



# UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

## **Polidipsia y enfermedad mental**

**AUTORA:** Fidalgo López, Alicia

**TITORA:** Torres Iglesias, Ángela Juana

**COTITOR:** Arrojo Romero, Manuel

**DEPARTAMENTO:** Psiquiatría

**CURSO ACADÉMICO:** 2019/2020

**CONVOCATORIA:** Xullo



## RESUMEN

### Introducción:

La polidipsia primaria es una observación clínica frecuente en personas con enfermedad mental, especialmente con esquizofrenia.

Se trata de un trastorno complejo e infraestimado, de difícil de reconocimiento y manejo.

### Objetivos:

Estudiar la relación entre polidipsia primaria y enfermedad mental con una revisión sobre los diferentes aspectos históricos, epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la polidipsia.

Analizar la prevalencia de polidipsia en personas con enfermedad mental, y más concretamente en personas con esquizofrenia.

Analizar los factores relacionados con la polidipsia en personas con enfermedad mental, y más concretamente en personas con esquizofrenia.

### Métodos:

Se realizaron búsquedas en Pubmed utilizando los términos “polydipsia and mental illness” y “psychogenic polydipsia” en poblaciones de entre 19 y 65 años y escritos en inglés, francés o español. Se identificaron 256 y 107 artículos respectivamente. Tras eliminar duplicados, y revisión de originales y referencias bibliográficas se escogieron 90 publicaciones.

### Resultados:

Se define polidipsia primaria como la ingesta excesiva de fluidos sin explicación fisiológica o farmacológica. Su fisiopatología implica múltiples mecanismos, tanto genéticos como anatómicos, endocrinos, psicológicos y farmacológicos.

Para su diagnóstico, se combinan los informes del personal sanitario y determinaciones biológicas (SPGU, UCR, NDWG).

Se han descrito rangos de prevalencia en enfermos crónicos de entre un 3,1 y un 39,6 %; de ellos, entre un 14-86 % (1-10,5 % del total de pacientes psiquiátricos crónicos institucionalizados) desarrollarían una segunda fase con hiponatremia y episodios de intoxicación hídrica. Entre los factores asociados al trastorno destacan la cronicidad, la enfermedad mental (sobre todo esquizofrenia), el tabaquismo intenso y el alcohol.

Para el tratamiento de la polidipsia se combinan medidas conductuales con tratamiento farmacológico.

### Conclusiones:

La polidipsia puede llegar a ser un grave problema médico resultando fundamental un diagnóstico y un tratamiento temprano.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad mental, esquizofrenia, polidipsia psicógena, hiponatremia, intoxicación acuosa, etiología, diagnóstico, prevalencia, factores asociados, tratamiento.

## RESUMO

### **Introdución:**

A polidipsia primaria é unha observación clínica frecuente en persoas con enfermidade mental, especialmente con esquizofrenia.

Trátase dun trastorno complexo e infraestimado, de difícil recoñecemento e manexo.

### **Obxectivos:**

Estudar a relación entre polidipsia primaria e enfermidade mental cunha revisión sobre os aspectos históricos, epidemiolóxicos, etiopatoxénicos, clínicos, diagnósticos e terapéuticos da polidipsia.

Analizar a prevalencia de polidipsia en persoas con enfermidade mental, e máis concretamente en persoas con esquizofrenia.

Analizar os factores relacionados coa polidipsia en persoas con enfermidade mental, e máis concretamente en persoas con esquizofrenia.

### **Métodos:**

Realizáronse procuras en Pubmed, utilizando os termos “polydipsia and mental illness” e “psychogenic polydipsia” en poboacións de entre 19 e 65 anos e escritos en inglés, francés ou español. Identificáronse 256 e 107 artigos, respectivamente. Tras eliminar duplicados, e revisión de orixinais e referencias bibliográficas elixíronse 90 publicacións.

### **Resultados:**

Defínese polidipsia primaria como a inxestión excesiva de fluídos sen explicación fisiolóxica ou farmacolóxica. A súa fisiopatoloxía implica múltiples mecanismos, tanto xenéticos como anatómicos, endocrinos, psicolóxicos e farmacolóxicos.

Para o seu diagnóstico, combínanse os informes do persoal sanitario e determinacións biolóxicas (SPGU, UCR, NDWG).

As prevalencias publicadas na bibliografía presentan marxes moi amplas (3-39,6% para a polidipsia simple); entre o 14-86% destes enfermos chegarán a desenvolver hiponatremia con episodios de intoxicación hídrica. Entre os factores asociados ao trastorno destacan a cronicidade, a enfermidade mental (sobre todo esquizofrenia), o tabaquismo intenso e o alcol.

Para o tratamento da polidipsia combínanse medidas conductuais con tratamento farmacolóxico.

### **Conclusións:**

A polidipsia pode chegar a ser un grave problema médico, resultando fundamental un diagnóstico e un tratamento temperá.

**PALABRAS CHAVE:** enfermidade mental, esquizofrenia, polidipsia psicóxena, hiponatremia, intoxicación acuosa, etioloxía, diagnóstico, prevalencia, factores asociados, tratamento.

## ABSTRACT

### **Introduction:**

Primary polydipsia is a common clinical observation in people with mental illness, frequently seen in patients with schizophrenia.

It is a complex and underestimated disorder, difficult to be identified and managed.

### **Objectives:**

To study the relationship between primary polydipsia and mental illness reviewing the historical, epidemiological, etiopathogenic, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of polydipsia.

To analyse the prevalence of polydipsia in people with mental illness, and more specifically in people with schizophrenia.

To analyse the factors related to polydipsia in people with mental illness, and more specifically in people with schizophrenia.

### **Methods:**

A search was conducted in Pubmed using the terms "polydipsia and mental illness" and "psychogenic polydipsia" in human, adult (19-65 years) and articles written in English, French or Spanish. 256 and 107 records, respectively, were identified. After eliminating duplicates, and reviewing originals and bibliographic references, 90 publications were selected.

### **Results:**

Primary polydipsia is defined as an excessive fluid intake without physiological or pharmacological explanation. Its physiopathology involves multiple mechanisms, such as genetic, anatomical, endocrine, psychological and pharmacological.

For its diagnosis, staff report and biological determinations (SPGU, UCR, NDWG) are combined.

Prevalence data published in the literature show very wide margins (3-39.6% for simple polydipsia); among 14-86% of these patients will develop hyponatremia with water intoxication episodes. Factors associated include chronicity, mental illness (usually schizophrenia), heavy smoking and alcohol.

Treatment for psychogenic polydipsia may involve behavioural and pharmacological approaches.

### **Conclusions:**

Ultimately, polydipsia can become a serious medical problem, so early diagnosis and an appropriate therapy are essential.

**KEYWORDS:** mental illness, schizophrenia, psychogenic polydipsia, hyponatremia, water intoxication, etiology, diagnosis, prevalence, associated factors, treatment.

## **ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y SIGLAS**

**ADH:** hormona antidiurética

**APG:** antipsicóticos de primera generación

**ASG:** antipsicóticos de segunda generación

**AVP:** hormona arginina vasopresina

**DI:** diabetes insípida

**ECA:** enzima convertidora de angiotensina

**FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos).

**HT2A:** receptor de serotonina

**IECAs:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**IRM:** imagen por resonancia magnética

**ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

**LH:** larga hospitalización

**MBV:** morfometría basada en voxel

**MDR:** proteína resistente a múltiples fármacos

**NDWG:** ganancia de peso diurno normalizada

**ORA:** osmoreceptores del hipotálamo

**PIP:** síndrome de psicosis, hiponatremia intermitente y polidipsia

**PST:** polydipsia screening tool (cuestionario para el cribado de polidipsia)

**SEP:** síntomas extrapiramidales

**SIADH:** síndrome de secreción inapropiada de ADH

**SPGU:** gravedad específica urinaria

**UCR:** creatinina en orina

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. BALANCE HÍDRICO Y POLIDIPSIA. ....	1
1.1.1. Balance hídrico y mecanismo de la sed. ....	1
1.1.2. Polidipsia: concepto y tipos.....	3
1.2. ESQUIZOFRENIA. ....	4
1.2.1. Concepto, cuadro clínico, curso y pronóstico. ....	4
1.2.2. Epidemiología. ....	5
1.2.3. Etiología. ....	5
1.2.4. Tratamiento. ....	7
2. OBJETIVOS.....	9
3. MÉTODOS.....	10
4. RESULTADOS.....	12
4.1. POLIDIPSIA PSICÓGENA: CONOCIMIENTO HISTÓRICO Y POSIBLES ESTADIOS CLÍNICOS. ...	12
4.1.1. Conocimiento histórico.....	12
4.1.2. Posibles estadios clínicos. ....	12
4.2. POLIDIPSIA PSICÓGENA: FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA. ....	15
4.2.1. Polidipsia simple. ....	15
4.2.2. Hiponatremia e intoxicación por agua. ....	17
4.3. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. ....	18
4.3.1. Métodos para identificar polidipsia.....	18
4.3.2. Diagnóstico diferencial.....	20
4.3.3. Métodos para identificar la intoxicación por agua asociada a polidipsia.....	22
4.4. PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS. ....	24
4.4.1. Prevalencia de polidipsia e hiponatremia con intoxicación acuosa.....	26
4.4.2. Factores asociados a polidipsia e hiponatremia con intoxicación acuosa.....	29
4.5. TRATAMIENTO.....	32
5. CONCLUSIONES.....	35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	37



# 1. INTRODUCCIÓN

Una de las necesidades primarias del ser humano es mantener un nivel constante de fluido en el cuerpo, lo que se consigue mediante un equilibrio incesante entre la ingesta y la excreción de agua. En algunas personas este equilibrio puede sufrir desajustes, causados por anomalías en los procesos regulatorios hídricos, que les llevan a consumir cantidades desproporcionadas de líquido. Este comportamiento, conocido como polidipsia, es relativamente frecuente en personas con enfermedad mental, especialmente con esquizofrenia.

Se pretende estudiar la relación entre polidipsia y enfermedad mental. Como introducción, se hace necesario recordar conceptos esenciales relativos al mecanismo de la sed y a la esquizofrenia, que se utilizarán de forma repetida a lo largo de este trabajo de investigación.

## 1.1. BALANCE HÍDRICO Y POLIDIPSIA.

### 1.1.1. Balance hídrico y mecanismo de la sed.

Por término medio, un adulto sano siguiendo una dieta normal y viviendo en un ambiente térmico controlado, pierde aproximadamente 1,5 L de fluido al día (a través de riñones, pulmones, intestinos y piel, en los procesos de eliminación de desechos, respiración y regulación de la temperatura). Este déficit hidromineral se compensa mediante la ingesta de agua (normalmente < 2 L/día), la comida o el propio metabolismo de la dieta [1].

Este balance, que pretende mantener la osmolalidad plasmática dentro de un margen muy estrecho (280-300 mOsm/kg), es controlado por mecanismos homeostáticos sumamente efectivos en los que participan el hipotálamo, la neurohipófisis y los riñones, y que involucran la sed, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la hormona arginina vasopresina (AVP, también denominada hormona antidiurética: ADH) y el manejo de la filtración del sodio [2][3] (Figura 1).

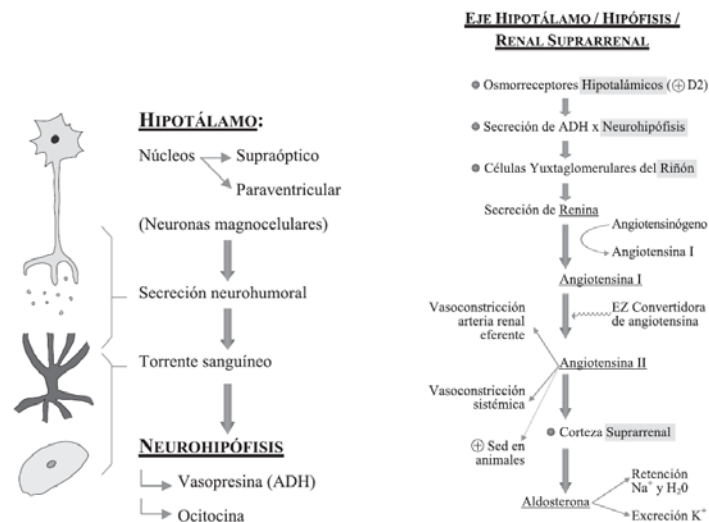


Figura 1. Regulación de la osmolalidad plasmática (extraída de referencia 2).

Cuando la molalidad plasmática aumenta, los osmorreceptores del hipotálamo (ORA) se activan y provocan la secreción de ADH (vasopresina). Estos osmorreceptores pueden detectar cambios mínimos, de forma que incluso una ligera deshidratación conduce a la secreción de ADH desde la neurohipófisis a la circulación periférica. La hormona antidiurética estimula la retención de agua en los riñones, aumentando la densidad de los canales de aquaporina-2 en la médula interior, permitiendo al agua fluir desde los conductos colectores de vuelta al parénquima renal. Si la deshidratación es muy severa, y no puede corregirse por retención de agua solamente, se inicia la sed, que así constituye un sistema de seguridad para ADH [4][5][6] (Figura 2).

Por el contrario, si hay sobrehidratación, se produce una caída de ADH y se suprime la sed. Con una osmolalidad de 275 mOsm/kg, los niveles de hormona son indetectables [4]. Cuando la ADH se suprime totalmente, el riñón puede llegar a excretar 1 litro de agua por hora (24 L/día), muy por encima de la ingesta incluso del bebedor más ávido [7].

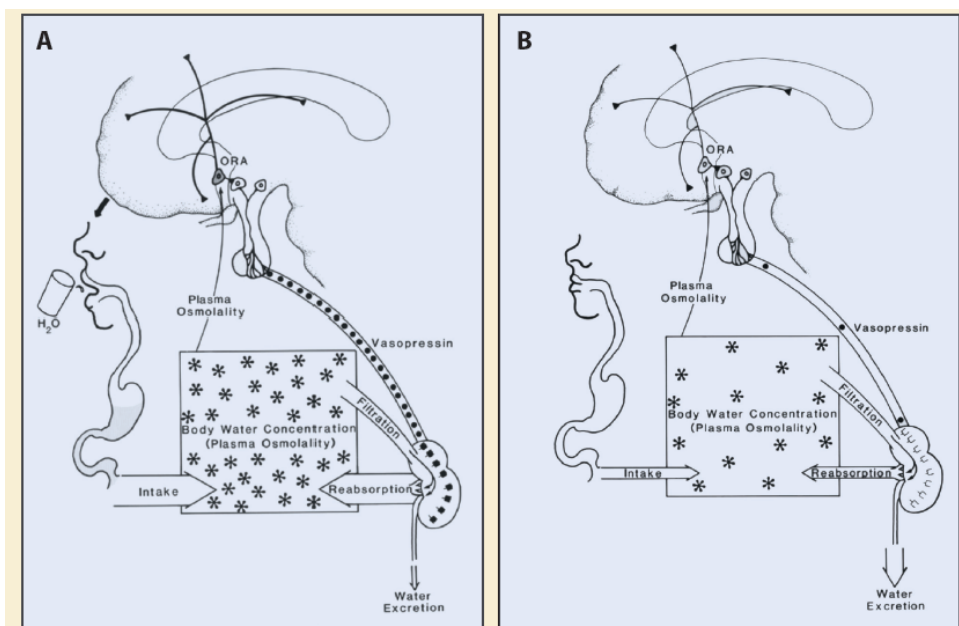


Figura 2. Regulación fisiológica del balance de agua: A (deshidratación), B (exceso de hidratación).  
Extraída de referencias 5 y 7.

Los metabolitos de sodio y el agua están íntimamente interrelacionados. El contenido corporal de sodio depende del equilibrio entre la ingesta dietética y la excreción renal. En condiciones normales, las pérdidas extrarrenales de sodio son mínimas, de manera que el cuerpo puede mantener una natremia adecuada, aunque se produzcan grandes variaciones en la ingesta de líquidos [3].

Esta regulación de fluidos provoca que los humanos dejen de beber cuando han consumido suficiente agua para corregir el estado de deshidratación.

En una persona sana, beber supone un sentimiento placentero en respuesta a la sed, con una activación de la corteza prefrontal, el centro de placer y recompensa del cerebro, como se ha observado en imágenes de resonancia magnética funcional. En contraste, si un individuo sigue bebiendo después de haber saciado la sed, inmediatamente empiezan a funcionar varios mecanismos regulatorios y se induce una sensación desagradable (hinchazón, náusea, mareo) e incluso de rechazo, por lo que un exceso de ingesta de bebida es raro en humanos [6].

### 1.1.2. Polidipsia: concepto y tipos.

De forma sencilla, se define polidipsia como la ingesta excesiva de fluidos [1].

Como hemos visto, en condiciones fisiológicas, el consumo de agua medio de un adulto es de 2 litros al día. No hay unanimidad, sin embargo, en la cantidad de fluido que puede considerarse “excesiva”; se han descrito ejemplos de consumo entre 4-20 litros al día, y se han detectado casos extremos de hasta 44 litros/día [8].

La polidipsia puede ser primaria o secundaria, presentando cada uno de estos tipos una relación causa/efecto inversa con la poliuria asociada [8][9]. Por otra parte, ambos tipos de polidipsia pueden llegar a provocar hiponatremia [4][5][6] (Tabla 1).

Problema	Mecanismo	Sed	ADH
Polidipsia primaria	Ingesta excesiva con excreción apropiada	Suprimida	Suprimida correctamente
Polidipsia primaria con hiponatremia	Ingesta excesiva con excreción defectuosa	Suprimida	Suprimida pero elevada transitoriamente
Polidipsia secundaria	Excreción excesiva con ingesta apropiada	Elevada	Elevada (DI nefrogénica) o suprimida
Hiponatremia secundaria	Excreción disminuida	Normal o suprimida	Elevada

Tabla 1. Desajustes hídricos más frecuentes (adaptada de referencia 5).

- En la POLIDIPSIA SECUNDARIA, hay un aumento de la sed debido a la alteración de los mecanismos osmorreguladores. La sed viene determinada por causas somáticas y pretende restablecer el equilibrio hídrico.

La ingesta excesiva de líquidos es consecuencia de una micción excesiva. Es el caso de los individuos con diabetes mellitus (que provoca diuresis osmótica) o con diabetes insípida, donde las elevadas pérdidas de líquido son causadas por una insuficiente liberación de ADH (diabetes insípida neurogénica) o por una incapacidad renal para actuar en respuesta a dicha hormona (diabetes insípida nefrogénica).

Además de estas causas médicas, también ciertas medicaciones pueden causar polidipsia y conducir a hiponatremia. Así, por ejemplo, el tratamiento con litio produce polidipsia secundaria y puede incluso llegar a inducir un fallo renal. Además, fármacos como carbamazepina y agentes prescritos comúnmente para tratar la hipertensión (diuréticos tiazida, IECAs) y la diabetes mellitus (sulfonilureas) producen hiponatremia secundaria severa en pacientes con o sin polidipsia primaria.

- En la POLIDIPSIA PRIMARIA, el consumo compulsivo de agua se produce simultáneamente con una negación explícita de la sed por parte del paciente. No hay sed, pero sí un deseo imperioso de tomar líquidos que sobrepasa la necesidad fisiológica.

El desorden es primario porque no hay explicación fisiológica o farmacológica para el incremento de la ingesta. En este caso, la poliuria no es la causa, sino que será secundaria a la ingesta excesiva de fluidos. No hay pérdidas anormales de líquido y los niveles de hidratación son normales.

Algunos autores subdividen la polidipsia primaria en dos tipos (Tabla 2) [1][6][9]:

- Polidipsia dipsógena, a su vez con dos tipos de perfiles: por una parte, individuos con polidipsia consciente, que usan el agua para detoxificar el cuerpo, común también en algunas personas que hacen mucho deporte; por otra parte, personas con disfunciones en el centro de la sed del hipotálamo causadas por heridas en el cerebro, problemas vasculares, infiltrativos (sarcoidosis), etc.
- Polidipsia psicógena: llamada así porque está asociada a desórdenes mentales. La polidipsia primaria es bastante común entre la población psiquiátrica, como veremos, y especialmente entre las personas que padecen esquizofrenia.

<b>POLIDIPSIA PSICÓGENA (asociada a enfermedad mental)</b>	
<b>POLIDIPSIA DIPSÓGENA</b>	
<b>Polidipsia habitual (autoconsciente)</b>	
	Deportistas
	Personas que buscan "detoxificar" el cuerpo
<b>Polidipsia somática (daño en el centro de la sed)</b>	
	Lesión cerebral
	Granulomatosa (sarcoidosis)
	Infecciosa (meningitis tuberculosa)
	Vascular (vasculitis)

Tabla 2. Tipos de polidipsia primaria (adaptada de referencia 6).

## 1.2. ESQUIZOFRENIA.

### 1.2.1. Concepto, cuadro clínico, curso y pronóstico.

La esquizofrenia es una enfermedad caracterizada por alteraciones de la forma y el contenido del pensamiento, alteraciones sensorio-perceptivas y de la afectividad y la conducta, con importante repercusión en el funcionamiento social, laboral y familiar del sujeto enfermo.

La temprana aparición de la enfermedad y su desarrollo, generalmente crónico, la convierten en un trastorno incapacitante para los pacientes y con mucha sobrecarga para los familiares.

El cuadro clínico es heterogéneo y complejo, con sintomatología positiva, negativa, cognitiva y afectiva.

A continuación se explican los dos primeros tipos de síntomas [10][11]:

- Síntomas positivos: suponen un exceso o distorsión de funciones normales y abarcan ideas delirantes (de persecución, de perjuicio, religiosas, de grandiosidad),

- alucinaciones (auditivas, cenestésicas, visuales), trastornos del lenguaje/curso del pensamiento (descarrilamiento, incoherencia, respuestas tangenciales), etc.
- Síntomas negativos: suponen un déficit de funciones normales e incluyen aplanamiento afectivo y tendencia a la depresión, alogia, anhedonia, déficit de atención, de memoria de trabajo o de función ejecutiva, abulia, pérdida del funcionamiento social y tendencia al autismo, etc.

Se distinguen tres fases en el curso de la enfermedad:

- o Prodrómica: meses antes del inicio del trastorno se detectan problemas inespecíficos como cambios en el estado de ánimo, dificultades de interacción social, ansiedad, etc.
- o Psicótica: se observan alteraciones del pensamiento y la conducta, con los síntomas positivos y negativos reseñados anteriormente.
- o Residual: son más marcados los síntomas negativos y el defecto en el área sociolaboral y del autocuidado.

En cuanto al pronóstico, sigue en general la “regla de los tercios”: un tercio de los pacientes podrá llevar una vida cercana a la normalidad, en otro persistirán síntomas residuales y, en el restante, la clínica activa -negativa y positiva- no desaparecerá, precisando constantes hospitalizaciones que interrumpirán completamente su desarrollo personal, laboral y social.

### **1.2.2. Epidemiología.**

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más graves y se ha identificado como una prioridad de la política sanitaria.

Afecta a todas las clases sociales y etnias, con unas tasas de incidencia que difieren entre el 7,7 y el 43,0 por cada 100.000 habitantes, siendo las más altas en los entornos urbanos y en las clases sociales más desfavorecidas. La incidencia también parece ser significativamente mayor en los hombres, con una relación de 1,4 por cada mujer.

La prevalencia se sitúa, en la mayoría de los estudios, entre el 0,2 y el 0,7%.

Las primeras manifestaciones de la enfermedad se producen a finales de la adolescencia o a principios de la edad adulta. La edad de comienzo en los hombres se produce generalmente entre los 15-25 años, siendo su aparición más tardía en las mujeres (entre los 25-35 años).

La tasa de mortalidad por accidentes y enfermedades naturales es mayor en esta población [12]. Estos pacientes mueren, en promedio, de 15 a 20 años antes que la población general, con una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares y neoplásicas y de diabetes mellitus.

La comorbilidad más frecuente de la esquizofrenia es el abuso de sustancias, que empeora el curso y el pronóstico; alrededor del 30-50% de los casos de esquizofrenia cumplen con criterios de dependencia o abuso de alcohol.

### **1.2.3. Etiología.**

La etiología es multifactorial, con la contribución de factores biológicos y psicosociales, de diversa índole [10][11]:

- o NEUROQUÍMICA: la mayoría de las teorías relacionan la esquizofrenia con anomalías en la neurotransmisión causadas bien por exceso o bien por deficiencia de neurotransmisores como dopamina, serotonina y glutamato.

- Muchos síntomas de la esquizofrenia parecen estar asociados a una actividad anormal de los receptores dopaminérgicos (sobre todo D2).

Habría cuatro vías dopaminérgicas implicadas (Figura 3):

- . vía nigroestriatal: bajos niveles de dopamina en esta ruta afectarían al sistema extrapiramidal, provocando trastornos motores.
- . vía mesolímbica: un exceso de dopamina en esta ruta parece ser la causante de los síntomas positivos.
- . vía mesocortical: bajos niveles de dopamina en esta ruta ocasionarían síntomas negativos y déficits cognitivos.
- . vía tuberoinfundibular: una disminución o bloqueo de la dopamina en esta ruta provocaría elevados niveles de prolactina y, como consecuencia, galactorrea, amenorrea y reducción de la libido.

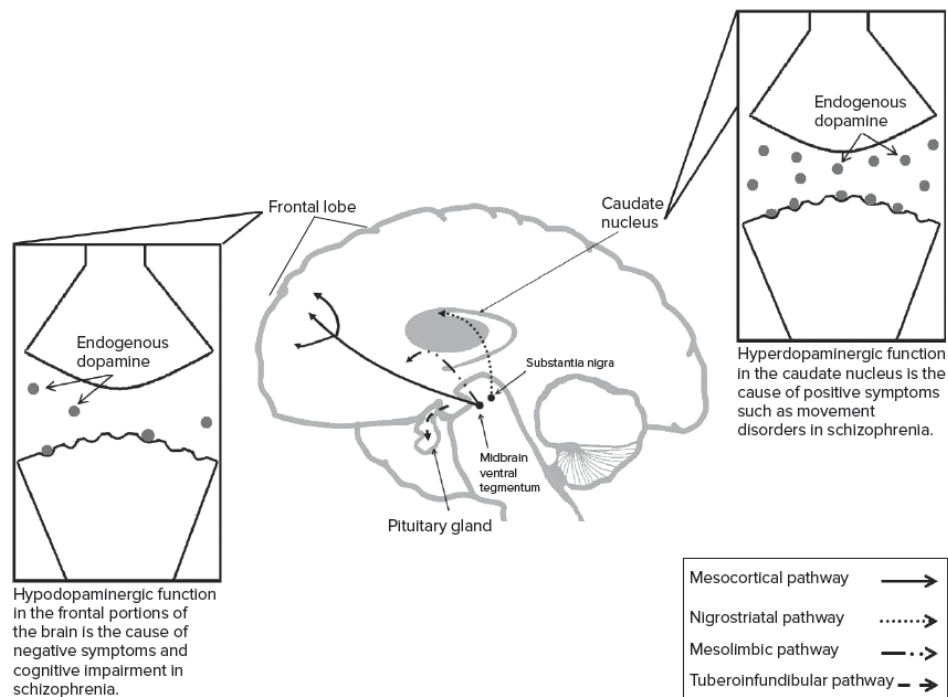


Figura 3. Fisiopatología de la esquizofrenia (extraída de referencia 10).

- La alteración en serotonina se ha relacionado con las alucinaciones y síntomas afectivos. Se han desarrollado nuevos fármacos (antipsicóticos de segunda generación) que bloquean los niveles de serotonina y dopamina (y no sólo de dopamina, como los de primera generación) y son más efectivos en el alivio de los síntomas tanto positivos como negativos.
  - Otra teoría involucra la actividad del glutamato, el neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro. Antagonistas de este neurotransmisor inducen síntomas similares a la esquizofrenia.
- ALTERACIONES NEUROANATÓMICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES detectadas por técnicas de neuroimagen, fundamentalmente Resonancia Magnética: se ha encontrado, por ejemplo, que un aumento del tamaño del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, así como un lóbulo temporal medial más pequeño son indicios de riesgo de esquizofrenia.

- FACTORES GENÉTICOS: la genética es compleja, con un componente de heredabilidad con riesgo del 8% en hermanos, 12% para hijo de un progenitor afecto y 40% si los dos progenitores están afectados. Se han descrito varios genes involucrados, que pueden inferir en la migración y plasticidad neuronal, la sinaptogénesis y la actividad de la dopamina y el glutamato.
- FACTORES AMBIENTALES: complicaciones obstétricas y perinatales (acción vírica durante el embarazo, sufrimiento fetal) o durante el desarrollo infanto-juvenil (malnutrición, negligencia, malos tratos, consumo de sustancias) se consideran también factores de riesgo.
- La hipótesis que mayor interés despierta en la actualidad es la del neurodesarrollo, que englobaría y relacionaría todos estos factores. El origen de la enfermedad sería una perturbación del desarrollo o de la maduración del cerebro en el periodo perinatal; posteriormente, alteraciones de la mediación glutamatérgica del desarrollo neuronal en la adolescencia darían lugar a la aparición de la clínica.

#### **1.2.4. Tratamiento.**

El tratamiento se basa en un enfoque multidisciplinar y a largo plazo, considerando las diferentes fases de la enfermedad.

Suele utilizarse una combinación de terapias farmacológicas y no-farmacológicas. La farmacoterapia es el pilar del tratamiento, pero pueden persistir síntomas residuales por lo que tratamientos no farmacológicos, como la psicoterapia, son también importantes:

- ANTIPSICÓTICOS (APS) [13] (Tabla 3): son el tratamiento de elección, tanto para el brote psicótico agudo como para el tratamiento de mantenimiento. Se dividen en:
  - APS típicos o de primera generación (APG): eficaces en clínica positiva pero no en los síntomas negativos.
  - APS atípicos o de segunda generación (ASG): eficaces en síntomas positivos y negativos.

La característica universal de los antipsicóticos, como su nombre indica, es el tratamiento de la psicosis, actuando por antagonismo o agonismo parcial de los receptores de la dopamina, especialmente de los receptores D2. Sin embargo, la variedad en la afinidad con otros receptores le da a cada antipsicótico una acción única.

Los antipsicóticos de primera generación (APG) actúan en el bloqueo de los receptores D2. Este mecanismo puede conducir a la aparición de síntomas extrapiramidales (acatisia, distonía aguda, parkinsonismo, disquinesia tardía).

Los antipsicóticos de segunda generación (ASG), además de bloquear los receptores D2, bloquean también los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>. La estimulación de estos receptores inhibe la liberación de dopamina, por lo que bloquearlos implicará una mayor liberación de dopamina. Este aumento de la dopamina tendrá una funcionalidad particular en la vía mesocortical al conducir a una mejora de los síntomas negativos, lo que supone una ventaja de los ASG sobre los APG.

De acuerdo con la Asociación Americana de Psiquiatría, los antipsicóticos de segunda generación son el tratamiento de primera línea para la esquizofrenia, al llevar asociados menos síntomas extrapiramidales (SEP). Sin embargo, los ASG tienden a ocasionar efectos metabólicos secundarios como ganancia de peso, hiperlipidemia y diabetes

mellitus (síndrome metabólico); estos efectos adversos pueden contribuir al mayor riesgo de mortalidad cardiovascular observado en los pacientes esquizofrénicos.

Clozapina (ASGs) es el antipsicótico más efectivo para la esquizofrenia resistente al tratamiento. Sin embargo, puede producir agranulocitosis y los pacientes tratados con ella tienen riesgo de desarrollar hipotensión ortoestática, por lo que se necesita una vigilancia estrecha (obligatoria la monitorización linfocitaria). Altas dosis de clozapina se han asociado a efectos adversos muy serios como convulsiones.

	APS TÍPICOS		APS ATÍPICOS						
	Sedativos o de baja potencia	Incisivos o de alta potencia	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Amisulpride	Aripiprazol
Fármaco típico	Clorpromacina	Haloperidol	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Amisulpride	Aripiprazol
Efecto antipsicótico	Bloqueo D2		Bloqueo D1, D2, D4 y serotoninérgico			Bloqueo D2 y serotoninérgico		Bloqueo D2, D3	Agonista parcial de receptores dopaminérgicos
Acción	Mejora síntomas positivos		Mejora síntomas positivos, negativos y cognitivos						
Síntomas extrapiramidales	++	++++	Casi nulos		Casi nulos	Pocos	Casi nulos		
Sedación	++++	+++	+++	++++	+++	+++	-	+	-
Efectos secundarios/ Otras características	Hipotensión Alteraciones cutáneas		Agranulocitosis	Síndrome metabólico	De elección en Parkinson	Antipsicótico atípico con más riesgo de producir efectos extrapiramidales	Necesario control ECG, por alargamiento de QT		Escasa ganancia ponderal

Tabla 3. Antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia.

- TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS: terapias de familia, de rehabilitación cognitiva, de conducta, de grupo...Todas las terapias psicológicas se asocian a intervenciones sociales: usos de residencias y pisos tutelados, talleres protegidos, centros de día, etc., dirigidos a la integración social lo más amplia posible del paciente.
- HOSPITALIZACIÓN EN EPISODIOS AGUDOS, en servicios de Psiquiatría de hospitales generales y es limitada en el tiempo.

## **2. OBJETIVOS**

En el presente trabajo se pretende:

- 1) Realizar una revisión sobre los diferentes aspectos históricos, epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la polidipsia.
- 2) Analizar la prevalencia de polidipsia en personas con enfermedad mental, y más concretamente en personas con esquizofrenia.
- 3) Analizar los factores relacionados con la polidipsia en personas con enfermedad mental, y más concretamente en personas con esquizofrenia.

### 3. MÉTODOS

Se han llevado a cabo dos búsquedas bibliográficas en la base de datos electrónica PubMed (última búsqueda: 1 de marzo de 2020).

Para la primera, se utilizó la frase “*polydipsia and mental illness*” [14], tal como se recogía en el planteamiento inicial del trabajo. A la vista de los resultados encontrados, se decidió realizar una segunda búsqueda con el término “*psychogenic polydipsia*” [15], dado que se observó que era ampliamente utilizado en la literatura.

En ambos casos se emplearon los filtros de selección “humano”, “adulto (19-65 años)” y artículos escritos en inglés, francés o español.

En la primera búsqueda se identificaron 256 registros y en la segunda, 107. Tras cruzar ambas colecciones y eliminar los resultados duplicados, se obtuvo un conjunto de 234 publicaciones potencialmente relevantes.

Todas ellas fueron examinadas y se realizó además una búsqueda secundaria de algunas de sus referencias bibliográficas que no habían sido detectadas en la búsqueda sistemática inicial. En total, se han revisado más de 300 artículos.

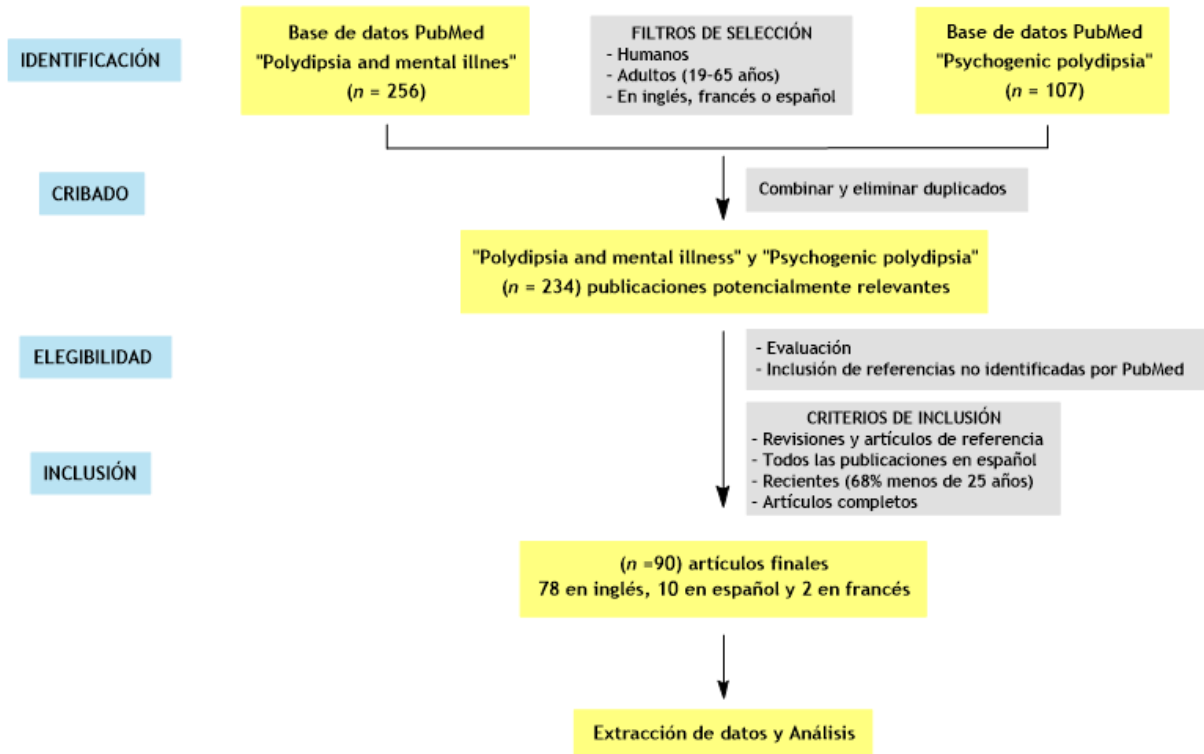
Para la monografía que se presenta aquí se han elegido los 90 trabajos más significativos. Se consideró este número lo suficientemente elevado para incluir todas las publicaciones de interés y, a la vez, asumible para que el estudio fuese razonablemente manejable.

A la hora de elegir las publicaciones a incluir, se han considerado como preferentes los siguientes criterios:

- Revisiones bibliográficas.
- Artículos relevantes que aparecen referenciados reiteradamente en la bibliografía.
- Todos los artículos sobre este tema publicados por autores españoles.
- Recientes (un elevado porcentaje de las referencias tienen menos de 25 años). Se incluyen referencias antiguas cuando la discusión lo requiere (evolución histórica del estudio del trastorno, artículos pioneros, etc).
- Disponibilidad del artículo completo: se desecharon algunas referencias, que pudieran ser interesantes, pero de las que sólo se disponía del resumen.
- Se ha intentado incluir en todos los apartados un número significativo de referencias, evitando a su vez que algunos apartados aparecieran sobre-referenciados.

Una vez elegidas las referencias, se procedió a la extracción de datos y al análisis y organización de los mismos. En el apartado de Resultados se presentan los hallazgos más relevantes.

El Esquema 1 muestra el diagrama de flujo seguido, a partir de las recomendaciones del estándar PRISMA [16], para la búsqueda y selección de los artículos analizados en el presente estudio.



Esquema 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda y selección bibliográfica.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. POLIDIPSIA PSICÓGENA: CONOCIMIENTO HISTÓRICO Y POSIBLES ESTADIOS CLÍNICOS.

#### 4.1.1. Conocimiento histórico.

Los trastornos del equilibrio de fluidos y electrolitos, en diversas formas y grados de severidad, son comunes entre los pacientes psiquiátricos y su estudio tiene sus raíces históricas en el primer tercio del siglo pasado, mucho antes de la introducción de los fármacos antipsicóticos.

La ingesta excesiva de agua, bajo el nombre de potomanía, fue descrita ya en 1905 [17]. En 1935, Sleeper hace referencia a la alta diuresis observada entre los pacientes psiquiátricos [18] y el mismo autor postula posteriormente que esa poliuria es secundaria a una ingesta excesiva de agua [19]. También se describen en esa época los primeros casos de intoxicación hídrica [20], así como la importante observación de que algunos pacientes son incapaces de excretar el exceso de fluido, lo cual resulta en niveles bajos de sodio en plasma que pueden llevar a la muerte (intoxicación acuosa auto-inducida) [21].

Tras estos estudios pioneros, pasaron décadas antes de que otros investigadores retomaran el problema de la desregulación de fluidos en los pacientes psiquiátricos. En 1959, Barlow delimita el cuadro clínico del consumo compulsivo de agua [22] y, en 1963, Hobson sugiere por primera vez que la intoxicación acuosa en pacientes psiquiátricos pudiera ser debida a una secreción inadecuada de ADH [23].

Con este renovado interés, se llegó además al acuerdo de definir polidipsia como la ingesta de 3 o más litros de fluidos al día [24][25].

La mayoría de los autores utilizan el término “psicógena” para describir la polidipsia primaria relacionada con la enfermedad mental. En este estudio se han incluido y analizado varias revisiones bibliográficas que utilizan dicho término, tanto en inglés [9][26][27], como en francés [28] y en español [8][29][30]. Por el contrario, otros autores como Verghese [25], Vieweg [31], Ferrer [32] y sobre todo Goldman [5][7][33], evitan usar esta denominación y se refieren al trastorno de forma general como polidipsia primaria o desajuste hídrico.

Nosotros usaremos este calificativo a lo largo de la memoria porque refleja, de forma abreviada, el concepto que se pretende desarrollar.

#### 4.1.2. Posibles estadios clínicos.

De los múltiples estudios desarrollados hasta la fecha, parece concluirse que la polidipsia psicógena, y el desarrollo de complicaciones médicas asociadas, puede aparecer como un proceso de tres etapas [1]:

- Polidipsia simple acompañada de poliuria, que ocurre en ciertos pacientes psiquiátricos crónicos entre 5-15 años después del inicio de la psicosis [34].

- Intoxicación por agua (síntomas de hiponatremia), que se iniciaría después de 1-10 años del comienzo de la polidipsia [24][26].
- Complicaciones físicas secundarias a la ingesta de grandes cantidades de fluidos, desarrolladas tras largos períodos de intoxicación por agua o, en algunos casos, después de décadas de simple polidipsia [35].

No todos los pacientes desarrollan estas tres fases; muchos tienen solo polidipsia y ésta puede pasar incluso desapercibida.

#### ○ POLIDIPSIA SIMPLE.

Como hemos visto, se define convencionalmente polidipsia como la ingesta de 3 o más litros de fluido al día. El líquido consumido es normalmente agua, pero se ha descrito también el consumo excesivo de otros líquidos no alcohólicos (café, refrescos, champú, colonia) e incluso de la propia orina.

En la mayoría de los pacientes psiquiátricos, la polidipsia tiene un carácter crónico, aunque también se conocen casos de pacientes con polidipsia episódica y aguda [8][36].

La polidipsia provoca una poliuria secundaria. En la era preneuroleptica, Sleeper [18] describió que pacientes psiquiátricos cateterizados tendían a grandes volúmenes de orina; el 25% de los pacientes con esquizofrenia y ninguno de los sujetos normales de este estudio excretaron más de 3 L de orina al día. Este tipo de comportamiento ha sido constatado posteriormente en múltiples estudios [8].

#### ○ HIPONATREMIA E INTOXICACIÓN POR AGUA.

La polidipsia fue considerada durante años como un trastorno relativamente benigno. Sin embargo, tras un caso fatal descrito por Raskind en 1974 [37], la relación entre enfermedad psiquiátrica y polidipsia/intoxicación acuosa ha sido objeto de múltiples estudios y ha venido generando controversia.

Mientras que la polidipsia primaria se presenta en muchos trastornos psiquiátricos, la hiponatremia con intoxicación por agua ocurre casi exclusivamente en pacientes psicóticos [24][38].

Goldman, estudiando este problema en esquizofrénicos, dividió al conjunto de pacientes con desequilibrio acuoso en dos grupos [4][5][7]:

- . Pacientes esquizofrénicos polidípsicos normonatremicos, que mantienen la homeostasis de sus electrolitos séricos a pesar del consumo exagerado de agua.
- . Pacientes esquizofrénicos polidípsicos hiponatremicos, en los que el riñón no puede excretar todo el exceso de fluido, produciéndose una retención que conduce a hiponatremia dilucional ( $[Na]$  en suero  $< 130$  mEq/L; normales: 135-148 mEq/L). En estos pacientes, la excreción de agua renal debe de ser defectuosa porque, como hemos visto, el riñón es capaz de eliminar, en un individuo sano, incluso ingestas anormalmente altas de fluidos.

En la mayoría de los casos, la polidipsia conduce a una hiponatremia suave, transitoria y asintomática. Es lo que se denomina síndrome de “psicosis, hiponatremia intermitente y polidipsia” (PIP)[29], que fue caracterizado exhaustivamente por Vieweg en los años 1980s y 90s [31][39].

Pero cuando la excesiva cantidad de fluido no puede ser manejada por el organismo, se origina hiponatremia severa ( $[Na]$  en suero  $< 110$  mEq/L) [3][9][25].

La hiponatremia severa y/o repentina puede conducir a edema visceral o cerebral (debido al gradiente osmótico, el líquido fluye del espacio extracelular a las vísceras y a las neuronas; esto es especialmente grave en un cerebro saturado de agua y limitado por un cráneo rígido), apareciendo síntomas derivados, condición que ha recibido el nombre de intoxicación por agua.

Estos síntomas pueden ser: gastrointestinales (náusea, vómitos), urinarios (incontinencia, hidronefrosis, fallo renal), neurológicos (dolor de cabeza, calambres, visión borrosa, debilidad, temblores, delirios, ataxia, convulsiones) y psiquiátricos (empeoramiento de la psicosis, agitación, irritabilidad).

La polidipsia con intoxicación por agua puede asociarse a un mal pronóstico [40], dependiendo de su severidad y de su rapidez de instauración. La aparición de los síntomas no es necesariamente progresiva [41], sino que el enfermo puede estar lúcido en un momento concreto y, al siguiente, comenzar a tener convulsiones, por ejemplo, lo que ha llevado en ocasiones a hacer diagnósticos incorrectos (de epilepsia idiopática, en este caso, siendo tratados con medicación anticonvulsivante que agrava su situación [25]).

La intoxicación por agua puede llevar a la letargia, confusión, coma y ocasionalmente la muerte [6][42]. Vieweg encontró que la intoxicación por agua podría representar hasta una quinta parte de las muertes de esquizofrénicos menores de 53 años [43]. Esta evidencia se agrava con el hecho de, a pesar de que la hiponatremia ocurre más frecuentemente entre los pacientes psiquiátricos que entre los pacientes médicos (5,8% en esquizofrénicos versus 0,36%), es a menudo infradiagnosticada porque los signos clínicos de la intoxicación acuosa pueden imitar a los síntomas fisiopatológicos de la enfermedad psiquiátrica subyacente.

Hawken [12] inició en 1985 un estudio de seguimiento de 20 años de pacientes esquizofrénicos en el que seleccionaron dos grupos, con y sin polidipsia, que fueron reevaluados en 2005. Encontraron que la polidipsia tenía un efecto significativamente negativo en la longevidad. La edad media de la muerte fue de 59 años para los polidípsicos y de 68 años para los no polidípsicos: un paciente polidípsico tiene un riesgo 74% veces mayor de morir que uno no polidípsico. Los resultados fueron aún peores con los que tenían polidipsia severa: la edad media de la muerte fue de 57 años.

Por tanto, parece claro que una ingesta continua y excesiva de líquidos representa un problema médico grave que puede llegar a ser incluso letal.

#### o COMPLICACIONES FÍSICAS.

En la tercera fase del trastorno, pueden desarrollarse complicaciones secundarias a la ingesta crónica de grandes cantidades de agua y a la poliuria, como osteoporosis con fracturas patológicas y dilatación de los tractos urinario y gastrointestinal [1].

La osteoporosis se cree que es secundaria al aumento de excreción de calcio urinario, asociado a la poliuria; la dilatación del tracto gastrointestinal es debida a la ingesta crónica y elevada de fluido; y la dilatación del tracto urinario es debida al flujo urinario elevado y crónico, similar a lo observado en diabetes insípida; en algunos casos, la dilatación urinaria se asocia a incontinencia e incluso a hidronefrosis y fallo renal.

## 4.2. POLIDIPSIA PSICÓGENA: FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.

La fisiopatología del desajuste hídrico en pacientes psiquiátricos es compleja y conviene desglosarla en dos niveles: polidipsia simple e hiponatremia/intoxicación hídrica.

### 4.2.1. Polidipsia simple.

La fisiopatología de la polidipsia primaria en enfermos mentales implica probablemente múltiples mecanismos tanto genéticos como anatómicos, endocrinos, farmacológicos o conductuales.

Se resumen a continuación las teorías más establecidas en la bibliografía:

- DEFECTOS ESTRUCTURALES EN EL CEREBRO [44][45][46].
  - Neuroimágenes basales de pacientes esquizofrénicos polidípsicos muestran un ensanchamiento de los ventrículos laterales. Defectos estructurales secundarios a esta ventriculomegalia, con afectación de los núcleos hipotalámicos que rodean al tercer ventrículo (supraóptico y paraventricular, encargados de la regulación de la sed y de la secreción de ADH) y del órgano vascular de la lámina terminal (que actúa como osmostato) podrían conducir a un déficit funcional del hipotálamo en el balance de la sed y de electrolitos.
  - Nagashima comparó a pacientes esquizofrénicos polidípsicos y no polidípsicos, mediante IRM craneal, analizando las posibles anomalías estructurales mediante morfometría basada en voxel (MBV). Encontró que los polidípsicos tenían una ínsula izquierda significativamente más pequeña, lo que podría explicar que estos pacientes tengan también defectos neuropsicológicos más severos [46].
  - Es conocido que los esquizofrénicos muestran un volumen reducido del hipocampo anterior. Goldman, usando también IRM craneal, encontró que los esquizofrénicos polidípsicos hiponatémicos tienen además deformaciones internas bilaterales en la superficie medial anterior [45] (Figura 4).

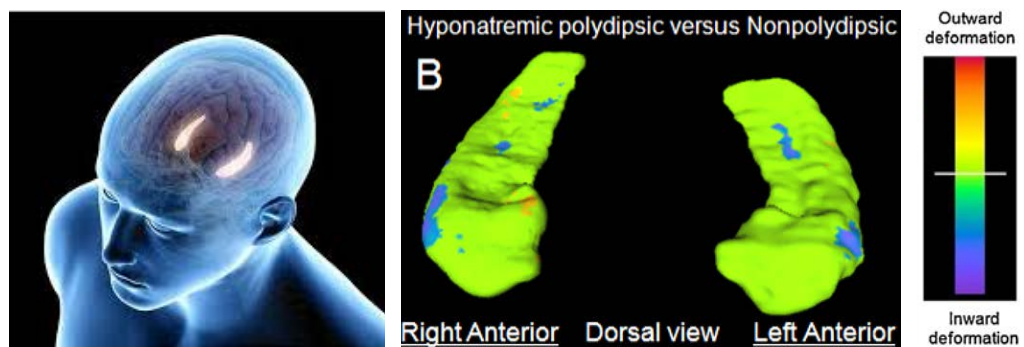


Figura 4. Mapa de superficie que muestra las diferencias en el hipocampo de pacientes esquizofrénicos polidípsicos hiponatémicos y no polidípsicos. La coloración azul muestra las deformaciones internas bilaterales de los polidípsicos hiponatémicos. Extraída de referencia 45.

#### o FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS.

Aunque la polidipsia en enfermos psiquiátricos se había detectado ya en la era pre-neuroléptica [19], parece que la ingesta excesiva de agua puede ser exacerbada por los antipsicóticos empleados para tratar la enfermedad mental:

- Los antipsicóticos típicos se han asociado a un empeoramiento de la conducta polidipsica, mientras que los atípicos parecen ser beneficiosos [47][48].

Vergheze y de Leon [49] postularon un estado hiperdopaminérgico en el que un bloqueo crónico de los receptores D2 provocaría una supersensibilización de los mismos y un aumento de la angiotensina II (un modulador de la conducta de beber en animales). Esta supersensibilidad del receptor dopamina explicaría por qué la polidipsia aparece en pacientes esquizofrénicos después de años de exposición a antipsicóticos típicos [26].

La hipótesis hiperdopaminérgica incidiría de nuevo en una base neurobiológica común para polidipsia psicógena y psicosis [9][50]: un exceso de dopamina causaría los síntomas positivos de la esquizofrenia y explicaría la coincidencia de la exacerbación de la psicosis con el incremento patológico de la ingesta de líquido.

Los antipsicóticos atípicos, con relativamente baja afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 (especialmente clozapina), pueden evitar o revertir esta supersensibilidad llegando a mejorar los síntomas de la polidipsia [47].

- En algunos estudios se ha teorizado con que la polidipsia podría ser causada por una xerostomía (sequedad bucal) provocada por la estimulación crónica de los receptores colinérgicos muscarínicos por la acción de los antipsicóticos y/o antidepresivos. Sin embargo, tratamientos con saliva artificial no han mejorado el problema de la polidipsia [51].

#### o FACTORES CONDUCTUALES.

- La polidipsia podría ser un síntoma de la esquizofrenia [28]; una conducta repetitiva, delirante o compulsiva podría ser también causa de la ingesta excesiva.
- Ciertos desórdenes de dependencia (tabaco, alcoholismo) y la anorexia nerviosa parecen influir también en la polidipsia. En estos casos, beber podría ser una estrategia para manejar el estrés psicológico o una manera de compensar la baja ingesta de comida y de disminuir la sensación de hambre [6].

Algunos autores apuntan a que el síndrome polidipsia-hiponatremia podría ser adictivo e inducir alguna forma de placer. Se ha descrito que los agonistas opiáceos se unen 50 veces más fuerte en soluciones hipotónicas; en vista de ello, Vieweg [39] sugirió que estos pacientes pueden estar buscando mejorar el efecto del receptor opiáceo del cerebro disminuyendo la concentración de sodio.

#### o FACTORES GENÉTICOS.

Se ha descrito una correlación estadísticamente significativa de la ocurrencia en una misma familia de polidipsia y esquizofrenia, lo que podría ser explicado en bases genéticas [52]. En este sentido, se ha encontrado correlación entre polidipsia y polimorfismos genéticos del receptor dopamina D2 [53], de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) [54], de la catecol-O-metil transferasa [55], del receptor orexin1 [56][57] y de la proteína resistente MDR1 [58].

Seguramente, ninguno de estos mecanismos actúa de modo exclusivo y probablemente la explicación para cada paciente puede derivar de una combinación de múltiples factores.

#### **4.2.2. Hiponatremia e intoxicación por agua.**

La polidipsia en sí misma no sería suficiente para causar hiponatremia porque, como se ha comentado previamente, la capacidad renal para excretar agua libre permite eliminar incluso ingestas exageradas de fluidos.

Debe de haber, por tanto, otros factores que provoquen intoxicación acuosa en una cierta población de polidípsicos; entre ellos, algunos autores destacan la excreción defectuosa de agua y una menor sensibilidad a la hiponatremia.

Goldman [4] demostró que los pacientes con hiponatremia sufren una desregulación en el control de la secreción de ADH, con un umbral osmótico rebajado para su liberación (osmostato reseteado), de forma que siguen liberando un exceso de ADH incluso en un estado de suero hiposmolémico; además, estos pacientes tienen una mayor sensibilidad renal a la hormona.

En estos individuos, el cuerpo no reconoce una concentración anormal de sodio y los síntomas de hiponatremia pueden no aparecer hasta que el sodio sérico es muy bajo (< 120 mEq/L). La sensibilidad a la hiponatremia parece ser dependiente del género y diversos estudios parecen indicar que el cerebro femenino es más sensible.

Goldman también encontró que las exacerbaciones psicóticas pueden contribuir a un reseteado transitorio del osmostato y a un incremento en la secreción de ADH, de forma que las crisis psicóticas conducirían a un empeoramiento de la hiponatremia e incluso a la intoxicación hídrica [59].

Sin embargo, hay que tener cuidado a la hora de asociar polidipsia con SIADH (síndrome de secreción inapropiada de ADH) [3], porque las anomalías de ADH aparecen también en esquizofrénicos crónicos no polidípsicos como consecuencia del tratamiento con ciertos fármacos (carbamazepina, antidiabéticos orales como las sulfonilureas) o del consumo intensivo de tabaco (la nicotina es un potente liberador de ADH).

Además, la hiponatremia puede ser precipitada por otros factores que puede disminuir la excreción de agua como el tratamiento con diuréticos tiazida, hipotiroidismo, etc. [33][60]. Se ha asociado también el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación con la hiponatremia [61][62].

En cualquier caso, estos factores podrían agudizar el problema en los pacientes polidípsicos.

### 4.3. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

A pesar de la considerable morbilidad y mortalidad de estos trastornos, la identificación inequívoca de los pacientes con polidipsia y/o hiponatremia sigue siendo complicada y supone un desafío por varias razones:

- Los pacientes psiquiátricos no suelen ser cooperativos, al presentar sintomatología activa y cierto deterioro, por lo que resulta difícil determinar la cantidad exacta de líquido que beben basándonos sólo en su colaboración directa. Una alternativa sería determinar la diuresis, pero adolece del mismo problema, a no ser que se sondee a los pacientes. Por ello, aunque sería el método de diagnóstico más obvio, no hay en la bibliografía psiquiátrica estudios basados en medidas directas de ingesta o excreción de fluidos.
- No existen criterios de diagnóstico precisos y válidos para esta condición. Los síntomas asociados con polidipsia implican diferentes niveles de severidad y no hay un único valor que pueda diagnosticar adecuadamente este trastorno.
- El curso episódico de estas condiciones, en algunos pacientes, puede impedir que sean detectadas en estudios puntuales.

A continuación, se recogen las diferentes estrategias que se describen en la bibliografía a la hora de identificar polidipsia y condiciones asociadas utilizando medidas derivadas.

#### 4.3.1. Métodos para identificar polidipsia.

Los síntomas asociados con polidipsia se refieren a diferentes observaciones conductuales y biológicas. En general, se usan dos tipos de aproximaciones al diagnóstico: “informe del personal sanitario” y “determinaciones biológicas”.

##### ○ INFORME DEL PERSONAL SANITARIO.

Muchos estudios utilizan la información aportada por el personal sanitario para estimar la prevalencia de este desorden.

Se trata de identificar pacientes que beben en exceso y que buscan y hacen acopio de agua u otros fluidos (colonia, champú, su propia orina). Esta ingesta excesiva puede reflejarse además en poliuria, nicturia o eneuresis.

Sin embargo, sobre todo en las etapas iniciales, el trastorno puede ser difícil de detectar en el transcurso del día a día de la actividad clínica o puede ser atribuido a otras causas por lo que, como se explicará posteriormente, este criterio suele infravalorar el alcance del trastorno.

Hay autores que aconsejan la realización de cuestionarios para la identificación de la polidipsia y en bibliografía se recoge un muestrario diverso [8].

Algunos, como el propuesto por Hayfron-Benjamin [63], se basan únicamente en observaciones de la conducta del paciente registradas por el personal de enfermería.

Uno de los test más completos es el “Polydipsia Screening Tool” (PST) desarrollado por Reynolds [64] para el cribado de pacientes esquizofrénicos de larga estancia. Se trata de un cuestionario de 17 ítems (Tabla 4) que permite al personal sanitario identificar de forma rápida y rutinaria a los residentes en riesgo de polidipsia. Incluye no solo datos de conducta de los pacientes sino también valores de algunas de las determinaciones biológicas que se describirán en el siguiente apartado.

Valente y Fischer [65] consideran este test una herramienta útil para personal asistencial con poca experiencia en la identificación de este tipo de pacientes.

To be filled out for all patients with the diagnosis of schizophrenia, mental retardation, personality disorders, organic mental syndromes, manic-depressive psychosis, & alcohol abuse on <b>admission, psychotic exacerbations, and regularly</b> thereafter. Observation period -2 weeks.										
<b>HIGH RISK #1 &amp; 2 present:</b> requires a comprehensive assessment, physician notification, & intervention										
<b>MODERATE RISK #2 &amp; any present:</b> (3 through 17): assess for possible causes, make changes, & monitor routinely										
<b>LOW RISK #1 &amp; 2 not present:</b> $\geq 3$ present (3 through 17): screen routinely										
<b>NO RISK #1 &amp; 2 not present:</b> $< 3$ present (3 through 17): screen routinely										
Characteristics/Symptoms	(✓ If present) Date & initial each screen									
1. P.M. weight 5% higher than A.M. weight										
2. Morning Urine Specific Gravity is $\leq 1.008$										
3. Tardive dyskinesia										
4. Smokes										
5. Carries large cups containing fluid										
6. Observed drinking from unconventional places <sup>a</sup>										
8. Prefers fluids over food										
9. Frequently visits the bathroom to void										
10. Voids in socially unacceptable places (e.g., outside, halls)										
11. Incontinent (eg. new onset, night time)										
12. Observed wearing extra clothing in the afternoon or sitting on a radiator to stay warm										
13. Deterioration in behavior <sup>b</sup>										
14. Distended abdomen										
15. Vomiting (clear liquids)										
16. Profuse sweating										
17. Watery stools										
Totals for items 3-17										
<sup>a</sup> E.g., toilet, faucet, shower head, fish tank.										
<sup>b</sup> Afternoon or early evening symptoms (e.g., Irritability, anger, slurred speech, pacing, disruptive, striking out, or yelling).										
Resident's Name _____ Physician _____ Room _____										

Tabla 4. "Polydipsia Screening Tool" desarrollado por Reynolds. Extraído de la referencia 64.

Otros estudios plantean incluso entrevistas o cuestionarios a los pacientes, preguntándoles, por ejemplo, sobre las razones por las que beben en exceso [30][41][66]; sin embargo, esta aproximación resulta particularmente problemática en este colectivo, que no solo no es colaborativo, sino que además suele minimizar o incluso negar la ingesta.

o DETERMINACIONES BIOLÓGICAS.

Se suelen usar medidas de poliuria. Se define poliuria como la excreción de una cantidad excesiva de orina (más de 3 litros diarios) [18][33], que en la mayoría de los casos se relaciona directamente con la cantidad de líquido ingerido [67].

Debido a la dificultad práctica de recoger el volumen de orina diario de un paciente psiquiátrico, los investigadores han aplicado métodos indirectos para estimar este volumen total.

- Dado que el grado de dilución de la orina aumenta con el incremento del líquido ingerido, se puede confirmar la polidipsia por la baja osmolalidad ( $< 150$  mOsm/kg; rango normal: 500-1.400 mOsm/kg) o por la baja gravedad específica (SPGU  $< 1.008$ ; rango normal: 1.015-1.030) de la orina en dos o tres muestras recogidas durante una semana [9][51][68]. La simplicidad y la disponibilidad del dato de SPGU lo convierten en una medida muy apropiada para el cribado.
- La concentración de creatinina en orina (UCR) se usa para estimar el volumen de orina en 24 h [69]. Goldman considera que un valor de UCR en orina tomada por la tarde  $< 70$  mg/dL en hombres o  $< 35$  mg/dL en mujeres es un signo de polidipsia (valores normales en hombres; 39-259; en mujeres: 28-217) [70].

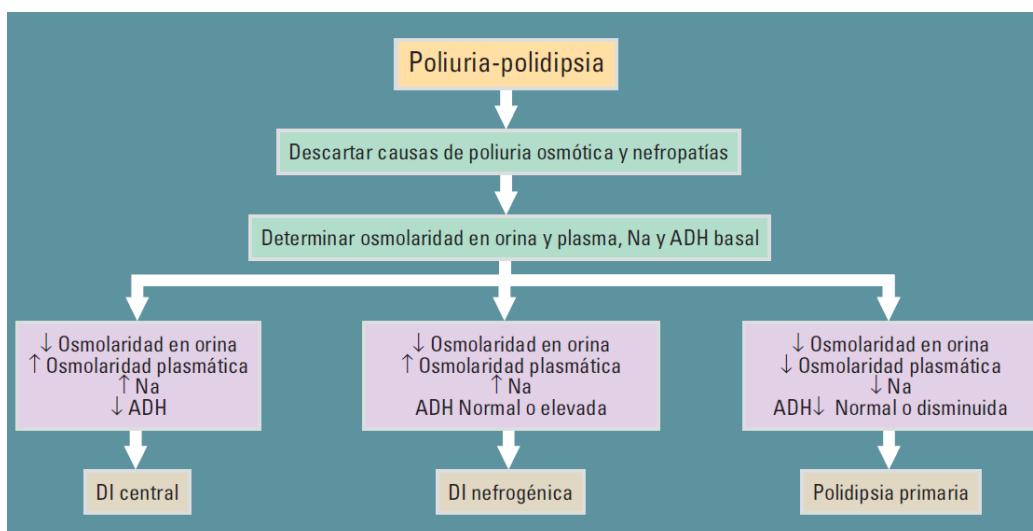
En definitiva, varios autores consideran un diagnóstico positivo de polidipsia primaria cuando es informado por el personal sanitario, cuando SPGU  $< 1.008$ , osmolalidad  $< 150$  ó cuando UCR es baja.

#### 4.3.2. Diagnóstico diferencial.

El siguiente paso en la diagnosis consiste en excluir otras condiciones que acompañan el síndrome polidipsia-poliuria, aunque esta labor no corresponde al psiquiatra [8].

La polidipsia puede ser secundaria a una poliuria debida a causas osmóticas (como la hiperglucemia en la diabetes mellitus o la nefropatía pierde-sal), o bien a alteraciones en la reabsorción tubular de agua (como la hipercalcemia, hipopotasemia, necrosis tubular aguda o diabetes insípida) [65][71][72].

El principal diagnóstico diferencial de la polidipsia primaria es con la diabetes insípida (central y nefrogénica). Mientras que la polidipsia primaria se caracteriza por un incremento de la ingestión de fluido, la diabetes insípida está determinada por la poliuria debida a la secreción deficiente de ADH (central o neurogénica) o a una resistencia a la ADH en los riñones (nefrogénica). Para descartarlas, se miden osmolaridad y electrolitos en plasma y orina. Bajos niveles de sodio en plasma y baja osmolalidad en la orina son indicativos de polidipsia primaria (Esquema 2).



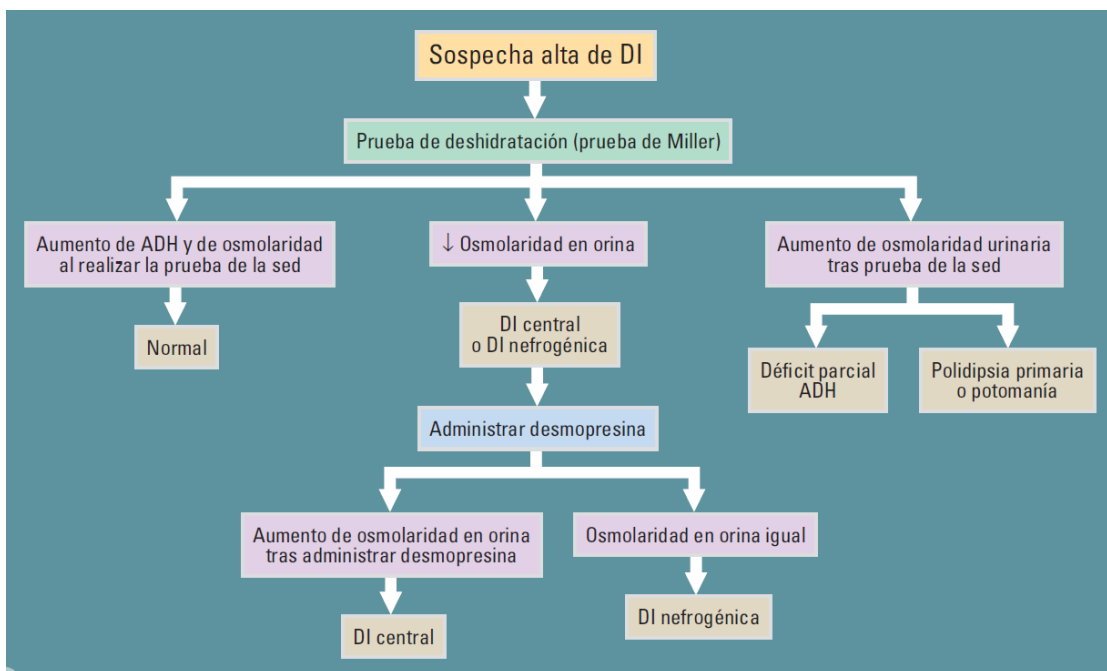
Esquema 2. Diagnóstico diferencial de polidipsia. Extraída de referencias 71 y 72.

El “gold standard” en el diagnóstico diferencial de la polidipsia psicógena y la diabetes insípida es el test de densidad urinaria con desmopresina (prueba de la sed, prueba de la deshidratación o test de Miller) [1][9][71]. Valora la capacidad renal de excreción de orina hipertónica ante la restricción de agua. Tras suspender la ingesta líquida, se determina la osmolalidad urinaria y la osmolalidad plasmática; posteriormente se administra desmopresina (un análogo de ADH) y se vuelven a determinar esos valores (Esquema 3).

En los sujetos con función hipofisiaria normal: la privación de agua provoca la liberación de ADH y el aumento de la osmolalidad urinaria, que llega a ser de dos a cuatro veces mayor que la del plasma, y no se eleva más de un 9% tras la inyección de desmopresina (la secreción de ADH ya era máxima previamente a la inyección).

En la polidipsia primaria: la orina se concentra sólo ligeramente tras la deshidratación, pero la osmolalidad urinaria sigue siendo mayor que la plasmática. En estos casos, hay que prolongar más tiempo la prueba pues la respuesta puede tardar varias horas en aparecer. El aumento en la concentración urinaria tras el aporte de desmopresina es < 9% (función hipofisiaria normal).

En los individuos con diabetes insípida: a pesar de limitar la ingesta de líquidos, la osmolalidad urinaria no se incrementa, mientras que la osmolalidad del plasma sí aumenta. En la central, cuando se administra desmopresina, la osmolalidad urinaria aumenta más del 9% (entre 9-50% si es incompleta y > 50% si es completa). En la diabetes insípida nefrogénica, la osmolalidad urinaria no aumenta tampoco tras la administración de desmopresina.



Esquema 3. Prueba de deshidratación (test de Miller) para el diagnóstico diferencial de polidipsia. Extraído de referencia 71.

Por tanto, en un individuo normal (y también en la polidipsia primaria), la privación de agua provoca la liberación de ADH y el aumento de la osmolalidad urinaria, que no se incrementa demasiado tras la administración de desmopresina.

En cambio, en la diabetes insípida (tanto central como nefrogénica), a pesar de limitar la ingesta de líquidos, no se produciría concentración de la orina. Tras la administración de

desmopresina, la osmolalidad urinaria no se incrementa en la nefrogénica, mientras que se incrementa por encima del 9% en la central.

### 4.3.3. Métodos para identificar la intoxicación por agua asociada a polidipsia.

Al contrario de lo que ocurre en la polidipsia, que es difícil de medir directamente, los métodos para identificar hiponatremia e intoxicación por agua son más directos y fáciles de aplicar. De nuevo, se han venido usando dos métodos generales: “historial clínico” y “determinaciones biológicas” [25].

#### ○ HISTORIA CLÍNICA CON EPISODIOS PREVIOS DE INTOXICACIÓN ACUOSA.

La mayoría de los estudios han usado registros retrospectivos en la historia clínica para establecer la presencia de intoxicación acuosa (hiponatremia con síntomas).

Los síntomas característicos de intoxicación por agua son el empeoramiento de los síntomas psicóticos al final del día, confusión, agitación, náusea, vómitos, convulsiones o coma.

#### ○ DETERMINACIONES BIOLÓGICAS.

La ingesta excesiva de fluidos durante el día, junto con la retención de agua, conduce a una ganancia de peso significativa, y a una hiponatremia paralela.

- La “ganancia de peso diurno normalizada” (NDWG) es la mejor herramienta para detectar la hiponatremia y se ha venido usando rutinariamente como un método fácil y no invasivo de cribado de polidipsia con riesgo de intoxicación acuosa.

La NDWG es un porcentaje y se define como la ganancia de peso de la mañana (después de orinar y antes de desayunar) a la tarde, dividida por el peso de la mañana y multiplicado por 100:

$$\% \text{ Ganancia en peso} = \frac{[\text{Peso por la tarde}] - [\text{Peso por la mañana}]}{[\text{Peso por la mañana}]} \times 100$$

Vieweg [73] encontró que, en un individuo normal, NDWG es < 1.2% y que un NDWG del 4.0% está asociado a una disminución del suero sódico de al menos 10 mmol/L. Encontró también que un elevado porcentaje de pacientes psiquiátricos crónicos (57-100 %) tenía valores de NDWG > 1.2% y un 10% de estos pacientes tenía un NDWG > 4%.

La utilidad de este índice no solo es diagnóstica, sino que permite también un control evolutivo preciso.

El índice de variación del peso diurno tiene el inconveniente de que hay pacientes que duermen de día y beben intensamente durante la noche: ello conduce a valores negativos de NDWG [67].

Por tanto, la NDWG se considerará “anormal” cuando aumente más del 2,5% o disminuya más del -1,2%, sin que haya causas médicas que lo justifiquen.

De Leon utiliza por primera vez el concepto de “riesgo elevado de intoxicación acuosa” para aquellos pacientes con NDWG > 4% [40][60].

- Una baja osmolalidad y bajos niveles de sodio séricos están asociados con síntomas de intoxicación acuosa.

Los niveles normales de sodio en suero varían entre 135-148 mEq/L. Se determina hiponatremia si [Na] sérica es  $\leq 130$  mEq/L. El mejor momento para determinarlo es por la tarde.

Hay que tener cuidado con los positivos de hiponatremia, ya que pueden no ser debidos a polidipsia sino a otros factores que disminuyan la excreción de agua como ciertas condiciones médicas (hipotiroidismo) o la medicación (diuréticos tiazida, carbamazepina, antidiabéticos orales, antipsicóticos) [33][60][61][62].

También hay que estar alerta porque la hiponatremia y la intoxicación hídrica suelen ser episódicas, de forma que las concentraciones rutinarias de sodio sérico son aparentemente normales. Peh [36] encontró que el 62% de los pacientes con intoxicación por agua tenían [Na]  $< 120$  mmol/L, pero que entre los episodios de intoxicación por agua los valores del sodio en suero eran normales.

En conclusión, los métodos clínicos (historias clínicas e informes del personal clínico) y las determinaciones biológicas (SPGU, UCR, NDWG y [Na] sérica) miden diferentes aspectos de este desorden multifacético (Tabla 5). Probablemente una combinación de estos métodos sería la aproximación más efectiva.

Problema	Métodos diagnósticos	Diagnóstico diferencial
<b>Polidipsia</b>	Informe del personal sanitario Determinaciones biológicas <ul style="list-style-type: none"> <li>. SPGU <math>&lt; 1.008</math></li> <li>. Osmolalidad sérica <math>&lt; 150</math> mOsm/kg</li> <li>. UCR baja</li> </ul>	Diabetes mellitus Tratamiento con litio Diabetes insípida
<b>Hiponatremia con intoxicación acuosa</b>	Historia clínica Determinaciones biológicas <ul style="list-style-type: none"> <li>. NDWG <math>&lt; 2,5\%</math></li> <li>. [Na] en suero <math>\leq 130</math> mEq/L</li> </ul>	Diuréticos tiazida Carbamazepina ISRS (antidepresivos)

Tabla 5. Resumen de métodos para el diagnóstico de polidipsia e hiponatremia con intoxicación acuosa. Adaptado de referencia 5.

#### 4.4. PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS.

Se desconoce la prevalencia de la polidipsia primaria en la población general y, en lo que se refiere a la población psiquiátrica, apenas hay estudios sobre enfermos tratados ambulatoriamente. Los estudios de prevalencia se han hecho, casi exclusivamente, con pacientes con enfermedades mentales ingresados, sobre todo con crónicos institucionalizados.

En esta revisión bibliográfica, se han encontrado 23 artículos que llevan a cabo estudios epidemiológicos de prevalencia de polidipsia y/o intoxicación por agua en pacientes psiquiátricos. Hay además un trabajo recopilatorio, realizado por de Leon en 1994 [24], que recoge la bibliografía publicada hasta esa fecha.

La mayoría de los trabajos son estadounidenses [40][51][60][66][68][69][74][75][76], aunque también hay algunos de Canadá [41][77][78], Asia (Japón: [79][80][81]; Singapur: [36][82]) y Sudáfrica [83].

En Europa se han llevado a cabo muy pocos estudios: uno en Francia [38], uno en Alemania [42] y dos en España ([67], uno de ellos en el Hospital Psiquiátrico de Conxo, en Santiago de Compostela, por el equipo del profesor Arrojo, cotutor de este TFG [84]). En Inglaterra se han hecho dos estudios con pacientes institucionalizados con retraso mental [85] [86].

Los últimos trabajos sobre prevalencia que se recogen en la bibliografía son del año 2013; en esta revisión sistemática no se han encontrado publicaciones sobre este tema desde esa fecha hasta la actualidad.

En la Tabla 6 se recogen estos estudios, ordenados según el año de publicación. Se detallan los datos más relevantes: autor y año, tamaño de la muestra (número total de enfermos evaluados), país, régimen de hospitalización (institucionalizados de larga duración y/o ambulatorios), prevalencia (%) de polidipsia y criterios de diagnóstico, prevalencia (%) de hiponatremia (total y entre polidípsicos) y criterios de diagnóstico, prevalencia (%) de intoxicación acuosa (total y entre polidípsicos) y criterios de diagnóstico.

La gran mayoría de estos estudios fueron llevados a cabo en hospitales de larga estancia (LH) con pacientes crónicos, aunque hay dos que combinan datos de pacientes institucionalizados y pacientes externos (comunidad, ambulatorios) en Estados Unidos [75] y Canadá [78] y otro más reciente, también en Canadá, que se centra exclusivamente en pacientes externos [41].

Los autores han usado varios criterios para el cribado de los pacientes. Las diagnósticas de polidipsia se han basado en informes del personal sanitario y/o determinaciones biológicas como la gravedad específica de la orina (SPGU) y la concentración de creatinina en orina (UCR). La hiponatremia e intoxicación por agua han sido diagnosticadas basándose en la historia clínica del paciente (con episodios reportados de síntomas de hiponatremia) y en medidas biológicas como [Na] en suero y ganancia de peso corporal durante el día (NDWG).

Los resultados publicados son muy variados y resulta difícil establecer conclusiones ya que los aspectos metodológicos y los criterios utilizados son a veces muy diferentes, en concreto:

- la fecha de realización: los estudios se han desarrollado a lo largo de un período de casi 35 años (1979-2013), lo que se refleja en la evolución de los planteamientos empleados.
- el tamaño de la muestra: desde 61 pacientes en Estados Unidos [69] a 7713 pacientes en Alemania [42].

- fracción de pacientes seleccionados para el análisis: a veces se estudia a la población total del hospital (general, psiquiátrico) pero otras veces el estudio incluye solo a una parte de los pacientes ingresados, lo que puede conducir a un sesgo dependiendo del tipo de reclutamiento que se haya realizado.
- la tipología de la enfermedad mental: algunos estudios incluyen una variedad aleatoria de tipologías (aunque en general, los esquizofrénicos son el grupo mayoritario), mientras que en otros se eligen subpoblaciones particulares que incluyen sólo pacientes esquizofrénicos [78][82] o sólo enfermos mentales [85][86] o, por el contrario, se excluye explícitamente a estos últimos [78], etc.
- el muestreo no es sistemático: ni en el género (en general, la mayoría de los pacientes de las muestras son hombres, pero los porcentajes varían mucho), ni en la edad (el rango de edades es muy diverso y el porcentaje de población anciana es elevado en algunos casos, lo que distorsiona las conclusiones), ni en la raza (solo caucásicos, o solo asiáticos), ni en el porcentaje de fumadores (en algunos casos no hay fumadores porque está prohibido [82], mientras que en otros casos hay muchos fumadores intensivos [60]) o alcohólicos, por ejemplo.
- el trastorno objeto de estudio: a veces sólo poliuria [68], a veces polidipsia e intoxicación por agua asociada y a veces sólo intoxicación por agua (sin considerar a los polidípsicos). Hay algunos estudios, sobre todo recientemente, que hablan de hiponatremia e intoxicación por agua, pero no estudian polidipsia [42][81]. Hay incluso estudios de hiponatremia que indican expresamente que no son polidípsicos y que, por tanto, no se han incluido aquí.
- los criterios diagnósticos no son siempre los mismos: a veces se utilizan sólo informes del personal [38][66][74][80][83][86] o sólo pruebas biológicas (que pueden ser diferentes para el mismo trastorno: SPGU o UCR para polidipsia [67][68][69]; [Na] en suero o NDWG para hiponatremia: [38][40][42][60][67][81][82][83][86], a veces una combinación de ambos [40][41][51][60][69][82][84][85].  
Aunque todas estas medidas tienen una validez reconocida, no está claro si los resultados de prevalencia son comparables o, incluso, si todos miden el mismo fenómeno subyacente [41]. Tracy comparó prevalencias de polidipsia usando diferentes criterios de diagnóstico y obtuvo valores muy dispares y una baja concordancia (22 % basada en informe de personal y 43,5 % basada en SPGU) [76]. La misma conclusión se estableció en el estudio desarrollado en Conxo en el año 2010 comparando la prevalencia de polidipsia obtenida mediante informes del personal (15,3%) y medidas de SPGU (35,9%) [84].
- la ambigüedad en los valores obtenidos, para un mismo criterio, deriva de una falta de acuerdo en los márgenes o valores límite que definen el trastorno. Por ejemplo, para el cribado de polidipsia, la ingesta considerada excesiva varía entre 3 y 5 litros diarios; en otras ocasiones ni siquiera se da un valor numérico y solo se refieren a la percepción del personal sanitario de que un determinado paciente bebe demasiado [66][80].
- finalmente, en la mayoría de los estudios resulta imposible diferenciar si se trata realmente de polidipsia primaria e intoxicación por agua asociada. Solo en seis de ellos se indica expresamente que se han eliminado del cómputo a aquellos pacientes cuyo trastorno podría ser debido a causas médicas [40][60][67][78][84][85]. En el resto de los trabajos, algunos incluyen pacientes con factores que pueden afectar a la polidipsia (diabéticos [74]) y, en la mayoría, los pacientes están polimedcados (tanto con medicación psiquiátrica como no psiquiátrica): toman litio (que induce diabetes insípida nefrogénica y por tanto poliuria) [68][82][86] o medicación que induce hiponatremia

[36][38][42][74][75][82][83][86]: diuréticos tiazida o IECA (hipertensos), carbamazepina (epilépticos), antidepresivos tricíclicos, etc.

Se recogen a continuación las principales conclusiones sobre prevalencia y factores asociados, tanto de polidipsia como de hiponatremia con intoxicación acuosa extraídas de estos estudios.

#### **4.4.1. Prevalencia de polidipsia e hiponatremia con intoxicación acuosa.**

##### ○ POLIDIPSIA.

Aunque parece claro que la polidipsia primaria es una complicación frecuente en pacientes psiquiátricos, el rango de prevalencia recogido en la bibliografía es muy amplio y su interpretación es compleja.

Algunos trabajos presentan valores de prevalencia muy bajos, como el 3,1% de “ingesta compulsiva de agua” detectado por Okura en Japón [80] basándose exclusivamente en el informe del personal sanitario (lo que puede infravalorar la prevalencia, como se explicará posteriormente); el valor tan bajo puede ser debido también a que los pacientes son asiáticos, mientras que en la mayoría de los estudios publicados los pacientes son caucásicos.

Bremner y Reagan [85] encuentran también un valor muy bajo de prevalencia (3,5%) en pacientes con retraso mental, pero puede ser consecuencia del criterio excesivamente estricto de polidipsia que usan, al incluir solo a pacientes que ingieren 5 litros de agua, o más, al día.

Por el contrario, hay valores de prevalencia muy altos, como el 39,6% que encuentra Vieweg midiendo poliuria [68]; sin embargo, es posible que se esté sobreestimando la poliuria al incluir un número significativo de pacientes que toman litio y además una muestra con un elevado porcentaje de esquizofrénicos que, como se discutirá más adelante, son el grupo que suele mostrar mayores prevalencias.

En 1994, de Leon estimó, tras revisar los nueve estudios epidemiológicos más relevantes publicados hasta esa fecha [24], que la prevalencia real de polidipsia entre los pacientes psiquiátricos hospitalizados es mayor del 20%. Posteriormente, en un estudio transversal realizado en 1996 [40], confirmó estos resultados combinando los criterios de observación del personal de enfermería y medidas de SPGU, encontrando una prevalencia de polidipsia psicógena del 26%. Estudios posteriores del mismo autor, en concreto un estudio de replicación del anterior, realizado en 2002 con los mismos criterios de diagnóstico [60], elevan la prevalencia de la polidipsia primaria al 34 %.

Los dos estudios de prevalencia llevados a cabo en España, el de Llerena en 2001 en el Hospital Psiquiátrico de Mérida (usando SPGU como criterio) [67], y el de Armas y Arrojo en 2010 en el Hospital Psiquiátrico de Conxo (combinando informes del personal y SPGU) [84], en ambos casos excluyendo la polidipsia secundaria, obtuvieron valores también en ese rango: 25% y 28,7%, respectivamente.

En un estudio llevado a cabo en el año 2000 en Francia, Mercier encontró una prevalencia del 10,8% (12,9% en los enfermos crónicos), y concluyó que la utilización del informe del personal de enfermería como único criterio diagnóstico refleja sólo el

50% de la prevalencia del desorden por lo que es conveniente realizar además determinaciones biológicas [38].

En lo que se refiere a pacientes externos, Iftene realizó en 2013 un estudio en Canadá y, aunque la muestra era pequeña (89 pacientes,) encontró una prevalencia similar a la de pacientes institucionalizados (15,7%) [41]. Sin embargo, hay que indicar que, aunque los autores alegan que se trata de polidipsia primaria, reconocen que los pacientes toman múltiple medicación (aunque excluyen a los que toman litio).

#### ○ HIPONATREMIA E INTOXICACIÓN POR AGUA.

Como se ha explicado anteriormente, la polidipsia puede provocar una hiponatremia dilucional, llegando a la aparición de síntomas somáticos y psiquiátricos (intoxicación por agua). Existe evidencia de que un porcentaje relevante de los pacientes polidípsicos llegan a desarrollar este grave cuadro clínico, pero el rango de prevalencia descrito es muy amplio.

La revisión bibliográfica realizada por de Leon en 1994 estima que entre un 25-86% de los pacientes polidípsicos (1-5% del total de pacientes psiquiátricos crónicos hospitalizados, basándose en historiales médicos) desarrollan una segunda fase con hiponatremia con episodios de intoxicación hídrica [24]. El mismo autor incrementa el margen de prevalencia en trabajos posteriores (14-86%) [40].

Esta enorme discrepancia entre los porcentajes puede derivar del hecho de que la polidipsia tiende a ser infradetectada, a menos que esté asociada a intoxicación por agua; por ello, los elevados porcentajes de algunos estudios pueden ser debidos a haber infravalorado la prevalencia de pacientes polidípsicos simples [24].

Ref	Autor(es) Año	Tamaño muestra (nº total enfermos)	País	Régimen de hospitalización LH: larga hospitalización	LHPrevalencia (%) polidipsia Criterio de diagnóstico	Prevalencia (%) hiponatremia (riesgo intoxicación acuosa) (% polidípsicos) Criterio de diagnóstico	Prevalencia (%) intoxicación acuosa (% polidípsicos) Criterio de diagnóstico
66	Jose y Perez-Cruet 1979	239	EEUU	LH	6,6 Informe personal sanitario No excluyen secundaria		3,3 (50) Historial médico
51	Blum 1983	241	EEUU	LH	17,5 (> 4 L/día) Informe personal sanitario + SPGU No excluyen secundaria		
79	Naya 1983	707	Japón	LT	10,8		3,3
80	Okura y Morit 1986	225	Japón	LH	3,1 Informe personal sanitario No excluyen secundaria		2,7 (86) Historial médico Estudio clínico completo
68	Vieweg 1986	103	EEUU	LH	39,6 (POLIURIA) SPGU No excluyen secundaria		
74	Evenson 1987	2201	EEUU	LH y comunidad (intern + extern)	6,2 Informe personal sanitario No excluyen secundaria		1,5 (25) Historial médico
83	Emsley 1990	690	Sudáfrica	LH	80% no son polidípsicos Informe personal sanitario	2,2 [Na] en suero No excluyen secundaria	1,76 Historial médico
36	Peh 1990	2330	Singapur	LH			1,1 Historial médico No excluyen secundaria
85	Bremner y Reagan 1991	877 (retraso mental)	Inglaterra	LH	3,5 (> 5 L/día) Informe personal sanitario + SPGU PRIMARIA (excluyen secundaria)		1,0 (22,5) Historial médico
75	Shah y Greenberg 1992	635	EEUU	LH		4,9 [Na] en suero No excluyen secundaria	1,6 (42) Historial médico
81	Ohsawa 1992	1114	Japón	LH	No habla de polidipsia	10,5 [Na] en suero e Historial médico No excluyen secundaria	
24	De Leon 1994	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA			MEDIA: > 20		MEDIA: 1-5 (29)
86	Deb 1994	371 (retraso mental)	Inglaterra	LH	6,2 Informe personal sanitario No excluyen secundaria	2,17 (35) [Na] en suero	
40	De Leon 1996	360	EEUU	LH	26 Informe personal sanitario + SPGU PRIMARIA (excluyen secundaria)	13 (52) introduce el concepto "riesgo de intoxicación acuosa": NDWG anormal	5 (14) Historial médico
82	Chong y Tan 1997	728 (esquizofrénicos)	Singapur	LH	13,8 Informe personal sanitario + SPGU No excluyen secundaria	4,1 (29) NDWG	1,9 (13,6) Historial médico
38	Mercier-Guidez y Loas 2000	353 (294 crónicos)	Francia	LH	10,8 (12,9 en crónicos) Informe personal sanitario + historial médico de polidipsia No excluyen secundaria	3,7 (30,6) [Na] en suero	2,4 de los crónicos (18,4) Historial médico
67	Llerena 2001	201	España	LH	25 SPGU PRIMARIA (excluyen secundaria)	10 (40) NDWG	
77	Ahmed 2001	170	Canadá	LH	20,2 Na sérico, NDWG, hist. polidipsia Excluyen diabetes, fallo riñón, litio, pero están medicados		
60	De Leon 2002	588	EEUU	LH	34 Informe personal sanitario + SPGU PRIMARIA (excluyen secundaria)	3,7 riesgo elevado NDWG > 4	
69	De Leon 2003	61	EEUU	LH	21 Informe personal sanitario + UCR	8 (38) NDWG y [Na] en suero PRIMARIA (excluyen secundaria)	
78	Roy 2010	114 (esquizofrénicos, excluyen retraso mental)	Canadá	LH y comunidad (intern + extern)	Beber > 4L/d y alguno de los siguientes datos: NDWG > 4, SPGU < 1008, Na < 130, síntomas		10,5 PRIMARIA (excluyen secundaria) El 92% eran internos
84	Armas/Arrojo 2010	209	España		28,7 Informe personal sanitario + SPGU PRIMARIA (excluyen secundaria)		
42	Lange-Asschenfeldt 2013	7113	Alemania		No habla de polidipsia	4,9 [Na] en suero No excluyen secundaria	1,4 (28,8 % de los hiponatémicos) Historial médico
41	Iftene 2013	89	Canadá	comunidad (externos)	15,7 Informe personal sanitario + SPGU o NDWG > 4 Dicen que es primaria pero toman medicación (menos litio)		

Tabla 6. Resumen de los datos de prevalencia de polidipsia e intoxicación acuosa en enfermos psiquiátricos descritos en bibliografía. Adaptada de referencia 24.

#### 4.4.2. Factores asociados a polidipsia e hiponatremia con intoxicación acuosa.

Casi todos los estudios epidemiológicos encontrados comparan la presencia de factores clínicos y demográficos del total de la muestra hospitalizada con la submuestra positiva para polidipsia y/o hiponatremia con intoxicación por agua.

De Leon, en su estudio de 1996 [40] es el primero que distingue entre los factores asociados a polidipsia y los asociados a intoxicación por agua.

##### o POLIDIPSIA.

- Cronicidad: la mayoría de los estudios apuntan a que la cronicidad de la enfermedad psiquiátrica y una hospitalización de larga duración son factores asociados a la polidipsia psicógena [36][38][40][74][86].
- Diagnóstico psiquiátrico: el grupo con mayor prevalencia es, en todos los estudios recogidos, el de enfermos crónicos del “grupo esquizofrénico” (esquizofrénicos y esquizoafectivos), con valores del 70-80% [36][40][66][74][75][77][80][84]. En el único estudio solo con pacientes externos, se encontró que el 93% de los polidípsicos eran esquizofrénicos [41].

Sin embargo, éste no es el único diagnóstico psiquiátrico asociado a polidipsia, encontrándose también prevalencias significativas entre los pacientes con retraso mental (10-26%) [36][38][40][66][67][74][75], trastornos del ánimo (10-15%), trastornos mentales orgánicos (5-10%), anorexia nerviosa, trastornos afectivos, etc. (Tabla 7).

. Esquizofrenia
. Retraso mental
. Trastornos mentales orgánicos
. Trastornos del ánimo
. Trastornos afectivos
. Anorexia nerviosa

Tabla 7. Trastornos psiquiátricos que pueden cursar con polidipsia. Extraída de la referencia 29.

- Tabaquismo intenso: de Leon encontró que fumar habitualmente multiplica el riesgo de polidipsia por 2,5 en los pacientes psiquiátricos hospitalizados [40][69]. Dado que ambas conductas son adictivas, pudieran estar relacionadas; estudios de psicología experimental han sugerido que tanto el tabaquismo como la polidipsia son conductas repetitivas asociadas a situaciones de bajo refuerzo. Otros autores encuentran también mayor prevalencia entre los fumadores [38][51][84], incluidos los pacientes ambulatorios [41].
- Género: no hay datos claros de la distribución del trastorno por sexo. Algunos estudios observan mayor prevalencia en hombres [38][60][67][85], otros en mujeres [51][66][74] y otros no aprecian diferencias de género [40][82].
- Raza: tampoco está clara la relación. Algunos autores alegan una mayor prevalencia en pacientes caucásicos [74]. Sin embargo, Chon en un estudio con pacientes esquizofrénicos llevado a cabo en Singapur, encuentra prevalencias equivalentes a las europeas y americanas [82]. De Leon, en su estudio transversal de 1996 [40] tampoco encuentra diferencias de raza.

- Ciertas consideraciones médicas (diabetes) y algunas medicaciones como el litio (que provoca diabetes insípida) o los diuréticos aparecen frecuentemente entre los pacientes psiquiátricos crónicos institucionalizados y afectan a la polidipsia. En muchos estudios, estos pacientes no han sido eliminados del cálculo de prevalencia, por lo que los datos aportados podrían no reflejar el porcentaje real de polidipsia primaria.

#### ○ HIPONATREMIA E INTOXICACIÓN POR AGUA.

Los factores que más comúnmente se asocian a intoxicación por agua son la cronicidad, ciertas diagnosis psiquiátricas (tipo y estatus), el alcohol, el tabaco y ciertos medicamentos que disminuyen la excreción de agua libre [24][41]:

- Cronicidad: la mayoría de los pacientes con intoxicación acuosa son crónicos. Un número significativamente mayor de años de hospitalización está asociado a intoxicación acuosa (8,5 versus 5,4 en la muestra completa) [60][75]. Igualmente, la hiponatremia en polidipsia es más frecuentemente observada en pacientes psiquiátricos institucionalizados [29], con gran resistencia al tratamiento, lo que puede contribuir aún más a su declive cognitivo.
- Diagnóstico psiquiátrico [24]: parece que la polidipsia con intoxicación por agua está asociada con un peor pronóstico de la esquizofrenia. Roy, en un estudio mixto en Canadá, con pacientes esquizofrénicos internos y ambulatorios, encontró que tienen más riesgo de intoxicación acuosa aquellos que viven institucionalizados, los que tuvieron inicios de la psicosis más tempranos y los que tienen un nivel más bajo de funcionamiento [78]. Son los que tienen más síntomas tanto negativos como positivos.
- Alcohol: la adicción al alcohol puede ser un factor de riesgo para la intoxicación por agua. En el estudio de Roy comentado arriba [78], se encontró una fuerte relación entre la intoxicación hídrica y el consumo de alcohol: el 23% de los pacientes ambulatorios y el 57% de los internos con una historia de consumo de alcohol desarrollaron polidipsia con intoxicación por agua a lo largo de los años (comparado con el 4% y el 21%, respectivamente, para los que no tenían abuso de alcohol).
- Tabaco: muchos pacientes crónicos que desarrollan intoxicación acuosa son fumadores [40]. Como la nicotina aumenta la secreción de ADH, fumar aumentaría la retención de agua y la hiponatremia en los pacientes polidípsicos [24][60]. Algunos estudios han evaluado el efecto del tabaco en la excreción renal de agua, encontrando que el tabaco provoca una rápida y transitoria disminución del volumen de orina y aumenta la osmolalidad urinaria tanto en individuos esquizofrénicos como sanos. Por tanto, la combinación de fumar e ingesta excesiva de líquidos puede causar el desarrollo de hiponatremia [64]. Chong, en un estudio con pacientes esquizofrénicos asiáticos, encuentra una prevalencia de intoxicación acuosa mucho menor que la descrita para los caucásicos (13,6% de los polidípsicos) y argumenta, como posible explicación, la prohibición de fumar en los hospitales de Singapur [82].
- Fármacos: los pacientes polidípsicos que toman medicación asociada con SIADH, tanto psiquiátrica (carbamazepina) como no psiquiátrica (IECAs, tiazidas) tienen mayor riesgo de intoxicación acuosa.

En un estudio con más de 7000 pacientes llevado a cabo por Lange en Alemania en 2013 [42] (en el que no se estudia polidipsia sino solo hiponatremia), se encontró un porcentaje elevado de hiponatremia severa en pacientes psiquiátricos tratados con ciertos medicamentos no psiquiátricos como IECAs y tiazida.

Muchos estudios de prevalencia incluyen pacientes sometidos a estas medicaciones, por lo que los porcentajes de intoxicación por agua probablemente están sobreestimados.

En el estudio de Lange se encontró también que la hiponatremia inducida por medicación afecta muchísimo más a las mujeres que a los hombres.

En definitiva, todos los estudios parecen estar de acuerdo en que la posible gravedad de la intoxicación por agua en pacientes psiquiátricos requiere un diagnóstico temprano y se sugiere la necesidad de entrenar al personal clínico en la detección y manejo de estos trastornos, y de la puesta en marcha de programas específicos para su prevención y tratamiento, especialmente en el caso de los pacientes internos de larga duración, que deberían ser examinados para hiponatremia periódicamente.

También coinciden en la necesidad de llevar a cabo estudios epidemiológicos más rigurosos:

- Que combinen muestras grandes y sistemáticas de pacientes.
- Que cotejen los diferentes métodos de cribado y diagnóstico de polidipsia y de intoxicación por agua, dedicando especial atención a las diferentes fases de este trastorno.
- Que usen procesos estandarizados de diagnóstico y evaluación para explorar los distintos factores clínicos (síntomas esquizofrénicos, defectos cognitivos, conductas repetitivas y adictivas).
- Deberían además llevarse a cabo más estudios de los pacientes psiquiátricos no hospitalizados porque parece que un porcentaje significativo de este colectivo puede sufrir también este trastorno.

## 4.5. TRATAMIENTO.

Para evitar los riesgos de la polidipsia es fundamental reconocerla en los estados iniciales y empezar, lo más rápidamente posible, una terapia apropiada. El tratamiento debe de ir encaminado a corregirla y a prevenir tanto las complicaciones derivadas de la intoxicación acuosa como un posible desenlace fatal.

Hay varias aproximaciones al tratamiento [8][25][47][77]:

- ELIMINACIÓN DE FACTORES FAVORECEDORES ó EXACERBANTES: previamente al tratamiento, hay que eliminar factores como la medicación anticolinérgica (que causa sequedad bucal), el tabaco, el alcohol, etc.
- MEDIDAS CONDUCTUALES:
  - La restricción de fluidos ha sido durante mucho tiempo la piedra angular para gestionar este trastorno. Sin embargo, aunque el control de la ingesta es una importante medida preventiva, solo consigue disminuir el riesgo de intoxicación hídrica y, en realidad, no resuelve el problema. Además, es difícil de llevar a cabo por la poca colaboración de los pacientes, consume tiempo y recursos, y solo es posible bajo hospitalización (es necesario monitorizar la ingesta diaria, medir frecuentemente el nivel de electrolitos, vigilar el aumento de peso, etc.).
  - La restricción de fluidos y monitorización del paciente suele estar acompañada de técnicas psicológicas (conductismo, terapia cognitiva, psicoterapia, técnicas de relajación). Aunque en algunos casos estas técnicas resultan efectivas, la intervención necesita ser continuada en el tiempo, porque su efecto no es permanente [9][25].  
Hay experimentos, que vienen desarrollándose desde hace años, en los que se emplean con éxito técnicas de intervención psicosocial con pacientes en tratamiento comunitario residencial [8].  
Algunos autores proponen unidades cerradas para casos extremos y/o incumplimiento reiterado de las medidas conductuales.
- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: se ha usado un amplio abanico de fármacos para tratar la polidipsia, con diferente éxito [87]:
  - Antihipertensivos, como propanolol. Es un antagonista del receptor  $\beta$ -adrenérgico; actúa inhibiendo la renina y ésta a la angiotensina-II (un potente dipsógeno), disminuyendo así la sensación de sed. Pero se necesitan altas dosis y provoca efectos secundarios como cansancio, depresión, ganancia de peso, diarrea, etc.
  - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), como captopril y enalapril que actúan también inhibiendo el sistema renina-angiotensina y con ello, disminuyendo la sed. Más recientemente se ha descrito que el tratamiento con irbesartan controla la hipertensión y mejora la polidipsia [88]. Estos fármacos presentan también efectos secundarios, como pérdida del sentido del gusto, tos no productiva, visión borrosa, desmayos, taquicardia y angina; además, pueden empeorar la hiponatremia.
  - Antagonistas opioides [32]: se ha especulado que la polidipsia podría derivar de una conducta adictiva. Se han obtenido mejoras en pacientes polidípsicos tratados con

antagonistas opioides como la naloxona [89] y la naltrexona [90] (naltrexona es un fármaco aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para tratar la dependencia de opiáceos y del alcohol).

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida (que suele usarse como diurético) aunque su mecanismo de acción no es conocido [91][92].
- Antipsicóticos: los fármacos psiquiátricos pueden causar polidipsia y también pueden combatirla, aunque realmente no está claro si tratan la polidipsia o si, al ser antipsicóticos, la alivian como un síntoma de la psicosis [6][7].

Takeuchi ha llevado a cabo recientemente una revisión bibliográfica sobre la relación entre antipsicóticos y polidipsia [48], de la que se extraen algunas conclusiones generales:

- . los antipsicóticos típicos, como el haloperidol, provocan un empeoramiento de la conducta polidipsica.
- . los antipsicóticos atípicos pueden reducir o revertir la polidipsia. Sin embargo, estudios con risperidona y olanzapina han dado resultados controvertidos. Millson encontró que risperidona mejora los síntomas de la esquizofrenia, pero no la intoxicación acuosa derivada de la polidipsia [93]. Kruse alega que las altas dosis de risperidona requeridas para que sea efectiva provocan que se comporte, a la larga, como un antipsicótico típico [88]. Además, se ha encontrado riesgo de hiponatremia asociada al tratamiento con estos antipsicóticos de segunda generación [61][62].

Otros antipsicóticos de este grupo, como quetiapina y clozapina (con afinidad relativamente baja por los receptores dopamina D2 y alta afinidad por los receptores serotonina 5HT2A) han dado mejores resultados.

Clozapina es, según la recomendación de las guías médicas, la primera opción para el tratamiento de la polidipsia en la esquizofrenia. Mejora tanto la polidipsia como la hiponatremia [94], incluso a dosis bajas (300 mg/día) [95] (Figura 5).

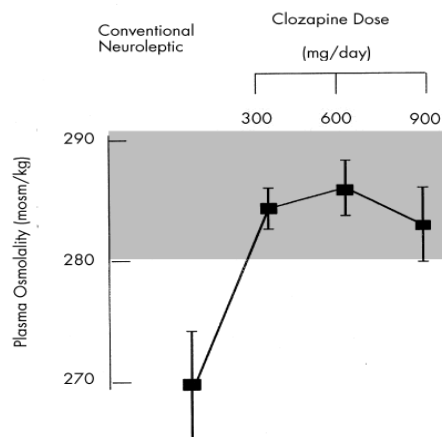


Figura 5. Osmolalidad plasmática durante el tratamiento con neurolepticos convencionales y con clozapina. Extraída de referencia 95.

Sin embargo, el tratamiento con clozapina causa efectos laterales severos como hipotensión ortostática, bajada del umbral de convulsiones, toxicidad

anticolinérgica y una incidencia significativa de agranulocitosis, lo que limita sus posibilidades de uso.

- o Finalmente, y en relación con las MEDIDAS PALIATIVAS frente a episodios graves de hiponatremia: suele administrarse una solución salina de cloruro sódico por vía intravenosa, pero debe hacerse de forma muy lenta ya que, si se restaura el nivel de sodio de forma demasiado brusca, pueden aparecer complicaciones severas como rabdomiólisis (debido a cambios en la composición del músculo) [96] o mielinólisis pontina central (que puede causar cambios irreversibles en las láminas de mielina de los músculos de fibra larga, causando una profunda cuadriplegia e incluso la muerte)[26][33].

Una vez resuelto el síndrome confusional agudo, puede reinstaurarse progresivamente el tratamiento antipsicótico, intentando evitar la polifarmacia. Clozapina suele ser la opción más utilizada.

## 5. CONCLUSIONES

La polidipsia, o ingesta excesiva de agua, es una observación clínica frecuente en personas con enfermedad mental, especialmente con esquizofrenia, lo que ha llevado a muchos autores a utilizar el término polidipsia psicógena para referirse a este trastorno.

A pesar de que puede llegar a causar hiponatremia severa e intoxicación acuosa, la polidipsia es difícil de identificar en el contexto psiquiátrico y, como consecuencia, la dimensión del problema está menudo infravalorada.

En este trabajo se ha hecho una revisión bibliográfica de la relación entre polidipsia y enfermedad mental, utilizando la base de datos Pubmed y los términos de búsqueda “Polydipsia and mental illness” y “psychogenic polydipsia”.

Se han examinado más de 90 trabajos que cubren los aspectos fisiopatológicos, de diagnóstico y de tratamiento de la polidipsia asociada a la enfermedad mental y de sus diferentes estadios clínicos. Se ha profundizado especialmente en el estudio de las características epidemiológicas, especialmente en la prevalencia y en los factores clínicos y demográficos asociados.

Las conclusiones más relevantes que se han extraído del análisis de la bibliografía se resumen a continuación:

- Se define polidipsia primaria como la ingesta de 3 ó más litros de fluidos sin una causa fisiológica o farmacológica que justifique este exceso. El trastorno puede desarrollarse a lo largo del tiempo como un proceso en tres estadios: polidipsia simple, intoxicación acuosa (síntomas de hiponatremia) y complicaciones físicas secundarias a una ingesta prolongada en el tiempo.
- La etiología del trastorno es multifactorial. En bibliografía se describen una variedad de posibles mecanismos tanto anatómicos como endocrinos, psicológicos o genéticos para explicar la fisiopatología tanto de la polidipsia simple como de la hiponatremia e intoxicación por agua asociadas.
- El diagnóstico se basa en una combinación de observaciones conductuales y biológicas. El informe del personal sanitario suele infravalorar el problema y debe combinarse con determinaciones biológicas (gravidad específica urinaria y creatinina en orina para polidipsia; ganancia de peso diurno normalizada para hiponatremia). Debe siempre hacerse un diagnóstico diferencial para descartar polidipsias secundarias, fundamentalmente con diabetes insípida.
- La prevalencia se ha estudiado casi exclusivamente en pacientes institucionalizados con enfermedades crónicas, fundamentalmente esquizofrenia. Los estudios recogidos en bibliografía son muy dispares en cuanto al muestreo realizado, al trastorno hídrico estudiado (poliuria, hiponatremia), a los criterios de diagnóstico, a los márgenes considerados para definir el trastorno o incluso a la hora de computar o no una posible polidipsia secundaria, lo que lleva a una enorme discrepancia entre los porcentajes encontrados. Así, se han descrito rangos de prevalencia de polidipsia en enfermos crónicos de entre un 3,1 y un 39,6 %. De ellos, entre un 14-86 % (1-10,5 % del total de pacientes

psiquiátricos crónicos institucionalizados) desarrollarían una segunda fase con hiponatremia y episodios de intoxicación hídrica.

En los estudios epidemiológicos se describen como factores asociados la cronicidad, ciertas enfermedades psiquiátricas (fundamentalmente esquizofrenia) y el tabaquismo intenso. Ciertas consideraciones médicas (diabetes) y algunas medicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas agravarían el problema (aunque no se trataría de polidipsia primaria, en estos casos).

- Para el tratamiento existen varias aproximaciones. Las medidas conductuales basadas a la restricción de fluidos no solucionan el problema en sí y deben ser complementadas con tratamiento farmacológico. En la bibliografía se describe el uso de un amplio abanico de fármacos (antihipertensivos, IECAs, antagonistas opioides, etc.) con diferente grado de éxito. En cuanto a los antipsicóticos parecen ser tanto parte del problema como de la solución: los antipsicóticos típicos parecen empeorar la conducta polidipsica; en cambio, ciertos antipsicóticos atípicos, sobre todo clozapina, han demostrado mejorar tanto la polidipsia como la hiponatremia incluso a dosis bajas. Sin embargo, clozapina causa efectos secundarios severos como agranulocitosis, lo que limita sus posibilidades de uso.

En definitiva, la polidipsia puede llegar a generar hiponatremia e intoxicación acuosa, convirtiéndose en un grave problema médico que puede ser incluso letal, por lo que requiere un diagnóstico temprano y el tratamiento con una terapia adecuada.

Todos los estudios epidemiológicos coinciden en la necesidad de entrenar al personal clínico en la detección y manejo de estos trastornos, y de la puesta en marcha de programas específicos para su prevención y tratamiento.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Mahía J, Bernal A, Puerto A. Trastornos del comportamiento regulatorio: polidipsia primaria, polidipsia secundaria y su tratamiento. *Int J Clin Health Psychol*. 2007; 7(2): 509-525.
- 2 Jara C, Gallardo R, Clavijo N, Covarrubias MI, Schlechter W. Polidipsia psicógena: comentario de un caso tratado con clozapina. *Rev GU*. 2006; 2 (4): 410-414.
- 3 Mesa Rodríguez T. Hiponatremia como complicación en el manejo del paciente psiquiátrico. *Alcmeon*. 2010; 16 (3): 305-313.
- 4 Goldman MB. The mechanism of life-threatening water imbalance in schizophrenia and its relationship to the underlying psychiatric illness. *Brain Res Rev*. 2009; 61(2): 210-220.
- 5 Goldman MB. The assessment and treatment of water imbalance in patients with psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010; 4(2): 115-123.
- 6 Sailer CO, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14514.
- 7 Goldman MB. Disorders of water balance in psychiatric patients. *Psychopharm Rev*. 2007; 42(4): 27-34.
- 8 Agra Romero S. Polidipsia psicogénica: una revisión, un libro. Comentario del libro *Psychogenic Polydipsia: Treatment Strategies and Housing Options*, Hutcheon D. *Boletín da Asociación Galega de Saúde Mental*. 2012: 54-55. *AGSM - AEN*. Agsm-aen.org. (2020). Recuperado el 25 de Abril de 2020, de <http://www.agsm-aen.org/artigo.php?id=151>.
- 9 Gerhant A, Słotwiński M, Hołownia O, Stelmach E, Olajossy M. Hiponatremia in the practice of a psychiatrist. Part 2: psychogenic polydipsia. *Curr Probl Psychiatry*. 2017; 18(2): 138-152.
- 10 Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P T*. 2014; 39(9): 638.
- 11 Queirós T, Coelho F, Linhares L, Telles-Correia D. Schizophrenia: What Non-Psychiatrist Physicians Need to Know. *Acta Med Port*. 2019; 32(1): 70-77.
- 12 Hawken ER, Crookall JM, Reddick D, Millson RC, Milev R, Delva N. Mortality over a 20-year period in patients with primary polydipsia associated with schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res*. 2009; 107(2-3): 128-133.
- 13 Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157(7): 498-511.
- 14 El protocolo establecido como estrategia de búsqueda, referido a las palabras clave introducidas, fue el siguiente: Polydipsia and mental illness: ("polydipsia"[MeSH Terms] OR "polydipsia"[All Fields]) AND ("mental disorders"[MeSH Terms] OR ("mental"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "mental disorders"[All Fields] OR ("mental"[All Fields] AND "illness"[All Fields]) OR "mental illness"[All Fields]).

- 15 El protocolo establecido como estrategia de búsqueda, referido a las palabras clave introducidas, fue el siguiente: Psychogenic polydipsia: "psychogenic polydipsia"[All Fields].
- 16 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151 (4): 264-269.
- 17 Achard C, Ramond L. Potomanie chez un enfant. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1905; 12: 380.
- 18 Sleeper FH. Investigation of polyuria in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1935; 91(5): 1019-1031.
- 19 Sleeper FH, Jellinek EM. A comparative physiologic, psychologic, and psychiatric study of polyuric and non-polyuric schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis.* 1936; 83: 557-563.
- 20 Barahal HS. Water intoxication in a mental case. *Psychiatr Q.* 1938; 12(4): 767-771.
- 21 Rowntree LG. Water intoxication. *Arch Intern Med.* 1923; 32(2): 157-174.
- 22 Barlow ED, De Wardener HE. Compulsive water drinking. *QJM.* 1959; 28(2): 235-258.
- 23 Hobson JA, English, JT. Self-induced water intoxication: Case study of a chronically schizophrenic patient with physiological evidence of water retention due to inappropriate release of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med.* 1963; 58(2): 324-332.
- 24 De Leon J, Verghese C, Tracy JJ, Josiassen RC, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry.* 1994; 35(6): 408-419.
- 25 Verghese C, de Leon J, Josiassen RC. Problems and progress in the diagnosis and treatment of polydipsia and hyponatremia. *Schizophr Bull.* 1996; 22(3): 455-464.
- 26 Illowsky BP, Kirch DG. Polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. *Am J Psychiatry.* 1988; 145 (6): 675-683.
- 27 Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2007; 9(3), 236-241.
- 28 Spanevello C, Banava E, Gachoud D, Berney A, Tzartzas K, Maccaferri GE. Psychogenic polydipsia: a (still) unknown psychosomatic entity. *Rev Med Suisse.* 2020; 16(681): 318-321.
- 29 Carrión-Expósito L, Hans-Chacón A, Quirós-López A, Ruiz-Doblado S. Polidipsia, hiponatremia intermitente y psicosis (síndrome PIP): una condición clínica grave y posiblemente infradiagnosticada. *Psiquiatr Biol.* 2012; 19(S1): 68-71.
- 30 Galán Checa E. Polidipsia psicógena en pacientes con esquizofrenia. TFM Facultad de Ciencias Humanas y Sociales, Universidad de Comillas. Madrid. 2018.
- 31 Vieweg WVR, Leadbetter RA. Polydipsia-Hyponatraemia Syndrome. *CNS Drugs.* 1997; 7(2): 121-138.
- 32 Ferrer Gómez del valle E, Varela Conde R, Lamas Crego S. Polidipsia e Intoxicación Hídrica en la Esquizofrenia Crónica. Revisión de la Bibliografía. Recuperado el 25 de Abril de 2020, de <https://psiquiatria.com/bibliopsiquis/polidipsia-e-intoxicacion-hidrica-en-la-esquizofrenia-cronica-revision-de-la-bibliografia/>.

- 33 Goldman MB. A rational approach to disorders of water balance in psychiatric patients. *Hosp Community Psychiatry*. 1991; 42(5): 488-494.
- 34 Vieweg WVR, Rowe WT, David JJ, Sutker LH, Spradlin WW. Evaluation of patients with self-induced water intoxication and schizophrenic disorders (SIWIS). *J Nerv Ment Dis*. 1984; 172(9): 552-555.
- 35 Jose CJ, Evenson RC. Antecedents of self-induced water intoxication. A preliminary report. *J Nerv Ment Dis*. 1980; 168(8): 498-500.
- 36 Peh LH, Devan GS, Eu PW. Water intoxication in psychiatric patients in Singapore. *Singapore Med J*. 1990; 31(3): 238-241.
- 37 Raskind M. Psychosis, polydipsia, and water intoxication: Report of a fatal case. *Arch Gen Psychiatry*. 1974; 30(1): 112-114.
- 38 Mercier-Guidez E, Loas G. Polydipsia and water intoxication in 353 psychiatric inpatients: an epidemiological and psychopathological study. *Eur Psychiatry*. 2000; 15(5), 306-311.
- 39 Vieweg WVR, David JJ, Rowe WT, Peach MJ, Veldhuis JD, Kaiser DL, Spradlin WW. Psychogenic polydipsia and water intoxication—concepts that have failed. *Biol Psychiatry*. 1985; 20(12): 1308-1320.
- 40 De Leon J, Dadvand M, Canuso C, Odom-White A, Stanilla J, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in a long-term psychiatric hospital. *Biol Psychiatry*. 1996; 40(1): 28-34.
- 41 Iftene F, Bowie C, Milev R, Hawken E, Talikowska-Szymczak E, Potopsingh D, Hanna S, Mulroy J, Groll D, Millson, R. Identification of primary polydipsia in a severe and persistent mental illness outpatient population: a prospective observational study. *Psychiatry Res*. 2013; 210(3): 679-683.
- 42 Lange-Asschenfeldt C, Kojda G, Cordes J, Hellen F, Gillmann A, Grohmann R, Supprian T. Epidemiology, symptoms, and treatment characteristics of hyponatremic psychiatric inpatients. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33(6): 799-805.
- 43 Vieweg WVR., David JJ, Rowe WT, Wampler GJ, Burns WJ, Spradlin WW. Death from self-induced water intoxication among patients with schizophrenic disorders. *J Nerv Ment Dis*. 1985; 173(3): 161-165.
- 44 Goldman MB, Torres IJ, Keedy S, Marlow-O'Connor M, Beenken B, Pilla R. Reduced anterior hippocampal formation volume in hyponatremic schizophrenic patients. *Hippocampus*. 2007; 17(7): 554-562.
- 45 Goldman MB, Wang L, Wachi C, Daudi S, Csernansky J, Marlow-O'Connor M, Keedy S, Torres I. Structural pathology underlying neuroendocrine dysfunction in schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2011; 218(1): 106-113.
- 46 Nagashima T, Inoue M, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Okada K, Kishimoto N, Taoka T, Kichikawa K, Kishimoto T. Brain structural changes and neuropsychological impairments in male polydipsic schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012; 12(1): 210-216.
- 47 Bersani G, Pesaresi L, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. Atypical antipsychotics and polydipsia: a cause or a treatment? *Hum Psychopharmacol*. 2007; 22(2): 103-107.

- 48 Kirino S, Sakuma M, Misawa F, Fujii Y, Uchida H, Mimura M, Takeuchi H. Relationship between polydipsia and antipsychotics: a systematic review of clinical studies and case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020; 96: 109756-109761.
- 49 Vergheze C, De Leon J, Simpson GM. Neuroendocrine factors influencing polydipsia in psychiatric patients: an hypothesis. *Neuropsychopharmacology*. 1993; 9(2): 157-166.
- 50 Bralet MC, Ton T, Falissard B. Schizophrenic patients with polydipsia and water intoxication more often have a form of schizophrenia first described by Kraepelin. *Psychiatry Res*. 2007; 152(2-3), 267-271.
- 51 Blum A, Tempey FW, Lynch WJ. Somatic findings in patients with psychogenic polydipsia. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44(2): 55-56.
- 52 Shinkai T, Ohmori O, Hori H, Nakamura J. Genetic approaches to polydipsia in schizophrenia: A preliminary report of a family study and an association study of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003; 119B(1), 7-12.
- 53 Matsumoto C, Shinkai T, De Luca V, Hwang R, Hori H, Lanktree M, Ohmori O, Kennedy JL, Nakamura J. Association between three functional polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and polydipsia in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8(2): 245-253.
- 54 Ouyang WC, Wang YC, Hong CJ, Cheng CY, Tsai SJ. Association study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and polydipsia. *Neuropsychobiology*. 2001; 44(1): 31-35.
- 55 Yamada K, Shinkai T, Chen HI, Utsunomiya K, Nakamura J. Effect of COMT Val 108/158 Met Genotype on Risk for Polydipsia in Chronic Patients with Schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2014; 16(2): 398-404.
- 56 Meerabux J, Iwayama Y, Sakurai T, Ohba H, Toyota T, Yamada K, Nagata R, Irukayama-Tomobe Y, Shimizu H, Yoshitsugu K, Ohta K, Yoshikawa T. Association of an orexin 1 receptor 408Val variant with polydipsia-hyponatremia in schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*. 2005; 58(5): 401-407.
- 57 Fukunaka Y, Shinkai T, Hwang R, Hori H, Utsunomiya K, Sakata S, Naoe Y, Shimizu K, Matsumoto C, Ohmori O, Nakamura J. The orexin 1 receptor (HCRTR1) gene as a susceptibility gene contributing to polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2007; 9(4): 292-297.
- 58 Shinkai T, De Luca V, Utsunomiya K, Sakata S, Inoue Y, Fukunaka Y, Hwang R, Ohmori O, Kennedy JL, Nakamura J. Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene (MDR1) and polydipsia-hyponatremia in Schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2008; 10(4): 362-367.
- 59 Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, Hedeker D, Pandey, GN. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(5): 443-449.
- 60 De Leon J, Tracy J, McCann E, McGrory A. Polydipsia and schizophrenia in a psychiatric hospital: a replication study. *Schizophr Res*. 2002; 57(2-3): 293-301.
- 61 Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia. *Drug Saf*. 2010; 33(2), 101-114.

- 62 Ali SN, Bazzano LA. Hyponatremia in association with second-generation antipsychotics: A systematic review of case reports. *Ochsner J.* 2018; 18(3): 230-235.
- 63 Hayfron-Benjamin J, Peters CA, Woodhouse RA. Screening patients with mental retardation for polydipsia. *Can J Psychiatry.* 1996; 41(8): 523-527.
- 64 Reynolds SA, Schmid MW, Broome ME. Polydipsia screening tool. *Arch Psychiatr Nurs.* 2004; 18(2): 49-59.
- 65 Valente S, Fisher D. Recognizing and Managing Pyschogenic Polydipsia in Mental Health. *J Nurse Pract.* 2010; 6(7): 546-550.
- 66 Jose CJ, Perez-Cruet J. Incidence and morbidity of self-induced water intoxication in state mental hospital patients. *Am J Psychiatry.* 1979; 136(2): 221-222.
- 67 Llerena A, De la Rubia Martínez A, Peñas-Lledó EM. Prevalencia de polidipsia e intoxicación por agua en pacientes psiquiátricos hospitalizados. *Actas Esp Psiquiatr.* 2001; 29(5): 299-303.
- 68 Vieweg WVR, David JJ, Glick JL, Rowe WT, Curnow RT, Lawrence MD, Yazel JJ, Spradlin WW. Polyuria among patients with psychosis. *Schizophr Bull.* 1986; 12(4): 739-743.
- 69 Leon J. Polydipsia—a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 253(1): 37-39.
- 70 Goldman MB, Marks RC, Blake L, Petkovic M, Hedeker D, Luchins DJ. Estimating daily urine volume in psychiatric patients: empiric confirmation. *Biol Psychiatry.* 1992; 31(12): 1228-1231.
- 71 Biagetti B, Vinagre I, Webb SM. Protocolo diagnóstico del síndrome de poliuria y polidipsia. *Medicine.* 2008; 10(13): 883-885.
- 72 Espino García A, Porta Acosta S, Jorge Tufet C. Poliuria y polidipsia, no siempre es diabetes mellitus. *CAS Clinic, Open Access* 2014 (2020). Recuperada el 25 de April de 2020, de <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol32/iss3/4>.
- 73 Vieweg WVR, Godleski LS, Pulliam WR, Schofield WP, Saathoff GB, Hundley PL, Yank GR. Development of water dysregulation during Arieti's third stage of schizophrenia? *Biol Psychiatry.* 1989; 26(8): 775-780.
- 74 Evenson RC, Jos CJ, Mallya AR. Prevalence of polydipsia among public psychiatric patients. *Psychol Rep.* 1987; 60(3): 803-807.
- 75 Shah PJ, Greenberg WM. Polydipsia with hyponatremia in a state hospital population. *Hosp Community Psychiatry.* 1992; 43(5): 509-511.
- 76 Tracy JI, Nematbakhsh MA, de Leon J, McCann EM, McGrory A, Quereshi G, Josiassen RC. A comparison of polydipsia prevalence among chronic psychiatric patients using three measurement approaches. *Biol Psychiatry.* 1997; 42(12): 1097-1104.
- 77 Ahmed AG, Heigh LM, Ramachandran KV. Polydipsia, psychosis, and familial psychopathology. *Can J Psychiatry.* 2001; 46(6): 522-527.
- 78 Poirier S, Legris G, Tremblay P, Michea R, Viau-Guay L, Mérette C, Bouchard RH, Maziade M, Roy MA. Schizophrenia patients with polydipsia and water intoxication are

characterized by greater severity of psychotic illness and a more frequent history of alcohol abuse. *Schizophr Res.* 2010; 118(1-3): 285-291.

- 79 Naya A. Psychogenic polydipsia, hyponatremia and water intoxication in psychiatric inpatients. *Clin Psychiatry.* 1983; 25: 519-525.
- 80 Okura M, Morii S. Polydipsia, polyuria and water intoxication observed in psychiatric inpatients. *Tokushima J Exp Med.* 1986; 33(1-2): 1-5.
- 81 Ohsawa H, Kishimoto T, Hirai M, Shimayoshi N, Matsumura K, Oribe H, Hirao F, Ikawa G, Nakai T, Miyake M, Kurata S. An epidemiological study on hyponatremia in psychiatric patients in mental hospitals in Nara Prefecture. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1992; 46(4): 883-889.
- 82 Chong SA, Tan LL, Wong MC, Woo SC, Tan CH, Ng LL. Disordered water homeostasis in Asian patients with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 1997; 31(6): 869-873.
- 83 Emsley RA, Van Der Meer H, Aalbers C, Taljaard JF. Inappropriate antidiuretic state in long-term psychiatric inpatients. *S Afr Med J.* 1990; 77: 307-308
- 84 Armas Barbazan C, Ramos Rios R, Arrojo Romero M, Paz Silva E, Carballal Calvo F, Lopez Moriñigo JD, Fernandez Perez R, Bouzon Barreiro JL, Seoane Prado J, Brenlla Gonzalez J. Polidipsia en pacientes psiquiátricos crónicos institucionalizados: prevalencia y factores asociados. *Comunicación XIV Congreso Nacional de Psiquiatría, Barcelona 2010.*
- 85 Bremner AJ, Regan A. Intoxicated by water: polydipsia and water intoxication in a mental handicap hospital. *Br J Psychiatry.* 1991; 158(2): 244-250.
- 86 Deb S, Bramble D, Drybala G, Boyle A, Bruce J. Polydipsia amongst adults with a learning disability in an institution. *J Intellect Disabil Res.* 1994; 38(4): 359-367.
- 87 Brookes G, Ahmed AG. Pharmacological treatments for psychosis-related polydipsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4): CD003544.
- 88 Kruse D, Pantelis C, Rudd R, Quek J, Herbert P, McKinley M. Treatment of psychogenic polydipsia: comparison of risperidone and olanzapine, and the effects of an adjunctive angiotensin-II receptor blocking drug (irbesartan). *Aust N Z J Psychiatry.* 2001; 35(1): 65-68.
- 89 Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Nishikawa M, Koga I, Uchida Y. Involvement of the endogenous opioid system in the drinking behavior of schizophrenic patients displaying self-induced water intoxication: a double-blind controlled study with naloxone. *Clin Neuropharmacol.* 1996; 19(3): 252-258.
- 90 Rizvi S, Gold J, Khan AM. Role of Naltrexone in Improving Compulsive Drinking in Psychogenic Polydipsia. *Cureus.* 2019; 11(8): e5320.
- 91 Ahmed SE, Khan AH. Acetazolamide: treatment of psychogenic polydipsia. *Cureus.* 2017; 9(8): e1553.
- 92 Takagi S, Watanabe Y, Imaoka T, Sakata M, Watanabe M. Treatment of psychogenic polydipsia with acetazolamide: a report of 5 cases. *Clin Neuropharmacol.* 2011; 34(1): 5-7.
- 93 Millson RC, Emes CE, Glackman WG. Self-induced water intoxication treated with risperidone. *Can J Psychiatry.* 1996; 41(10): 648-650.

- 94 De Leon J, Verghese C, Stanilla JK, Lawrence T, Simpson GM. Treatment of polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. *Neuropsychopharmacology*. 1995; 12(2): 133-138.
- 95 Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999; 11(1): 86-90.
- 96 Chen LC, Bai YM, Chang MH. Polydipsia, hyponatremia and rhabdomyolysis in schizophrenia: a case report. *World J Psychiatry*. 2014; 4(4): 150-152.