarsh, M. (2001). Thirst: Or, why do people drink? *Nutrition Bulletin*, 26, 53-58.
- Seckl, J. y Dunger, D. (1992). Diabetes insipidus. *Drugs*, 44, 216-224.
- Seckl, J., Dunger, D. y Lightman, S. (1987). Neurohypophyseal peptide function during early postoperative diabetes insipidus. *Brain*, 110, 737-746.
- Si-Hoe, S., De Bree, F., Nijenhuis, M., Davies, J., Howell, L., Tinley, H., Waller, S., Zeng, Q., Zalm, R., Sonuermans, M., Van Leeuwen, F., Burbach, J. y Murphy, D. (2000). Endoplasmic reticulum derangement in hypothalamic neurons of rats expressing a familial neurohypophyseal diabetes insipidus mutant vasopressin transgene. *Faseb Journal*, 14, 1680-1684.
- Siristatidis, C., Salamalekis, E., Iakovidou, H. y Creatsas, G. (2004). Three cases of diabetes insipidus complications pregnancy. *Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine*, 16, 61-63.
- Stricker, E. y Sved, A. (2000). Thirst. *Nutrition*, 16, 821-826.
- Swann, H. (1939). Sodium chloride and diabetes insipidus. *American Journal Physiology*, 126, 341-346.
- Tejedor del Real, M., Santacana-Altimiras, M. y Alvarez-Pelaez, R. (1972). Alteración de la toma de agua después de la lesión de los cuerpos mamilares. *Revista Española Fisiología*, 28, 95-102.
- Thrasher, T., Nistal-Herrera, J., Keil, L. y Ramsay, D. (1981). Satiety and inhibition of vasopressin secretion after drinking in dehydrated dogs. *American Journal Physiology*, 240, E394-401.
- Valtin, H. y Schroeder, H. (1964). Familial hypothalamic diabetes insipidus in rats. *American Journal Physiology*, 206, 425-430.
- Van der Post, J., Van Buul, B., Hart, A., Heerikhuizen, J., Pesman, G., Legros, J., Steegers, E., Swaab, D. y Boer, K. (1997). Vasopressin and oxytocin levels during normal pregnancy: Effects of chronic dietary sodium restriction. *Journal Endocrinology*, 152, 345-354.
- Verbalis, J. (2002). Management of disorders of water metabolism in patients with pituitary tumors. *Pituitary*, 5, 119-132.
- Verbalis, J. (2003a). Diabetes insipidus. *Reviews Endocrine & Metabolic Disorders*, 4, 177-185.
- Verbalis, J. (2003b). Disorders of body water homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 17, 471-503.
- Verbalis, J. y Stricker, E. (2000). Neuroendocrine regulation of fluid intake and homeostasis. En P. M. Conn y M. E. Freeman (Eds.), *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine* (pp. 317-334). Totowa: Humana Press Inc.
- Verghese, C., De Leon, J. y Simpson, G. (1993). Neuroendocrine factors influencing polydipsia in psychiatric patients: An hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 9, 157-166.
- Vonderer, K., Kooistra, H., Sprang, E. y Rijnberk, A. (1999). Disturbed vasopressin release in 4 dogs with so-called primary polydipsia. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 13, 419-425.