CASO CLÍNICO 09/08/2023

Servicio Medicina Interna CAULE

Dr. Cuéllar de la Rosa (R3 MIR)

Dra. García Melón (Adjunto MIR)

Junta de Castilla y León
Consejería de Sanidad

Sacyl

Complejo Asistencial Universitario de León

Motivo de Consulta

- Varón de 67 años
- Consulta por polidipsia y poliuria

Historia Actual

- Derivado por su MAP a consulta de MI por:
  - Polidipsia intensa (> de 4 L al día)
  - Poliuria con nicturia (8-10 micciones nocturnas) en los últimos 10 meses

Antecedentes Personales

- Fumador de 15 cigarrillos/día
- FRCV: HTA
- Trastorno bipolar
- Nefrolitiasis con un episodio expulsivo (desconoce composición)
- HBP en seguimiento por Urología

Tratamiento Habitual

- Vesomni 6/04 (tamsulosina)
- Sedotime (ketazolam)
- Amlodipino
- Plenur (litio)

Exploración Física

- TA 155/75, IMC 36
- BEG. Normohidratado, sin edemas
- AP: Hipofonesis global
- Resto normal

A/S de Control

- Glucosa 84
- Urea 37
- Úrico 6.4
- Cr 1.04, FG 74
- Na 145, K 4.5
- Proteínas totales, albúmina y colesterol normal
- Vasopresina normal
- PSA normal

Diagnóstico Diferencial

Differential diagnosis of polyuria

Solute diuresis*
Glucosuria
▪ Hyperglycemia
▪ SGLT2 inhibitor use
Urea
▪ Resolution from azotemia
▪ Exogenous administration of urea
▪ Tissue catabolism (eg, due to glucocorticoids)
Sodium (eg, due to intravenous volume expansion)
Mannitol (ie, given to patients with increased intracranial pressure)
Water diuresis¶
Primary polydipsia
Central diabetes insipidus
Nephrogenic diabetes insipidus

Diuresis de agua

- Polidipsia primaria o Potomanía
- Diabetes insípida central
- Diabetes insípida nefrogénica

Potomanía

- Trastorno psiquiátrico
- Ingestas elevadas de agua con excreción aumentada compensatoria
- Suele cursar con Osm plasmática y urinaria disminuida, hipervolemia e hiponatremia.

Diabetes Insípida Central

- Secundaria a un déficit de hormona antidiurética (ADH o vasopresina)
- La causa más común es idiopática, aunque puede ser genética (síndrome Wolfram), durante el embarazo o adquirida (TCE, neoplasias, vasculitis, Iqx)
- Suele cursar con Osm plasmática elevada y Osm urinaria disminuida e hipernatremia

Diabetes Insípida Nefrogénica

- Secreción normal de ADH por neurohipófisis, pero existe resistencia a su función a nivel renal

- Puede tener origen genético o adquirido (litio, hiperaldosteronismo primario, hiperparatiroidismo

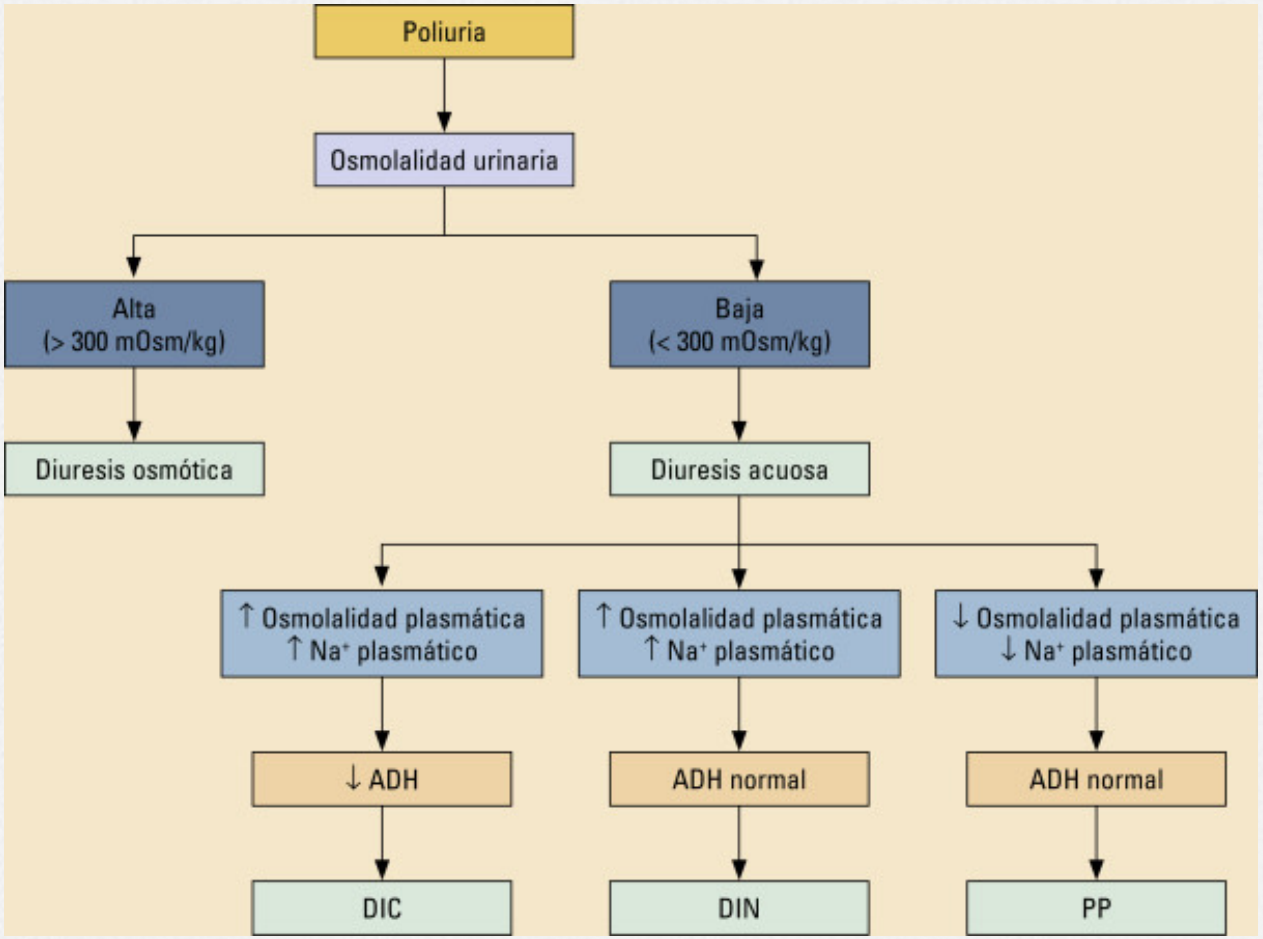
¿Qué sabemos?

- No es diabética ni ha tenido causa alguna de poliuria osmótica.
- La paciente tiene niveles de vasopresina normal.
- Presenta un trastorno psiquiátrico + litio

Potomania vs. DI nefrogénica

Pruebas a realizar

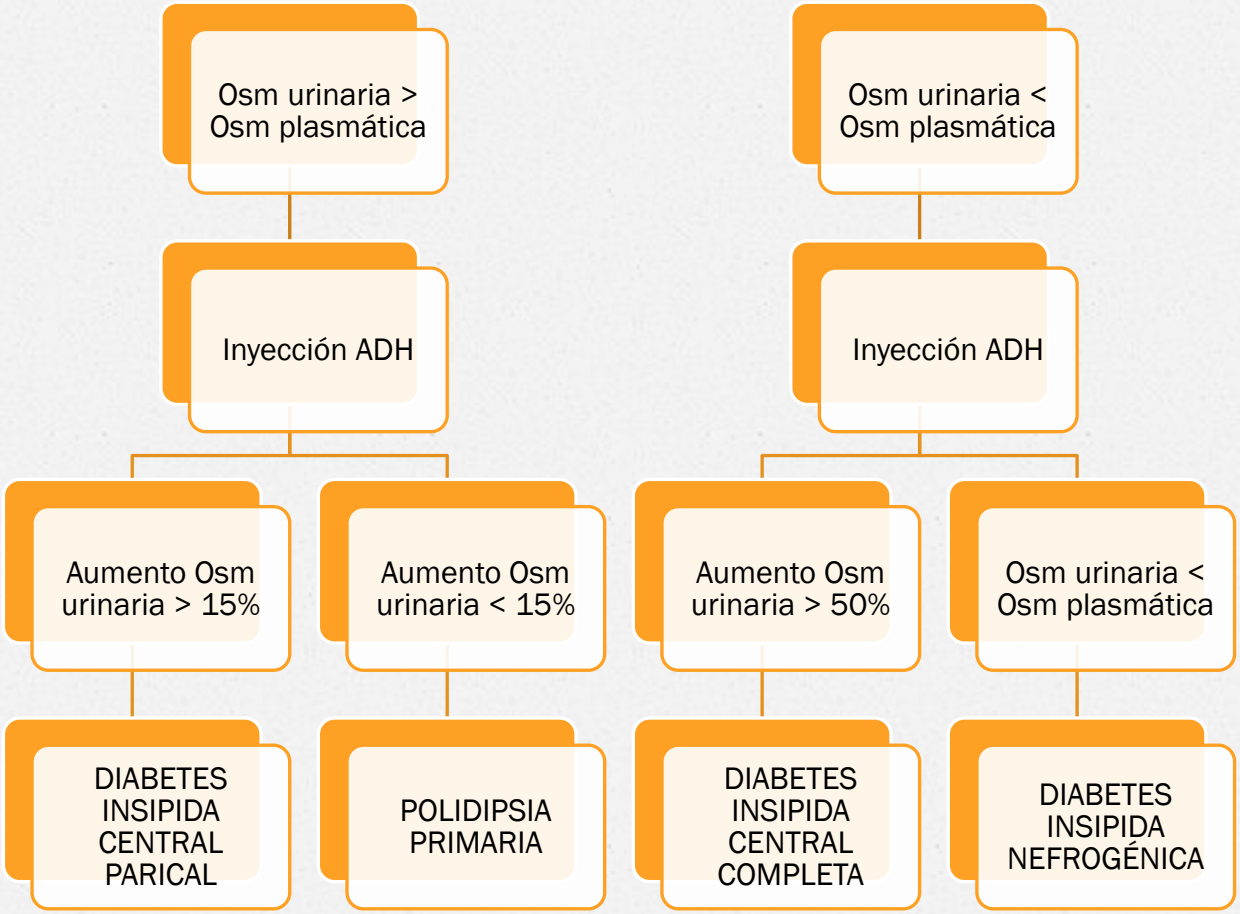
- Lo primero: Osmolaridad e iones en orina
- Posteriormente: Test de Miller (restricción hídrica y administración de ADH)


Poliuria
Osmolalidad urinaria
Alta
(> 300 mOsm/kg)
Baja
(< 300 mOsm/kg)
Diuresis osmótica
Diuresis acuosa
↑ Osmolalidad plasmática
↑ Na⁺ plasmático
↑ Osmolalidad plasmática
↑ Na⁺ plasmático
↓ Osmolalidad plasmática
↓ Na⁺ plasmático
↓ ADH
ADH normal
ADH normal
DIC
DIN
PP

Inset 1: Water restriction protocol
The goal of water restriciton is to raise the plasma sodium to at least 145 mEq/L and plasma osmolality to at least 295 mosmol/kg. This will stimulate enough ADH release to maximally concentrate the urine in normal subjects. If water restriction alone does not successfully raise the plasma sodium and osmolality to these levels, hypertonic saline infusion may be necessary. The protocol for water restriction depends in part upon the patient's baseline urine osmolality:
If the baseline urine osmolality is >100 mosmol/kg, prescribe **overnight** fluid restriction and measure plasma sodium and osmolality and urine osmolality in the morning.
If the baseline urine osmolality is <100 mosmol/kg, prescribe **2 to 3 hours** of fluid restriction and measure plasma sodium and osmolality and urine osmolality.

Inset 2: Judging the response to desmopressin
Urine osmolality rises <15% to a value <300 mosmol/kg: **complete nephrogenic DI**
Urine osmolality rises 15 to 45% to a value <300 mosmol/kg: **partial nephrogenic DI**
Urine osmolality more than doubles (ie, rises by >100%): **complete central DI**
Urine osmolality rises 15 to 100% to a value >300 mosmol/kg: **partial central DI**
Minimal or no rise in urine osmolality and a value >300 mosmol/kg: **nondiagnostic** When the test is nondiagnostic, the etiology of polyuria is usually partial central DI or primary polydipsia

Restricción Hídrica (prueba de la sed)



Sospecha final

- Diabetes Insípida nefrogénica secundaria a litio.
- La ingestión crónica de litio puede generar resistencia a la ADH, lo que provoca poliuria y polidipsia en hasta un 20 a 40 por ciento de los pacientes.

Gracias

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

Se confirmó la sospecha de posible diabetes insípida nefrogénica con

la medición de osmolaridad y volumen de orina de 24 h:

- Diuresis 4.500 ml/24 h. Osmolaridad 203 mmol/L

- Iones en orina de 24 h (Na, Cl, y K) dentro del rango normal

DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENA

. **La DIN** es una incapacidad renal para concentrar la orina por una **alteración de la respuesta de los túbulos renales a la vasopresina** (ADH) que conduce a la excreción de grandes cantidades de orina diluida.

. **Los síntomas y signos incluyen** *poliuria y los relacionados con la deshidratación y la hipernatremia*

. **Causas:**

Hereditaria: La mas frecuente ligada al cromosoma X con penetrancia variable

Adquirida: puede aparecer cuando trastornos renales, sobre todo **enfermedades tubulointersticiales o determinados fármacos** alteran la médula o las nefronas distales produciendo insensibilidad renal a la vasopresina.

Signos y síntomas de la diabetes insípida nefrogénica

- Producción de ***grandes cantidades de orina diluida*** (entre 3 y 20 L/día) ➔ **signo más característico**

- ***Hipernatremia:***

  - Pacientes con respuesta adecuada a la sed el Na+ se mantiene cercano al valor normal

  - Sin buen acceso al agua (ancianos con demencia o niños) típicamente desarrollan **hipernatremia por deshidratación extrema**, que puede causar **síntomas neurológicos como excitabilidad neuromotora, confusión, convulsiones o coma.**

CAUSAS ADQUIRIDAS DE DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENICA

- **Enfermedad renal poliquística**
- Nefronoptisis y complejo de enfermedad renal quística medular
- Riñón medular en esponja
- **Pielonefritis**
- **Hipercalcemia**
- **Amiloidosis**
- **Sd. de Sjögren**
- **Tumores** (como **mieloma,** sarcoma)
- **Muchos fármacos en especial Litio**, pero también otros como la de **demeclociclina, anfotericina B, dexametasona, dopamina, fosfamida, ofloxacino, Orlistat**
- Posiblemente: **nefropatía hipopotasémica crónica**
- **Idiopática**. Una forma leve de DIN puede aparecer en cualquier paciente anciano o enfermo, o con insuficiencia renal aguda o crónica

Diagnóstico de la diabetes insípida nefrogénica

1 - **Volumen y osmolaridad de la orina de 24 horas.**

2 - **Electrolitos séricos**

3 - **Prueba de privación de agua**

1- Sospechar una DIN en cualquier paciente con poliuria

- Los pacientes con diabetes insípida nefrogénica excretan > 50 ml/Kg de orina por día

- Si la *osmolaridad de la orina es < 300 mmol/L* (diuresis acuosa) es probable que se trate de una diabetes insípida (central o nefrógena)

- En la diabetes insípida nefrogénica la osmolaridad típica es *< 200 mmol/L*

- Si la osmolaridad es *> 300 mmol/L* es más probable una diuresis por solutos

2- El **sodio sérico** está levemente aumentado (142-145 mEq/L) con ingesta adecuada de líquidos, pero puede estar muy aumentado en pacientes sin buen acceso al agua

3- Prueba de privación de agua

- ***Evalúa la máxima capacidad de concentración de la orina y la respuesta a la vasopresina exógena***

- Se mide el *volumen y osmolaridad de la orina cada hora y la osmolaridad en suero cada 2 horas*; **después de 3 a 6 horas de privación de agua la osmolaridad máxima de la orina en pacientes con DIN es anormalmente baja (300 mmol/L)**

- ***la DIN puede distinguirse de la diabetes insípida central (falta de vasopresina)*** administrando vasopresina exógena (5 mg sc vasopresina acuosa o 10 mcg de desmopresina intranasal) y midiendo la osmolaridad en orina a las 2 h:

➔ **diabetes insípida central** la osmolaridad en la orina aumenta de un 50% al 100% (15% a 45% en formas parciales)

➔ **diabetes insípida nefrógena** solo se produce un aumento mínimo de la osmolaridad urinaria (50 mmol/L)

Toxicidad renal por litio

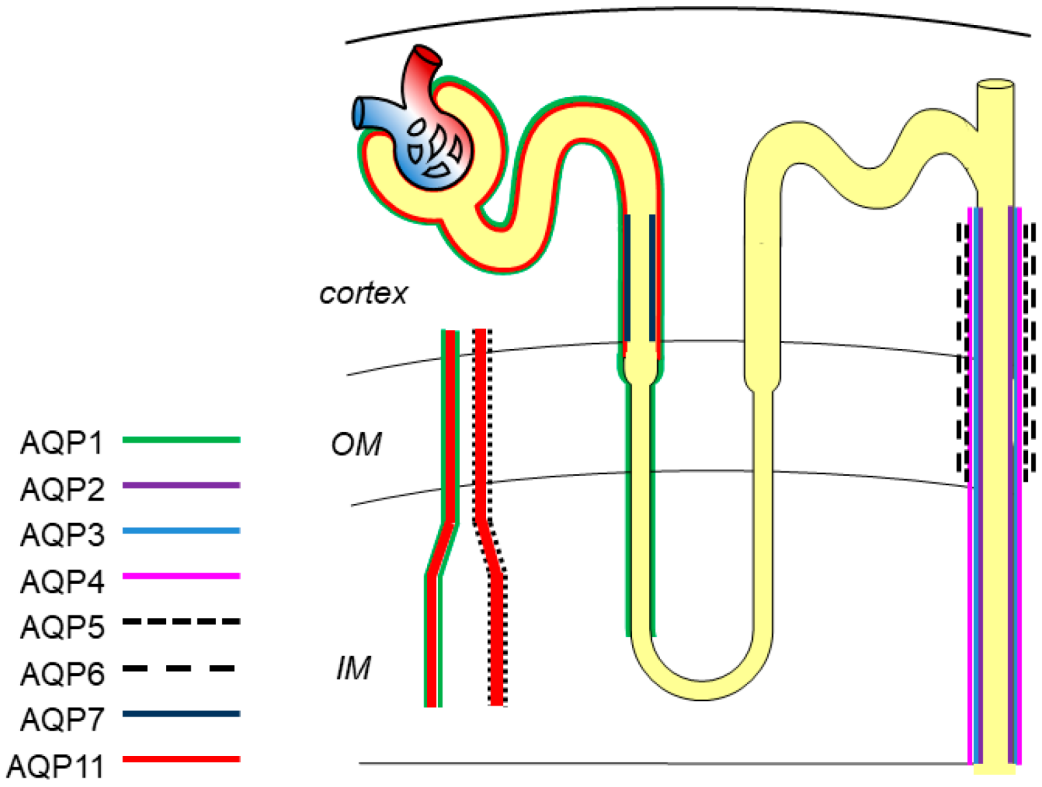
. La toma crónica de Litio se ha asociado con diferentes formas de lesión renal:

- **La resistencia a la arginina vasopresina** (AVP-R) anteriormente llamada diabetes insípida nefrogénica) es el ***efecto renal más frecuente***

- **La enfermedad renal crónica predominante asociada al litio es la Nefropatía tubulointersticial crónica.**

- Otros efectos del litio sobre el riñón incluyen **toxicidad glomerular,** en particular ***síndrome nefrótico*** ,**acidosis tubular renal e hipercalcemia**

RESISTENCIA A LA VASOPRESINA ARGININA (DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA)



▪ **La permeabilidad al agua de las células principales en el túbulo colector está regulada por la hormona antidiurética (ADH)**

. Los **canales de agua de la aquaporina-2 (AQP-2**) localizados en los endosomas de las células principales del túbo colector, se desplazan hacia la membrana luminal y se fusionan con ella bajo la influencia de ADH permitiendo la reabsorción del agua a favor del gradiente favorable ➔**El litio puede aumentar la actividad de la Ciclooxigenasa-2 y aumentar la excreción de prostaglandina E2** por las células intersticiales medulares *induciendo la degradación lisosomal de la AQP2* afectando así a la capacidad de concentración de la orina

- El ***litio penetra en las células principales del conducto colector a través de los canales de sodio en la membrana luminal acumulándose e interfiriendo con la capacidad de la ADH*** para aumentar la permeabilidad al agua

Efectos del tratamiento crónico con Litio. Resistencia a la ADH

▪**La ingestión crónica de litio puede generar resistencia a la ADH** lo que provoca ***poliuria y polidipsia*** *hasta en un 20%-40 % de los pacientes.*

-El inicio agudo de la ***nicturia*** es un indicio importante de AVP-R. ***Suele ser la primera manifestación de la pérdida de la capacidad de concentración de la orina. Su Presencia descarta origen psicógeno***

-La resistencia a la arginina vasopresina ***a menudo se vuelve irreversible con el uso crónico de litio***

-**Otras causas de poliuria en pacientes que toman litio son**: AVP-D (diabetes insípida central) y la polidipsia primaria que pueden ser inducidos por litio o por la enfermedad psiquiátrica subyacente, sobre todo los tratados con psicotrópicos que inducen sequedad de boca, estimulando la sed y produciendo un cuadro de polidipsia primaria

Tratamiento de la DIN inducida por litio

- ***Generalmente es parcialmente reversible***, aunque puede ser permanente después de un tratamiento prolongado

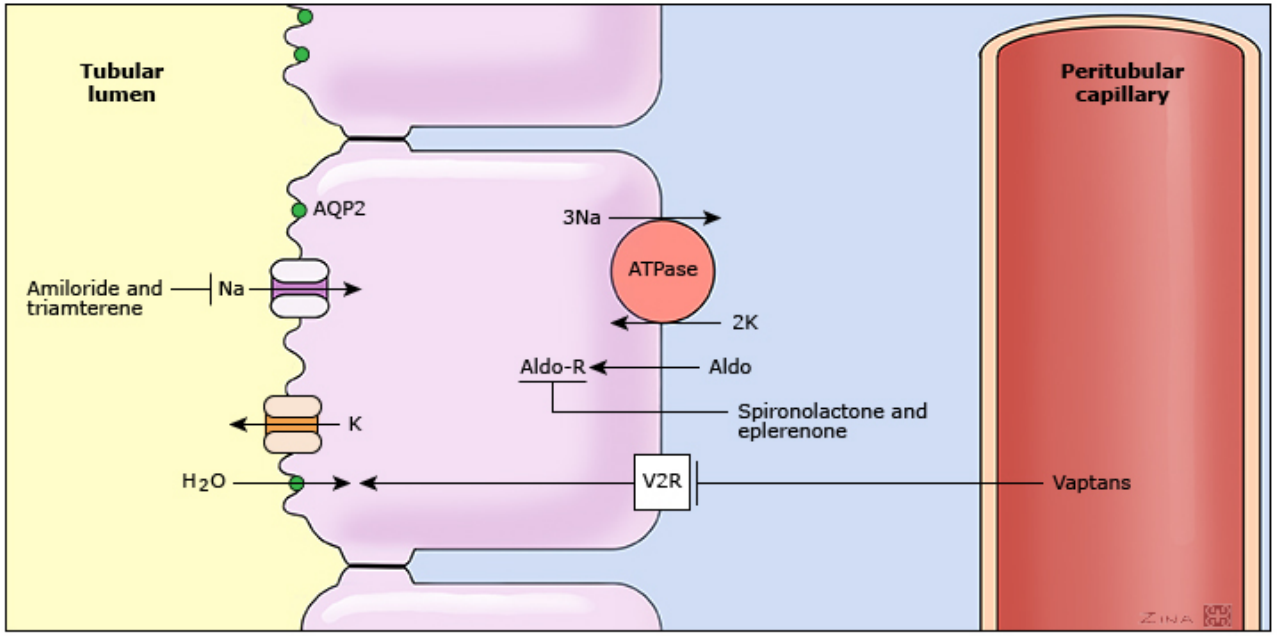
- La **supresión del litio es lo deseable pero en muchos casos sus beneficios sobre la estabilización del ánimo y la prevención de los suicidios superan los riesgos**

- En los **pacientes que continúan con el tratamiento** se recomiendan ***diuréticos ahorradores de potasio*** como **amilorida** ➔ bloquea los canales de Na+ en el túbulo contorneado distal y comienzo del tubo colector, minimizando la acumulación adicional de litio. Probablemente **solo sea efectiva** cuando el defecto de concentración es de **leve a moderado y potencialmente reversible**. En pacientes con enfermedad grave (osmolaridad máxima en orina < 200 mmol/L) el daño tubular es a menudo permanente, incluso si se interrumpe el litio

- El tratamiento de la poliuria en la AVP-R inducida por litio, es similar al de otras causas:

  . Ingesta adecuada de agua libre
  . Restricción de sal y proteínas en la dieta
  . Tratamiento de la causa
  . En muchos casos tiazidas, AINES, amilorida

Ion transport in collecting tubule principal cells



Schematic representation of sodium (Na) and potassium (K) transport in the sodium-reabsorbing principal cells in the collecting tubules. The entry of filtered sodium into these cells is mediated by selective sodium channels in the apical (luminal) membrane (ENaC); the energy for this process is provided by the favorable electrochemical gradient for sodium (cell interior electronegative and low cell sodium concentration). Reabsorbed sodium is pumped out of the cell by the Na-K-ATPase pump in the basolateral (peritubular) membrane. The reabsorption of cationic sodium makes the lumen electronegative, thereby creating a favorable gradient for the secretion of potassium into the lumen via potassium channels (ROMK and BK) in the apical membrane. Aldosterone (Aldo), after combining with the cytosolic mineralocorticoid receptor (Aldo-R), leads to enhanced sodium reabsorption and potassium secretion by increasing both the number of open sodium channels and the number of Na-K-ATPase pumps. The potassium-sparing diuretics (amiloride and triamterene) act by directly inhibiting the epithelial sodium channel; spironolactone acts by competing with aldosterone for binding to the mineralocorticoid receptor.

UpToDate®