
Artículo de Revisión

Diabetes Insípida inducida por el embarazo o gestacional: A propósito de un caso.

Paloma Badía A¹, Elia García V², Victor Atienza M³, Reyes Balanzá C⁴.

¹Médico residente en Ginecología y Obstetricia. Hospital Doctor Peset. Valencia

²Médico adjunto en Ginecología y Obstetricia. Hospital Doctor Peset. Valencia

³Médico residente en Endocrinología. Hospital Doctor Peset. Valencia

⁴Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Doctor Peset. Valencia

RESUMEN

Antecedentes: La incidencia de la diabetes insípida gestacional es aproximadamente 1/30.000 gestaciones.

Objetivo: A propósito de un caso de diabetes insípida gestacional ocurrida en nuestra unidad, se decide comunicar y revisar la literatura referente a opciones de manejo y tratamiento del mismo.

Caso clínico: Mujer de 38 años, primigesta de 32 semanas con clínica de poliuria y polidipsia con una ingesta hídrica diaria de hasta 7 litros. Tras realizar las pertinentes exploraciones complementarias y descartar otras patologías más frecuentes, se establece el diagnóstico de diabetes insípida gestacional.

Conclusiones: La diabetes insípida gestacional es una entidad muy poco frecuente que puede desencadenar en un estado de deshidratación intensa con hipernatremia y su consecuente afectación neurológica. Es importante el diagnóstico precoz para evitar las complicaciones tanto a nivel materno como fetal, así como realizar un manejo multidisciplinar de esta patología.

PALABRAS CLAVE: diabetes insípida gestacional, vasopresinasa, vasopresina

ABSTRACT

Background: The incidence of diabetes insipidus during pregnancy is approximately 1 in 30,000 pregnancies.

Objective: We herein report a case of a patient with gestational diabetes insipidus occurring in our unit. We decided to communicate the case and review the literature regarding management and treatment options.

Case report: A 38-year-old woman at 32 week of pregnancy with polyuria, polydipsia, and daily water intake of up to 7 liters. After performing the complementary tests and ruling out other more frequent conditions, the diagnosis of gestational diabetes insipidus was established.

Conclusion: Gestational diabetes insipidus is a very rare entity that can cause a state of intense dehydration with hypernatremia and its consequent neurological impairment. Early detection is important in order to avoid complications of both mother and fetus, as well as to carry out a multidisciplinary management of this condition.

KEYWORDS: diabetes insipidus, vasopressinase, vasopressin.

INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) transitoria o gestacional es una complicación gestacional poco frecuente pero de gran importancia debido al riesgo materno-fetal asociado.

La DI se caracteriza por una alteración del metabolismo hídrico, secundario a un defecto parcial o total, a nivel de la síntesis, liberación o acción de la hormona antidiurética (ADH), también conocida como vasopresina. En condiciones normales, la ADH estimula, a través de la activación de los receptores V2 en los túbulos colectores renales, la reabsorción de agua a nivel renal y disminuye la diuresis (formándose orina concentrada). Es por ello que la alteración de la síntesis, liberación o acción de esta hormona se traduce en una situación de hiperosmolaridad plasmática y poliuria hipotónica, pudiendo desembocar en un estado de deshidratación con hipernatremia y alteraciones neurológicas secundarias (1, 2). Durante la gestación existe un aumento fisiológico de la frecuencia miccional lo que dificulta el diagnóstico de la DI.

Clásicamente se distinguen dos tipos de DI: nefrogénica y central con formas parciales y completas. El diagnóstico diferencial de las formas parciales es complejo y requiere del apoyo de equipos especializados en neuroendocrinología. En la diabetes insípida nefrogénica completa, existe una insensibilidad renal a la acción de la ADH (vasopresín-resistente). La forma central completa, se caracteriza por una producción defectuosa de la ADH debido a una afectación de la vía hipotálamo-hipofisaria (vasopresín-sensible). Durante el embarazo, se ha descrito un tercer tipo, la DI gestacional o transitoria, cuya incidencia se sitúa aproximadamente en 1 de 30.000 embarazos. Esta entidad es producida por un aumento en la degradación de la ADH o vasopresina por la presencia de niveles excesivos de vasopresinasa (también conocida como oxitocinasa), enzima de origen placentario. El aumento del catabolismo de la ADH se traduce en un descenso de los niveles sanguíneos de esa hormona, produciéndose de forma secundaria poliuria y polidipsia en la gestante (3). Se trata de un déficit transitorio de vasopresina que se resuelve en el postparto lo que la convierte en una entidad no permanente en la gestación. Además de estas tres entidades, es importante mencionar como diagnóstico diferencial de síndrome poliúrico, la polidipsia primaria, la cual puede confundirse con formas parciales de DI central o nefrogénica (Tabla 1) (4).

En caso de una paciente diagnosticada de DI previa a la gestación, deberá ajustarse el tratamiento y realizar un control conjunto con el servicio de Endocrinología.

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años, primigesta de 32 semanas, que ingresa en Endocrinología para estudio por poliuria y polidipsia. Gestación por fecundación in vitro de curso normal. Sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés. En tratamiento con sulfato ferroso seco por anemia.

Durante la anamnesis la paciente refiere cuadro de 3 meses de evolución, con aumento progresivo de sed (hasta 7 litros al día) y aumento de diuresis, tanto diurna como nocturna. En los días previos, asocia mareos, náuseas, debilidad generalizada y pérdida de 4 kg de peso.

La paciente presenta tensión arterial y temperatura normal con buen estado general. En la exploración física destaca discreta palidez mucocutánea.

Se solicita estudio hormonal (hormonas tiroideas y cortisol) así como glucemia y hemoglobina glicosilada descartando patología a dichos niveles. Previo al diagnóstico y tratamiento se evidencian cifras de osmolalidad en suero de 270 mOsm/Kg (rango de normalidad 285-295 mOsm/Kg), osmolalidad en orina de 385 mOsm/kg (rango de normalidad 500-800 mOsm/kg) y natremia de 136 mEq/l (rango de normalidad 136-145 mEq/l).

Se realiza test de restricción hídrica durante ingreso siendo estrictamente monitorizada con tres determinaciones en orina y sangre durante el mismo día, donde no se evidencia aumento de la osmolalidad urinaria. Ante la sospecha de diabetes insípida gestacional se inicia tratamiento empírico con desmopresina 10 µg por la noche, vía nasal. Una vez instaurado el tratamiento la paciente se remite a consultas de Endocrinología y alto riesgo obstétrico con controles analíticos y clínicos cada 72 horas presentando un aumento progresivo de la osmolalidad urinaria, disminución de diuresis e ingesta hídrica, y sodio plasmático en niveles normales. De forma diaria se realiza vigilancia estricta de líquidos (ingesta y diuresis) y control tensional evidenciando a la semana de tratamiento normalización de los parámetros analíticos: osmolalidad en suero de 286 mOsm/Kg, osmolalidad en orina de 730 mOsm/kg y natremia de 144 mEq/l. Durante toda la gestación el feto presenta un crecimiento acorde a la edad gestacional y líquido

amniótico normal. En semana 34 requiere un aumento de dosis 10µg cada 12 horas debido a un nuevo descenso de la osmolalidad en orina (97 mOsm/kg).

De cara a finalizar la gestación se decide esperar hasta semana 40 para inicio espontáneo de parto versus cesárea electiva en caso de no inicio espontáneo por el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas derivadas de la restricción hídrica. Debido a la no instauración del parto se realiza cesárea electiva. Nace recién nacido vivo varón de 3180g, pH 7.36 y Apgar 9/10. Tras la cesárea, se evidencia un descenso en la dosis necesaria de desmopresina.

Al alta persiste necesidad de 10 µg de desmopresina cada 24 horas. Esta necesidad se mantiene durante tres semana por persistencia de diuresis nocturna de más de 3l. Tras este periodo se produce una normalización tanto en la diuresis como en la necesidad de ingesta de líquidos, con resolución completa de la diabetes insípida.

DISCUSIÓN

Para entender mejor esta patología, es necesario conocer lo que ocurre de forma fisiológica durante el embarazo. En condiciones fisiológicas, la placenta secreta cantidades pequeñas de vasopresinasa. Alrededor de la semana 8 se produce un incremento de 4-6 veces en la producción de vasopresinasa por la placenta. La actividad de esta enzima incrementa de forma progresiva hasta alcanzar su nivel máximo en el tercer trimestre, permaneciendo estable hasta el parto. Tras el parto, se produce un descenso brusco hasta alcanzar niveles indetectables alrededor de las 4-6 semanas tras el parto.

En la mayoría de las gestantes, los niveles de ADH permanecen constantes durante el embarazo a pesar de un incremento en su metabolismo ya que existe un aumento compensatorio en la producción hipofisaria de ADH, motivo por el cual la mayoría no desarrollan poliuria. Sin embargo, una minoría de gestantes, desarrollan diabetes insípida, ya que no compensan de forma suficiente (1-3).

El debut clínico más habitual es la presencia de intensa poliuria, nicturia y polidipsia (ingesta > 3 L/día) en el tercer trimestre de gestación. En cuanto a las pruebas complementarias, podemos encontrar niveles de sodio plasmático normales o en el límite alto y orina poco concentrada. La normalidad de los niveles plasmáticos de sodio se justifican debido a que durante la gestación en condiciones fisiológicas existe un descenso en la osmolalidad plasmática (270

mOsm/Kg), y un descenso proporcional en la concentración de sodio (aproximadamente 4-5 mEq/L menor a niveles basales pregestacionales). Es importante saber que a pesar del descenso de estos parámetros, están conservados los mecanismos de respuesta a los cambios de osmolalidad, considerándose fisiológico este descenso. La situación de hipernatremia aparece cuando se restringe la ingesta de agua, ya que se produce un aumento en la osmolalidad, por lo que se debe tener especial cuidado en el momento del parto porque existe una tendencia a la restricción en la ingesta de líquidos durante el mismo.

El diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología es importante, la hipernatremia puede ser responsable de alteraciones neurológicas importantes tanto en la madre como en el feto. Otras complicaciones descritas en el feto son el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y oligoamnios (2-4).

Durante el embarazo existen situaciones que aumentan el riesgo de presentar esta patología como por ejemplo las gestaciones gemelares, debido al mayor volumen placentario y mayores niveles de vasopresinasa circulantes. Otra población en riesgo es la formada por gestantes con preeclampsia, síndrome de HELLP o hígado graso agudo. Sin embargo, en estos casos el incremento del riesgo es secundario al aumento de los niveles de vasopresinasa debido al descenso de su metabolismo por la disfunción hepática subyacente.

Ante el debut de la diabetes insípida durante la gestación es imprescindible saber ante que subtipo nos encontramos, ya sea una DI subclínica previa desenmascarada por la gestación (central o nefrogénica), un agravamiento de diabetes insípida ya conocida, o bien, una DI gestacional o transitoria.

Es importante tener en cuenta la disminución fisiológica en la gestante de la osmolalidad y del sodio plasmático, sugiriéndose patológicos niveles de sodio sérico iguales o superiores a 140 mEq/l y de osmolalidad plasmática superiores a 280 mOsm/Kg. En la diabetes insípida, la osmolalidad en orina será menor a la osmolalidad plasmática (osmolalidad en orina generalmente menor de 300 mOsm/kg).

Para el diagnóstico de la DI tenemos las siguientes herramientas (1-6):

- Determinación del volumen urinario: imprescindible comprobar que la poliuria es real. Se solicita recogida de orina durante 24h, se consideran valores normales entre 800-2000 ml

con una ingesta aproximada de 2 litros y patológico si es superior a los 3 litros en 24h.

- Análisis de sangre y de orina: necesario para confirmar la sospecha clínica. En el análisis de sangre, encontraremos una deshidratación hipernatémica con aumento de la osmolalidad plasmática ($\text{Osm}(p) > 295 \text{ mOsm/Kg}$) y de la natremia ($\text{Na}(p) > 145 \text{ mEq/L}$). Mientras que en el análisis de orina, aparecerá una orina con disminución de la osmolalidad ($\text{Osm}(u) < 300 \text{ mOsm/kg}$) y de la densidad ($\text{D}(u) < 1005$). Comprobaremos que la paciente no tome ningún diurético ni realice dietas hiperproteicas ya que éstas aumentan la urea.
- Test de deshidratación o de la sed (Test de Miller): La privación de agua eleva la tonicidad plasmática, que libera ADH y concentra la orina en sujetos sanos o con polidipsia primaria, pero esto no ocurre en la diabetes insípida central ni nefrogénica. La paciente no puede ingerir nada durante su realización. Según el grado de poliuria y riesgo de hipernatremia se iniciará la prueba por la noche (poliuria leve-moderada) o a primera hora de la mañana (poliuria grave). Monitorizaremos cada hora el peso (o con cada litro de orina excretada), la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el volumen de orina, la osmolalidad urinaria y los signos de deshidratación e hipovolemia. Cada 2 horas se determina sodio y osmolalidad plasmáticos. La duración de la prueba es variable, se mantiene 17 horas o hasta que se produzca un criterio de interrupción:
 - Osmolalidad urinaria $> 600\text{-}800 \text{ mOsm/Kg}$ o densidad urinaria > 1.020 .
 - Osmolalidad urinaria estable (variación $< 30 \text{ mOsm/Kg}$) en dos determinaciones.
 - Pérdida de $> 3\text{-}5\%$ del peso basal.
 - Sed intolerable o hipovolemia.
 - Osmolalidad plasmática $> 295\text{-}300 \text{ mOsm/Kg}$ o sodio plasmático $> 145\text{-}148 \text{ mEq/l}$.
 - Generalmente en embarazadas no está recomendado por peligro materno-fetal debido al riesgo de deshidratación e hipernatremia, pero algunos autores defienden su realización empezando por la mañana bajo estricta monitorización y supervisión médica para asegurar que la orina no concentra a pesar de la restricción hídrica.
- Ensayo terapéutico con acetato desmopresina (DDAVP): Sería la prueba diagnóstica de elección

durante el embarazo. La desmopresina es un análogo de la vasopresina. El DDAVP a diferencia de la AVP (vasopresina) no es degradada por la vasopresinasa, lo que tiene una indudable importancia diagnóstica y terapéutica. Se inicia tratamiento con desmopresina a bajas dosis, monitorizando la diuresis, la natremia y la osmolalidad. Se administra desmopresina $0,1 \mu\text{g/kg}$ (habitualmente $2 \mu\text{g}$, máximo $4 \mu\text{g}$) subcutánea o $10 \mu\text{g}$ vía nasal cada 12-24h. La vasopresina acuosa (5 unidades subcutánea) no está disponible en España. Se considera una respuesta positiva cuando conseguimos una concentración de la orina $> 15\text{-}50\%$ y una disminución de la diuresis (4).

- Determinación de ADH en plasma: no se recomienda de manera rutinaria puesto que su secreción es pulsátil, su medición es compleja y sólo se hace en laboratorios de referencia por lo que los resultados tardan en llegar. Además carece de utilidad en la gestante, ya que los niveles pueden ser indetectables por la acción de la vasopresinasa o falsamente elevados al cuantificarse fragmentos de ADH inactivos.
- Recientemente, se utiliza la medición de copeptina y acuoprina 2 en el diagnóstico diferencial de la DI central y nefrogénica. La acuoprina 2 se sintetiza renalmente y se excreta en respuesta a la vasopresina, lo que ocurriría en caso de DI central. En caso de que no haya un aumento de la excreción, hablaríamos de DI nefrogénica. Otro test disponible es el uso de medición plasmática de copeptina, el cual ha tenido cierto auge en el último tiempo. Ésta sería más estable que la ADH plasmática y permitiría el diagnóstico diferencial en casos más complejos como déficit parciales. La copeptina es un glucopeptido de 39 aminoácidos que incluye el segmento C-terminal de la arginina-vasopresina que se secreta conjuntamente con la arginina-vasopresina a partir del hipotálamo en respuesta al estrés. La copeptina es un biomarcador no específico de la respuesta al estrés (7,8).

La diabetes insípida gestacional desaparece tras el parto por definición, de días a meses. En caso de persistir la patología tras el parto habría que pensar en una DI latente que ha sido desenmascarada por la gestación y estaría indicada la realización de una prueba de imagen para descartar algún proceso tumoral/inflamatorio del SNC.

En cuanto a las opciones terapéuticas, la desmopresina (DDAVP, Minurin ®) es el tratamiento de elección y el único recomendado. Es un análogo sintético de la vasopresina que ejerce su acción sobre los receptores V2, produciendo una orina más concentrada y disminuyendo el volumen de orina, su efecto es dosis dependiente. Presenta una acción antidiurética más prolongada que la vasopresina y mínimo efecto vasopresor. Puede utilizarse con una mínima estimulación de los receptores uterinos de oxitocina. No es metabolizada por la vasopresinasa de la embarazada (6, 9).

El tratamiento con acetato de desmopresina supone un descenso del riesgo materno-fetal y ha demostrado ser seguro tanto para la madre como para el feto. Sin embargo se trata de un embarazo de riesgo, siendo necesario un control estricto para la detección precoz de las posibles complicaciones (PE, HELLP, disfunción hepática, RCIU) (8). La dosis depende de desmopresina depende del tipo de vía de administración (Tabla 2) (4).

Debe administrarse la dosis mínima eficaz, ajustada para satisfacer la sed de la paciente pero manteniendo el sodio sérico en niveles propios de la gestación. Además advertir a la paciente de que una ingesta de agua excesiva una vez iniciado el tratamiento puede provocar una hiponatremia. A tener en cuenta durante el parto un adecuado control de la administración de fluidos intravenosos, ya que estas pacientes no son capaces de eliminar líquidos y pueden presentar una intoxicación hídrica con hiponatremia.

Con el objetivo de prevenir la sobredosificación se inicia la toma por la noche antes de acostarse para evitar la nicturia y conseguir descanso nocturno. En algunas pacientes el efecto puede durar 24h, pero generalmente es menor. Si posteriormente se requieren nuevas dosis para disminuir la diuresis, se irán añadiendo progresivamente.

CONCLUSIONES

La diabetes insípida gestacional es una entidad compleja con importante repercusión materno-fetal si se retrasa el diagnóstico. Debido a su infrecuencia en ocasiones puede pasar desapercibida y ser diagnosticada cuando los síntomas son graves. Es importante remarcar su asociación a otras patologías obstétricas que producen disfunción hepática. Destaca de esta patología la existencia de tratamiento específico y la necesidad de realizar un manejo multidisciplinar durante la gestación. El ajuste de la

dosis de desmopresina es individualizado, recomendando a la paciente el retraso de las dosis para evaluar la necesidad o no de tratamiento, en función de los síntomas. Además, se debe educar a la paciente sobre la clínica que puede aparecer en caso de hiponatremia.

BIBLIOGRAFIA

1. Arranz A, Andía V, Fernández JI, Gargallo M. Diabetes insípida. En: Basilio Moreno Esteban, M, A. Gargallo Fernández, M. López de la Torre Casares. Diagnóstico y tratamiento en endocrinología. Ediciones Díaz de Santos, 1994; 103-117.
2. Thandhani RI, Maydanrd SE. Renal and urinary tract physiology in normal pregnancy. Hallado en: URL <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-renal-and-urinary-tract-physiology>.
3. Català Bauset M et al. Guía del diagnóstico y tratamiento de trastornos de la neurohipófisis. Revista Endocrinología y Nutrición. Volume 54, Issue 1, January 2007, Pages 23-33
4. Páramo Fernández C. Manual de Endocrinología y Nutrición: Diabetes insípida. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2015
5. Villabona C, Granada ML. Pruebas de la neurohipófisis En: Alfayate R, Fajardo C, González-Clemente JM, coordinadores. Diagnóstico de Laboratorio en Endocrinología. 1ª ed. Madrid: Nature Publishing Group Iberoamérica; 2015. p.109-26.
6. Sum M. et al. Pitfall in the Diagnosis of Diabetes Insipidus and Pregnancy. Case Rep Obstet Gynecol. 2017;2017:7879038.
7. JC Velásquez Uribe. Diabetes insípida: generalidades y diagnóstico en paciente pediátricos. Hallado en: URL <https://www.edimeco.com/component/zoo/?task=callelement&format=raw...id>.
8. Carrillo-Esper R, de la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. Med Int Mex 2013;29:380-387.

9. García García EJ. Diabetes insípida. Protoc diagn ter pediater. 2011;1:1:44-53
10. Álvarez Bernabéu R, Antón Marazuela M, Merino Ramírez MT, Iglesias Goy E. Diabetes insípida transitoria de la gestante con disfunción hepática y embarazo gemelar. Revisión del síndrome polidipsia-poliuria en gestación. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2014;57(6): 259-263.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de síndromes poliúricos:

	Normalidad	DI central	DI nefrogénica	DI gestacional	Polidipsia primaria
Osmolalidad plasmática (mOsm/Kg)	Normal 275 - 295	Aumentada	Aumentada	Normal o aumentada	Disminuida
Osmolalidad urinaria (mOsm/Kg)	Normal 500 - 800	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Osmolalidad urinaria tras restricción hídrica (mOsm/Kg)	> 750	< 300	< 300	Contraindicado realizarlo por riesgo materno-fetal	300-750
Osmolalidad urinaria tras AVP (mOsm/Kg)	> 750	> 50%	< 300	Incremento (> 750)	< 750
AVP plasmática	Normal	Disminuida o ausente	Normal o aumentada	Variable	Disminuida
Natremia (mEq/l)	Normal (135-145)	Aumentada	Aumentada	Normal o aumentada	Normal o disminuida

DI (diabetes insípida)

Tabla 2. Vías y dosis de acetato de desmopresina:

Vía de administración	Parenteral (intravenosa)	Intranasal	Sublingual	Oral
Equivalencia	1 µg	10 µg	120 µg	200 µg
Dosis	0.5-4 µg	10-40 µg	120-240 µg	100-600 µg

Consideraciones:

**Vía nasal: falta de efecto si rinitis o incorrecta administración.*

**Vía oral: La absorción disminuye 50% si se toma con comidas. La vía es más lenta y la acción antidiurética comienza a las dos horas con un pico máximo a las 4h. Existe una presentación sublingual.*