

Tratamiento de la diabetes insípida verdadera

Por los Dres.:

Capitán (SM) MANUEL VALES GARCIA, ERNESTO ALAVEZ MARTIN y VILMA LLERENA MARTINEZ
Vales García, M. y otros. *Tratamiento de la diabetes insípida verdadera*. Rev Cub Med 22: 4, 1983.

Se presentan los resultados del tratamiento de 38 pacientes que presentan diabetes insípida verdadera (vasopresín sensible), la cual en 30, es de causa primaria y en 8, de causa secundaria. Se obtuvieron resultados satisfactorios con los distintos esquemas de tratamiento empleados, aunque somos de la opinión, de que ante todo paciente que presente esta enfermedad debe utilizarse como primer proceder terapéutico la carbama zefiina Q. Ja clorpropamida y sólo ante la no respuesta a estos medicamentos pasar a la utilización del pitresín oleoso.

INTRODUCCION

La diabetes insípida verdadera (vasopresín sensible) es una entidad clínica poco frecuente que se caracteriza por un síndrome poliúrico-polidipsico de baja densidad, que clásicamente se considera secundaria a Insuficiente producción o secreción de hormona antidiurética en el sistema hipotalamoneurohipofisario.

Estos pacientes se caracterizan por presentar en condiciones basales una diuresis mayor de 3 000 mL en 24 horas, así como una densidad menor de 1,005.

Existen distintos procederes terapéuticos para un adecuado control de esta enfermedad, y resulta interesante señalar que en los últimos años se han empleado diferentes medicamentos por vía oral, tales como la clorpropamida, carbamazepina y clofibrate, con resultados satisfactorios.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron 38 historias clínicas de pacientes que presentan diabetes insípida verdadera (DIV) atendida en el sector adulto del Instituto de Endocrinología y Metabolismo durante el período comprendido de 1966 a 1978.

De ellos, 30 fueron clasificados de presentar diabetes insípida de causa primaria y 8, diabetes Insípida de causa secundaria (cuadro I).

CUADRO I
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON DIABETES INSIPIDA
DE ACUERDO CON SU ETIOLOGIA

Etiología	Número	%
Primaria	30	78,9
Secundaria	8	21,1
Total de pacientes	38	100

Se llegó el diagnóstico de la enfermedad por el cuadro clínico de la misma fundamentalmente por la presencia de un síndrome poliúrico-poli- dípico de baja densidad, así como por el estudio de pruebas especiales, como la prueba de la sed;^{1,2} prueba de supresión de líquidos; y prueba de *Carter-Robbins*,^{1,2} y se estudiaron también para su diagnóstico la silla turca, campo visual y fondo de ojo.

RESULTADOS

De los 30 pacientes con diabetes insípida de causa primaria (cuadro II) durante algún momento de la enfermedad, 13 recibieron tratamiento con pitresín oleoso a dosis de 5 ud (1 ml) por vía IM cada 4 días, y la diuresis promedio en condiciones basales, fue de 8 000 ml con densidad de 1,001; durante el tratamiento la diuresis promedio fue de 2 100 ml/24 horas y la densidad promedio de 1,009, con disminución de la diuresis como promedio, del 73,7% y aumento de la densidad de 0,7%.

Se han señalado resultados satisfactorios en la literatura médica con el uso de pitresín oleoso, por ejemplo: *Kumer y colaboradores*³ señalan en el 68,5% la disminución de la diuresis y en el 1,4% el aumento de la densidad. *Fejoo y de Leyva*⁴ encuentran en su serie el 84% de disminución de la diuresis. Distintos autores^{1,5,6} consideran que este medicamento constituye el más adecuado para esta enfermedad, y recomiendan no seguir un esquema fijo de tratamiento, sino en forma individual, ya que de otra forma se corre el riesgo de intoxicación hídrica o de deshidratación.

Tres de nuestros pacientes con diabetes insípida primaria fueron tratados con una combinación de pitresín oleoso más diurotiazida a dosis de 1 ml (5 ud) y 100 mg, respectivamente. La diuresis promedio en condiciones basales fue de 7 000 ml en 24 horas y la densidad promedio de 1,001; durante el tratamiento la diuresis promedio fue de 2 500 ml/24 horas y la densidad de 1,009.

Resulta interesante señalar que la diurotiazida tiene un efecto paradójico al provocar anti-diuresis en los pacientes con diabetes insípida verdadera, lo cual es atribuido^{3,5,6} al aumento de la excreción de sodio al nivel del tubo contorneado distal, estimulando secundariamente la absorción del mismo al nivel del tubo contorneado proximal, por lo que si todo el sodio es

CUADRO II

DIABETES INSIPIDA DE CAUSA PRIMARIA

Medicamento	Dosis	Diuresis Basal (Promedio)	Densidad basal (Promedio)	Diuresis pos- tratamiento (promedio)	Densidad pos- tratamiento (promedio)	Porcentaje de disminución de la diuresis	Porcentaje del aumento de la densidad	Total (número)
Pitresín oleoso	5 u/cada 2-3 días	8 000	1,001	2 100	1,009	73,5	0,8	13
Pitresín oleoso + diurotiazida	5 u/c 2- 3 días + 1 tableta cada 12 horas	7 000	1,001	2 500	1,009	64,3	0,8	3
Pitresín oleo- so + DBI	5 u/día + 2 table- tas por día	7 000	1,001	3 300	1,008	53,8	0,7	2
Clorpropamida	1 tableta día	7 800	1,001	1 900	1,008	75,6	0,7	9
Carbamazepina	1/tableta cada 6 horas	7 800	1,000	2 000	1,009	74,3	0,9	4
Clofibrate	2 cápsulas /8 horas	6 500	1,000	2 700	1,009	58,5	0,9	4
Clofibrate + Carbamazepina	5 cápsulas /día + 1 tableta cada 8 horas	7 800	1,000	2 000	1,004	74,4	0,4	4

reabsorbido proximalmente, ninguno alcanza las porciones distales para permitir la formación de orina hipotónica, por lo que resulta menor formación de agua libre.

No hemos encontrado en la literatura médica citada esta asociación, pero sí el efecto beneficioso de la diurotizida; *Kaujman y Alvarez*⁷ encontraron disminución de la diuresis en el 80%. Otros autores⁸ solamente señalan disminución en el 41% en su serie.

Dos de nuestros pacientes con diabetes insípida primaria recibieron tratamiento a base de pitresín oleoso más diabefén a dosis de 5 uds (1 ml) y 50 mg, respectivamente. La diuresis promedio antes del tratamiento fue de 7 000 ml/24 horas, y la densidad promedio, de 1 001; durante el tratamiento aumentó a 1 008, disminuyendo la diuresis en el 53,8% y aumentando la densidad en el 0,7%. *Katsuki e Ito*⁷ encontraron disminución de la diuresis del 32% utilizando el diabefén como único tratamiento en la DIV. Se plantea^{7,10} que el diabefén actúa disminuyendo la inactivación de la ADH al nivel del hígado y riñón, y pensamos que la mejor utilización de este medicamento sería asociado al pitresín, ya que por su modo de acción disminuiría las necesidades del mismo.

En 9 de nuestros pacientes con DIP se utilizó la clorpropamida a dosis de 1 tableta (250 mg) por día.

En estos casos la diuresis promedio fue de 7 800 ml/24 horas en condiciones basales con una densidad de 1,001, y durante el tratamiento la diuresis promedio fue de 1 900 ml/24 horas con una densidad de 1,008, por lo que en estos casos hubo una disminución de la diuresis de 75,6% y aumento de la densidad de 0,7%; por tanto, este fue uno de los medicamentos que mejores resultados mostró. *Ehlich y Kooh*¹¹ señalan una disminución de la diuresis que osciló entre el 8% y el 67%; por su parte, *Fel'oo y de Leyva*⁴ obtuvieron una disminución de la diuresis del 81% en su serie; otros autores^{12,10} obtuvieron resultados satisfactorios. La respuesta favorable con este medicamento ofrece perspectivas halagüeñas en el tratamiento de esta enfermedad, ya que permite la sustitución de las inyecciones del pitresín, en algunos casos, por un producto que se puede administrar por vía oral e incluso por su acción de potenciar la hormona anti-diurética endógena, nos ofrece la posibilidad de, aun en el caso de no lograr la normalización de la diuresis *per se*, ampliar los intervalos entre una y otra inyección de pitresín.

El clofibrate fue utilizado en 4 pacientes con DIP a razón de 1,5 g diarios. Este medicamento fue utilizado por primera vez por *De Gennes y colaboradores*,¹⁶ y fue señalado por distintos autores^{17,10} que su mecanismo de acción es aumentando la liberación de hormona antidiurética al nivel central. En nuestros pacientes la diuresis promedio en condiciones basales fue de 6 500 ud en 24 horas; y la densidad promedio de 1,000; durante el tratamiento con este medicamento la diuresis promedio fue de 2 700 ml/24 horas y la densidad de 1,009 para una disminución de la diuresis de un 58,5% y

aumento de la densidad de 0,9%. *Thompson y colaboradores*¹⁷ encuentran en su serie disminución de la diuresis que osciló entre el 41% y el 62%; por otra parte, *Feljo y de Leyva*⁴ encontraron disminución de la diuresis de hasta el 90%, así como aumento de la densidad de 0,5%.

Otros autores^{19,21} encuentran disminución de la diuresis superior al 50%, considerando uno de estos autores²¹ que el clofibrate debe ser ensayado como primera posibilidad terapéutica en todo paciente que presente DIV y que el medicamento es el de elección si este paciente tiene asociada hipertrigliceridemia, por poseer este medicamento la propiedad de disminuir las lipoproteínas de baja densidad o una intolerancia a la glucosa, ya que disminuye los niveles de insulina inmunorreactiva mejorando la utilización periférica de la glucosa,²² lo cual ha sido probado en nuestro medio.²³

En nuestra serie 4 pacientes que presentaban DIP recibieron tratamiento a base de carbamazepina a dosis de 800 mg diarios. Este medicamento posee un potente efecto antiurético, lo cual fue señalado por primera vez por Braunhofer y colaboradores²⁴ en 1966, habiendo planteado diferentes autores^{34,25,26} que este medicamento tiene como mecanismos de acción, el aumento de la síntesis, la liberación de ADH, o ambos por acción directa central.

En nuestros pacientes la diuresis promedio en condiciones basales fue de 7 800 ml/24 horas y la densidad de 1,000 y durante el tratamiento la diuresis promedio fue de 2 000 ml/24 horas y la densidad de 1,009 para una disminución de la diuresis promedio del 74,3% y un aumento de la densidad de 0,9% como se puede observar fue uno de los medicamentos con los que mejores resultados se obtuvieron.

*Licea y colaboradores*²⁷ y *Carvaja*²⁸ informa disminución de la diuresis mayor del 50%; por otra parte *flocó*,²⁹ utilizando la carbamazepina asociada a la clorpropamida señala una disminución de la diuresis del 87%.

En 4 de nuestros pacientes que presentaron DIP se utilizó el clofibrate asociado a la carbamazepina a dosis de 1 250 mg y 600 mg, respectivamente. La diuresis promedio en condiciones basales fue de 7 800 ml/24 horas con una densidad de 1,000; durante el tratamiento la diuresis promedio fue de 2 000 ml/24 horas con una densidad de 1,004 para una disminución de la diuresis de 74,4% y un aumento de la densidad de 0,4%.

*Perlumtter y colaboradores*²⁵ no encuentran variación en cuanto a la disminución de la diuresis en pacientes tratados con clofibrate o carbamazepina, ya sea administrados solos o asociados entre sí, lo que se interpreta como debido a que el mecanismo de acción de ambos medicamentos es el mismo.

De los 8 pacientes con DIV de causa secundaria (cuadro III), 7 recibieron tratamiento con pitresín oleoso a dosis de 1 ml (5 uds) cada 2-3 días, y la diuresis promedio en condiciones basales fue de 6 900 ml/24 horas y la densidad promedio de 1,001; durante el tratamiento la diuresis disminuyó a 2 100 ml/24 horas y la densidad ascendió a 1,011 para una disminución de la diuresis del 69,4% y un aumento de la densidad del 1%.

CUADRO III

DIABETES INSIPIDA DE CAUSA SECUNDARIA

Medicamento	Dosis	Diuresis Basal (Promedio)	Densidad basal (Promedio)	Diuresis pos- tratamiento (promedio)	Densidad pos- tratamiento (promedio)	Porcentaje de disminución de la diuresis	Porcentaje del aumento de la densidad	Total (número)
Pitresín oleoso	1 ampula c/2-3 días	6 900	1,001	2 100	1,011	69,4	1	7
Clofibrate	2 cápsulas cada 8 horas	9 000	1,001	2 500	1,015	72,4	1,4	1
Carbamazepina	1 tableta cada 8 horas							

En un caso de DI de causa secundaria fue utilizada la asociación de carbamazapina más clofibrate a dosis de 1 250 mg y 3 tabletas (600 mg), respectivamente; la diuresis promedio en condiciones basales fue de 9 000 ml/24 horas y una densidad de 1,000, disminuyendo la diuresis durante el tratamiento a 2 600 ml en 24 horas y aumentando la densidad a 1,015 para una disminución de la diuresis del 72,3% y un aumento de la densidad del 1,5%.

COMENTARIOS

De lo anteriormente señalado se puede observar que se obtuvieron resultados satisfactorios con cada uno de los esquemas de tratamiento empleados, sobre todo con el pitresín oleoso, clorpropamida y carbamacepina, también el clofibrate mostró resultados satisfactorios, si bien no tan espectaculares como los que mostraron los medicamentos antes señalados.

Resulta interesante señalar que algunos de estos medicamentos, además de ser efectivos en el tratamiento de la DIV lo son también en otras enfermedades que se encuentran asociadas con relativa frecuencia a la diabetes insípida; tenemos por ejemplo, a la clorpropamida que puede ser utilizada en pacientes que presentan diabetes mellitus no insulino dependiente³⁰ asociado a la diabetes insípida. Otro ejemplo de lo anterior lo tenemos en los pacientes que junto a su diabetes insípida tienen Hiper- trigliceridemia o intolerancia a la glucosa,³⁰ en cuyo caso es posible utilizar el clofibrate como único medicamento para estas afecciones.

Considerando lo anteriormente señalado y por tener la ventaja de ser administrados por vía oral, somos de la opinión que antes de utilizar el pitresín en estos pacientes se debe ensayar la utilización de medicamentos como la clorpropamida, carbamazepina o el clofibrate; en ese mismo orden y sólo en caso de no obtener resultados satisfactorios, utilizar el pitresín, ya sea solo o asociado a otros medicamentos, especialmente con la clopropamida.

SUMMARY

Vales García, M. et al. *Treatment of true diabetes insipidus*. Rev Cub Med 22: 4, 1983.

Results of treatment to 38 patients presenting true diabetes insipidus (sensible to vasopressin) are shown. In 30 patients it has been primary cause and in 8 secondary cause. Satisfactory results were obtained with various schemes of treatment used, although our opinion is that all patients presenting the disease must use carbamazepine and chlorpropamide as first therapeutical proceeding and only when facing no response to these drugs start using oleosus pitressin.

RÉSUMÉ

Vales García, M. et al. *Traitement du diabète insipide vrai*. Rev Cub Med 22: 4, 1983.

Il est présenté les résultats du traitement de 38 patients atteints de diabète insipide vrai (vasopressine sensible), étant chez 30 patients de cause primaire et chez 8 de cause

secondaire. Il a été obtenu des résultats satisfaisants moyennant les divers Schémas de traitement employés, quoique nous considérons que tout patient présentant cette maladie doit être traité en premier lieu par la carbamazépine ou le chlorpropamide, et que seulement face à l'absence de réponse à ces médicaments doit-on passer à l'utilisation de la pitressine huileuse.

BIBLIOGRAFIA

1. *Williams, A. H.*: Tratado de Endocrinología. 3a Ed. Salvat Barcelona, 1969.
2. Grupo del IEEM: Manual de Procedimiento. Publicación Interna del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. La Habana, 1978.
3. *Kumer, R. et al.*: Chlorpropamide in diabètes insipidus. *Lancet* 1: 577, 1969.
4. *Fel'oo Fernández, Co.; A. de Leyva Hidalgo*: Un caso infantil de diabetes insípida tratado con clofibrato. *Rev Clin Esp* 123: 485, 1971.
5. *Güell González, R.*: Temas de Endocrinología Infantil. Instituto Cubano del Libro. La Habana, 1974.
6. *Wilhins, L.*: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en la infancia y la adolescencia. Expaxs. Barcelona, 1966.
7. *Katsuki, S.; M. Ito*: Antidiuretic effect of biguanides. *Lancet* 2: 530, 1966.
8. *Havard, C. W. H.*: Thiazide induced antidiuresis in diabetes insipidus. *Proc R Soc Med* 58: 1005, 1965.
9. *Kaujman, E.; A. Alvarez Pérez*: Diabetes insípida. Tratamiento con derivados tiazídicos, casuística. *Rev Clin Esp* 86: 347, 1962.
10. *Villamor, J. et al.*: Diabetes Insípida Primaria Familiar. Vasopresín Resistente y Sensible a la Biguamida. *Rev Clin Esp* 121: 51, 1971.
11. *Ehllich, R.; S. W. Kook*: The use of chlorpropamide in diabetes insipidus in children. *Pediatrics* 45: 236, 1970.
12. *Wabster, B.; J. Bairn*: Antidiuretic effect and complications of chlorpropamide therapy in diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 833, 1974.
13. *Lieberman, B. et al.*: Evidence for a sale of antidiuretic hormone [ADH] in the antidiuretic action of chlorpropamide. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 894, 1973.
14. *Etteriger, B.; P. H. Forsham*: Mechanism of chlorpropamide antidiuresis in diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 31: 552, 1970.
15. *Alavez Martin, E.; N. Crespo Valdés*: Tratamiento de la diabetes insípida con clorpro- pameda. Reporte de 9 casos. *Rev Cub Med* 13: 673, 1974.
16. *De Gennes, J. L. et al.*: Etudes préliminaires de l'action antidiurétique du Clofibrate (on Atromid S) dans le diabète insipide pitressosensible. *Ann Endocrinol* 31: 300, 1970.
17. *Thompson, P. et al.*: Comparison of clofibrate and chlorpropamide in vasopressin responsive diabetes insipidus. *Metabolism* 26: 749, 1977.
18. *Moses, A. M. et al.*: Clofibrate induced antidiuresis. *J Clin Invest* 52: 535, 1973.
19. *Cabezas Cerrato, J. y otros*: Estudio de la antidiuresis farmacológica en la diabetes insípida III. Clofibrate. *Rev Clin Esp* 131: 455, 1973.
20. *Decocert, M. J. et al.*: Advantage du Clofibrate dans un cas de diabete insipide. *Ann Endocrinol* 32: 284, 1971.
20. *Decocert, M. J. et al.*: Advantage du Clofibrate dans un cas de diabète insipide. Ann con clofibrate. Actualidad en endocrinología. Serie Información de Ciencias Médicas 3: 63, 1978.
22. *Enger, S. C. et al.*: The effect of clofibrate on glucose tolerance Insulin secretion, triglicerides and fibrinogen In patients with coronary heart disease. *Acta Med Scand* 20:563, 1977.

23. *Clin López, A. y otros*: Acción del clofibrate sobre la liberación de insulina y acumulación de AMPC inducida por glucosa en islotes aislados de ratas. En prensa.
24. *Kiriuria, T. et al.*: Mechanism of carbamazepine (Tegretol) induced antidiuresis. Evidence for release of antidiuretic and impaired excretion of water load. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 356, 1974.
25. *Perlumtter, C. et al.*: Action comparée de la carbamazépine et du Clofibrate dans le diabète insipide. *Nouv Press Med* 4: 2307, 1975.
26. *Dindar, F.; W. Cooper*: Carbamazepine In the treatment of diabetes insipidus in a pituitary dwarf. *S. Afr Med J* 48: 455, 1974.
27. *Ucea Puig, M. y otros*: Carbamazepina en el tratamiento de la diabetes insípida vasopresín sensible (DIVS). *Actualidad en Endocrinología. Serie Información de Ciencias Médicas* 3: 89, 1978.
28. *Carvajal Martínez, F.*: Síndrome poliúrico polidíptico de baja densidad en la infancia. Trabajo de terminación de residencia. Instituto de Endocrinología y Metabolismo. La Habana, 1976.
29. *Rodón, J. P.*: Combination of carbamazepine and chlorpropamide in the treatment of hyporesponder pituitary diabetes insipidus. *Clin Endocrinol Metab* 38: 1, 1974.
30. *Harris, M. et al.*: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039, 1979.

Recibido: 2 de octubre de 1982.

Aprobado: 6 de octubre de 1982.

Cap. SM Dr. *Manuel Vales Garda*
Hospital Militar Central "Dr. Carlos
J. Finlay" Ciudad de La Habana.