

## DIABETES INSÍPIDA CENTRAL EN UN CASO DE MUERTE CEREBRAL PROLONGADA

O. LOPEZ GASTON, M. JORGE, E. FERNANDEZ, E. MALVINO, E. QUIROGA

*Servicio de Cuidados Especiales, Policlínica Bancaria, Buenos Aires*

El desarrollo de los trasplantes de órganos, ha enfatizado el interés en el diagnóstico de muerte cerebral, no habiendo todavía uniformidad de criterios para hacer tal certificación. El compromiso del hipotálamo, como parte integrante del cuadro de muerte cerebral, es una nueva causa de diabetes insípida central (DIC), que se suma a las clásicamente conocidas. Desde el año 1670 en que Willis reconoció a la diabetes insípida como entidad distinta de la diabetes *mellitus*, y fundamentalmente luego de los estudios de Verney en 1947<sup>40</sup>, que relacionó la regulación de secreción de vasopresina con la osmolalidad plasmática, es mucho lo que se ha avanzado en su entendimiento, abriéndose un nuevo camino, con el estudio de los mecanismos *feed-back* entre vasopresina y prostaglandinas<sup>43</sup>. Cada vez con mayor frecuencia, se han ido detectando formas parciales de DIC. El progreso en el conocimiento de los mecanismos de concentración/dilución urinaria, sumado al dosaje de la vasopresina plasmática<sup>35</sup>, ha permitido un diagnóstico más preciso que el basado en los tests indirectos clásicos<sup>3, 21</sup>.

El objetivo del caso aquí presentado es afirmar la validez de los tests indirectos

en el diagnóstico de la DIC, cuando se trata de pacientes ubicados en los polos de la franja de secreción de vasopresina. Asimismo, son muy pocos los casos publicados de muerte cerebral con DIC por disfunción hipotalámica<sup>16, 26</sup>; siendo destacable en esta paciente el lapso transcurrido desde la certificación de muerte cerebral hasta la asistolia irreversible (11 días), ya que en la literatura se ha referido un lapso máximo de 9 días<sup>27</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 24 años, primigesta, primípara, sin antecedentes de significación, a las 37 semanas de un embarazo gemelar sin complicaciones, presenta cefalea, vómitos y pérdida de conciencia, con discreta elevación de sus cifras tensionales: 150-90. Ingresa al servicio en coma grado dos, respiración de Cheyne-Stokes, pupilas isocóricas, reflécticas, discreta hemiparesia derecha, con leve rigidez de nuca (que desaparece rápidamente), sin alteraciones en el fondo de ojo, y LCR hemorrágico. Se realiza operación cesárea con extracción de dos fetos vivos. En horas, profundiza su coma, con midriasis bilateral sin respuesta fótica, ausencia de respiración espontánea, con leve reacción motora en hemicuerpo izquierdo, sin cambios en el fondo de ojo. A las 72 horas de su ingreso se realiza la certificación de muerte cerebral, en base a los criterios previstos en el Artículo 21 de la Ley 21541, Decreto 3011. La paciente continúa con asistencia respiratoria mecánica y estabilidad hemodinámica, sin necesidad de drogas vasoactivas. A los ocho días de la muerte cerebral, presenta una diuresis de 5900 l/día, con hemoconcentración por la poliuria "forzada" (Fig. 1).

Ante la sospecha de una DIC, se realiza el test de deshidratación-pitresina (Fig. 2). Durante la

Recibido: 29-II-1983. Aceptado: 5-VII-1983.

Dirección postal: Servicio de Cuidados Especiales, Policlínica Bancaria, Av. Gaona 2197, 1416 Buenos Aires, Argentina.

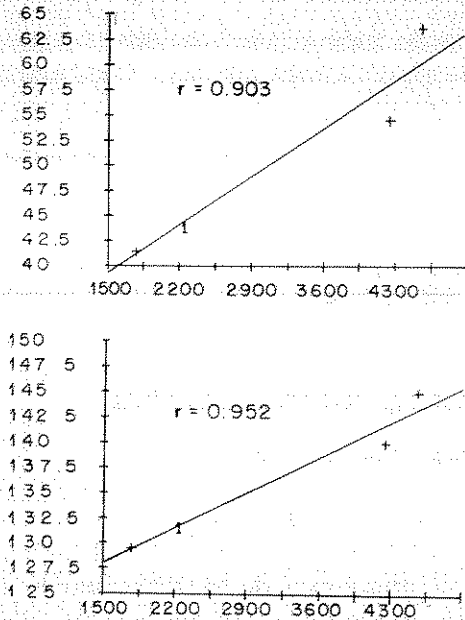


Fig. 1.—Relación entre la urea plasmática (panel superior y la natremia (panel inferior), con la diuresis, mostrando la hemoconcentración por poliuria forzada. (El Nº 1 es un código interno de la computadora).

deprivación acuosa se alcanza una Uosm de 317 mOsm/kg, con una Posm de 332 mOsm/kg. Se administra 1 ml im de tanato de pitressin oleoso, a las 2 h la Uosm fue de 358 mOsm/kg, y a las 20 h de 980 mOsm/kg, con valores en plasma de 332 y 333 mOsm/kg, respectivamente (Fig. 3).

Se realiza el test de Carter-Robbins, con una solución de cloruro de sodio al 5 %, a un ritmo

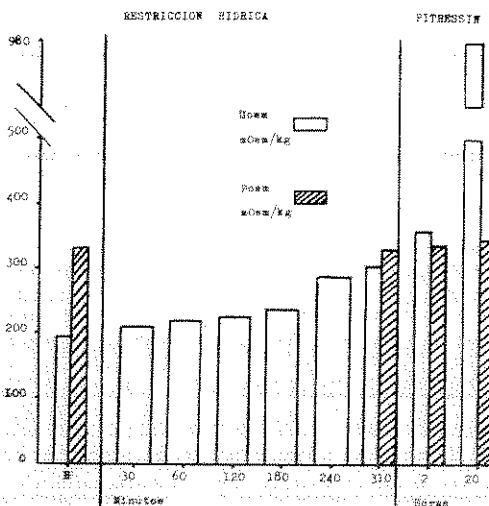


Fig. 2.—Uosm y Posm durante el test de deshidratación-pitressina.

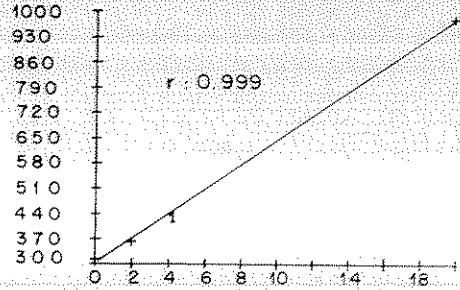


Fig. 3.—Relación entre la Uosm (ordenadas) y el tiempo en horas (abscisa), después de la inyección de tanato de pitressin oleoso (hora 0). (El Nº 1 es un código interno de la computadora).

de infusión de 0.05 ml/kg/min, observándose un aumento del clearance osmolar, por elevación de la natriuria, sin modificaciones del clearance de agua libre, a pesar de una elevación de la Posm de 297 a 330 mOsm/kg (Fig. 4).

A los 11 días de la muerte cerebral, la paciente fallece por asistolia irreversible.

### Material y métodos

El sodio fue medido con el fotómetro de llama LL.643. La urea por el método enzimático de la ureasa. La osmolalidad por el descenso crioscópico con el Fiske OM Osmometer Semiautomático. En el test de deshidratación, se tomaron muestras basales de Posm y Uosm con recolección horaria de orina para medición de la osmolalidad, hasta llegar a su estabilidad: dos muestras con diferencia de osmol menor de 30 mOsm/kg<sup>22</sup>. En ese momento fue medida la Posm para obtener el U/P osm, y administrada la pitressina (tanato de pitressin en aceite, Parke Davis, 5 U vasopresoras/ml)<sup>15</sup>. En el test de Carter-Robbins se tomaron muestras cada 30 min<sup>18</sup>. Se midió la Posm, y en orina el volumen, sodio y osmol. Los criterios para dar por finalizada la prueba fueron: abrupta caída de la diuresis o sucesiva caída en dos periodos, o bien 150 min sin que nada de lo anterior ocurra<sup>37</sup>. El análisis estadístico fue realizado con la Hewlett Packard<sup>89</sup>.

### Discusión

La paciente presentó un síndrome poliúrico *a posteriori* de la certificación de muerte cerebral. Descartada la poliuria por drogas, exceso de aporte y diuresis osmótica (por electrolitos y glucosúrica), se plantearon tres posibilidades: 1<sup>a</sup> eliminación del exceso de agua y sal retenida durante el embarazo. En la gesta normal se observa una elevación de la aldosterona<sup>25</sup>

## DIABETES INSIPIDA EN MUERTE CEREBRAL PROLONGADA

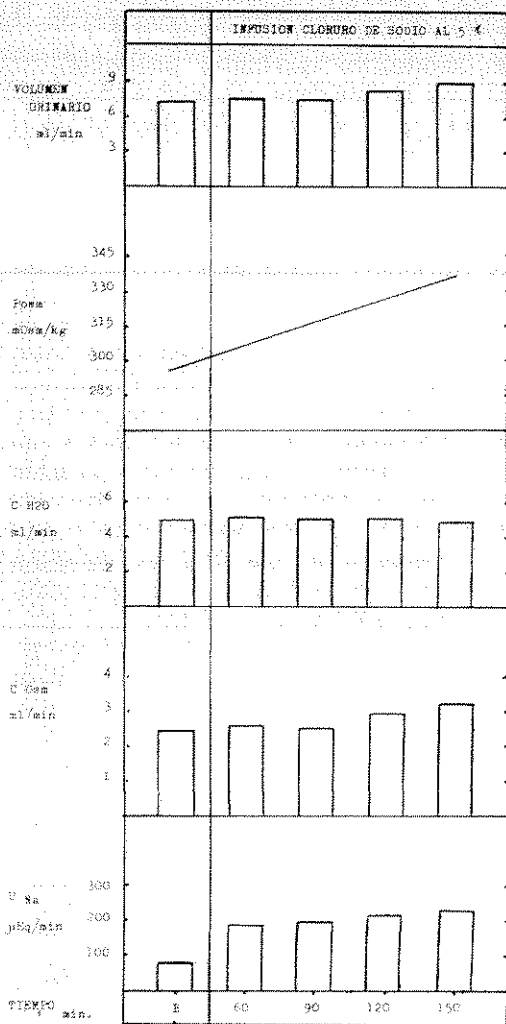


Fig. 4. — Infusión de cloruro de sodio al 5 % (Test de Carter-Robbins).

puede ser excretada (considerando que el riñón de la paciente está en condiciones de concentrar a un valor de 1000 mOsm/kg/l), en un volumen de 1227 cm<sup>3</sup> de orina. Además, la urea, si bien integra el grupo de los diuréticos osmóticos (con características particulares debido a su recirculación tubular)<sup>7</sup>, no puede ser causa de poliuria en esta paciente, ya que es necesaria una elevada carga por nefrona para que ello ocurra. El exceso de producción de agua endógena (que acompaña a las hipercatabolias), queda descartada por la Posm elevada, y 3<sup>o</sup> la presencia de una DIC. A su favor están el compromiso neurológico y la agudeza de presentación de la poliuria. La situación de hemoconcentración con Posm alta y poliuria forzada, es compartida por la DIC y la nefrogénica, por lo cual se realizaron los tests diagnósticos clásicos a fin de demostrar los dos hallazgos fisiológicos característicos de la DIC (insuficiente concentración de la orina, a pesar de Posm elevadas, y respuesta renal a la vasopresina exógena)<sup>20</sup>.

En el test de deshidratación se parte de una Posm de 330 mOsm/kg, valor explicado por la ausencia del estímulo de la sed<sup>29</sup>. La estabilidad de la Uosm (317 mOsm/kg) fue conseguida a los 310 min de iniciada la privación acuosa (tiempo variable de acuerdo a la intensidad de la poliuria). En la Figura 2 se observa en forma indirecta, a través del aumento de la Uosm, la estimulación de la vasopresina endógena, aunque la "sensibilidad" del sistema está disminuida, siendo ésta una de las características de las diabetes insípidas neurogénicas adquiridas<sup>29</sup>, no así de las formas congénitas (que cursan con ausencia de vasopresina). No hay valores normales para la Uosm conseguida<sup>22</sup>, ya que ésta depende no sólo de la vasopresina endógena (variable, de acuerdo al grado de déficit de secreción), sino también de la tonicidad de la médula renal<sup>14</sup>. Bajo ciertas condiciones (escasa llegada de volumen de fluido a los sectores distales, con intersticio medular normal), se puede producir orina hipertónica en ausencia de vasopresina<sup>1</sup>, lo que ha llevado a postular que la vasopresina más que para concentrar la orina, está para moderar la dilución. El valor de Posm obtenido durante la prueba fue

y desoxicorticosterona<sup>2</sup>, con incremento del volumen extracelular y caída de la Posm, con conservación del volumen urinario; los osmorreceptores sensan a un nivel inferior dentro del marco de una nueva situación homeostática<sup>13</sup>. La brusca iniciación de la poliuria, el momento de su aparición, y la Posm elevada de la paciente, están en contra de este diagnóstico; 2<sup>o</sup> estado hipercatabólico con alta eliminación de urea urinaria. Hasta el inicio de la poliuria, la excreción media de urea fue de 26.04 g/día. Instalada la misma, se elevó a 46.58 g/día, con una eliminación media de osmoles de 1227/día. Esta tasa osmolal

de 332 mOsm/kg, superando el llamado "punto de estimulación" de la ADH endógena, que es de 292 mOsm/kg<sup>29</sup> (osmolaridad mínima que debe ser alcanzada durante la prueba).

Con la administración de pitressin, el U/Posm fue de 0.95 a 2.94, con una variación de la Uosm del 509 %. En sujetos normales, esta variación es menor del 9 %<sup>37</sup>. Para la prueba, fue utilizada la solución oleosa, cuyos tiempos no han sido tan bien metodizados como para la solución acuosa, vía ev; la vía subcutánea, por lo poco predecible de su acción, puede llevar a malinterpretación de los resultados<sup>4</sup>. El test de Carter-Robbins no mostró variación en el clearance de agua libre, a pesar de haberse llegado a una Posm de 337 mOsm/kg. Si bien no fue dosada la creatinuria, en este caso carece de valor, ya que su utilidad estriba en diferenciar, ante la caída del clearance de agua libre, si ésta es debida a una disminución del filtrado glomerular (la creatinuria disminuye), o a una estimulación de la ADH endógena (la creatinuria se mantiene). Han sido descritas diabetes insípidas centrales por elevación del punto osmótico<sup>5, 41</sup>, y criticadas<sup>11, 33, 34</sup>. Moses y col.<sup>24</sup> consideran que son raras, en contraposición a la frecuencia de las DIC parciales, que tienen el Osmostat normal, pero con deficiencia de secreción de ADH. Los tests indirectos siguen teniendo valor para diferenciar los extremos de la franja de secreción de ADH, como en el caso aquí presentado. En la zona intermedia, la medida directa de la ADH plasmática<sup>30</sup>, correlacionándola con la Posm y la Uosm<sup>42</sup>, ha permitido rectificar la interpretación diagnóstica basada en los mismos. Esto, merced a que se independiza de las dos críticas más importantes que se le han hecho: la influencia del *whasout* medular por la poliuria, y la existencia de "hipersensibilidad" a la vasopresina en pacientes portadores de diabetes insípida neurogénica<sup>3</sup> y nefrogénica<sup>28</sup> parciales.

La paciente presentó una DIC estando con asistencia respiratoria mecánica, situación en la cual la ADH se encuentra habitualmente elevada<sup>36</sup>. La ausencia de respiración espontánea está implícita en los criterios diagnósticos de

muerte cerebral, entendida ésta como la pérdida permanente de todas las funciones neuronales cerebrales integradas. Si bien en la literatura mundial se han publicado muchos protocolos para el diagnóstico de la muerte cerebral<sup>12, 23, 32, 38, 39</sup>, el denominador común es que ningún dato semiológico aislado resulta suficiente. El estudio de la circulación cerebral por métodos angiográficos<sup>10</sup> o isotópicos<sup>19</sup> tampoco ha escapado a la crítica. Desde el momento de certificación de la muerte cerebral, el curso natural y habitual, es el colapso cardiovascular dentro de las 24 horas siguientes. Una revisión sobre este punto, marca nueve días como tiempo máximo<sup>27</sup>. En nuestra paciente este lapso se prolongó por once días, sin necesidad de soporte vasoactivo.

La presencia de una DIC en situación de muerte cerebral, plantea en la actualidad tres posibilidades etiológicas: 1ª compromiso anatómico de la región hipotálamo-hipofisaria por la causal que lleva a la muerte cerebral. Involucra las etiologías clásicamente conocidas de DIC<sup>6</sup>; 2ª disfunción hipotalámica por encefalopatía hipoxémica, observada siguiendo a maniobras de resucitación<sup>31</sup>, o gran depresión respiratoria<sup>5, 17</sup>. Dado que es necesario un compromiso de por lo menos el 90 % de las células neurosecretoras para poner en evidencia la DI<sup>9</sup>, la hipoxemia debe ser importante y prolongada. A su vez, la aparición del compromiso hipotalámico (relativamente más resistente a la hipoxia que el resto del SNC), denota un grave daño cerebral, lo que está avalado por la alta mortalidad de los pacientes, y 3ª disfunción hipotalámica, como parte integrante del cuadro de muerte cerebral. Queda aún por aclararse, la no frecuente presentación de diabetes insípida en casos de muerte cerebral. El hecho de la asistolia precoz, una vez certificada la misma, es probablemente uno de los factores.

## Resumen

*Se presenta el caso de una paciente de 24 años, que a las 37 semanas de un embarazo gemelar, presenta un cuadro de*

cefaleas y pérdida de conciencia. Se realiza cesárea con rápida profundización de su coma. A las 72 horas se certifica la muerte cerebral. A los 8 días de la misma desarrolla una poliuria "forzada", con hemoconcentración (Fig. 1). Se realiza el test de deshidratación alcanzándose una  $U_{osm}$  de 317 mOsm/kg, con una  $P_{osm}$  de 332 mOsm/kg (Fig. 2). Con la inyección de pitresina oleosa la  $U_{osm}$  se eleva a las 20 h a 980 mOsm/kg, lo que representa una variación de la  $U_{osm}$  del 309 % (Fig. 3). En el test de Carter-Robbins no hubo modificaciones en el clearance de agua libre (Fig. 4). En ambas pruebas fue superado el punto de estimulación de la ADH endógena. Se afirma la validez de los test indirectos en el diagnóstico de la diabetes insípida central, en pacientes ubicados en los polos de la franja de secreción de ADH. Se destaca la rareza de presentación de este síndrome poliúrico en pacientes con certificación de muerte cerebral, así como el prolongado lapso transcurrido desde la misma hasta la asistolia irreversible (11 días), habiéndose reportado en la literatura un máximo de 9 días.

### Summary

A CASE OF DIABETES INSIPIDUS DURING PROLONGED BRAIN DEATH.

A 24 year old patient with a 37 week twin pregnancy had a sudden episode of headache and loss of conscience. Despite Cesarean section coma deepened rapidly. Seventy two hours later brain death was diagnosed. Eight days later a polyuric syndrome with hemoconcentration appeared (Fig. 1). Water deprivation test elevated plasma osmolality to 332 mOsm/kg while urine osmolality reached only 317 mOsm/kg (Fig. 2). Following Vasopressin tannate in oil (Pitressin) administration, urine osmolality determined 20 hours after injection increased to 309 % (980 mOsm/kg). There was no change in the solute free water production with the Carter Robbins test. Endogenous ADH stimulation point was overcome in both tests. The validity of indirect tests in the diagnosis of pituitary-hypothalamic diabetes insipidus is particularly emphasized in those patients

localized at both poles of the ADH secretion stripe. We stress the rare presentation of polyuric disorders in patients with brain death as well as the long time (11 days) elapsed between this diagnosis and cardiac arrest; bibliography has reported a maximum of 9 days.

### Bibliografía

- Berliner R, Davidson D: Production of hypertonic urine in the absence of pituitary desoxycorticosterone in normal and abnormal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 736, 1972.
- Brown RD, Strott CA, Liddle CW: Plasma Desoxycorticosterone in normal and abnormal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 736, 1972.
- Carter AL, Robbins J: The use of hypertonic saline infusions in the differential desoxycorticosterone in normal and abrogenic polydipsia. *J Clin Endocrinol* 7: 753, 1947.
- Driedger AA, Linton AL: Familial ADH responsive diabetes insipidus. *Can Med Assoc J* 109: 594, 1973.
- De Rubertis FR, Michelis MF, Beck N, Field JB, Davis B: Essential hypernatremia due to ineffective osmotic and intact volume regulation of vasopressin secretion. *J Clin Invest* 50: 97, 1971.
- Fichman MP: Disorders of renal concentration and dilution. *Current Nephrology*, Harvey C. Gomick (ed.). Vol. I, Chapter 4, 1977, p 57.
- Gennari JF, Kassirer JP: Osmotic diuresis. *N Engl J Med* 291: 714, 1974.
- Glauser FL: Diabetes insipidus in hypoxic encephalopathy. *JAMA* 235: 932, 1976.
- Green JR, Buchan GC, Alvor D: Hereditary and idiopathic types of diabetes insipidus. *Brain* 90: 707, 1967.
- Greitz T, Gordon E, Kolmodin G, Widen L: Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death. *Neuroradiology* 5: 13, 1973.
- Halter J, Goldberg A, Robertson G, Porte D: Selective osmoreceptor dysfunction in the syndrome of chronic hypernatremia and hypodipsia (Abstract). *Clin Res* 24: 99A, 1976.
- Harp JR: Criteria for the determination of death. *Anesthesiology* 40: 391, 1974.
- Hyttén FE: Renal physiology in normal pregnancy. The kidney. In: *Pregnancy*. Russell Ramon De Alvarez (ed), 1976.
- Jamison R: The Kidney. Brenner B, Rector F (eds) 1981.
- Jones RVH, De Wardener HE: Urine concentration after fluid deprivation or pitressin tannate in oil. *Br Med J* 1: 271, 1956.
- Jørgensen EO: Spinal man after brain death. *Acta Neurochir* 28: 259, 1973.
- Khare SK: Neurohypophyseal dysfunction

- following perinatal asphyxia. *J Pediatr* 90: 628, 1977.
18. Kleeman CR: Metabolismo del agua. En: *Clinica de los trastornos hidroelectrolíticos*. Ed. Toray S.A., Barcelona, 1976, p 270.
  19. Korein J, Braunstein P, Kircheff I: Radioisotopic bolus technique as a test to detect circulatory deficit associated with cerebral death. *Circulation* 51: 924, 1975.
  20. Leaf A: Neurogenic diabetes insipidus. *Kidney Internat* 15: 572, 1979.
  21. Lipssett MB, Pearson OH: Further studies of diabetes insipidus following hypophysectomy in man. *J Lab Clin Med* 49: 190, 1957.
  22. Miller M, Dalakos T, Moses A, Fellerman H, Streeten D: Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Int Med* 73: 721, 1970.
  23. Mohandas A, Chou SN: Brain death: a clinical and pathological study. *J Neurosurg* 35: 211, 1971.
  24. Moses A, Streeten D, Phil D: Differentiation of polyuric states by measurement of responses to changes in plasma osmolar induction by hypertonic saline infusions. *Am J Med* 42: 368, 1967.
  25. Nolten WE, Lindheimer MD, Oparil S, Ehrlich EN: Desoxycorticosterone in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 132: 414, 1978.
  26. Onaknine GE: Bedside procedures in the diagnosis of brain death. *Resuscitation* 4: 159, 1975.
  27. Powner D, Snyder J, Grenvik A: Brain death certification, a review. *Critical Care* 5: 230, 1977.
  28. Robertson GL, Scheidler JA: A newly recognized variant of familial nephrogenic diabetes insipidus distinguished by partial resistance to vasopressin. *Clin Res* 29: 55A, 1981.
  29. Robertson GL, Shelton RL, Athar S: The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Internat* 10: 25, 1976.
  30. Robertson GL, Mahr A, Athar S, Sinha T: Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 52, 2340, 1973.
  31. Rothschild M, Sheukman L: Diabetes insipidus following cardiorespiratory arrest. *JAMA* 238: 620, 1977.
  32. Report of the *ad hoc* Committee of the Harvard School to examine the definition of brain death. *JAMA* 205: 337, 1968.
  33. Shelton RL, Robertson GL: Selective loss of vasopressin secretion and thirst due to osmoreceptor dysfunction (Abstract). *Clin Res* 24: 278A, 1971.
  34. Shridhar CB, Calvert GD, Ibbertson HK: Syndrome of hypernatremia, hypodipsia and partial diabetes insipidus: A new interpretation. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 891, 1974.
  35. Singer I: Diagnóstico diferencial de poliuria y diabetes insipida. *Med Cl NA* 2: 301, 1981.
  36. Sladen A, Laver MB, Pontoppidan H: Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. *N Engl J Med* 279: 448, 1968.
  37. Streeten D, Moses A, Miller M: Disorders of the neurohypophysis. In: *Harrison's Principles of internal medicine*. McGraw-Hill, Inc (eds), 1977, p 490.
  38. Veith FJ, Fein JM, Tendler MD, Veatch RM, Kleiman MA, Kalkines G: Brain death 1. *JAMA* 238: 1651, 1977.
  39. Veith FJ, Fein JM, Tendler MD, Veatch RM, Kleiman MA, Kalkines G: Brain death 2. *JAMA* 238: 1744, 1977.
  40. Verney EB: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc R Soc Biol (London)* 135: 25, 1947.
  41. Welt LG: Hypo and hypernatremia. *Ann Intern Med* 56: 161, 1962.
  42. Zerbe R, Robertson GL: A comparison of plasma vasopressin measurement with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med* 305: 1539, 1981.
  43. Zusman RM: Prostaglandins, vasopressin, and renal water reabsorption. *Med Clinics NA* 65: 915, 1981.