

Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua)

Polyuria-polydipsia syndrome: from clinic to diagnosis (trial of water deprivation test).

Erick Magdiel Ramírez-Rayón,¹ Diana Fabiola López-Velázquez,² Marco Antonio Adame-Aguilera,³ Francisco Javier García-Jiménez,¹ José Francisco Guadarrama-Quintana,¹ José Manuel Blancas-Cervantes¹

Resumen

OBJETIVO: Evaluar el rendimiento diagnóstico de la prueba de privación de agua en una serie de pacientes con síndrome poliuria-polidipsia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo de una serie de casos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Acapulco de la Secretaría de Salud, en un periodo de 4 años. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de poliuria-polidipsia a su ingreso. Se excluyeron causas secundarias de síndrome de poliuria-polidipsia.

RESULTADOS: Se incluyeron 9 pacientes con síndrome poliuria-polidipsia; se excluyeron dos por diagnóstico integrado de síndrome poliúrico secundario a traumatismo craneoencefálico. A los 7 pacientes restantes (2 del sexo masculino y 5 del femenino, con intervalo de edad de 18 a 47 años y una edad promedio de 33 años) se aplicó la prueba de privación. El tiempo de inicio del padecimiento varió entre 1 y 14 meses. El volumen de la ingesta de líquidos promedio fue de 8 a 12 litros al día. La duración media de la prueba de privación de agua fue de 5 horas con intervalo de 5 a 6 horas. Durante la prueba de privación de agua dos pacientes mostraron incremento de la osmolaridad urinaria a las pocas horas de iniciada la prueba, con disminución de volúmenes urinarios, con lo que se estableció el diagnóstico de poliuria-polidipsia.

CONCLUSIÓN: Durante décadas, el diagnóstico diferencial del síndrome poliuria-polidipsia se ha basado en la prueba de privación de agua que continúa siendo una herramienta indispensable para establecer el diagnóstico, así como para ofrecer el tratamiento apropiado para el paciente.

PALABRAS CLAVE: Síndrome poliuria-polidipsia; prueba de privación de agua; diabetes insípida.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the performance of water deprivation test in a series of patients with polyuria-polydipsia syndrome.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive observational study of a series of cases in the internal medicine department of a public general hospital in Acapulco in a period of four years. All patients diagnosed with polyuria-polydipsia syndrome upon admission were included. Secondary causes of polyuria-polydipsia syndrome were excluded.

RESULTS: Nine patients with polyuria-polydipsia syndrome were found; two were excluded because of a diagnosis of polyuric syndrome secondary to a traumatic brain injury. To the remaining 7 patients (2 males and 5 females, in an age range of 18 to 47 years, and an average of 33 years) it was applied water deprivation test. The time of onset of the disease ranged from 1 to 14 months. The volume of fluid intake was between 8 to 12 liters per day. The average duration of the water deprivation test was

¹ Internista.

² Residente de Medicina interna.

³ Endocrinólogo.

Hospital General de Acapulco, Acapulco de Juárez, Guerrero, México.

Recibido: 1 de octubre 2019

Aceptado: 26 de mayo 2020

Correspondencia

Erick Magdiel Ramírez Rayón
erick_ok1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Rayón EM, López-Velázquez DF, Adame-Aguilera MA, García-Jiménez FJ, et al. Síndrome poliuria-polidipsia: de la clínica al diagnóstico (ensayo de prueba de privación de agua). Med Int Méx. 2021; 37 (1): 16-24.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3556>

5 hours with a range of 5 to 6 hours. During the water deprivation test, two patients presented an increase in urinary osmolarity within a few hours of starting the test, further a decrease in urinary volumes, in these cases diagnosis of polyuria-polydipsia was integrated.

CONCLUSION: For decades, the differential diagnosis of polyuria-polydipsia syndrome has been based on water deprivation test which continues to be an indispensable tool to establish the diagnosis, as well as offering appropriate treatment for patients.

KEYWORDS: Polydipsia-polyuria syndrome; Water deprivation test; Diabetes insipidus.

ANTECEDENTES

La homeostasia del agua corporal es modulada por múltiples mecanismos fisiológicos, la ingesta de agua dependiente de la sed y su excreción urinaria se regulan por la acción de la hormona arginina vasopresina (AVP) a la que también se le conoce como hormona antidiurética. En ausencia de ésta, el túbulo colector renal, responsable de la absorción de hasta 99% del agua,¹ es impermeable a la difusión de ésta, lo que da lugar a la diuresis con menor concentración de solutos, con osmolaridades urinarias que pueden ser menores de 100 mOsm/kg. En presencia de la hormona arginina vasopresina se permite el paso del agua libre de solutos y la orina puede alcanzar osmolaridades superiores a 1000 mOsm/kg.²

El síndrome de poliuria-polidipsia puede manifestarse en situaciones donde existen trastornos orgánicos y funcionales; también puede ser secundario a la administración de fármacos y al incremento de sustancias osmóticamente activas en el espacio intravascular, por lo que son muchos los aspectos a considerar cuando se realiza el abordaje de un paciente con síndrome de poliuria-polidipsia. Las afecciones que comprende el síndrome de poliuria-polidipsia son:

diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, polidipsia primaria y diabetes insípida gestacional. El tipo más común es la diabetes insípida central, que, con base en la severidad del cuadro, puede ser completa o parcial; es causada por la secreción alterada de AVP, puede ocasionarse por un defecto genético o adquirido de la neurohipófisis.^{3,4} De la misma manera, la diabetes insípida nefrogénica, con base en su severidad, puede ser completa o parcial; es causada por disminución de la sensibilidad del riñón al efecto antidiurético de la AVP asociado con un defecto adquirido o genético en los mecanismos renales para concentrar la orina.⁵ La polidipsia primaria es originada por la supresión de la secreción de AVP por la ingesta excesiva de líquidos; se divide en dos subcategorías: dipsogénica, en la que la polidipsia parece deberse a sed anormal y psicogénica en el que la polidipsia parece ser debido a diversas anomalías cognitivas⁶ y se asocia con trastornos psiquiátricos.¹ La diabetes insípida gestacional típicamente se manifiesta durante el segundo y tercer trimestres del embarazo y es ocasionada por la producción de vasopresinasa en la placenta, enzima que ocasiona la degradación de AVP plasmática.¹ Discriminar correctamente estas afecciones es necesario, debido a que el tratamiento inadecuado puede conducir a complicaciones ya que

al tratarse de un trastorno en la regulación del balance de líquidos y electrolitos puede generar cambios de osmolaridad tan significativos que pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente;⁵ la severidad de los signos neurológicos está estrechamente relacionada con el grado de hipertonidad plasmática, que abarca desde irritabilidad hasta desorientación, convulsiones y coma.^{2,5}

La diabetes insípida puede ocasionar un síndrome clínico de poliuria y polidipsia, esta afección es resultante de la alteración corporal de agua debido a deficiencia en la secreción de AVP por falta de su efecto en el túbulo colector renal. El defecto primario es la poliuria, que conduce a polidipsia compensatoria. Se sospecha su diagnóstico en todo paciente en quien, en ausencia de causas comunes de poliuria, como hipercalcemia, hiperglucemia, administración de fármacos o en tratamiento de la obstrucción aguda de las vías urinarias, existan volúmenes urinarios superiores a 40 mL/kg de peso y osmolaridad urinaria menor a 300 mOsm/kg.⁷

Para el abordaje diagnóstico de los síndromes de poliuria-polidipsia la prueba de privación de agua (PPA) es primordial, pues los cambios característicos en la osmolaridad urinaria proporcionan datos que ayudan al diagnóstico diferencial entre diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica y polidipsia primaria. Sin embargo, la interpretación de este examen a menudo es un reto, especialmente para la distinción entre polidipsia primaria de formas parciales de diabetes insípida, debido a que la capacidad máxima de concentración a menudo está deteriorada a causa del aumento del gradiente de lavado renal de sodio.² En tal caso es necesario considerar otras herramientas para el diagnóstico definitivo, como la determinación de concentración de AVP y coceptina séricos. La determinación de estas últimas antes y después de la prueba de privación de agua se ha recomen-

dado para mejorar la clasificación de pacientes y evaluar la función de la neurohipófisis.⁸ La coceptina es precursora de la AVP y es secretada junto a ésta por la neurohipófisis. Sin embargo, a pesar de ser recomendada como herramienta en el diagnóstico diferencial de diabetes insípida aún se dispone de datos limitados.^{2,6,9} La AVP plasmática debe ser inadecuadamente baja en diabetes insípida central y elevada en diabetes insípida nefrogénica, lo que refleja una acción ineficiente de la AVP. Por lo general, 80 a 90% de las neuronas magnocelulares en el hipotálamo necesitan ser dañadas antes de que surjan síntomas de diabetes insípida de origen central.²

Figura 1

Interpretación de la prueba de privación de agua

En sujetos sanos, la privación de agua hace que la osmolaridad plasmática aumente. Cuando se rebasa un umbral de entre 280 y 290 mOsm/kg, se libera AVP a la circulación, que, a nivel del túbulo colector del riñón, se une al receptor de vasopresina tipo 2 y esto es seguido por la expresión de los canales de acuaporina tipo 2 que permiten el paso de agua, lo que restaura la osmolaridad sérica. Al limitarse la cantidad de agua que se excreta por la orina hay aumento de la osmolaridad urinaria, que puede alcanzar un máximo de 1000-1200 mOsm/kg. En diabetes insípida, la poliuria continúa a pesar de la privación de agua, con dilución de orina en presencia de osmolaridad plasmática alta (**Cuadro 1**). Cuando se realiza una prueba de privación de agua en sospecha de diabetes insípida puede complementarse la prueba administrando un análogo AVP, como el acetato de desmopresina para ayudar a la diferenciación entre diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica.⁶

El objetivo de este estudio es evaluar el rendimiento diagnóstico de la prueba de privación de agua en una serie de pacientes con síndrome

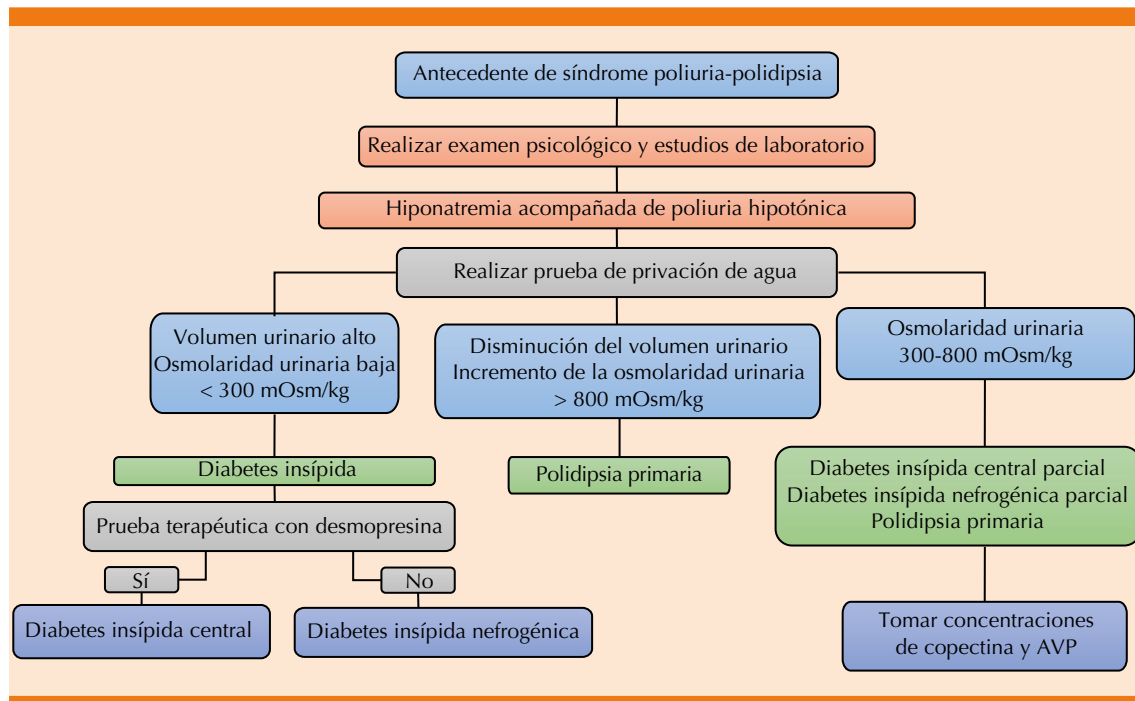


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de enfermedades que engloban el síndrome poliuria-polidipsia. AVP: hormona arginina vasopresina.

Cuadro 1. Nivel de osmolaridad urinaria. Interpretación de la prueba de privación de agua: protocolos de publicación previos¹⁰

Osmolaridad urinaria antes de la prueba (mOsmol/kg)	Osmolaridad urinaria posterior a la aplicación de desmopresina (mOsmol/kg)	Diagnósticos posibles
< 300	> 750	Diabetes insípida central
< 300	< 300	Diabetes insípida nefrogénica
> 750	> 750	Polidipsia primaria
300-750	< 750	Diabetes insípida central parcial, diabetes insípida nefrogénica parcial y polidipsia primaria

poliuria-polidipsia en el Hospital General de Acapulco.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de una serie de casos, efectuado de febrero de 2015 a febrero de 2019 en pacientes del Hospital General de Acapulco perteneciente a la Secretaría de Salud en quienes se estableció

diagnóstico inicial de síndrome de poliuria-polidipsia, sospechado en los pacientes que tuvieron diuresis mayor de 3.5 L/día o equivalente a 40-50 mL/kg/día con osmolalidad urinaria calculada menor a 300 mOsmol/kg. Además, se consideraron los siguientes criterios para su inclusión: edad mayor de 18 años, antecedente de poliuria y polidipsia durante un mes previo al ingreso hospitalario. Se consideraron los siguientes criterios para exclusión del estudio: diuresis

osmótica debido a hiperglucemia, hipercalcemia o a la administración de fármacos (**Cuadro 2**), pacientes embarazadas, con enfermedad tiroidea, insuficiencia suprarrenal, insuficiencia cardiaca y traumatismo craneoencefálico.

Antes de la aplicación de la prueba se cuantificó el total de líquidos ingeridos, el volumen urinario sin restricción del aporte de agua y se registraron los siguientes datos basales: peso, glucosa plasmática, densidad urinaria, osmolaridad urinaria calculada, sodio y osmolaridad plasmáticos.

La prueba de privación de agua inició partir de las 08:00 horas, durante la misma se realizó un registro horario de la presión arterial, frecuencia cardiaca, peso y diuresis horaria. Se determinaron las concentraciones séricas de sodio para el cálculo de la osmolaridad plasmática, así como muestras de orina para determinar la osmolaridad urinaria. No se estableció tiempo de duración para la prueba. La prueba de privación de agua se interrumpió al cumplirse cualquiera de los siguientes criterios: 1. Osmolaridad urinaria ≥ 800 mOsmol/kg. 2. Pérdida de peso superior a 5% respecto al valor basal. 3. Osmolaridad plasmática ≥ 300 mOsmol/kg. 4. Sodio plasmático mayor de 155 mEq/L. 5. Deterioro clínico del estado neurológico o hemodinámico en los participantes. Con base en los resultados se aplicó prueba diagnóstica con desmopresina en todos los casos sospechosos de diabetes insípida. Se evaluó la respuesta al fármaco mediante la medición de osmolaridad urinaria antes y una hora después de la aplicación.

Se realizó un análisis de los resultados durante la prueba de privación de agua, considerando

características adicionales, como los antecedentes patológicos del paciente, existencia de enfermedad psiquiátrica, antecedentes familiares y datos clínicos adicionales, para normar la conducta del abordaje diagnóstico. Se solicitó estudio de resonancia magnética de cráneo en los casos en los que se consideró posibilidad de diabetes insípida central. Finalmente, se realizó un análisis comparativo de las características clínicas y bioquímicas del comportamiento evolutivo de los pacientes durante la prueba de privación de agua para determinar los diagnósticos finales.

RESULTADOS

Se encontraron nueve pacientes, de los que se excluyeron dos por diagnóstico integrado de síndrome poliúrico secundario a traumatismo craneoencefálico. Aplicamos a los siete pacientes restantes la prueba de privación de agua adaptada por Miller, de los que dos eran del género masculino y cinco del femenino, con intervalo de edad de 18 a 47 años, con edad promedio de 33 años. Todos los pacientes integrados al estudio negaron antecedentes de comorbilidades. El tiempo de inicio del padecimiento varió entre 1 y 14 meses. En 6 de los pacientes los únicos síntomas eran poliuria y polidipsia, solo una paciente refirió, además, cefalea intensa holocraneana punzante que remitía parcialmente con la ingesta de agua. El volumen de la ingesta de líquidos promedio fue de 8 a 12 litros al día. Previo a la prueba de privación de agua todos los pacientes mantenían cifras basales de osmolaridad sérica dentro de rangos fisiológicos (275-295 mmol/kg). Los datos comparativos obtenidos de cada paciente antes y

Cuadro 2. Medicamentos asociados con síndrome poliuria-polidipsia^{1,9,11,12}

Diabetes insípida nefrogénica	Litio, ofloxacino, demeclociclina, anfotericina B, aminoglucósidos, cisplatino, cidofovir, foscarnet, ifosfamida, antipsicóticos, antidepresivos, corticoesteroides
Polidipsia primaria	Antipsicóticos, anticonvulsivos, carbamacepina, tiazidas, clorpropramida

después de la prueba de privación de agua están registrados en el **Cuadro 3**.

La duración media de la prueba de privación de agua (PPA) fue de 5 horas con un intervalo de 5 a 6 horas. Durante la PPA dos pacientes mostraron incremento de la osmolaridad urinaria a las pocas horas de iniciada, llegando a cifras que superaron 300 mOsm/kg, además, se encontró descenso significativo del volumen urinario respecto al basal (**Figura 2**), en promedio, en estos pacientes se obtuvo un volumen urinario de 328.5 mL durante la prueba. En estos casos se designó un diagnóstico sumamente sospechoso de poliuria-polidipsia. Los restantes 5 pacientes continuaron con la prueba hasta su término, cuando la osmolalidad plasmática su-

peró 300 mOsmol/kg (n = 4). En un caso hubo pérdida mayor de 5% de peso corporal. Durante el tiempo que duró la PPA ninguno de ellos superó una osmolaridad urinaria de 200 mOsm/kg y tuvieron un volumen urinario promedio de 633 mL durante la PPA, en tales casos se estableció el diagnóstico de diabetes insípida.

Todos los pacientes con sospecha de diabetes insípida recibieron desmopresina al concluir la PPA. En todos los casos se registró aumento de la osmolaridad urinaria hasta cifras mayores de 800 mOsm/kg posterior a la administración del fármaco, por lo que se designó un diagnóstico altamente sospechoso de diabetes insípida central. Se complementó el abordaje diagnóstico en esos pacientes con un estudio de resonancia

Cuadro 3. Datos comparativos de los pacientes antes y después de la prueba de privación de agua

Características clínicas							
Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Edad (años)	32	23	18	47	22	45	45
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino
IMC (kg/m ²)	25.98	24.83	26.96	23.96	26.62	23.94	20.5
Volumen de ingesta de líquidos (L/día)	8	12	8	10	10	11	12
Presión arterial (mm/Hg)	110/60	120/70	100/60	120/80	110/60	100/60	110/60
Frecuencia cardíaca (lpm)	78	80	82	76	75	72	82
Porcentaje de peso perdido al final de la PPA	0.5	5.3	2.9	3.6	3.4	1.8	1.5
Osmolaridad plasmática basal (mOsm/kg)	296	273	269	269	276	273	282
Osmolaridad plasmática al final de la PPA (mOsm/kg)	310	316	313	305	300	315	315
Osmolaridad urinaria calculada basal (mOsm/kg)	0	175	0	175	175	175	105
Osmolaridad urinaria calculada al final de la PPA (mOsm/kg)	350	175	350	175	175	175	175
Duración de PPA (horas)	5	6	6	5	5	5	6
Diagnóstico presuntivo final	Polidipsia primaria	Diabetes insípida central	Polidipsia primaria	Diabetes insípida central	Diabetes insípida central	Diabetes insípida central	Diabetes insípida central

PPA: prueba de privación de agua.

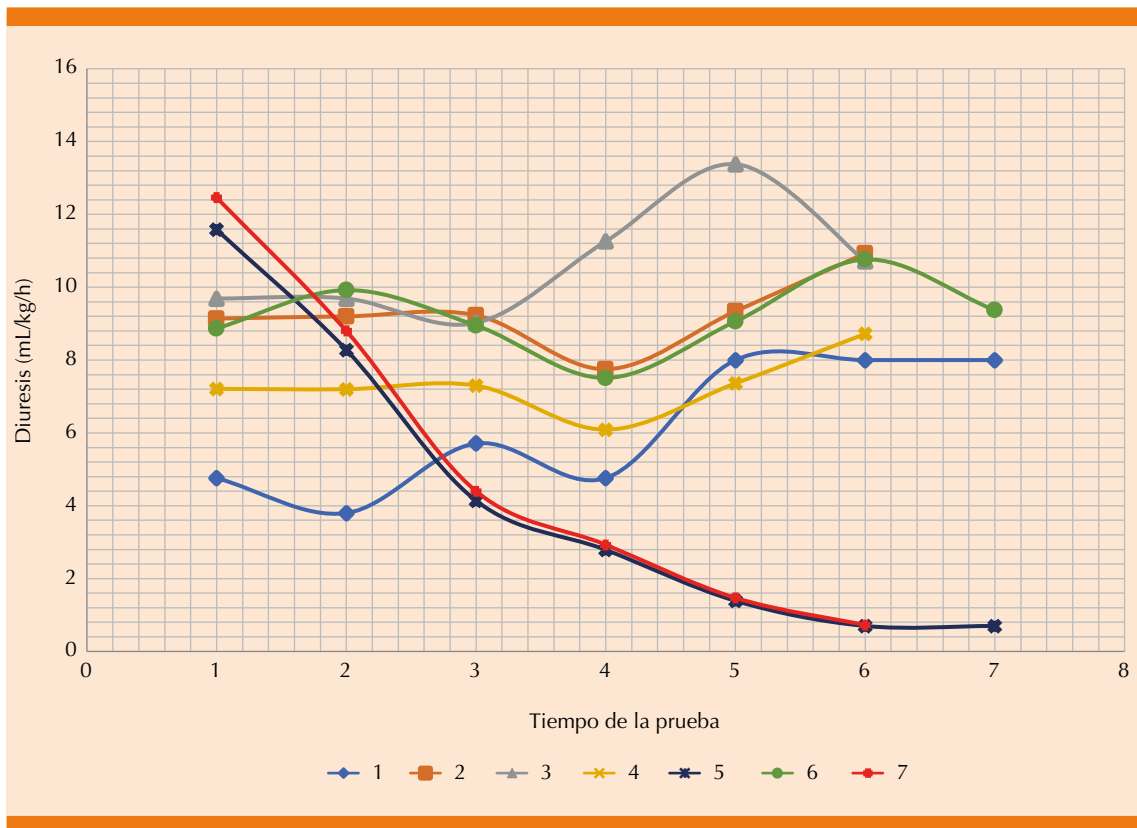


Figura 2. Comportamiento comparativo de la diuresis de los pacientes (mL/kg/h) durante el tiempo de duración de la prueba de privación de agua.

magnética de cráneo, en un caso se encontró alteración estructural en la hipófisis sugerente de microadenoma, en el resto no se encontraron alteraciones anatómicas evidentes.

En general, la ingesta de líquidos fue mayor en el grupo de pacientes en los que se estableció diagnóstico de diabetes insípida. De la misma manera, este grupo de pacientes tuvieron pérdidas urinarias más significativas durante la PPA. Los dos pacientes con polidipsia primaria revelaron mayor concentración de orina después de la prueba de privación de agua. En todos los casos se registró incremento de las concentraciones séricas de sodio respecto a las basales en un intervalo de 11 ± 8 mEq con incremento prome-

dio de 16 mEq, a pesar de que no se registraron cambios en el estado neurológico o signos de alarma en ningún paciente durante la prueba. Se integraron diagnósticos finales de diabetes insípida central en 5 pacientes y 2 pacientes con polidipsia primaria.

DISCUSIÓN

En este estudio, se evaluó el desempeño diagnóstico de la prueba de privación de agua (PPA) adaptada por Miller, en la que se genera un estímulo osmótico suficiente para iniciar la secreción de hormona arginina vasopresina (AVP). Una vez descartadas las causas más comunes de síndrome de poliuria-polidipsia,

valorar el comportamiento de la osmolaridad y volumen urinario durante una PPA permite orientar el diagnóstico para la diferenciación entre polidipsia primaria y diabetes insípida. Esto coloca a la PPA como una prueba esencial para el abordaje diagnóstico del síndrome de poliuria-polidipsia cuya utilidad continúa vigente a pesar del paso de los años, además, es accesible para llevar a cabo en centros hospitalarios que tienen limitación de herramientas diagnósticas. Sin embargo, no debe olvidarse que este estudio tiene desventajas, se describe que puede alcanzar una exactitud diagnóstica de solo 70% y puede no ser de gran utilidad en los casos parciales de diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica.¹ Por lo mismo, se sugiere complementar los resultados de la PPA con otros estudios para alcanzar un diagnóstico definitivo.

En esta serie de casos, además de los resultados en la prueba de la PPA, consideramos los antecedentes patológicos, el reto terapéutico con desmopresina y el hallazgo de alteraciones anatómicas para considerar los diagnósticos finales probables. En ningún caso se determinaron concentraciones plasmáticas de AVP o copeptina, por lo que, a pesar de las diferencias de datos arrojados por la prueba en los pacientes con diabetes insípida y polidipsia primaria, existe la posibilidad de diagnósticos erróneos, sobre todo con las formas parciales de diabetes insípida central y diabetes insípida nefrogénica. Si bien debido a los complejos mecanismos reguladores del balance hídrico corporal, por sí solas las concentraciones séricas de AVP y copeptinano son útiles para orientar el abordaje diagnóstico del síndrome de poliuria-polidipsia, también son herramientas diagnósticas con las que la mayor parte de los centros hospitalarios de segundo nivel de atención en México no disponen. Existen otros métodos sugeridos para el abordaje diagnóstico de los síndromes de poliuria

y polidipsia, algunos autores han utilizado la infusión de solución salina hipertónica para aumentar la osmolaridad del plasma en conjunto con la determinación de copeptina; sin embargo, esta prueba también ha demostrado asociarse con mayor afectación hemodinámica, efectos secundarios indeseados y requiere que durante su realización se monitoreen muy estrechamente las constantes vitales y las concentraciones séricas de sodio.^{1,7}

Los estudios de imagen, como la resonancia magnética de cráneo, pueden ser de utilidad para encontrar la causa una vez establecido el diagnóstico de diabetes insípida, por lo que este estudio debe realizarse con la finalidad de encontrar alteraciones estructurales de la glándula hipófisis, como macroadenomas, silla turca vacía, enfermedades infiltrativas y metástasis.¹ El 70% de los estudios con resonancia magnética contrastada de la silla turca han revelado alteraciones estructurales en pacientes con diagnóstico de diabetes insípida central.¹ En esta serie de casos hallamos alteración estructural hipofisaria solo en una paciente; sin embargo, es posible que las alteraciones estructurales hipofisarias estén infraestimadas debido a las diferencias de infraestructura hospitalaria y técnicas de obtención de imagen que conlleva un estudio de resonancia magnética.

La duración de la restricción de líquidos en este protocolo fue dependiente del porcentaje de peso perdido, la osmolaridad plasmática y urinaria, para lo que se requirió medición horaria del peso corporal y el cálculo de osmolaridad respectivo, lo que implica que la prueba sea laboriosa y que los resultados dependan de la pericia del investigador. Si bien en esta serie de casos la duración máxima de la PPA fue de 6 horas, ésta puede prolongarse hasta por 72 horas particularmente en sujetos con polidipsia primaria.

CONCLUSIONES

El síndrome de poliuria-polidipsia tiene múltiples causas, la mayor parte de las veces, cuando es de causa secundaria su manifestación suele ser transitoria. Debido a que la diabetes insípida y la polidipsia primaria son afecciones no tan comunes, son poco sospechadas, por lo que no suele realizarse el protocolo de diagnóstico adecuado. Durante décadas, el diagnóstico diferencial del síndrome de poliuria-polidipsia se ha basado en la prueba de privación de agua. En centros hospitalarios con limitación de recursos para el abordaje diagnóstico del síndrome de poliuria-polidipsia la prueba de privación de agua continúa siendo una herramienta indispensable que permite se aborde el diagnóstico de esos padecimientos y pueda ofrecerse el tratamiento apropiado para el paciente que sufre esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Christ-Crain M, Rittig S, Verbalis J, Bichet D, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5 (1): 54. doi. 10.1038/s41572-019-0103-2.
2. Catalá M, Gilsanz A, Tortosa F, Zugasti A, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis. *Endocrinología y Nutrición* 2007; 54: 23-33. doi. 10.1016/S1575-0922(07)71402-X.
3. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: Etiology, differential, and treatment. *Current Psychiatry Rep* 2007; 9 (3): 236-241. doi. 10.1007/s11920-007-0025-7.
4. Shapiro M. Diabetes insipidus: A review. *J Diab Metab* 2013; s6 (01). doi. 10.4172/2155-6156.S6-009.
5. Robertson G. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30 (2): 205-218.
6. Fost M, Oussaada S, Endert E, Linthorst G, et al. The water deprivation test and a potential role for the arginine vasopressin precursor copeptin to differentiate diabetes insipidus from primary polydipsia. *Endocr Connect* 2015; 4 (2): 86-91. doi. 10.1530/EC-14-0113.
7. Wong L, Man S. Water deprivation test in children with polyuria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25 (9-10): 869-874. doi. 10.1515/jpem-2012-0092.
8. Timper K, Fenske W, Kühn F, Frech N, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: A prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (6): 2268-2274. doi. 10.1210/jc.2014-4507.
9. Atsariyasing W, Goldman MB. A systematic review of the ability of urine concentration to distinguish antipsychotic- from psychosis-induced hyponatremia. *Psychiatry Res* 2014; 217: 129-133. doi. 10.1016/j.psychres.2014.03.021.
10. Cheetham T, Ball S. Disorders of water metabolism. In: Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. USA: McGraw-Hill, 2009: 679-92.
11. Ohlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 37. doi. 10.1186/s12888-018-1622-1.
12. Saifan C, Nasr R, Mehta S, Sharma P, et al. Diabetes insipidus: A challenging diagnosis with new drug therapies. Hindawi Publishing Corporation ISRN Nephrology 2013. <https://doi.org/10.5402/2013/797620>.