

CARTA CIENTÍFICA

Protocolo de manejo hospitalario de la diabetes insípida asociada a adipia. Desarrollado a partir de un caso clínico



In-patient management protocol for diabetes insipidus associated with adipia. Developed from a clinical case

La diabetes insípida (DI) central se origina por una disfunción total o parcial de las neuronas hipotalámicas o de la neurohipófisis¹. La DI tiene riesgo de deshidratación hipernatémica si no es tratada¹ y de hiponatremia iatrogénica cuando es tratada con desmopresina (DDVP)².

La diabetes insípida adípica (DIA) es una entidad rara, asociada a morbimortalidad, cuyo manejo supone un reto terapéutico^{1,3}, observándose hasta un 50% de hipernatremias y un 25% de hiponatremias durante su tratamiento². Describimos el protocolo de manejo hospitalario de la DIA del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario La Paz (Madrid), así como su fundamento científico y su resultado en una paciente manejada durante noviembre del 2018 a abril del 2019.

La paciente fue una mujer de 33 años, previamente sana, que desarrolló DIA total tras la cirugía de un neurocitoma del tercer ventrículo, junto a hipogonadismo e hipocortisolismo centrales, deterioro cognitivo e incontinencia urinaria, requiriendo un ingreso hospitalario de 244 días, el cual fue condicionado por un complejo control natrémico y por complicaciones agudas del proceso quirúrgico. Desde el día 3 de hospitalización hasta el día 193, la paciente presentó 11 episodios de bajo nivel de consciencia asociados a grandes cambios en la natremia (ΔNaS) de hasta 42 mmol/L/48 h. Cuatro de esos 11 episodios requirieron estancia en unidades de cuidados críticos y 10 de los 11 episodios ocurrieron sin el uso del protocolo.

El manejo de la DIA fue realizado inicialmente acorde con las recomendaciones de los consensos clínicos actuales, siendo manejada sin el protocolo (S/P) durante 110 de los 244 días (45%) de su ingreso. La instauración inicial del protocolo duró 30 días (12,4%), siendo utilizado posteriormente durante 104 días (42,6%) del ingreso. En el periodo de manejo S/P, la natremia media fue $141,3 \pm 9,2$ mmol/L (p5-p95: 126-153 mmol/L) y durante el manejo con el protocolo (C/P) fue $140,2 \pm 5,8$ mmol/L (p5-p95: 134-148 mmol/L), siendo ambas estadísticamente distintas ($p=0,004$). Se observó una mayor tasa de eunatremia (135-145 mmol/L) durante el manejo C/P, que con el manejo S/P (79% vs. 49,7%, $p<0,001$). Así mismo, las tasas de hipona-

tremia (< 135 mmol/L) y de hipernatremia (> 145 mmol/L) durante el manejo C/P fueron más bajas a las observadas con el S/P (8,3% vs. 21%, $p=0,001$, y 12,7% vs. 29,3%, $p<0,001$, respectivamente). La mejoría del control natrémico se tradujo en una disminución del rango del ΔNaS y el alta de la paciente.

El protocolo se basó en publicaciones de estudios fisiológicos y clínicos, dirigidos al control de la homeostasis del agua/sodio, que permitieron orientar 3 aspectos fundamentales del manejo de la DIA: 1) aporte de fluidos y electrolitos; 2) dosificación de DDVP, y 3) corrección de disnatremias (tabla 1).

1. Aporte de fluidos y electrolitos

Los requerimientos diarios de agua son menores en mujeres, mayores en ambientes con temperatura $\geq 30^\circ\text{C}$ ⁴ y dependen del gasto metabólico ($\sim 1\text{ ml/kcal/kg}^4$) como de la carga de solutos⁵. Para lograr la normohidratación, definida como natremia entre 135-144 mmol/L con osmolalidad urinaria (OsmU) ≤ 500 mOsm/L, se requieren entre 40-45 ml/kg/día de líquidos⁶. No obstante, la ingesta habitual de líquidos, extrapolada a una persona sana de 70 kg, es $\sim 28\text{-}35\text{ ml/kg/día}^5$. Nosotros utilizamos un aporte de mantenimiento de líquidos entre 25-30 ml/kg/día, ya que la temperatura de los ambientes hospitalarios suele ser $< 30^\circ\text{C}$ y el gasto metabólico en hospitalizados suele ser mínimo, salvo estados inflamatorios. Así mismo, utilizamos un aporte de potasio de 1-2 mmol/kg y de sodio de 2-3 mmol/kg al día, dado que varios estudios han observado que con aportes de potasio de 1,3-1,7 mmol/kg/día y de sodio de 0,9-3 mmol/kg/día se obtienen los máximos beneficios en personas sanas⁷.

2. Dosificación de DDVP

La DDVP tiene un efecto máximo a las 2-4 h de su administración, que se mantiene en meseta durante las 4-8 h siguientes, disminuyendo progresivamente en la última hora hasta su desaparición⁸. Por su semivida de 6-8 h, debería administrarse cada 8-12 h en la DI total³.

La pauta de DDVP debería imitar la dinámica normal de la arginina-vasopresina hipotalámica. En la deshidratación, ante una osmolalidad plasmática (OsmP) > 290 mOsm/kg, se observa la máxima liberación de arginina-vasopresina desde el hipotálamo⁸, traducida en una $\text{OsmU} \geq 900$ mOsm/kg. En la sobrehidratación, con una $\text{OsmP} < 280$ mOsm/kg, la arginina-vasopresina sérica es casi indetectable, observándose una OsmU inferior a la OsmP ⁸. En la DIA total tratada

Tabla 1 Protocolo de manejo hospitalario de la diabetes insípida asociada a adipsia**Aporte de fluidos y electrolitos**

1. En caso de ayuno prolongado, calcular requerimientos de fluidos, sodio y potasio; y en caso de disponibilidad de vía enteral, solo calcular requerimientos de fluidos, teniendo en cuenta que el 20% de los requerimientos provienen de los alimentos.
2. Aporte de fluidos de 25-30 ml/kg, de sodio de 2-3 mmol/kg y de potasio de 1-2 mmol/kg al día. Distribuir los aportes homogéneamente en 3 periodos durante las 24 h (en caso de sueroterapia intravenosa), o durante el tiempo de vigilia del paciente.
3. Realizar balance hídrico diario.

Dosificación de DDVP

1. Iniciar con DDVP 1 μ g por vía intravenosa o subcutánea, o su equivalencia oral cada 12 h (mañana y noche)
2. Realizar mediciones de OsmU:
 - a. 1 hora antes de la administración de la DDVP
 - b. Tras 8 h de administrada la dosis de DDVP de la mañana (momento meseta)
 - c. El objetivo es una OsmU > 200 mOsm/kg 1 h antes de cada dosis y entre 2-3 veces la OsmP a las 8 h de la dosis matutina
3. Realizar mediciones de la [Na]p:
 - a. 1 h antes de la administración de la DDVP
 - b. Tras 8 h de administrada la dosis de DDVP de la mañana
 - c. El objetivo es una [Na]p entre 135-145 mmol/l en todo momento
4. Modificar la dosis de DDVP en función de la OsmU y la [Na]p:
 - a. Los resultados de OsmU y [Na]p expresan el efecto de la dosis previa de DDVP, por tanto, esta sería la dosis a modificar
 - b. Valorar disminuir dosis de DDVP si:
 - I. [Na]p tras 8 h de la dosis desciende >5 mmol/l o está en rango de hiponatremia en ≥ 2 días consecutivos
 - II. OsmU tras 8 h de la dosis matutina es >3 veces la OsmP
 - III. [Na]p de la mañana o noche está en rango de hiponatremia o ha descendido > 6 mmol/l respecto a 12 h previas y la OsmU es mayor a la OsmP
 - c. Valorar aumentar la dosis de DDVP si:
 - I. [Na]p tras 8 h de la dosis matutina aumenta > 5 mmol/l o está en rango de hipernatremia en ≥ 2 días consecutivos
 - II. OsmU tras 8 h de la dosis matutina es $\leq$ OsmP
 - III. [Na]p de la mañana o noche está en rango de hipernatremia o ha aumentado >6 mmol/l respecto a 12 h previas y la OsmU es inferior a la OsmP
5. Realizar los cambios de dosificación con aumentos o descensos de 0,5 μ g de DDVP parenteral o su equivalencia oral y esperar 2 días

Corrección de disnatremias

1. Objetivo: evitar cambios de [Na]p ≥ 8 mmol/l y 16 mmol/l a las 24 y 48 h, respectivamente. Se calcula el volumen de agua a administrar o restringir para llegar a una [Na]p inferior a los límites establecidos. La fórmula para utilizar es 1-3 ml de agua/kg para corregir 1 mmol/l de [Na]p.
2. Realizar la corrección siempre que exista un cambio mayor a los señalados, independientemente de que los valores actuales estén en rango normal. Interpretar solo las [Na]p de mañana y noche.
3. Interpretación:
 - a. En cambios ≤ 8 mmol/l de [Na]p al día que mantienen en rango normal la natremia, no realizar corrección
 - b. En cambios ≤ 8 mmol/l de [Na]p al día, que originen hiper o hiponatremia:
 - I. **Corregir hipernatremia:** administrar dosis de DDVP correspondiente, aportar el volumen calculado durante 4-6 h y realizar control de [Na]p tras 8 h
 - II. **Corregir hiponatremia:** administrar dosis de DDVP correspondiente, restringir el volumen calculado durante las siguientes 8 h y realizar control de [Na]p tras 8 h.
 - c. En cambios > 8 mmol/l de [Na]p al día:
 - I. **Corregir hipernatremia:** administrar dosis de DDVP correspondiente, aportar el volumen calculado en las siguientes 12 h, y además administrar una dosis extra de DDVP similar a la dosis previa. Realizar control de [Na]p tras 12 h
 - II. **Corregir hiponatremia:** administrar dosis de DDVP correspondiente, restringir el volumen calculado durante las siguientes 8 h y además administrar 20 mg de furosemida por vía intravenosa o 40 mg por vía oral. Realizar control de [Na]p tras 8 h
4. Considerar aumentar o disminuir al aporte diario de líquidos calculado o la dosis de DDVP en casos de hipernatremia o hiponatremia, respectivamente

Nota: Una vez lograda la estabilidad natrémica, se recomienda realizar controles de [Na]p al menos cada 24 h, en el mismo momento del día, con la finalidad de evitar Δ NaS asociados a daño neurológico.

DDVP: desmopresina; [Na]p: natremia; OsmU: osmolalidad urinaria; OsmP: osmolalidad plasmática; Δ NaS: cambio de la natremia.

con DDVP, la relación de la OsmU y la OsmP nos permitirá interpretar la adecuación de su dosis.

Nosotros titulamos la dosis de DDVP con base en las mediciones de OsmU, OsmP y natremia en el periodo meseta de la dosis administrada y una hora antes de la siguiente dosis. Consideramos que la dosis es adecuada al observar una OsmU con valores de 2 a 3 veces superiores a los de la OsmP durante el periodo meseta y > 200 mOsm/kg en la hora previa a la siguiente dosis, en presencia de eunatremia. En nuestro caso, hemos observado que la OsmU > 200 mOsm/kg antes de la dosis de la mañana estuvo asociada con $\Delta\text{NaS} < 6$ mmol/l en 12 h ($p = 0.013$), lo que consideramos ideal.

3. Corrección de disnatremias

En caso de hipernatremia utilizamos DDVP o aportamos líquidos y en caso de hiponatremia administramos furosemida para contrarrestar la acción de la DDVP activa o reducimos el aporte de líquidos.

Se desconoce la cantidad de líquidos que originan un ΔNaS de 1 mmol/l. Según la fórmula de Adrogue-Madias⁹, el aporte de $\sim 3,5$ -4 ml de agua/kg de peso reduciría 1 mmol/l la natremia. Los cálculos obtenidos de los estudios de deshidratación¹⁰ indican que la pérdida de $\sim 2,5$ -4 ml de agua/kg aumentarían 1 mmol/l la natremia. En nuestro caso, observamos que la disminución del aporte de líquidos en 0,5-1 ml/kg aumentó 1 mmol/l la natremia. Por todo ello, utilizamos 1-3 ml de agua/kg para corregir 1 mmol/l la natremia.

Finalmente, a falta de estudios de mayor rigor clínico, esperamos que nuestra experiencia sirva de ayuda en el manejo de otros pacientes con DIA, sin olvidar la importancia de la individualización terapéutica.

Confidencialidad y ética

Los autores declaran que el presente estudio se desarrolló de acuerdo a los estándares aceptados de buena práctica clínica, la Declaración de Helsinki y la normativa española, siguiendo las recomendaciones vigentes del comité de investigación local. No se requirió consentimiento informado para este estudio, dado su diseño retrospectivo y la anonimización de los datos.

Financiación

JGRS tiene un contrato como investigador con la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos (Referencia. INV-15-2019). Pero no se recibieron fondos para ayudar con la preparación de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización de este estudio.

Bibliografía

1. Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34: 101385.
2. Behan LA, Sherlock M, Moyle P, Renshaw O, Thompson CJ, Orr C, et al. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: Results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:243–50.
3. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary.* 2017;20:372–80.
4. Newburgh LH, Johnston MW. The insensible loss of water. *Physiol Rev.* 1942;22:1–18.
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA Journal* 2010;8:1459.
6. Stookey JD. Analysis of 2009-2012 Nutrition Health and Examination Survey (NHANES) data to estimate the median water intake associated with meeting hydration criteria for individuals aged 12-80 in the US population. *Nutrients.* 2019; 11:657.
7. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board; Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water; Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride and Sulfate. Washington, D.C: National Academies Press; 2005.
8. Robinson AG. Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14:55–88.
9. Adrogue HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med.* 1997;23:309–16.
10. Shore AC, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DRJ, Forsling ML, Buckley MG, et al. Endocrine and renal response to water loading and water restriction in normal man. *Clin Sci.* 1988;75:171–7.

Jorge Gabriel Ruiz-Sánchez^{a,*}, Paola Parra Ramírez^b,
Patricia Martín Rojas-Marcos^b,
Beatriz Lecumberri Santamaría^b
y Cristina Álvarez Escolá^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gajo_saru@hotmail.com
(J.G. Ruiz-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.09.006>
2530-0164/ © 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.