



DESENTRAÑANDO EL ENIGMA NEUROLÓGICO: DIABETES INSÍPIDA CENTRAL Y DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA EXTRAPONTINA CAUSADA POR COVID-19-REPORTE DE CASO

UNRAVELING THE NEUROLOGICAL ENIGMA: CENTRAL DIABETES INSIPIDUS AND EXTRAPONTINE OSMOTIC DEMYELINATION CAUSED BY COVID-19-CASE REPORT

Mateo Aguirre Flórez ^{1*}, Laura Alejandra Jiménez Osorio ¹, Bayron David García Pasichana ¹, Harold Sebastián Castillo Pastuzan ¹, Juan José Gutiérrez Patermina ¹

RESUMEN

Introducción: La infección por COVID-19 produce diversos síntomas y afecta múltiples sistemas, incluido el sistema endocrino. Se han documentado lesiones en el eje hipotálamo-hipofisario, explicadas hipotéticamente por la presencia de receptores de angiotensina II en estas estructuras y por lesiones virales directas mediadas por el sistema inmunológico. Estas se manifiestan con alteraciones electrolíticas y hormonales. **Caso clínico:** Se presenta el caso de una paciente femenina de 46 años que, tras la infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, presentó hipernatremia refractaria al tratamiento convencional. El estudio diagnóstico documentó hipostenuria, alta osmolaridad sérica y baja osmolaridad urinaria. La condición se corrigió con desmopresina, lo que llevó al diagnóstico de diabetes insípida central. Una resonancia magnética cerebral reveló una lesión en la glándula hipófisis, confirmando los hallazgos clínicos. La única hipótesis etiológica para esta lesión es su asociación con la infección por SARS-CoV-2. **Conclusiones:** Comprender las complicaciones secundarias a la infección por COVID-19 en el ámbito endocrino es esencial para un diagnóstico temprano y un tratamiento específico. Este conocimiento puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes afectados por dichas complicaciones.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Sistema endocrino; Diabetes insípida. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 infection produces various symptoms and affects multiple systems, including the endocrine system. Lesions have been documented at the hypothalamic and pituitary axis, hypothetically explained by the presence of angiotensin II receptors in these structures and by direct immune-mediated viral lesions. These manifest with electrolyte and hormonal alterations. **Clinical case:** We present the case of a 46-year-old female patient who, after infection by SARS-CoV-2 confirmed by PCR, presented with hypernatremia refractory to conventional management. Her diagnostic study documented hyposthenuria, high serum osmolarity, and low urinary osmolarity. The condition was corrected with desmopressin, leading to a diagnosis of central diabetes insipidus. A brain MRI revealed a lesion in the pituitary gland, confirming the clinical findings. The only etiological hypothesis for this lesion is its association with SARS-CoV-2 infection. **Conclusions:** Understanding the complications secondary to COVID-19 infection in the endocrine setting, is essential for early diagnosis and targeted treatment. This knowledge can significantly improve the quality of life for patients affected by such complications.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Endocrine system; Diabetes insipidus. (Source: MESH-NLM)

¹ Grupo Investigación de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos GIMCCI. Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

Citar como: Aguirre Flórez M, Jiménez Osorio LA, García Pasichana BD, Castillo Pastuzan HS, Gutiérrez Patermina JJ. Desentrañando el enigma neurológico: Diabetes insípida central y desmielinización osmótica extrapontina causada por Covid-19-Reporte de caso. Rev Fac Med Hum. 2024;24(4):233-237. [doi.10.25176/RFMH.v24i4.6523](https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i4.6523)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

Los coronavirus utilizan la glicoproteína espicular homotrimérica de su envoltura para unirse a sus receptores celulares a través de la fusión de membranas, lo que permite su ingreso. La unión al receptor de la angiotensina II (ACE2) es un paso inicial crítico para que el SARS-CoV-2 ingrese a las células diana, lo que significa que las células que expresan ACE2 son susceptibles a la infección⁽¹⁾. Se han descrito alteraciones endocrinas en la COVID-19, y las lesiones en la hipófisis y el hipotálamo son frecuentes. La ruta de diseminación puede ser hematogena, utilizando leucocitos como vehículo para el sistema nervioso central cruzando la barrera hematoencefálica, o neural, mediada por los receptores ACE2 en el endotelio vascular⁽²⁾. Las alteraciones directas del virus por respuestas inmunomediadas, principalmente en la glándula hipófisis, generan lesiones, baja disponibilidad de vasopresina, poliuria secundaria e hipernatremia⁽³⁾.

La diabetes insípida (DI) es una condición caracterizada por un desequilibrio de agua en el cuerpo, lo que produce sed intensa y poliuria. La diabetes insípida central (DIC) ocurre cuando hay una deficiencia en la secreción de vasopresina (hormona antidiurética) desde la glándula hipófisis. El eje hipotálamo-hipófisis puede verse afectado por diversas etiologías, incluidas infecciones como la COVID-19, que podrían hipotéticamente causar DIC debido a la invasión viral directa o el daño inmunomediado. COVID-19 e hipernatremia: Los trastornos hidroelectrolíticos son frecuentes en las unidades de cuidados intensivos. Se ha encontrado que la hipernatremia tiene una prevalencia de aproximadamente 26%⁽¹⁾. Sin embargo, en revisiones de pacientes con SARS-CoV-2, la presentación es mucho mayor (50%), asociada con mayor morbilidad, días de ventilación mecánica y estancia en la UCI⁽²⁾.

En una serie de aproximadamente 10,000 pacientes, la mayoría de los registros corresponden a hiponatremia. No obstante, los pacientes con hipernatremia, independientemente de su nivel, presentaron una mortalidad más alta que los pacientes eunatrémicos o

hiponatrémicos⁽³⁾. A continuación, se discuten posibles explicaciones desde los puntos de vista renal y central.

CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años con antecedentes de hipertensión arterial tratada con antagonistas del receptor de angiotensina II e hidroclorotiazida, quien presentó síntomas generales y disnea progresiva, siendo diagnosticada con COVID-19 mediante PCR. Requirió intubación orotraqueal e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Nueve días después del inicio de los síntomas, desarrolló hipernatremia y fue tratada con líquidos intravenosos hipotónicos y agua libre a través de una sonda orogástrica. Sin embargo, cuatro semanas después, desarrolló hipernatremia refractaria al tratamiento establecido (sodio 190 mEq/L). Por lo tanto, también requirió hemodiálisis lenta continua para su corrección.

Durante su hospitalización, se documentó una producción de orina excesivamente alta, lo que apoyó el diagnóstico de poliuria. Los análisis de laboratorio documentaron hipostenuria, alta osmolaridad sérica y baja osmolaridad urinaria corregida con la administración de desmopresina, lo que indicó diabetes insípida central. Además, durante la evolución, se presentaron fluctuaciones abruptas en los niveles de sodio sérico (más de 16 mEq/L en 24 horas), asociadas con deterioro neurológico sin hallazgos patológicos en la tomografía cerebral simple. Se solicitó una resonancia magnética (RM) (figura 1), que documentó una hipointensidad en la neurohipófisis sugestiva de diabetes insípida de origen central, asociada con cambios debido a desmielinización osmótica extrapontina.

La paciente estuvo bajo ventilación mecánica durante toda su estancia en la UCI y no experimentó paro cardíaco. Se le retiró la ventilación mecánica cuando su condición se estabilizó. Después de una prolongada estancia en la UCI de cinco semanas, fue transferida a una sala general. Sus niveles de sodio se estabilizaron gradualmente con la administración continua de desmopresina. La paciente fue dada de alta con tratamiento de desmopresina.



Figura A. Imagen de resonancia magnética cerebral que muestra la ausencia de hiperintensidad en T1 (círculo rojo).

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente en su quinta década de vida que, durante una infección por COVID-19, desarrolló hipernatremia refractaria al tratamiento con soluciones hipotónicas, llegando a requerir terapia dialítica para su control. Durante su estudio, se documentó una alta osmolaridad sérica y una baja osmolaridad urinaria, que respondió al manejo con desmopresina, lo que indica una diabetes de origen central, explicada por la recuperación del 100% de la osmolaridad urinaria. Sin embargo, las fluctuaciones en el sodio sérico llevaron a una desmielinización osmótica extrapontina, cuyas consecuencias han limitado el retiro de la ventilación mecánica.

La hipernatremia en pacientes con COVID-19 presenta desafíos clínicos significativos, particularmente en aquellos que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Nuestro caso destaca la complejidad del manejo de la hipernatremia en el contexto de la infección por COVID-19 y subraya la importancia de considerar diversos mecanismos subyacentes.

Mecanismos renales

La disfunción renal asociada con COVID-19 puede contribuir a la hipernatremia a través de varios mecanismos. La expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el túbulo proximal facilita la entrada del SARS-CoV-2 en las células renales, lo que puede llevar a una disfunción tubular y desequilibrios electrolíticos. La regulación negativa de los receptores ACE2 por el virus puede alterar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), resultando en una actividad no controlada de la angiotensina II, mayor reabsorción de sodio y posterior hipernatremia. Además, la hipofisitis relacionada con COVID-19 puede afectar la secreción de hormona antidiurética (ADH), llevando a diabetes insípida central y agravando la hipernatremia.

Mecanismos centrales

La COVID-19 puede afectar directamente al sistema nervioso central (SNC) a través de varias rutas, incluida la diseminación hematogena y la invasión neuronal. Los receptores ACE2 en el hipotálamo y la glándula



pituitaria sugieren un posible tropismo viral por estas estructuras. El daño viral en el eje hipotálamo-pituitario puede alterar la síntesis y liberación de ADH, contribuyendo al desarrollo de diabetes insípida central e hipernatremia. Además, la desmielinización osmótica extrapontina, una complicación rara asociada con la corrección rápida de la hiponatremia crónica, puede exacerbar las manifestaciones neurológicas en pacientes con hipernatremia asociada a COVID-19.

Implicaciones clínicas

El manejo efectivo de la hipernatremia en pacientes con COVID-19 requiere un enfoque multifacético. La monitorización del balance hídrico, los niveles de electrolitos y la producción de orina es esencial para la detección e intervención tempranas. La corrección de la hipernatremia debe ser gradual para prevenir el síndrome de desmielinización osmótica y minimizar las secuelas neurológicas. En casos refractarios, el tratamiento con desmopresina puede ser necesario para restaurar la función de la ADH y mejorar la reabsorción de agua. Además, estudios de neuroimagen como la resonancia magnética (RM) pueden proporcionar información valiosa sobre la etiología subyacente de la hipernatremia y guiar las estrategias de manejo adecuadas.

Limitaciones y fortalezas

La principal limitación del presente reporte de caso es su naturaleza retrospectiva, que impide establecer relaciones causales entre la infección por COVID-19 y el desarrollo de hipernatremia. Además, la ausencia de confirmación histopatológica de la infiltración viral en el hipotálamo y la glándula pituitaria limita el

diagnóstico definitivo de hipofisitis asociada a COVID-19. Asimismo, las comorbilidades de la paciente, como la hipertensión arterial y el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II, pueden haber contribuido a la fisiopatología de la hipernatremia, lo que confunde la interpretación de las asociaciones causales. Las fortalezas de este informe incluyen la detallada presentación clínica, el trabajo diagnóstico y los hallazgos de neuroimagen, que proporcionan información valiosa sobre los mecanismos subyacentes de la hipernatremia en pacientes con COVID-19 severo. Además, el manejo exitoso de la hipernatremia con desmopresina resalta la importancia del reconocimiento temprano y el tratamiento dirigido de la diabetes insípida central en esta población. A pesar de estas limitaciones, este caso subraya la necesidad de más investigaciones para dilucidar la fisiopatología y el manejo óptimo de los trastornos electrolíticos en pacientes con COVID-19.

CONCLUSIÓN

El presente reporte de caso destaca la importancia de considerar la hipernatremia como una complicación potencialmente grave en pacientes con infección severa por COVID-19. La variedad de mecanismos subyacentes, que incluyen disfunción renal y alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario, resalta la complejidad de su manejo. La identificación y tratamiento rápidos de la diabetes insípida central asociada con COVID-19 son cruciales para mejorar los resultados clínicos y reducir la morbilidad asociada. Se necesitan más estudios para comprender completamente los factores de riesgo y las estrategias óptimas de manejo de la hipernatremia en este contexto clínico.

Authorship contribution: Aguirre-Flórez: Concepto y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito por su contenido intelectual de importancia, material original y elaboración de figuras. Jiménez-Osorio: Concepto y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de datos. Traducción al inglés. García Pasichana: Revisión crítica del manuscrito por su contenido intelectual de importancia y supervisión del estudio. Castillo Pastuzan: Revisión crítica del manuscrito por su contenido intelectual de importancia y supervisión del estudio. Gutiérrez-

Patermina: Revisión crítica del manuscrito por su contenido intelectual de importancia y supervisión del estudio.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 21 de Mayo, 2024.

Aceptado: 19 de Setiembre, 2024.

Correspondencia: Mateo Aguirre Flórez.

Dirección: Cra. 27 #10-02, Pereira, Risaralda, Colombia.

Teléfono: (+57) 3113012600

Correo electrónico: maquirref96@utp.edu.co

REFERENCIAS

- Zimmer MA, Zink AK, Weißer CW, Vogt U, Michelsen A, Priebe HJ, et al. Hypertension-A Manifestation of COVID-19: A Case Series. *A&A Pract.* 2020;14(9):e01295. DOI: 10.1213/XAA.0000000000001295
- Hirsch JS, Uppal NN, Sharma P, Khanin Y, Shah HH, Malleckal DA, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia and hypernatremia in patients hospitalized with COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(6):1135–8. DOI: 10.1093/ndt/gfab067
- Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nat* 2020 5817807 [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2022 Feb 14];581(7807):215–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Feb 14];46(4):586. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
- Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Feb 14];43(7):1. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
- Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. *StatPearls* [Internet]. 2021 Jul 22 [cited 2022 Feb 14].
- Shah MK, Mandayam S, Adrogué HJ. Osmotic Demyelination Unrelated to Hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):436–40. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.10.010
- Misgar RA, Rasool A, Wani AI, Bashir MI. Central diabetes insipidus (Infundibuloneurohypophysitis): A late complication of COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021;44(12):2855–6. DOI: 10.1007/s40618-021-01627-z
- Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 14];18(9):2128. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
- Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Feb 14];21(4):495. DOI: 10.1007/s11154-020-09569-2
- Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 2020 437 [Internet]. 2020 May 2 [cited 2022 Feb 14];43(7):1027–31. DOI: 10.1007/s40618-020-01276-8
- Chiloiro S, Capoluongo ED, Tartaglione T, Giampietro A, Bianchi A, Giustina A, et al. The Changing Clinical Spectrum of Hypophysitis. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Feb 14];30(9):590–602. DOI: 10.1016/j.tem.2019.06.004
- Leow MKS, Kwek DSK, Ng AWK, Ong KC, Kaw GJL, Lee LSU. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Feb 14];63(2):197. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
- Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Feb 14];75(2):272–86. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.014
- Rajevac H, Bachan M, Khan Z. DIABETES INSIPIDUS AS A SYMPTOM OF COVID-19 INFECTION: CASE REPORT. *Chest* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Feb 14];158(4):A2576. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.172
- Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: The osmotic demyelination syndromes. *Neurol Pract.* 2004 Sep;75(3). DOI: 10.1136/jnnp.2004.045906
- Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: Historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2010 Mar 25 [cited 2022 Feb 14];25(1):97–106. DOI: 10.1007/s11011-010-9175-0
- Soupart A, Penninckx R, Namias B, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Brain Myelinolysis Following Hypernatremia in Rats. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2022 Feb 14];55(1):106–13. DOI: 10.1097/00005072-199601000-00011
- Sindhu DM, Holla VV, Prasad S, Kamble N, Netravathi M, Yadav R, et al. The Spectrum of Movement Disorders in Cases with Osmotic Demyelination Syndrome. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(6):875–84. DOI: 10.1002/mdc3.13250
- Han MJ, Kim DH, Kim YH, Yang IM, Park JH, Hong MK. A case of osmotic demyelination presenting with severe hypernatremia. *Electrolyte Blood Press.* 2015;13(1):30–4. DOI: 10.5049/EBP.2015.13.1.30