

Posicionamiento de la deficiencia de arginina-vasopresina central en adultos. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SMNE. Parte 3: tratamiento

Position statement of the central arginine-vasopressin deficiency in adults. Neuroendocrinology Work Group of the SMNE. Part 3: treatment

DANIEL CUEVAS-RAMOS^{1*}, ALFREDO A. REZA-ALBARRÁN², JOSÉ M. HINOJOSA-AMAYA³, RICARDO A. ORTIZ-REYES⁴, ALFREDO NAVA-DE LA VEGA⁵, ALMA VERGARA-LÓPEZ⁶, CORALYS ABREU-ROSARIO⁷, GERMÁN GONZÁLEZ-DE LA CRUZ⁸, GUADALUPE VARGAS-ORTEGA⁹, ALEIDA RIVERA-HERNÁNDEZ¹⁰, LOURDES BALCÁZAR-HERNÁNDEZ⁹, JORGE A. VALDIVIA-LÓPEZ¹¹, ADRIANA BALDERRAMA-SOTO⁶ Y MARICELA VIDRIO-VELÁZQUEZ¹²

¹Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Neuroendocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ²Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Paratiroides y Hueso, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³Departamento de Medicina, División de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Monterrey, Monterrey, N.L.; ⁴Pituitam-Clínica de Tumores Pituitarios, Centro Especializado en Neurociencias y Epilepsia, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México; ⁵Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México; ⁶Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ⁷Edificio de Consulta Externa, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ⁸Edificio de Consulta Externa, Hospital Médica Sur, Ciudad de México; ⁹Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, IMSS, Ciudad de México; ¹⁰Departamento de Endocrinología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ¹¹Edificio de Consulta Externa, Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, Ags.; ¹²Departamento de Endocrinología/UNICAMO, Edificio de Consulta Externa, Guadalajara, Jal. México

RESUMEN

Antecedentes: La deficiencia de arginina-vasopresina central, antes llamada diabetes insípida, se refiere a la deficiencia parcial o total de la síntesis y/o secreción de esta hormona por diferentes causas. **Objetivo:** Actualizar los cambios en el tratamiento médico para pacientes adultos. **Método:** Se realizó distribución de los temas entre los miembros del grupo y mediante reuniones virtuales para llevar a cabo la revisión sistemática de la literatura. **Resultados:** Se actualiza

ABSTRACT

Background: Central arginine-vasopressin deficiency, formerly called diabetes insipidus, refers to the partial or total deficiency of the synthesis and/or secretion of this hormone due to different causes. **Objective:** To update the best medical treatment approach for adult patients. **Method:** Topics were distributed among the members of the group and through virtual meetings to carry out a systematic review of the literature. **Results:** The clinical picture and

*Correspondencia:

Daniel Cuevas-Ramos

E-mail: daniel.cuevasr@incmnsz.mx

Fecha de recepción: 05-06-2024

Fecha de aceptación: 06-06-2024

DOI: 10.24875/RME.M24000035

Disponible en internet: 07-11-2024

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11(SUPL 2):18-26

2462-4144 / © 2024 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

el abordaje terapéutico más adecuado para los pacientes con deficiencia de arginina-vasopresina central. **Conclusiones:** Este posicionamiento permite la actualización en el tratamiento médico de la deficiencia de arginina-vasopresina central.

Palabras clave: Hipófisis. Antidiurética. Hipernatremia. Sodio. Osmolaridad. Diabetes insípida.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son corregir el déficit de agua preexistente y reducir la poliuria.

Manejo del consumo de líquidos

A los pacientes con deficiencia central de arginina-vasopresina (AVP) que conservan el mecanismo de la sed se les puede recomendar la ingesta libre de líquidos con agua simple, lo cual reemplazará pérdidas, optimiza el nivel de sodio evitando hipernatremia grave y le puede salvar la vida al paciente¹⁻³. La hipernatremia es el mejor indicador de una ingesta inadecuada de líquidos y rara vez ocurre en pacientes con acceso libre al agua⁴. Aunque de manera general se recomienda la ingesta de líquidos de 1.5-2 litros al día, con un aumento en la ingesta en momentos de mayor ejercicio o mayor temperatura ambiente⁵, este grupo recomienda instruir al paciente a la ingesta libre de agua, sin restricción, durante todo el manejo de deficiencia de AVP central, en el entendido de que ya se descartaron otras causas de poliuria y polidipsia.

Situaciones especiales en el manejo de líquidos

Consideración especial a esta recomendación, donde implicaría evaluación individual de cada paciente, son aquellos con trastornos psiquiátricos concomitantes, enfermedades agudas con riesgo de deshidratación, fiebre, diarrea, vómito, ayuno prolongado, afecciones hipotalámicas con daño al centro de control de la sed, pacientes con lesiones infiltrativas o comorbilidades de este tipo, en las primeras horas posquirúrgicas por el uso de anestesia o fármacos

diagnostic approach of central arginine-vasopressin deficiency are updated. **Conclusions:** This positioning allows the update on medical therapy of the central arginine-vasopressin deficiency.

Keywords: Hypophysis. Antidiuretic. Hypernatremia. Sodium. Osmolarity. Diabetes insipidus.

que pueden alterar temporalmente el estímulo de la sed que aun teniendo acceso libre al agua pueden rehusar tomar líquidos, olvidarlo o, por el contrario, tomarlos en exceso. En estos casos la recomendación debe cambiar y lo mejor es hacer un ajuste en el consumo de líquidos calculado para edad, peso y comorbilidades, dependiendo de si el paciente está en ayuno o bien ingresarlo durante la dieta en 24 horas y fijarse también en la cantidad de líquidos en las que se controle la volemia y la natremia para hacer una recomendación específica e individualizada^{6,7}. También, esta recomendación debe aclararse al personal de nutrición en el hospital y familiares cuando son egresados los pacientes. La presencia de vómito y diarrea condiciona una incapacidad para la ingesta de líquidos y fármacos vía oral (como desmopresina), lo que puede conducir a deshidratación hipernatrémica riesgosa¹⁻³. Se debe educar a los pacientes con las «normas de días de enfermedad», que incluyen instrucciones en la ingesta de líquidos y continuación de desmopresina vía sublingual, intranasal o parenteral⁸. También enfatizar la explicación a los pacientes sobre que deben cuantificarse, además del agua libre, los alimentos líquidos, como sopas o caldos y otro tipo de bebidas distintas al agua⁹. Cuando se desarrolla deshidratación y/o alteraciones en el mecanismo de la sed, se recomienda el tratamiento intrahospitalario, medición estrecha del sodio sérico, cuantificar ingresos y egresos para el ajuste de líquidos y definir el requerimiento de desmopresina para conseguir la eunatremia¹⁻³. En circunstancias donde se requiere ayuno, como en el estado perioperatorio, se recomienda la administración intravenosa de líquidos isotónicos y desmopresina (con la formulación disponible, incluso parenteral)¹⁻³.

Recomendación: este grupo recomienda instruir al paciente a la ingesta libre de agua, sin restricción, durante todo el manejo de deficiencia de AVP central,

en el entendido de que ya se descartaron otras causas de poliuria y polidipsia. Consideración especial a esta recomendación es para cualquier circunstancia que aun teniendo acceso libre al agua, implique riesgo de no consumir la cantidad recomendada de líquidos (ver texto).

Manejo en pacientes que consumen alcohol

El consumo crónico de alcohol se asocia con hiponatremia y si el consumo es alto, hay riesgo de cuadro clínico grave por hiponatremia aguda^{1-3,10,11}. La cerveza, por ejemplo, es hipotónica y causará descenso rápido de la natremia, conduciendo a edema cerebral^{2-4,10,11}. La omisión de la dosis nocturna de desmopresina en situaciones de alta ingesta de alcohol puede proteger de una hiponatremia aguda grave, sin embargo puede ocasionar nicturia inestable y riesgo de disnatremia, recomendación que debe evitarse^{2-4,10,11}. Además, lo mejor es favorecer la suspensión del alcohol en pacientes con tratamiento de desmopresina. Por ello, en estos casos y en particular aquellos con adipsia, se ha recomendado terapia conductual para el manejo del medicamento y líquidos, con sesiones para «entrenamiento» del paciente y familiares^{10,11}. En caso de que el paciente persista con consumo de alcohol en cantidad riesgosa para su control y tratamiento, se deben explicar los riesgos de hiponatremia o hipernatremia grave por omisión en el tratamiento, riesgo de hospitalización y complicaciones que podrían ocasionar secuelas. Desafortunadamente es difícil dar una instrucción diferente a suspender el consumo de alcohol, lo cual sin duda debe ser el objetivo en estos pacientes.

Recomendación: en pacientes con tratamiento de desmopresina, el consumo de alcohol debe limitarse e idealmente suspenderse con una recomendación clara y contundente por parte del médico tratante. No se recomienda «adaptar» el tratamiento con desmopresina al consumo de alcohol del paciente, eso conlleva alto riesgo de hiponatremia o hipernatremia grave con complicaciones y secuelas. En caso necesario, utilizar apoyo con especialistas en terapia conductual para el «entrenamiento» de paciente y familiares.

Manejo farmacológico

El tratamiento recomendado es el reemplazo de AVP con 1-(3 ácido mercaptopropionico)-8-D-arginina-vasopresina monoacetato (sal) trihidratado o desmopresina. Actúa mediante la estimulación de los receptores de vasopresina tipo 2 (V2) renales, provocando reabsorción de agua y menor diuresis. El cambio de la estructura de la AVP causa resistencia a la degradación por las vasopresinasas, por lo que aumenta su vida media. Tiene poco efecto en otros receptores como el V1 en músculo liso y por ello poca acción vasopresora^{10,12}.

Desmopresina en tabletas por vía oral

Tiene una potencia mucho más baja que otras presentaciones, ya que solo se absorbe alrededor del 5% en el intestino¹². Para su uso inicial se hacen las siguientes recomendaciones:

- Usar presentación equivalente a 100 o 200 µg.
- La dosis inicial recomendada es de 0.05 mg (50 µg) por la noche. Sin embargo, puede ajustarse a criterio clínico de acuerdo con el volumen urinario y el sodio sérico. No existe un esquema fijo de titulación. Sin embargo se recomienda titulación lenta, evaluando la respuesta en términos de volumen urinario diurno y frecuencia urinaria nocturna. También evaluar cefalea, hipertensión y edema para evitar sobredosis.
- La medición de sodio sérico, densidad urinaria, osmolaridad sérica y urinaria, volumen urinario en 24 horas, se realizará con la frecuencia que dicte el juicio clínico de cada médico tratante, basándose en la sintomatología del paciente. Las mediciones deben realizarse en ayuno de 8-12 horas, permitiendo la ingesta de agua libre con sed.
- La meta de tratamiento es sodio sérico normal entre 135-145 mEq/L, volumen urinario entre 1.5-2.5 litros diarios, densidad urinaria entre 1,010 y 1,020, sin nicturia, edema, cefalea ni hipertensión.
- La dosis de mantenimiento recomendada es de 0.1 mg (100 µg) a 1.2 mg (1,200 µg), divididos entre 2 a 3 dosis, según sea necesario (aproximadamente cada 12 a cada 8 horas).

Tabla 1. Presentaciones de desmopresina para tratamiento de deficiencia de AVP central

Acetato de desmopresina	Desmopresina base libre	Desmopresina base libre	Acetato de desmopresina
Tabletas	Tabletas	Sublingual (Melt)	Sublingual (Melt)
0.1 mg	89 µg	60 µg	67 µg
0.2 mg	178 µg	120 µg	135 µg
0.4 mg	356 µg	240 µg	270 µg

- En caso necesario de tener que cambiar la presentación, solo calcular la equivalencia más aproximada utilizando la tabla 1.
- Vigilar datos de exceso de dosis como son cefalea, hipertensión arterial, pocas o ausencia de micciones y edema. El riesgo de hiponatremia es menor que con la vía nasal¹².

Desmopresina en tableta sublingual (tableta oral dispersable, MELT)

Esta presentación tiene mayor biodisponibilidad comparada con la presentación oral. La pastilla no debe tragarse ni debe usarse de otra manera. Evita la ingesta de líquido extra, supera dificultades en pacientes con problemas de deglución y es una buena opción en cuadros agudos de náuseas o vómitos^{12,13}. Las recomendaciones para su uso son:

- Utilizar presentaciones de 60, 120 y 240 µg.
- La dosis inicial recomendada es de 60 µg por la noche. Sin embargo, puede ajustarse a criterio clínico de acuerdo con el volumen urinario y el sodio sérico. No existe un esquema fijo de titulación. Sin embargo se recomienda titulación lenta, evaluando la respuesta en términos de volumen urinario diurno y frecuencia urinaria nocturna. Evaluar también cefalea, hipertensión y edema para evitar sobredosis.
- La medición de sodio sérico, densidad urinaria, osmolaridad sérica y urinaria, volumen urinario en 24 horas, se realizará con la frecuencia que dicte el juicio clínico de cada médico tratante, basándose en la sintomatología del paciente. Las mediciones deben realizarse en ayuno de 8-12 horas, permitiendo la ingesta de agua libre, con sed.

- La dosis de mantenimiento recomendada es de 60 a 240 µg. La administración puede ser cada 24 horas. En caso necesario de dos o más tabletas sublinguales al día pueden indicarse cada 12 o hasta cada 8 horas.
- La meta de tratamiento es sodio sérico normal entre 135-145 mEq/L, volumen urinario entre 1.5-2.5 litros diarios, densidad urinaria entre 1,010 y 1,020, sin nicturia, edema, cefalea ni hipertensión.
- En caso necesario de tener que cambiar la presentación, solo calcular la equivalencia más aproximada utilizando la tabla 1.
- Considerar que la dosis sublingual suele ser menor a la utilizada en presentaciones oral y nasal^{13,14}.
- Vigilar datos de exceso de dosis como son cefalea, hipertensión arterial, pocas o ausencia de micciones y edema. El riesgo de hiponatremia es menor que con la vía nasal¹².

Desmopresina nasal

La desmopresina intranasal proporciona un inicio rápido de acción antidiurética de larga duración tras cada administración, a diferencia de la desmopresina oral o sublingual^{6,7,15}. Se debe realizar aseo nasal previo a la aplicación. Un mililitro (0.1 mg) de desmopresina intranasal tiene actividad antidiurética de 400 UI. Por ello, 10 µg de acetato de desmopresina es equivalente a 40 UI¹⁵⁻¹⁷. Se absorbe aproximadamente alrededor del 4% de la dosis. La vida media bifásica para desmopresina intranasal fue de 7.8 minutos para la fase rápida y 75 para la fase lenta. La acción comienza en el transcurso de una hora y alcanza un efecto máximo en 1.5 h, persistiendo por 5 a 21 h¹⁵⁻¹⁷. Como es variable la

duración del efecto en cada paciente, el ajuste es individualizado. Sin embargo, se pueden hacer las siguientes recomendaciones generales para su uso:

- La dosis inicial recomendada es de 10 µg (un disparo) por la noche antes de acostarse. Se recomienda aseo nasal previo para estabilidad en la absorción.
- La dosis nasal es menor a la sublingual y oral, por ello, en caso de requerir cambio de ruta de administración, la equivalencia más aproximada de un disparo (10 µg) es a una tableta oral de 90 µg o a una tableta sublingual de 60 µg. Se puede calcular la equivalencia más aproximada utilizando la tabla 1.
- La titulación recomendada es con incrementos de 10 µg (un disparo) con base en la uresis y los valores de sodio. Sin embargo, no existe un esquema fijo de titulación. Se recomienda titulación lenta, evaluando la respuesta en términos de volumen urinario diurno y frecuencia urinaria nocturna. También evaluar cefalea, hipertensión y edema para evitar sobredosis.
- La dosis de mantenimiento recomendada es 10 a 20 µg al día. Puede usarse una sola dosis o dividida mañana y noche (aproximadamente cada 12 h).
- La dosis máxima recomendada es de 10 µg (un disparo) cada 8 h. En ocasiones se requieren hasta 40 µg.
- La medición de sodio sérico, densidad urinaria, osmolaridad sérica y urinaria, volumen urinario en 24 horas, se realizará con la frecuencia que dicte el juicio clínico de cada médico tratante, basándose en la sintomatología del paciente. Las mediciones deben realizarse en ayuno de 8-12 horas, permitiendo la ingesta de agua libre, con sed.
- La meta de tratamiento es sodio sérico normal entre 135-145 mEq/L, volumen urinario entre 1.5-2.5 litros diarios, densidad urinaria entre 1,010 y 1,020, sin nicturia, edema, cefalea ni hipertensión.
- La eficacia de la desmopresina disminuye con inflamación, congestión o cicatrización de la mucosa nasal. Después de cirugía nasal o transesfenoidal está contraindicada¹⁵⁻¹⁷.

- La preferencia de su administración nasal sobre la oral es dependiente de las preferencias del paciente u otras consideraciones comentadas como la capacidad de deglución.
- Si la hiponatremia es frecuente se requiere cambio a vía oral. La dosis de 10 µg nasales es equivalente a 0.05 mg de una tableta¹⁵⁻¹⁷.

Desmopresina subcutánea y parenteral

En cualquier circunstancia donde el paciente no pueda recibir desmopresina por vía nasal o por vía oral, se administra por vía subcutánea. La dosis es de 1 µg cada 12 h. La titulación y ajuste sigue las recomendaciones de las otras presentaciones. Se recomienda que sea lenta, basándose en el nivel de sodio sérico, densidad urinaria, osmolaridad sérica y urinaria, y volumen urinario en 24 horas. La frecuencia de estas mediciones se realizará de acuerdo con el juicio clínico de cada médico tratante, basándose en la sintomatología del paciente. Las mediciones deben realizarse en ayuno de 8-12 horas, permitiendo la ingesta de agua libre, con sed. Si el paciente tiene adipsia, no alterar el tratamiento ya estructurado de líquidos y los laboratorios pueden realizarse sin realizar cambios. Los datos de exceso de dosis son cefalea, edema e hipertensión. En caso de presentarse reducir la dosis. Los casos que no responden a esta vía por absorción insuficiente pueden ser tratados por vía intravenosa con una dosis de 2 µg infundidos durante 2 min para después intentar una ruta nueva de administración, por ejemplo, sublingual o por medio de sonda de gastrostomía.

Ajustes especiales con desmopresina

Los requerimientos especiales de la dosis de desmopresina suelen ser en pacientes pediátricos. Una vez que el paciente adulto está estable con una ruta de administración y un esquema de dosis en particular, requerirá pocos cambios siempre y cuando la ingesta de líquidos y actividades también sean estables. Los pacientes con actividad física de alto rendimiento, eventos agudos de infección, viajes con cambio de clima, entre otras actividades particulares, podrían requerir ajuste temporal y habría que individualizar el caso¹⁸.

Carbamazepina

Está indicada en casos con respuesta parcial a la desmopresina, difícil manejo de líquidos y/o hipernatremia persistente. Se postula que su efectividad se debe a un incremento en la liberación de AVP endógena e incremento de la sensibilidad de los túbulos renales a la AVP. Por ello no es de utilidad en deficiencia de AVP central¹⁹. Es efectiva para reducir la diuresis en el 80% de los pacientes con una dosis de 100 mg cada 12 h. El evento secundario principal es somnolencia¹⁹. Se recomienda realizar una titulación lenta.

Clorpropamida

Está indicada en casos con respuesta parcial a la desmopresina, difícil manejo de líquidos y/o hipernatremia persistente. Se postula que el mecanismo de acción es sensibilizar el túbulo contorneado distal a la acción de la AVP. Por ello no es de utilidad en deficiencia de AVP central²⁰. Logra el control de la deficiencia de AVP en el 54% de los pacientes con dosis entre 50-500 mg. El evento secundario principal es hipoglucemia (40%)²⁰. Se recomienda hacer una titulación lenta.

Clofibrato

El clofibrato era otra opción terapéutica, pero ya no se encuentra disponible. El mecanismo de acción era aumentando la liberación de AVP, por ello no era de utilidad en deficiencia de AVP central, solo en pacientes con resistencia. Era efectivo en el 60% de los casos con dosis entre 2 a 4 g cada 24 h, prolongando la acción de la desmopresina²¹.

En la figura 1 se resumen causas, diagnóstico y tratamiento de la deficiencia central de AVP (antes diabetes insípida central).

Recomendación: en pacientes con deficiencia de AVP central, la dosis y ruta de administración de desmopresina debe decidirse evaluando cada caso en particular, dependiendo el acceso local, comodidad para el paciente y experiencia del tratante. La dosis de desmopresina requiere titulación lenta para evitar cefalea, hipertensión o hiponatremia. Es factible cambiar de

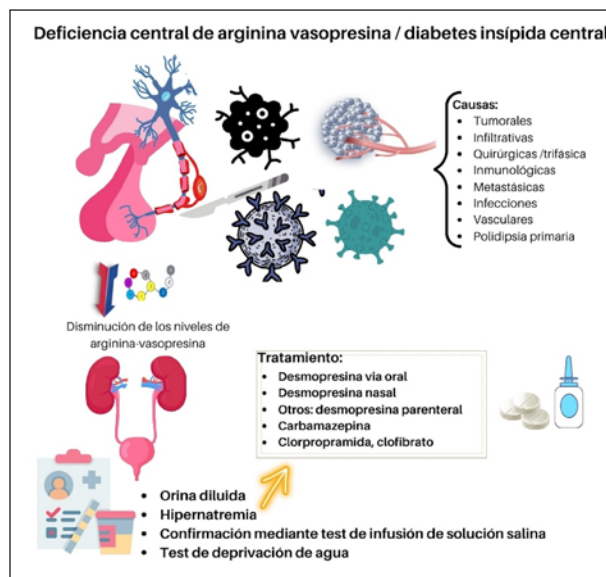


Figura 1. Esquema que resume causas, diagnóstico y tratamiento de la deficiencia central de arginina-vasopresina (diabetes insípida central).

ruta de administración calculando la equivalencia. En situaciones especiales puede educarse al paciente para hacer ajustes temporales. En pacientes con resistencia a la AVP con respuesta insuficiente a desmopresina, pueden usarse terapias adicionales como carbamazepina y clorpropamida, cuidando de efectos secundarios. La frecuencia en medición de sodio sérico, densidad urinaria, osmolaridad sérica y urinaria, volumen urinario en 24 horas, se realizará a juicio clínico de cada médico tratante, basándose en la sintomatología del paciente. La meta de tratamiento es sodio sérico normal entre 135-145 mEq/L, volumen urinario entre 1.5-2.5 litros diarios, densidad urinaria entre 1,010 y 1,020, sin nicturia, edema, cefalea ni hipertensión.

Manejo de deficiencia aguda de arginina-vasopresina

En pacientes con el mecanismo de la sed intacto y que están conscientes, el primer paso es promover el consumo de agua a libre demanda con fines de alcanzar el equilibrio hídrico. En pacientes con alteraciones en el estado de alerta, intolerancia a la vía oral y/o alteraciones del mecanismo de la sed, se requiere un aporte continuo de líquidos vía intravenosa para mantener una adecuada hidratación y natremia^{3-5,22}.

Las concentraciones plasmáticas de sodio pueden normalizarse de forma segura con una tasa de corrección de 1 mEq/L/h. Debe individualizarse el tratamiento hídrico, tanto en el volumen administrado como en el tipo de solución (isotónica vs. hipotónica), evitándose la corrección rápida para prevenir el edema cerebral, entre otras complicaciones^{3-5,23,24}. Una vez calculado el requerimiento hídrico, se calcula la dosis de desmopresina, para limitar las pérdidas renales de agua²⁻⁴. No se recomienda la administración de desmopresina en infusión continua. Se pueden requerir al menos 8 h de tratamiento para recuperar la capacidad de concentración renal generada por la ausencia de vasopresina^{2-4,22}. Se recomienda la administración de dosis adicionales «a demanda» en caso de que persista la poliuria, con el monitoreo estrecho del estado de hidratación y natremia, con medición de sodio sérico cada 8 a 12 h. En caso de requerimiento diario de desmopresina, se podrá establecer una dosis fija vía oral o sublingual. En la fase aguda de hipernatremia asociada a deficiencia de AVP central, se recomienda la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular⁵. Se debe vigilar la presencia del síndrome de SIHAD, así como la fase trifásica durante la evolución posquirúrgica^{2-5,22}. La deficiencia aguda de AVP puede coexistir con hipocortisolismo, lo que condiciona alteraciones en la excreción de agua libre y ausencia de poliuria. En estos casos, la poliuria se manifiesta rápidamente después del tratamiento con hidrocortisona^{2-5,23}. Con tendencia a hiponatremia y poco volumen urinario se puede valorar la suspensión de desmopresina antes del alta hospitalaria e identificar la recuperación de la secreción endógena de AVP. En contraste, en pacientes con requerimientos diarios de desmopresina lo mejor es continuar con una dosis fija de desmopresina, dar de alta al paciente y cita pronto en consulta externa para monitoreo estrecho del sodio plasmático y volumen urinario. Se puede lograr recuperación de la función hipofisaria incluso hasta 3 y 6 meses después de la cirugía hipofisaria^{2-5,23}.

Manejo de deficiencia crónica de arginina-vasopresina para evitar hiponatremias

El tratamiento consiste en una combinación de modificaciones del estilo de vida, uso de desmopresina y

estrecho seguimiento clínico para evitar hiponatremia dilucional^{2-5,24,25}. La hiponatremia crónica leve se ha asociado con marcha inestable, caídas, fracturas y aumento de la mortalidad^{24,25}. Una de las estrategias para evitarla en pacientes con buen mecanismo de la sed es permitir periodos regulares de eliminación de agua libre, que se puede conseguir con alguna de las siguientes estrategias:

- Retrasar una dosis de desmopresina una o dos veces por semana.
- Retrasar la dosis hasta que se manifieste una ligera acuaresis.
- Omitir una dosis una vez por semana.

Por otro lado, los casos de hipernatremia en pacientes ambulatorios son muy raros (1%) en ausencia de enfermedad intercurrente y con buen acceso a líquidos. La excepción son casos con pérdida del mecanismo de la sed (adipsica)⁵. En el raro caso de no contar con disponibilidad de desmopresina, una de las opciones terapéuticas es hospitalizar al paciente para recibir tratamiento intrahospitalario y manejo estricto de líquidos²³.

Manejo de la deficiencia de arginina-vasopresina central adipsica

Es la de más alta morbimortalidad y representa un enorme reto terapéutico^{5,26,27}. Las recomendaciones son:

- Disminuir hasta normalizar la cantidad de diuresis de 1.5-2.0 L al día^{5,26,27}.
- Reemplazar las pérdidas hídricas utilizando el sodio sérico como marcador de requerimiento de agua libre, particularmente evitando hipernatremia.
- La frecuencia en la medición de sodio sérico, densidad urinaria, osmolaridad sérica y urinaria, volumen urinario en 24 horas, se realizará a juicio clínico de cada médico tratante, basándose en la sintomatología del paciente. Las mediciones deben realizarse en ayuno de 8-12 horas. La ingesta de líquidos estructurada debe respetarse sin cambio.
- Utilizar el peso corporal como marcador de requerimiento hídrico. El aumento de peso indica reducción

de consumo de agua y viceversa, utilizando una regla sencilla de diferencia de 1 kg de peso = 1 litro de agua.

- La apnea del sueño es común y contribuye a mayor mortalidad, por lo que se recomienda una evaluación y tratamiento formal.
- Tratar otras anomalías hipotalámicas asociadas como obesidad y trastornos en la termorregulación⁵.
- En pacientes con cambios de peso temporal, como a veces ocurre en el ciclo menstrual en la mujer, viajes y cambio en el hábito de alimentación, inicio de actividad física, debe interconsultarse al especialista para decidir el ajuste en el tratamiento.
- En caso de alguna situación aguda grave, el ajuste de la dosis de desmopresina suele hacerse intrahospitalario.

Recomendación: en pacientes con deficiencia de AVP adípsica, el seguimiento y tratamiento requiere particular atención. El paciente debe referirse al especialista en endocrinología o neuroendocrinología. Los ajustes a la ingesta de líquidos dependerán de las actividades diarias, peso corporal. En situaciones especiales debe individualizarse el manejo. Situaciones agudas graves requieren manejo intrahospitalario.

Deficiencia de arginina-vasopresina en el embarazo

En el embarazo existe hipervolemia fisiológica que condiciona incremento en el volumen urinario. Con ello el sodio suele permanecer normal. Por ello, en una mujer embarazada con deficiencia de AVP, el abordaje diagnóstico y las dosis terapéuticas de desmopresina son equivalentes a otros casos de deficiencia de AVP^{7,10,18}. La frecuencia de evaluaciones dependerá del juicio clínico del médico acorde a la respuesta terapéutica. Previamente, como opción adicional, se recomendaba la hidroclorotiazida, pero se requiere vigilancia estrecha de hipoglucemia fetal y ocasiona deficiencia de AVP neonatal, por lo que actualmente no se recomienda su uso^{7,10,18}. La hipernatremia debe evitarse, puede ser responsable de

alteraciones neurológicas tanto en la madre como en el feto, además de retraso de crecimiento intrauterino y oligohidramnios. Se debe reconocer la etiología para determinar el seguimiento, pues después del embarazo, la extracción placentaria corrige el problema^{7,10,18}.

CONCLUSIONES

La diabetes insípida es un término ambiguo que actualmente ha cambiado su nomenclatura para identificar de mejor manera el origen del problema. Por ello, la diabetes insípida central es ahora mejor denominada deficiencia de AVP y la nefrogénica debe identificarse como resistencia a la AVP. En ambos casos pueden diagnosticarse variedades parciales o completas. El abordaje diagnóstico utiliza como principales parámetros la osmolaridad sérica y urinaria, la densidad urinaria, el sodio sérico y el volumen urinario en 24 h. En ocasiones se requiere la prueba de deprivación de agua y, más raro aún, la prueba de infusión salina hipertónica. Se ha querido utilizar la copeptina como un nuevo instrumento diagnóstico, sin embargo, aunque es una proteína más estable, su desempeño diagnóstico demostró ser limitado a ciertas circunstancias patológicas y no supera a parámetros más sencillos y económicos como los usados tradicionalmente. El tratamiento se basa en el consumo de agua libre por el paciente. Como intervención adyuvante, la desmopresina es de gran eficacia y seguridad, con vías de administración que se ajustan a las características de nuestros pacientes. Algunos tratamientos adicionales para la resistencia de AVP son la carbamazepina y la clorpropamida, cuidando de sus efectos secundarios. El clofibrato era otra opción terapéutica pero ya no se encuentra disponible. La calidad de vida del paciente se ve perjudicada por la pérdida del mecanismo de la sed, aumenta la morbilidad y mortalidad temprana. Sin embargo, en este posicionamiento de expertos se hacen recomendaciones puntuales para su tratamiento. La desmopresina es segura en casos de deficiencia de AVP en embarazo. Idealmente, la deficiencia o resistencia de AVP debe tratarse por endocrinólogos o neuroendocrinólogos con experiencia.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Cybelle Daniela Martínez Franco por su importante apoyo en la estructuración, revisión y edición de este documento.

FINANCIAMIENTO

Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, Arici B, Bally M, Schuetz P, et al. Postoperative copeptin concentration predicts diabetes insipidus after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2275-82.
- Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):121-6.
- Seckl J, Dunger D. Postoperative diabetes insipidus. *Br Med J.* 1989;298(6665):2-3.
- Behan LA, Sherlock M, Moyles 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(3):243-50.
- Crowley RK, Sherlock M, Agha A, Smith D, Thompson CJ. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(4):475-82.
- Almalki MH, Ahmad MM, Brema I, Almelthel M, Aldahmani KM, Mahzari M, et al. Management of diabetes insipidus following surgery for pituitary and suprasellar tumours. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2021;21(3):354-64.
- Priya G, Kalra S, Dasgupta A, Grewal E. Diabetes insipidus: a pragmatic approach to management. *Cureus.* 2021;13(1):e12498.
- National Health Service (UK). Clinical guidelines and education. Sick day rules for patients on desmopressin [Internet]. Reino Unido: National Health Service ; revisión 30 de abril 2de 023. Disponible en: <https://nhs.uk/guidelines/scot.nhs.uk/clinical-guidelines/acute-services/diabetes-and-endocrinology/diabetes/patient-information-leaflets/sick-day-rules-for-patients-on-desmopressin/>
- Armstrong LE, Johnson EC. Water intake, water balance, and the elusive daily water requirement. *Nutrients.* 2018;10(12):1928.
- Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):2701-15.
- Ceci FM, Francati S, Ferraguti G, Coriale G, Ciccarelli R, Minni A, et al. Behavioral dysregulations by chronic alcohol abuse. Motivational enhancement therapy and cognitive behavioral therapy outcomes. *Riv Psichiatr.* 2022; 57(1):1-9.
- Arima H, Oiso Y, Juul K, Nørgaard JP. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study. *Endocr J.* 2013; 60(9):1085-94.
- Fukuda I, Hizuka N, Takano K. Oral DDAVP is a good alternative therapy for patients with central diabetes insipidus: experience of five-year treatment. *Endocr J.* 2003;50(4):437-43.
- Murakami T, Hatoko T, Nambu T, Matsuda Y, Matsuo K, Yonemitsu S, et al. Desmopressin orally disintegrating tablet in Japanese patients with central diabetes insipidus: a retrospective study of switching from intranasal desmopressin. *Endocr J.* 2014;61(8):773-9.
- Ferring Pharmaceuticals. FDA office of Clinical Pharmacology Review. [Internet]. EE.UU.: Food and Drug Administration [consultado el 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71390/download>
- Desmopressin [Internet]. DugBank online; 13 de junio de 2005 [actualizado 6 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00035>
- Lam KS, Wat MS, Choi KL, Ip TP, Pang RW, Kumana CR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42:379-85.
- Pedersen AN, Andreassen M, Rasmussen AK, Krogh J. Desmopressin dose requirements in adults with congenital and acquired central diabetes insipidus. *Horm Metab Res.* 2024;56(3):206-13.
- Wales JK. Treatment of diabetes insipidus with carbamazepine. *Lancet* 1975;306(7942):948-51.
- Webster B, Bain J. Antidiuretic effect and complications of chlorpropamide therapy in diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970;30:215.
- Suha E. Clofibrate treatment of diabetes insipidus. *JAMA.* 1974; 228(5):5671.
- Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107:2701.
- Pfennig CL, Slovis CM. Sodium disorders in the emergency department: a review of hyponatremia and hypernatremia. *Emerg Med Pract.* 2012; 14(10):1-26.
- Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *Br Med J.* 2006;332(7543):702-5.
- Garrahy A, Christopher J. Thompson. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101385.
- Ball SG, Vaidja B, Baylis PH. Hypothalamic adipsic syndrome: diagnosis and management. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(4):405-9.
- Ruiz-Sánchez JG, Parra Ramírez P, Martín Rojas-Marcos P, Lecumberri Santamaría B, Álvarez Escolá C. In-patient management protocol for diabetes insipidus associated with adipsia. Developed from a clinical case. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021;68(9):668-70.