

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

Tratamiento de la diabetes insípida con clorpropamida

Reporte de 9 casos

Por los Dres.:

ERNESTO ALAVEZ MARTÍN,¹⁰ NELSON CRESPO VALDÉS¹¹

Alavez Martín, E. et al. *Tratamiento de la Diabetes insípida con clorpropamida: Reporte de 9 rasos*. Rev. Cub. Med. 13: 6, 1974.

Se revisan los resultados obtenidos con la clorpropamida en 9 pacientes portadores de diabetes insípida, sensible al pitresín y se comprueba: que en ciertos casos es posible que la clorpropamida pueda sustituir en igualdad de efecto al tanato de vasopresina en el tratamiento de la diabetes insípida, sensible al pitresín independientemente de su etiología, mientras que en otros no, sin que hallamos podido establecer diferencias entre ambos grupos, salvo el menor tiempo de evolución de la enfermedad en los orimeros: no hallamos relación entre la magnitud de la diuresis inicial y la respuesta al medicamento. Es necesario estar atentos a las complicaciones fundamentales de la hipoglicemia debido a la gravedad de las mismas.

El primer reporte acerca del efecto superior de la diuresis por la clorpropamida fue el de *Arduino*¹ quien señaló que, una paciente brasileña de 37 años de edad, portadora de una Diabetes insípida desde hacía 3 años, sustituyó su inyección de tanato de vasopresina por la toma de clorpropamida, sin duda confundiendo una diabetes por otra, y observó satisfecha que su síndrome poliurico, polidipsico se corrigió tan bien como con el tanato de vasopresina. Desde entonces diversas publicaciones han venido a confirmar su gran utilidad en la Diabetes insípida de origen hipotálamo-hipofisario y su ineficacia en la nefrógena.

En el año 1970 se reunieron 108 casos de Diabetes insípida, en la literatura mundial, tratados con clorpropamida² reportándose anti diuresis insuficiente en sólo 5 pacientes.^{3,4} En este trabajo reportamos los resultados obtenidos en un grupo pequeño de pacientes portadores de Diabetes insípida pitresín sensible tratados con clorpropamida en nuestra institución.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 9 pacientes afectos de Diabetes insípida pitresín sensibles tratados en el IEEM durante el período comprendido de 1968-70.

De ellos 7 (1-4, 6, 7, 9) eran portadores de Diabetes insípida de etiología idiopá-

10 Especialista endocrinólogo del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Director, profesor Oscar Mateo de Acosta. Instructor de medicina interna de la Universidad de La Habana.

11 Residente del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Zapata y D, Vedado. La Habana, Cuba.

tica; 1 (5) de etiología posinfecciosa (encefalitis posarampión) y 1 (8) posquirúrgico (craneofaringioma). Dos (4 y 8) se encontraban bajo tratamiento sustitutivo con tiroides y prednisona, uno por fallo de la hipófisis anterior de etiología no precisada y el otro por hipofisectomía. La edad osciló entre 7-40 años; 5 pacientes eran mujeres y 4 hombres. El tiempo de duración de la enfermedad fluctuó de 8 meses a 15 años (cuadro).

Al ingreso se suspendió la administración de hormona antidiurética, manteniéndose dieta libre sin restricción líquida; se determinó diuresis hasta alcanzar valores estables. Como valor de control se tomó la media aritmética resultante de 3 diuresis continuas antes de la terapéutica con clorpropamida, valorando el efecto anti-diurético de ésta última de igual forma a partir de las 48 horas de tratamiento. La clorpropamida (Diabinese) se administró por vía bucal en dosis inicial de 250 mg/d durante 5 días y se continuó en aquellos pacientes que no respondieron, con 500 mg/d durante otros 5 días. En uno de estos pacientes se aumentó la dosis a 750 mg/d pero fue necesario suspender el medicamento por presentar hipoglicemia severa.

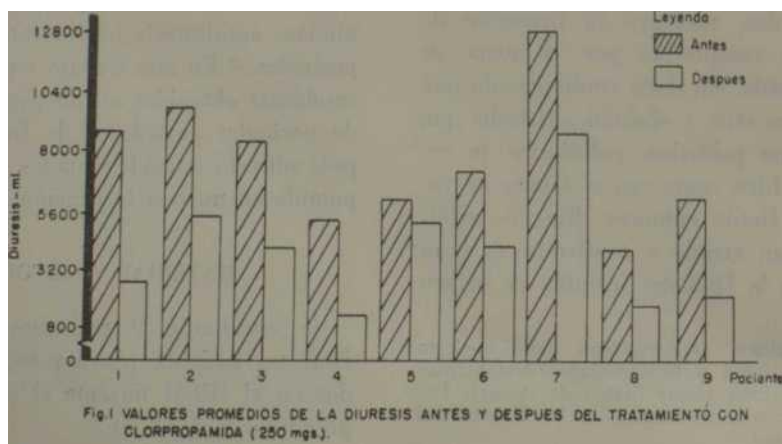
RESULTADOS

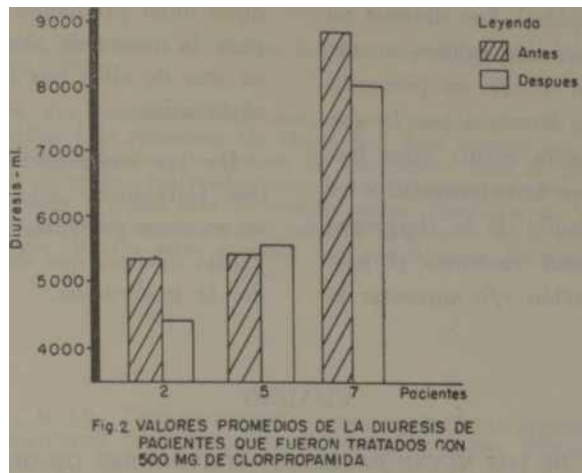
En todos los casos la diuresis disminuyó, alcanzando en 4 de ellos (1, 4, 8 y 9) valores normales o sea por debajo de 3 000 ml con dosis de 250 mg/d de clorpropamida, en dos de ellos (4 y 8) se redujo a 900 y 1000 ml (Fig. 1) y en los restantes (3 y 6) se mantuvo entre 3 y 5 litros. En 3 casos (2,5 y 7) no se obtuvo respuesta con 250 mg aumentándosele la dosis a 500 mg/d (Fig. 2), lográndose una reducción en la diuresis de 1200 ml (5400-4200 ml) en el caso 2, mientras que en los demás no se obtuvo respuesta.

En los cuatro casos que alcanzaron diuresis normal el tiempo de evolución de la enfermedad osciló entre 8 meses y 6 años; 3 pacientes eran portadores de Diabetes insípida idiopática y la otra secundaria a intervención quirúrgica.

En los dos casos con respuesta insuficiente la duración de la enfermedad era de 5 y 15 años y de etiología idiopática ambas.

En los 3 casos con ausencia de respuesta la duración de la enfermedad era de 1,5 y 12 años, de etiología idiopática en 2 y posinfecciosa en el otro caso.





La diuresis inicial no parece haber influido en la respuesta al medicamento (Fig. 1).

En dos pacientes se observaron las siguientes complicaciones: 1) coma hipoglucémico profundo en el paciente que recibió 750 mg de clorpropamida; y 2) *rash* alérgico en otro, que desapareció al suspender el medicamento.

COMENTARIOS

El pequeño número de casos que componen nuestra serie no permite obtener conclusiones con valor estadístico, no obstante, creemos que existen hechos que merecen ser señalados ya que pudieran orientar la conducta terapéutica en los pacientes con Diabetes insípida.

En nuestros casos se entremezclan los períodos de evolución de la enfermedad de los tres grupos —buena respuesta, respuesta insuficiente y no respuesta— pero el promedio de años de evolución del primer grupo es inferior al de los otros dos (3, 2-6 y 10 años respectivamente). Si suprimimos los dos pacientes con Diabetes insípida de etiología conocida (posquirúrgica y posinfecciosa) manteniendo los tres grupos sólo con los de

etiología idiopática, vemos que se mantiene la diferencia entre el de buena respuesta y los otros dos y que en estos últimos el promedio de evolución es similar (4, 6-8 y 9 años).

Estos resultados pueden hacernos plantear que: a menor tiempo de evolución de la enfermedad, mayor será la respuesta terapéutica con clorpropamida, sin embargo, el pequeño número de casos estudiados sólo nos permite señalar estos resultados como una simple observación que debe confirmarse o no en trabajos posteriores.

No se observó relación entre la diuresis inicial y la respuesta al tratamiento.

La respuesta favorable obtenida en 4 pacientes ofrece nuevas perspectivas en el tratamiento de esta enfermedad pues elimina la necesidad de las inyecciones de tanato de vasopresina y en los casos con respuesta no satisfactoria puede aumentar el período de acción de la hormona exógena, disminuyendo la frecuencia de su administración.

La ausencia de respuesta en 3 de nues* tros pacientes pudiera ser debida a ausencia total de hormona antidiurética si aceptamos que la clorpropamida necesita de la presencia de pequeñas cantidades de

hormona para su acción.⁵ Las diuresis no están de acuerdo con los valores mucho más elevados que se señalan en presencia de ausencia total de hormona por lo que sugerimos que pudieran existir otros factores interviniendo en la enfermedad o en el mecanismo de acción de la clorpropa- mida. Quizás en estos pacientes el prolongar la administración y/o aumentar la

dosis hubo producido una menor diuresis, pero la presencia de hipoglicemia grave en uno de ellos nos impidió continuar la observación.

De las complicaciones reportadas con este tratamiento sólo se presentaron dos en nuestros pacientes: hipoglicemia severa y *rash* cutáneo que desapareció al suspender la medicación.⁶

CUADRO

DATOS CLINICOS DE LOS NUEVE PACIENTES PORTADORES DE DIABETES INSIPIDA REPORTADOS EN NUESTRO ESTUDIO

| Caso | Paciente | Edad | Sexo | Etiología | Duración de la DI | Información adicional |
|------|----------|------|------|---------------|-------------------|---|
| 1 | CWL | 12a | F | Idiopática | 6a | n/s |
| 2 | SRP | 23a | F | " | 12a | Hermana con DI |
| 3 | BRC | 40a | F | " | 5a | n/s |
| 4 | RFQ | 14a | M | " | 5a | Hipopituitarismo de etiología no precisada; tto. con tiroides y prednisona. |
| 5 | JGH | 7a | M | Posinfecciosa | 1a | n/s |
| 6 | JCR | 34a | M | Idiopática | 15a | n/s |
| 7 | ADC | 26a | M | " | 5a | n/s |
| 8 | ECA | 14a | F | Lesional | 8m | Craneofaringioma operado; tto. con tiroides y prednisona. |
| 9 | RPH | 20a | F | Idiopática | 3a | n/s |

SUMMARY

Alavez Martín, E. et al. *Treatment of diabetes insipidas with chlorpropamide: a 9-case report.* Rev. Cub. Med. 13 : 8, 1974.

Results obtained with chlorpropamide in 9 patients bearing diabetes insipidus and who were sensitive to pitressin are reviewed. It is proved that, in certain cases, chlorpropamide may substitute vasopressin tannate, with equal effects, in the treatment of patients with diabetes insipidus and sensitive to pitressin, regardless of the etiology of the disease, while in others this is not possible; we could not establish any difference between both groups, except the shorter evolution time of the disease in the former; no relation was found between the magnitude of the initial diuresis and the response to the drug. It is necessary to pay close attention to fundamental hypoglycemia complications because of their severity.

Alavez Martín, E. et al. *Traitement du diabete insipide avec chlorpropamide: Rapport de 9 cas.* Rev. Cub. Med. 13: 6, 1974.

On fait une révision des résultats obtenus avec chlorpropamide chez 9 patients porteurs de diabete insipide, sensible a la pitressine. On vérifie que, dans certains cas, il est possible que le chlorpropamide puisse substituer le tannate de vasopressine dans le traitement du diabete insipide sensible a la pitressine, indopendamment de son étologie, sans avoir pu établir aucune difference entre les deux groupes, sauf le moindre temps d'évolution de la maladie chez les premiers; nous navons trouvé aucun rapport entre la magnitude de la diurèse initiale et la réponse au medicament. Il faut faire attention aux complications fondamentales de la bypo- glicémie.

PESIOME

Бера АисоcТа 3., 11 jп. римeпдиuиppyoиiHeMиiH ceisbeKиiaa xpoHOTCKaH cone- TaiiHaH тie3 ne'qeHC'ffiOfи niirMeHTaqиM. Eojie3Hз poToпa. ПpeiiсTабJieHHe db'vx ■'UieHOB OJIHOH ceMBH. Hev Cub Med 1'j,: 6, 1974.

нpeiiсTaxuиpioTCH jraa ^Jieua oJiiioii ceMBH oOJIBHHX xpoHmecKHM CHHITOOMOM sejiTyxii, ii3y^eHne KOTOPHX nO3BOJиeT ci-ca3aTB, HTO OHH HBJЛHKJTCH HocH·Te— JMT.Уi oojie3Hji PoToпa. УpoBOfliиTCH nepecMOTp ю"TeпaTypa.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Arduino, F., y F. P. Ferray.* Antidiuretic action of chlorpropamide in idiopathic Diabetes Insipidus. J Clin Endocrinol Metab 26: 1325, 1966.
2. —*Cabezas-Cenato, J. y L. Jiménez de Diego.* Antidiuresis farmacológica en la Diabetes Insípida Rev. Clin. Esp. 116 : 229, 1970.
3. —*Ehrlich, R. M. y S. W. Kooli.* Oral chlorpropamide in Diabetes Insipidus. Lancet 1, 890, 1969.
- i. —*Kumar R. S., y ir. W. Sutow* Chlorpropamide in Diabetes Insipidus. Lancet 1, 577, 1969.
5. —*Lazada, E. S. et al.* Studies of the mode of action of the sulphonylureas and phenylacetamides in enhancing the effect of vasopresin. J Clin Endocrinol metab 34, 704, 1972.
6. —*Tebter, B. y L. Bain.* Antidiuretic effect and complications of chlorpropamide therapy in Diabetes Insipidus. J Clin Endocrinol metab 30, 215, 1970.