



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RADIOLÓGICAS DE PACIENTES CON DIABETES INSÍPIDA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN EN LA CIUDAD DE MÉXICO

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. DALIA CUENCA ABRUCH

DIRECTOR DE TESIS:

DR. DANIEL CUEVAS RAMOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PEREZ

Ciudad Universitaria

Julio 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PEREZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología

Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. DANIEL CUEVAS RAMOS

Asesor de tesis

Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán

Índice

Resumen.....	4
Marco teórico.....	5
Introducción.....	5
Anatomía y fisiología de hipófisis posterior.....	5
Diagnóstico diferencial de la diabetes insípida.....	7
Causas de diabetes insípida central.....	9
Manifestaciones clínicas.....	11
Diagnóstico.....	11
Manifestaciones radiológicas.....	13
Tratamiento.....	13
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	15
Justificación	15
Objetivos.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos.....	15
Diseño de estudio.....	15
Población de estudio.....	16
Criterios de selección	16
Variables de estudio.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	20
Bibliografía.....	23

Resumen

La diabetes insípida central es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la ausencia total o parcial de hormona antidiurética, que lleva al desarrollo de poliuria y polidipsia. El diagnóstico etiológico de la diabetes insípida central implica un reto para el clínico debido a la gran heterogeneidad de patologías que pueden causar esta enfermedad. El objetivo de este estudio es ampliar la información existente acerca de las manifestaciones clínicas, la etiología y las complicaciones de la diabetes insípida central.

Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo con información analizada del expediente electrónico desde 1990 hasta 2022.

Resultados

En el periodo de tiempo establecido, se encontraron 122 pacientes con diabetes insípida central. Dentro de las principales causas de esta fueron las enfermedades infiltrativas de la hipófisis como hipofisitis linfocítica o histocitosis de Langerhans y complicaciones posquirúrgicas de cirugía de hipófisis. La edad media del diagnóstico fue de 29 años. La manifestación clínica más frecuente fue la poliuria y la manifestación por imagen más común fue la pérdida de la intensidad del brillo de la neurohipófisis. El 36% de los pacientes no tuvo afección de ninguno de los ejes de la hipófisis anterior y posterior al tratamiento, 38% de los pacientes desarrollaron hiponatremia.

Conclusiones

Las enfermedades infiltrativas de la hipófisis son una de las principales causas de diabetes insípida central así como las complicaciones postquirúrgicas. La prevalencia de hiponatremia es elevada, por lo que es importante utilizar distintas técnicas para evitar esta complicación, que en algunos casos puede ser letal.

Marco teórico

Introducción

La diabetes insípida es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia de 1 en 25,000 individuos que se presenta como polidipsia y poliuria junto con la incapacidad de concentrar la orina. Se caracteriza por presentar un gasto urinario de más de 50 ml/kg por día acompañado de polidipsia con ingesta de agua de más 3 litros por día.

Después de excluir diuresis osmótica como diabetes mellitus descontrolada como causa de poliuria, la diabetes insípida se puede dividir según su origen en central y periférica. La diabetes insípida central (DIC) o diabetes insípida neurogénica, se da por una alteración o deficiencia en la secreción de hormona antidiurética o vasopresina por el sistema hipotalámico-hipofisiario en respuesta a cambios en la osmolaridad. Por otro lado, la diabetes insípida nefrogénica ocurre por la resistencia renal a la acción de la vasopresina. Esta puede ser congénita, causada por mutaciones en el receptor tipo 2 de vasopresina (AVPR2) o en acuaporina 2 (AQP2), o bien, adquirida por fármacos como el litio; por alteraciones electrolíticas como la hipercalcemia o la hipercalciuria, entre otras causas. La polidipsia primaria es uno de los principales diagnósticos diferenciales de la diabetes insípida, se da por una ingesta excesiva de agua, normalmente secundaria a un trastorno psiquiátrico. (1,2) Es importante conocer estas patologías para poder distinguir y dar el tratamiento adecuado de las mismas. Este trabajo se centra en la diabetes insípida central, las causas, el diagnóstico y el tratamiento.

Anatomía y fisiología de hipófisis posterior

La hipófisis posterior es un tejido neural que proviene de la porción ventral del diencéfalo para formar la *pars nervosa*, cuya función es secretar oxitocina y arginina vasopresina (AVP). La irrigación proviene de las arterias hipofisiarias inferiores, que son ramas de la arteria comunicante posterior y la carótida y el drenaje se da a la vena yugular interna y el seno cavernoso. La neurohipófisis está formada por axones de las neuronas magnocelulares del hipotálamo. Los cuerpos celulares de estos axones se localizan en el núcleo paraventricular y el núcleo supraóptico del hipotálamo. Los axones ubicados

en la neurohipófisis contienen gránulos neurosecretores de hormonas neurohipofisiarias. El 80-90% de las neuronas del núcleo supraóptico producen vasopresina, mientras el núcleo paraventricular produce, además de oxitocina, hormona liberadora de tirotrópina (TRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), somatostatina y opioides. Tanto la vasopresina como la oxitocina se acumulan en gránulos y viajan a lo largo de los axones de las neuronas hipotalámicas y se almacenan en los cuerpos de Herring en la neurohipófisis. Estos gránulos se secretan por medio de canales de voltaje dependientes de calcio y se produce la liberación de antidiurética (ADH). (1)

La vasopresina o ADH es una hormona de nueve aminoácidos que se cosecreta con una hormona llamada coceptina, de 39 aminoácidos.

La liberación de ADH produce vasoconstricción y aumento en la reabsorción de agua en el túbulo colector para mantener el estado de euvolemia. Este sistema es regulado por dos mecanismos, uno osmótico y uno de presión/volumen por medio de dos sistemas hipotalámicos: el órgano subfornical y el *organum vasculosum*. La hiperosmolaridad (con un aumento de 5mOsm/kg) y la sed, es sensada por los osmoreceptores que producen un potencial de acción que despolariza la membrana y culmina en la liberación de ADH, que devuelve la osmolaridad al punto de ajuste. El receptor de ADH se encuentra en el túbulo colector y es un receptor acoplado a proteína G. La ADH o vasopresina se une al receptor V2, lo que estimula una cadena de señalización donde se involucra al AMPc como segundo mensajero. El AMPc fosforila la proteína-quinasa A y promueve el transporte de canales a la membrana. Estos son canales de agua llamados acuaporinas. La traslocación de acuaporinas produce un aumento en la reabsorción de agua, lo que lleva a una disminución en la osmolaridad plasmática y disminuye la secreción de ADH.

Los receptores V1a se encuentran en las paredes vasculares y tienen una acción vasoconstrictora mientras que los V1b median las acciones no tradicionales de la vasopresina, como la estimulación de la secreción de corticotropina (ACTH).(1)

Diagnóstico diferencial de la diabetes insípida

La diabetes insípida es un trastorno caracterizado por un aumento en los volúmenes urinarios de >50 ml/kg en 24 horas con un aumento en la ingesta de agua de >3 litros al día en ausencia de diuresis osmótica por hiperglucemia. El diagnóstico diferencial es un reto para el clínico y puede ser causado principalmente por cuatro alteraciones: polidipsia primaria, diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica y diabetes insípida del embarazo. (2)

Polidipsia primaria

La polidipsia primaria se debe a un exceso de la ingesta de líquidos y esta puede ser secundaria a enfermedades neurológicas estructurales como craneofaringiomas o sarcoidosis, a fármacos o enfermedades que causen boca seca o a alteraciones psiquiátricas. La prevalencia en hospitales psiquiátricos se calcula en 42%. Sin embargo, en la mitad de los pacientes no suele haber una explicación clara de la polidipsia. El exceso de la ingesta de líquidos lleva, eventualmente a una reducción de la capacidad de la concentración de la médula renal, por regulación a la baja de los canales de acuaporina, lo que genera orina hipotónica y dificulta el diagnóstico diferencial con la diabetes insípida. (1)

Diabetes insípida central

La diabetes insípida central se da por alteraciones hipotalámicas o hipofisarias que resultan en la producción ausente o insuficiente de ADH y puede ser parcial o completa y tiene múltiples causas como tumores hipofisarios, hipofisitis linfocítica u otras enfermedades infiltrativas de la hipófisis, en pacientes postoperados de resección transesfenoidal que se presenta esta complicación en el 50% de los casos, pero usualmente son cuadros de DIC transitoria. En casos donde se realizó una craneotomía o resección de tumores extensos, la diabetes insípida suele ser permanente. La severidad de la diuresis hipotónica está relacionada con la severidad del daño neuronal en las neuronas secretoras de ADH. (1,3)

Después de un daño a la hipófisis, suele haber una respuesta trifásica: La primera fase ocurre por un daño en el tallo hipofisiario que causa disrupción en la comunicación con los cuerpos celulares en el hipotálamo con los axones en la neurohipófisis. Esto es seguido por una segunda fase, en la que hay liberación excesiva y descontrolada de ADH por la degeneración neuronal de las neuronas de la neurohipófisis que causa SIADH y una tercera fase de diabetes insípida si hubo degeneración del 80-90% de las neuronas. (Figura 1) (3)

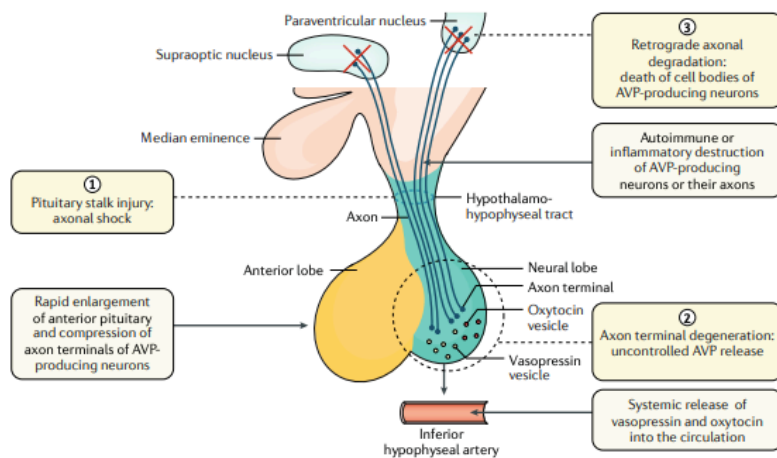


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico de la respuesta trifásica de la diabetes insípida

Diabetes insípida nefrogénica

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) se da por la insensibilidad renal a ADH, que lleva a ausencia de reabsorción de agua mediada por acuaporina en el túbulo colector. Esta puede ser adquirida o congénita. Las causas de la DIN adquirida son fármacos como el litio, la anfotericina B o los platinos; alteraciones electrolíticas como hipercalcemia, hipercalciuria o hipokalemia, lesiones infiltrativas del riñon o trastornos vasculares y en estos casos, puede ser reversible meses después de discontinuar el fenómeno etiológico. La DIN congénita se da por mutaciones en AVP V2 o mutaciones en las acuaporinas, y es un trastorno irreversible. (1,2)

Diabetes insípida del embarazo

Durante el embarazo existen una serie de cambios fisiológicos adaptativos, entre ellos, expansión de volumen y disminución de la osmolaridad y el sodio séricos. En algunos

casos, existe un aumento de vasopresinas producidas por la placenta, llevando a alteraciones clínicas similares a las de la diabetes insípida central. (1,2,3)

Causas de diabetes insípida central

La etiología de la diabetes insípida central es sumamente heterogénea, lo que hace que el diagnóstico diferencial sea sumamente complejo. Los adenomas hipofisarios son una causa poco común de diabetes insípida ya que los cuerpos celulares de las neuronas magnocelulares suelen estar preservados. Estos comúnmente causan afección de la adenohipófisis, sin embargo, la afección de la hipófisis posterior debería hacer cuestionar el diagnóstico de adenoma hipofisario y ante la presencia de una masa de rápido crecimiento que cause DIC, habría que descartar craneofaringioma o metástasis de un tumor primario. (4) La causa más frecuente de DIC es la inducida por trauma, ya sea por cirugía hipofisaria o trauma por desaceleración. La incidencia reportada de diabetes insípida postquirúrgica es de entre el 0 y el 90% de los casos y depende de factores como el tamaño del tumor, la experiencia del cirujano de hipófisis y de que tan cerca se encuentren los cuerpos neuronales de los axones. (5) La transección del tallo a nivel del diafragma selar (transección baja del tallo), causa una DIC transitoria, mientras que una transección a nivel del infundíbulo (transección alta) causa DIC permanente en la mayoría de los pacientes. (6) Otra causa no poco frecuente de diabetes insípida es la hipofisitis linfocítica, que es una inflamación de la glándula hipófisis que no es causada por una infección u otra causa. Una herramienta útil en el diagnóstico de la hipofisitis linfocítica son los anticuerpos anti-vasopresina, que tienen una prevalencia de 67% (7). La DIC es el modo de presentación más frecuente de la hipofisitis linfocítica, sin embargo, en el caso de hipofisitis asociada a inhibidores del punto de control inmunológico, se afecta casi exclusivamente la hipófisis anterior. (8) Otras enfermedades infiltrativas de la hipófisis que pueden causar DIC son la histiocitosis de células de Langerhans, que suele presentarse en los niños y los más afectados son los hombres, sin embargo, la información acerca de esta patología viene únicamente de reportes de caso y pequeñas series de casos. La mayoría de los pacientes tienen afectado al menos un eje de la hipófisis anterior además de la diabetes insípida. (9) La diabetes insípida central puede

ser una manifestación de múltiples enfermedades sistémicas como sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad por IgG4, criptococosis o poliangeítis con granulomatosis. (10) La glándula hipófisis es un sitio poco frecuente de metástasis, pero debe sospecharse ante la presencia de un cuadro de diabetes insípida junto con afección de otras hormonas hipofisarias, en especial en pacientes con un tumor primario conocido. El cáncer de pulmón y de mama son las causas más comunes de metástasis hipofisarias, (11) pero también se han reportado metástasis de cáncer de tiroides, linfomas, próstata o cáncer de cabeza y cuello, entre otros tumores. (12)

Existen también causas hereditarias de diabetes insípida central, como el síndrome de Wolfram también conocida con el acrónimo DIDMOAD (Diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial), que se da por mutaciones en los genes *WFS1* y *WFS2*, que, por lo general tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, pero se han descrito otros patrones. (13) También existen otras causas hereditarias de DIC, conocidas como diabetes insípida neurohipofisaria familiar (FNDI), causada principalmente por mutaciones en el gen de AVP. Se han descrito más de 70 mutaciones en este gen con distinto patrón de herencia y el inicio suele ser en la adolescencia o en la adultez. (14) Existen casos de DIC idiopática, pero se debe hacer una búsqueda exhaustiva de la causa antes de determinar que es una DI idiopática. La Tabla 1 resume las principales causas de DIC. (3)

Causas adquiridas	Causas congénitas
Trauma craneoencefálico	Síndrome de Wolfram (<i>WS1</i> , <i>WS2</i>)
Postquirúrgica	Mutaciones en <i>AVP</i> (AD, AR)
Radioterapia a sistema nervioso central	Mutaciones en <i>PCSK1</i> (AR)
Tumores malignos (Germinomas, seminomas, metástasis)	
Tumores benignos (Craneofaringiomas, adenomas, meningiomas)	
Vascular	

Granulomatosas (Histicitosis, sarcoidosis, poliangeitis con granulomatosis, enfermedad de Erdheim-Chester)	
Infecciosas (Criptococosis, tuberculosis, meningitis, absceso hipofisario)	
Inflamatorias (Hipofisitis linfocítica, IgG4)	
Idiopática	

Manifestaciones clínicas

La poliuria y la polidipsia son las características clínicas más peculiares de la diabetes insípida. La nicturia y el inicio agudo de los síntomas son más frecuentes en la diabetes insípida central que en otros tipos de DI. Los pacientes que no tienen libre acceso al agua como niños, ancianos o pacientes hospitalizados o que tienen defectos en el osmoreceptor, pueden tener deshidratación e hiperosmolaridad con distintos grados de afección que puede llevar hasta el choque hipovolémico y la hipernatremia severa con síntomas neurológicos como desorientación, alteración del estado mental, crisis convulsivas, déficit neurológicos focales o coma. (3)

La poliuria se define como un volumen urinario de >50 ml/kg/día asociada a una ingesta de agua de >3 litros por día, con osmolaridad plasmática >293 mOsm/kg y urinaria <300 mOsm/kg.

La diabetes insípida adipsica es un trastorno raro, en el que no el mecanismo de la sed está alterado por lo que no puede haber una ingesta compensatoria de agua y lleva al paciente a un alto riesgo de hipernatremia. Esta se puede dar por una hemorragia subaracnoidea, craneofaringiomas, DI posquirúrgica o neurosarcoidosis. (10)

Diagnóstico

El diagnóstico de la diabetes insípida central es sumamente complejo y normalmente requiere hospitalizar al paciente. Ante la sospecha de diabetes insípida, es importante descartar causas más comunes de poliuria como hiperglucemia, hipercalcemia o hipokalemia así como confirmar la poliuria con una recolección de orina de 24 horas. En

caso de que el sodio sérico y la osmolaridad plasmática sean normales, se debe realizar una prueba de deshidratación, en caso contrario, esta está contraindicada y puede ser peligrosa.

Prueba de deshidratación

La prueba de deshidratación es el estándar de oro para el diagnóstico de DI y se debe realizar en un ambiente controlado con el paciente hospitalizado. El paciente debe suspender tabaco, alcohol y cafeína 24 horas previas a la prueba y suspender el consumo de agua la noche previa a la prueba. Al inicio de la prueba se puede medir vasopresina plasmática y se restringe el acceso al agua. Tanto al inicio de la prueba como cada hora se debe medir el peso, el sodio sérico, el volumen urinario y la osmolaridad sérica y plasmática. Cuando hay una pérdida de peso de >3%, sodio de 145 meq/l y osmolaridad plasmática de >295 mOsm/kg, así como una variación <10% de la osmolaridad urinaria, se detiene la prueba. Si la osmolaridad urinaria es más de 800 mOsm/kg, se trata de un cuadro de polidipsia primaria. Si es menor a 800 mOsm/kg se administra una dosis de 2 mcg de desmopresina y se vuelve a medir la osmolaridad urinaria. Si esta sube >50%, estamos ante un caso de DIC y si no, trata de DIN. (Figura 2) (15)

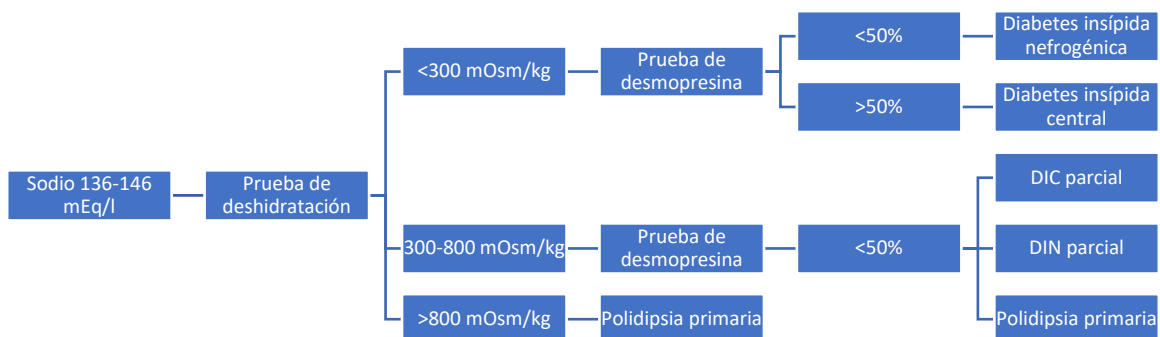


Figura 2. Algoritmo de prueba de deshidratación

Copeptina

La copeptina es el c-terminal de la prohormona de la ADH y es más fácil de medir que la ADH, por lo que se considera un biomarcador útil en el estudio diagnóstico de la DI. Niveles basales de copeptina de >21.4 pmol/l son útiles para identificar DIN y no requiere más estudio, sin embargo, ante niveles menores se requiere utilizar una prueba de solución salina hipertónica con el fin de estimular la secreción de copeptina por medio de hiperosmolaridad. Se infunde una carga de solución salina 3% para llegar a sodio de >150 meq/l y se miden niveles de copeptina. Una copeptina estimulada de >4.9 pmol/l hace el diagnóstico de polidipsia primaria mientras que un nivel menor indica DIC. (3,16,17)

Manifestaciones radiológicas

Una vez que tenemos el diagnóstico bioquímico de DIC, se debe realizar un estudio de imagen para el diagnóstico diferencial. La resonancia magnética de hipófisis con gadolinio es el estudio de elección en estos casos. Esta tiene utilidad para identificar alteraciones anatómicas como silla turca vacía, adenomas, enfermedades infiltrativas o metástasis, pero no hay un hallazgo por imagen que sea patognomónico de esta enfermedad. En individuos normales, se observa una hiperintensidad en la hipófisis posterior conocida como brillo de la hipófisis posterior. Sin embargo, en hasta el 70% de los pacientes con DIC puede haber una pérdida del brillo de la hipófisis posterior. Otro hallazgo característico es el engrosamiento del tallo hipofisario que se considera anormal cuando mide >3 mm y suele estar engrosado en enfermedades como hipofisitis, granulomatosis, tuberculosis o metástasis. (18)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la DI es mantener la osmolaridad normal y evitar complicaciones como hipo o hipernatremia. Se debe intentar mantener la poliuria y la polidipsia para mantener un estilo de vida normal y el tratamiento debe ser individualizado. En pacientes alertas y con un mecanismo de la sed conservado, se debe garantizar un libre acceso al agua y con esto, se evita la hiperosmolaridad.

La desmopresina es el tratamiento de elección para la DIC debido a su vida media larga y selectividad por V2. La vía intranasal se prefiere como tratamiento inicial ya que su absorción es mayor y tiene un efecto más similar al fisiológico. Posteriormente se puede cambiar a la vía oral, que es más cómodo para los pacientes. La dosis e intervalos de administración suele ser individualizada, pero habitualmente se usan dosis de 0.2 mg vía oral, 120 mcg sublingual o 10 mcg nasal dos o tres veces al día.

La hiponatremia es una complicación común del tratamiento de la diabetes insípida que se presenta en aproximadamente el 20-30% de los pacientes tratados con desmopresina. (19) Una estrategia propuesta para evitar esta complicación, que en algunos casos puede ser grave es permitir la excreción de agua libre y esto se logra con distintas estrategias:

- Retrasar la dosis de desmopresina una o dos veces por semana, permitir al paciente orinar dos o tres veces y después tomar la siguiente dosis.
- Retrasar la dosis de desmopresina hasta que sea evidente la acuareisis y tomar la medicación posterior a eso.
- Omitir una dosis a la semana y permitir la poliuria ese día.

La hipernatremia es una complicación poco común en pacientes con el mecanismo de la sed intacto. En caso de pacientes hospitalizados, se debe mantener el tratamiento con desmopresina intravenosa cada 12 horas y mediciones frecuentes de sodio y osmolaridad urinaria. (10)

Planteamiento del problema

La diabetes insípida central es un síndrome sumamente complejo, que se da por una pérdida de la secreción de ADH, lo que lleva a trastornos de la regulación del agua, que da como resultado poliuria y polidipsia. A pesar de que la fisiología y el mecanismo de la sed se han estudiado extensamente, la diabetes insípida es una enfermedad poco explorada principalmente por ser una enfermedad poco frecuente. Las causas de este síndrome son sumamente heterogéneas y pueden variar de acuerdo al centro o a la población estudiada, sin embargo, hay pocos estudios que describan las causas, modo de presentación y complicaciones del tratamiento de la diabetes insípida central.

Pregunta de investigación

¿Cuáles es la etiología y las características clínicas de los pacientes que se presentan con diabetes insípida en la Ciudad de México?

Justificación

El abordaje del síndrome de poliuria-polidipsia es complejo y usualmente amerita incluso hospitalización del paciente y la realización de estudios que no están disponibles en la mayoría de los centros. Además de esto, posterior a tener el diagnóstico sindromático de diabetes insípida central, hay que hacer un abordaje etiológico aún más extenso que requiere estudios de imagen como la resonancia magnética de hipófisis, estudio de autoanticuerpos, estudios genéticos o incluso biopsia de la glándula pituitaria, por lo que debe ser atendido en un centro de tercer nivel de atención por médicos especialistas en endocrinología o neuroendocrinología.

Al ser una enfermedad rara, existen pocos estudios en el mundo que describan con detalle sus principales causas, así como la presentación por imagen o la presencia de complicaciones asociadas al tratamiento.

Objetivos

Objetivo general

Determinar las diferentes causas de diabetes insípida central en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México.

Objetivos específicos

Determinar las características clínicas, radiológicas y bioquímicas de pacientes con diabetes insípida central en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México.

Diseño de estudio

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Población de estudio

Pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por diabetes insípida central entre 1990 y 2022 .

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de diabetes insípida central entre 1990 y 2022

Criterios de exclusión

Pacientes que no cuenten con la información clínica y bioquímica necesaria.

Variables de estudio

Sexo	Sodio	Hipocortisolismo
Edad	Osmolaridad plasmática	Hipogonadismo
Edad al diagnóstico	Osmolaridad urinaria	Hipotiroidismo
Etiología	Desarrollo de hiponatremia	Mortalidad
GH	Mortalidad	Poliuria
ACTH	Pérdida del brillo de la neurohipófisis	Polidipsia
Cortisol	Cambios inespecíficos en la hipófisis	Deficiencia de GH
TSH	Silla turca vacía	Uso de cabergolina
T4L	Lesión intraselar	Uso de estrógenos
Prolactina	Tumor residual	Uso de esteroides
Estradiol	Engrosamiento del tallo	Uso de levotiroxina
Testosterona	Alteraciones visuales	Densidad urinaria
LH	Cifra de hiponatremia	FSH

Métodos

Se estudiaron 122 pacientes que tenían diagnóstico de diabetes insípida central en el expediente electrónico en el periodo comprendido entre 1990 y mayo 2022 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. En una base de datos, se registraron datos demográficos, clínicos, exámenes de laboratorio, imagenología (resonancia magnética de hipófisis), tratamiento y evolución de los pacientes.

El seguimiento de los pacientes se realizó en la consulta externa de endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. La estadística descriptiva se analizó con el software SPSS® versión 25.

Se describieron las características de la población utilizando para las variables cuantitativas medias y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar según la distribución de los datos y para las variables cualitativas proporciones y porcentaje.

El período de estudio fue de 32 años años, en cuyo intervalo se encontraron 122 pacientes que cumplían con criterios de diabetes insípida central diagnosticados, ya sea por síntomas como poliuria y polidipsia así como osmolaridad urinaria en pacientes con alta sospecha y por prueba de deshidratación en pacientes con síndrome poliuria/polidipsia leve.

Resultados

De los 122 pacientes incluidos en la cohorte, 65 eran mujeres y 57 hombres. La edad promedio al momento del estudio fue de 45 años (DE 15) y la edad al diagnóstico fue de 29 años (DE 17) y 26% de los pacientes (32) se diagnosticaron en la infancia, de los cuales, la mayoría (28%) eran histiocitosis de células de Langerhans. La causa de la diabetes insípida central fue sumamente variable, la principal causa de DIC en nuestra cohorte fueron las enfermedades inflamatorias/infiltrativas de la glándula hipofisis (27%), seguidas de complicaciones posquirúrgicas de cirugía transesfenoidal (23%) y tumores hipofisarios (15%), mientras otras causas como diabetes insípida central idiopática (11%), congénita 8%, trauma (5%) o radioterapia (5%), se reportaron con menor

frecuencia. Dentro de las causas inflamatorias/infiltrativas, la más frecuente fue la hipofisitis linfocítica (15), principalmente en mujeres e histiocitosis de Langerhans (11), principalmente en hombres. Dentro de este grupo, otras causas menos frecuentes de DI fueron granulomatosis con poliangéitís, enfermedad por IgG4 tuberculosis y criptococosis. Los tumores hipofisarios presentes en esta cohorte fueron, la mitad malignos (linfomas, cáncer de mama, pulmón y germinomas) y el resto benignos que incluyeron craneofaringiomas y adenomas hipofisarios no funcionantes. Únicamente en el 10% de los pacientes, la diabetes insípida se catalogó como idiopática. En las mujeres, la etiología cambió, siendo más común la DIC postquirúrgica y en segundo lugar las enfermedades infiltrativas.

La gran mayoría de los pacientes se presentaron con un síndrome de poliuria y polidipsia, mientras que la cefalea, las alteraciones visuales y la alteración del estado de alerta se presentaron en menos del 10% de los pacientes. En cuanto a la función de la hipófisis anterior 49% tuvieron hipogonadismo, 47% hipotiroidismo, 42% hipocortisolismo y 25% deficiencia de hormona del crecimiento. 17% tuvieron un eje afectado, 16% de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron afección de al menos dos ejes hormonales afectados y 31% tuvieron afección de 3 ejes hormonales afectados y el 36% de los pacientes no tuvo afección de ninguno de los ejes.

De los 122 pacientes, 109 tenían evaluación por imagen con una resonancia magnética con foco a silla turca. 54 (49%) pacientes tenían alguna lesión intraselar mientras que 14 pacientes tenían una lesión hipotalámica. 41% de los pacientes tenían pérdida de la intensidad del brillo de la neurohipófisis, 22% engrosamiento del tallo y 11% silla turca vacía. 32 pacientes tenían una imagen de hipófisis anterior normal.

En cuanto al tratamiento, la presentación de desmopresina utilizada, el 50% utilizaban desmopresina intranasal, el 45% oral y el 5% restante no tenía tratamiento sustitutivo y a lo largo del seguimiento. En cuanto a las complicaciones del tratamiento, 38% (47) de los pacientes desarrollaron hiponatremia en algún punto de su seguimiento, siendo la mayoría de estos episodios, hiponatremia leve (61%) y solamente 7 pacientes con hiponatremia tuvieron cifras de sodio de <125 mEq/l. La hiponatremia fue más frecuente

en los pacientes que tenían tratamiento con desmopresina oral (27) que en los pacientes mientras que solo 18 pacientes de los pacientes con desmopresina intranasal desarrollaron esta complicación ($p=0.0173$) y no hubo diferencia en la presencia de hiponatremia según la etiología. En nuestra cohorte, 60% de los pacientes (74) tuvieron hipernatremia (>150 mEq/l) al diagnóstico, siendo la cifra más alta de 195 mEq/l y una media de sodio al diagnóstico de 149 mEq/l (DE 8.5).



Figura 3. Pérdida del brillo de la neurohipófisis en un paciente con hipofisitis linfocítica

Se realizó un análisis de mortalidad según la etiología de la diabetes insípida. Los tumores malignos tuvieron una mayor mortalidad que el resto de las etiologías reportadas. Excluyendo neoplasias malignas, la DI posquirúrgica fue la que tuvo una mayor mortalidad. (Figura 4)

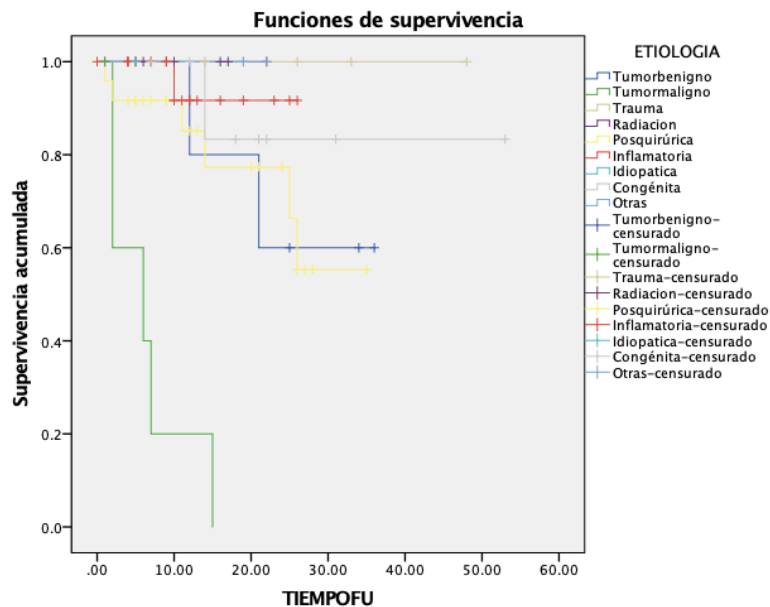


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad por etiología

Discusión

En este trabajo, reportamos una cohorte grande de adultos con diabetes insípida central. La mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados después de los 18 años y todos recibieron seguimiento en nuestro hospital.

Determinar la etiología de la diabetes insípida es un verdadero reto por las múltiples etiologías que tiene esta enfermedad. Lo reportado en la literatura de prevalencia de diabetes insípida central idiopática en diferentes series va desde 17 a 51%, dependiendo de la población. (20,21) Sin embargo, en nuestra serie se pudo llegar a un origen etiológico en la gran mayoría de los pacientes, la prevalencia de DIC idiopática fue de 11%, menor a la reportada previamente y solo 4 de estos pacientes eran menores de 18 años al momento del diagnóstico. Es importante recalcar que se trata de pacientes en un centro de tercer nivel, que cuenta con los recursos para el abordaje bioquímico y por imagen necesario para realizar el abordaje completo de las distintas causas de DIC. Además, se ha propuesto que al menos el 30% de los pacientes con DIC idiopática, en realidad tienen un fondo autoinmune y es probable que exista más consciencia y por lo tanto un diagnóstico correcto de hipofisitis autoinmune. (22)

Como se mencionó, la etiología de la DIC es sumamente variable, sin embargo, lo reportado en las series previas es que la causa más frecuente es la posquirúrgica o la secundaria a tumores hipofisarios, ya sea adenomas, craneofarngiomas, germinomas o

metástasis de otros tumores primarios. (23,24). Sin embargo, en nuestra serie, al contrario a otros estudios, la causa principal en general fueron las enfermedades infiltrativas de la hipófisis, seguida de la DIC posquirúrgica. Esta relación se invirtió en mujeres, pero las enfermedades de la hipófisis siguen siendo una causa importante en esta población. (Tabla 2)

Etiología de la diabetes insípida central	
Inflamatoria/Infiltrativa/Infecciosa (33)	Hipofisitis linfocítica (15) Histiocitosis de células de Langerhans (11) Granulomatosis con poliangeítis (3) Tuberculosis (2) Criptococosis (1) IgG4 (1)
Posquirúrgica (28)	
Tumor benigno (9)	Adenoma hipofisario no funcionante (5) Craneofaringioma (4)
Tumor maligno (9)	Linfoma (4) Germinoma (1) Seminoma (1) Cáncer de mama (1) Cáncer de pulmón (1) Glioma (1)
Trauma (7)	
Radiación (6)	
Idiopática (14)	
Congénita (10)	Síndrome de Wolfram (4) Hipoplasia hipofisaria (3) No especificada (2) Encefalopatía hipóxico-isquémica (1)
Otras (6)	Vascular (1)

	Silla turca vacía (4)
	Absceso hipofisiario (1)

Debido a la etiología de la DIC en nuestra serie, identificamos una alta proporción de pacientes con déficit de alguna de las hormonas de la adenohipófisis y solamente el 36% no tuvieron afección de ninguno de los ejes y de estos, la mayoría eran pacientes con DIC idiopática o congénita. Esto corresponde a lo reportado por *Masri et al.* y por autores anteriores a ellos, con afección de la hipófisis anterior de entre el 60 y 70% de los casos. (20,21)

Una muy alta proporción de los pacientes evaluados (89%) tuvieron resonancia magnética con foco a silla turca. Como se describe en la literatura, una gran proporción de los pacientes tuvieron pérdida del brillo de la neurohipófisis y engrosamiento del tallo, sin embargo, consistentemente con otros reportes, no hay un hallazgo específico ni patognomónico de la diabetes insípida. En un estudio retrospectivo realizado por *Turcu et al.* en donde se estudiaron todos los pacientes con lesiones del tallo hipofisiario de múltiples etiologías, solamente 28% desarrollaron diabetes insípida y no encontraron un patrón de realce que se asociara a mayor desarrollo de diabetes insípida o que se relacionara con mayor desarrollo de hipopituitarismo. (23).

En el estudio reportado por *Magnie et al.* se encontró una mayor proporción de pacientes 94% con pérdida del brillo de la neurohipófisis y 37% tenían engrosamiento del tallo, en su mayoría, pacientes con diabetes insípida central idiopática. (20)

Las formulaciones de desmopresina utilizadas a nivel mundial son parenteral, intranasal, oral y sublingual y estas tienen distintas ventajas y desventajas. La desmopresina parenteral tiene una biodisponibilidad 100 veces mayor que la vía oral. La vía oral es la preferida por los pacientes por ser más conveniente y la dosis es de 0.2 mg cada 12 horas. La intranasal es una buena opción, pero su absorción se disminuye en casos de inflamación de la mucosa nasal o en el postoperatorio de cirugía transnasofaríngea y la sublingual se administra 120 mcg y la absorción es mejor que la vía oral. (10) En Dinamarca se realizó un estudio analizando todas las prescripciones a nivel nacional de

>1200 pacientes. La forma más utilizada de desmopresina fue la sublingual, sin embargo, esta presentación no está disponible en todos los países. La prevalencia de hiponatremia severa que requirió hospitalización fue del 0.9% de los pacientes y la hiponatremia se presentó casi el doble de veces en mujeres que en hombres. (25) En nuestra cohorte, el 50% utilizaba desmopresina intranasal y 45% oral y los pacientes que utilizaban la presentación oral, tenían más riesgo de desarrollar hiponatremia, fenómeno que no se ha reportado con anterioridad. Mientras que las mujeres tuvieron mayor riesgo de desarrollo de hiponatremia. La presencia de hiponatremia severa fue del 5%, más baja que lo descrito por Masri. (21)

Este trabajo tiene varias limitaciones, la naturaleza retrospectiva del mismo hace que no todos los pacientes tuvieran resonancia magnética de cráneo, además que no en todos fue evaluada la función de la hipófisis anterior. Sin embargo, este estudio con un gran número de pacientes contribuye a la información aun escasa acerca de la diabetes insípida.

Bibliografía

1. Posterior Pituitary, Williams Textbook of Endocrinology, Elsevier, 14th Edition, 2020, pp. 303-328
2. Robertson G. L. (2016). Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 30(2), 205–218. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.02.007>
3. Christ-Crain, M., Bichet, D. G., Fenske, W. K., Goldman, M. B., Rittig, S., Verbalis, J. G., & Verkman, A. S. (2019). Diabetes insipidus. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 54. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0103-2>
4. Verbalis J. G. (2003). Diabetes insipidus. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 4(2), 177–185. <https://doi.org/10.1023/a:1022946220908>
5. Almalki, M. H., Ahmad, M. M., Brema, I., Almelthel, M., AlDahmani, K. M., Mahzari, M., & Beshyah, S. A. (2021). Management of Diabetes Insipidus following Surgery for Pituitary and Suprasellar Tumours. *Sultan Qaboos University medical journal*, 21(3), 354–364.
6. Lipsett, M. B., Maclean, J. P., West, C. D., Li, M. C. & Pearson, O. H. An analysis of the polyuria induced by hypophysectomy in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 183–195 (1956).
7. Maghnie, M. et al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. *Clin. Endocrinol.* 65, 470–478 (2006)
8. Refardt, J., Winzeler, B., & Christ-Crain, M. (2020). Diabetes Insipidus: An Update. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 49(3), 517–531. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.012>
9. Kaltsas, G. A., Powles, T. B., Evanson, J., Plowman, P. N., Drinkwater, J. E., Jenkins, P. J., Monson, J. P., Besser, G. M., & Grossman, A. B. (2000). Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological

- features and response to treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(4), 1370–1376. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6501>
10. Garrahy, A., Moran, C., & Thompson, C. J. (2019). Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clinical endocrinology*, 90(1), 23–30. <https://doi.org/10.1111/cen.13866>
 11. Castle-Kirszbaum, M., Goldschlager, T., Ho, B., Wang, Y. Y., & King, J. (2018). Twelve cases of pituitary metastasis: a case series and review of the literature. *Pituitary*, 21(5), 463–473. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0899-x>
 12. Merchant, H., Rye, D. S., & Smith, J. A. (2020). Isolated pituitary fossa metastasis from a primary tonsillar squamous cell carcinoma: case report. *The Journal of laryngology and otology*, 134(4), 369–371. <https://doi.org/10.1017/S0022215120000602>
 13. Urano F. (2016). Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Current diabetes reports*, 16(1), 6. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0702-6>
 14. Bichet D. G. (2012). Genetics and diagnosis of central diabetes insipidus. *Annales d'endocrinologie*, 73(2), 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.03.030>
 15. Cuevas-Ramos D, Hipótesis 2da Ed, Enfermedades de la Neurohipófisis, México, 2021, p. 29.
 16. Christ-Crain M, Fenske WK. Copeptin in the differential diagnosis of hypotonic polyuria. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:21-30.
 17. Fenske, W., Refardt, J., Chifu, I., Schnyder, I., Winzeler, B., Drummond, J., Ribeiro-Oliveira, A., Jr, Drescher, T., Bilz, S., Vogt, D. R., Malzahn, U., Kroiss, M., Christ, E., Henzen, C., Fischli, S., Tönjes, A., Mueller, B., Schopohl, J., Flitsch, J., Brabant, G., ... Christ-Crain, M. (2018). A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *The New England journal of medicine*, 379(5), 428–439. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803760>
 18. Farrell, T. P., Adams, N. C., & Looby, S. (2021). Neuroimaging of central diabetes insipidus. *Handbook of clinical neurology*, 181, 207–237. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820683-6.00016-6>
 19. Behan, L. A., Sherlock, M., Moyles, P., Renshaw, O., Thompson, C. J., Orr, C., Holte, K., Salehmohamed, M. R., Glynn, N., Tormey, W., & Thompson, C. J. (2015). Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. *European journal of endocrinology*, 172(3), 243–250. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0719>
 20. Maghnie, M., Cosi, G., Genovese, E., Manca-Bitti, M. L., Cohen, A., Zecca, S., Tinelli, C., Gallucci, M., Bernasconi, S., Boscherini, B., Severi, F., & Aricò, M. (2000). Central diabetes insipidus in children and young adults. *The New England journal of medicine*, 343(14), 998–1007. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010053431403>
 21. Masri-Iraqi, H., Hirsch, D., Herzberg, D., Lifshitz, A., Tsvetov, G., Benbassat, C., & Shimon, I. (2017). CENTRAL DIABETES INSIPIDUS: CLINICAL CHARACTERISTICS AND LONG-TERM COURSE IN A LARGE COHORT OF ADULTS. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 23(5), 600–604. <https://doi.org/10.4158/EP161555.OR>
 22. Hannon MJ, Orr C, Moran C, et al. Anterior hypopituitarism is rare and autoimmune disease is common in adults with idiopathic central diabetes insipidus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:725-728.
 23. Turcu, A. F., Erickson, B. J., Lin, E., Guadalix, S., Schwartz, K., Scheithauer, B. W., Atkinson, J. L., & Young, W. F., Jr (2013). Pituitary stalk lesions: the Mayo Clinic experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(5), 1812–1818. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4171>
 24. Wang, Z., Zhu, J., Yao, Y., Zhu, H., Deng, K., Lu, L., Zhang, Y., Duan, L., Wang, L., Yang, H., Xiao, Y., Zhao, D., You, H., Feng, F., Ma, J., Wang, X., & Pan, H. (2020). Clinical and pathological features of 124 patients with indistinguishable sellar lesions and central diabetes

insipidus. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 80, 215–222. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.08.001>

25. Juul, K. V., Schroeder, M., Rittig, S., & Nørgaard, J. P. (2014). National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(6), 2181–2187. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4411>