

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas



Incidencia de la Diabetes Insípida sobre la Diabetes Mellitus

(Informe de un caso obtenido en el Hospital Roosevelt
de Guatemala)

Jaime Casals Bonifasi

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

INCIDENCIA DE LA DIABETES INSIPIDA
SOBRE LA DIABETES MELLITUS

(Informe de un caso obtenido en el Hospital Roosevelt).



T E S I S

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por:

JAIME CASALS BONIFASI

En el Acto de su Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

1. Introducción.
2. Material y Métodos.
3. Presentación de Caso Clínico.
4. Discusión.
 - 4.1. Definición, Etiología, Conceptos Generales.
 - 4.2. Historia : Evolución de Conceptos.
 - 4.3. Fisiología de la Hipófisis.
 - 4.4. Mecanismo de Acción de la Vasopresina.
 - 4.5. Fisiopatología de la Diabetes Insípida.
 - 4.5.1. Gradiente Osmótico-Intersticial.
 - 4.5.2. Velocidad de Filtración.
 - 4.5.3. Carga de Urea.
 - 4.5.4. Eliminación de Solutos.
5. Clínica.
6. Genética.
7. Diagnóstico Diferencial.
 - 7.1. Alteraciones Neurohipofisiarias.
 - 7.1.1. Potomanía.
 - 7.1.2 Trastornos del Mecanismo de la Sed.
 - 7.1.3. Fallo del Sistema Hipotálamo-Hipofisiario.

1. Introducción.
2. Material y Métodos.
3. Presentación de Caso Clínico.
4. Discusión.
 - 4.1. Definición, Etiología, Conceptos Generales.
 - 4.2. Historia : Evolución de Conceptos.
 - 4.3. Fisiología de la Hipófisis.
 - 4.4. Mecanismo de Acción de la Vasopresina.
 - 4.5. Fisiopatología de la Diabetes Insipida.
 - 4.5.1. Gradiente Osmótico-Intersticial.
 - 4.5.2. Velocidad de Filtración.
 - 4.5.3. Carga de Urea.
 - 4.5.4. Eliminación de Solutos.
5. Clínica.
6. Genética.
7. Diagnóstico Diferencial.
 - 7.1. Alteraciones Neurohipofisiarias.
 - 7.1.1. Potomanía.
 - 7.1.2 Trastornos del Mecanismo de la Sed.
 - 7.1.3. Fallo del Sistema Hipotálamo-Hipofisiario.
 - 7.1.4. Fallo Aislado de los Osmoreceptores

- 7.3. Diuresis Osmótica.
8. Diagnóstico Específico.
 - 8.1. Primera Etapa.
 - 8.1.1. Interrogatorio.
 - 8.1.2. El Examen Clínico.
 - 8.1.3. EXamen Radiológico Sistemático.
 - 8.1.4. Algunos Exámenes Biológicos Sistemáticos.
 - 8.2. Segunda Etapa: Exploración Dinámica de la Antidiuresis.
 - 8.2.1. La Restricción Hidrica.
 - 8.2.2. La Prueba de Carter-Robbins.
 - 8.2.3. Las Pruebas del Agua.
 - 8.2.4. La Prueba de la Nicotina.
 - 8.2.5. La Prueba de la Post-Hipófisis.
9. Tratamiento.
 - 9.1. Medidas Básicas.
 - 9.2. Adminisración de Clorotiazidas.
 - 9.3. Administración de Clorpropamida.
 - 9.4. Efecto Antidiurético de las Biguanidas.
 - 9.5. Acetaminofen y Carbamazepine.
10. Casos Encontrados en la Literatura.
11. Comentario.
12. Conclusiones.
13. Recomendaciones.

INTRODUCCION

Con motivo de la práctica clínica, en el transcurso académico de la carrera de Médico y Cirujano, realizada en la Unidad de Tratamiento Intensivo del Departamento de Medicina del Hospital Roosevelt de Guatemala, tuve la oportunidad de conocer el caso de un paciente que presentaba DIABETES MELLITUS y DIABETES INSIPIDA asociadas, de donde nació la inquietud del estudio y revisión del tema, el cual ha sido poco tratado hasta la fecha en los libros de texto tradicionales, talvez porque su importancia desde un punto de vista estadístico es discreta, o porque su incidencia ha sido considerada hasta nuestros días, meramente casual.

Sea como fuere, creo que el tema presenta una gran importancia e interés aplicativo en la medicina individual y por lo tanto ayude no sólo a elevar el nivel académico del médico en general, sino que también logre ser un estudio y revisión actualizadas de consulta y ayuda práctica.

MATERIAL Y METODOS

La realización del presente trabajo de Tesis, se inició con el estudio de un caso de la Unidad de Tratamiento Intensivo, revisando los libros de texto tradicionales, encontrando información insuficiente referente al tema, por lo que se tuvo la necesidad de recurrir a la Biblioteca del Hospital Roosevelt de Guatemala, en donde se efectuó la revisión del INDEX MEDICUS de enero de 1967 a junio de 1977; esta revisión permitió encontrar varios artículos referentes al tema, los cuales fueron solicitados por parte de la mencionada Biblioteca a «Public Health-National Institutes of Health National Library of Medicine, Maryland, Estados Unidos de Norte América.

Además por la colaboración de la Delegación de la Dirección General de Estadística en el Hospital Roosevelt se obtuvo el número de Registro Médico del único caso de Diabetes Mellitus y Diabetes Insípida asociadas, que se ha presentado en dicho Hospital desde su fundación hasta 1975. Lamentablemente los archivos de dicha Delegación no están actualizados hasta la fecha, por lo que no se puede concluir que es el único atendido en el Hospital ya aludido.

Posteriormente se compararon los datos encontrados en la literatura revisada, de lo cual se obtuvieron las conclusiones que se presentan en esta Tesis.

Paciente de sexo masculino, soltero, estudiante, de 20 años de edad, originario y residente en la ciudad de Guatemala, en quien a la edad de seis años se comprobó el diagnóstico de Diabetes Mellitus; anteriormente estuvo hospitalizado en el Hospital Roosevelt, ocho veces por: Fractura lineal del cráneo (1966); granuloma del primer artejo del pie izquierdo (1969) y por Diabetes Mellitus descompensada, 6 veces, durante un período de tiempo comprendido desde 1968 hasta 1972.

Entre los antecedentes figura un hermano de 18 años de edad, con diabetes Mellitus, comprobada desde la edad de 14 años, y controlado actualmente con 100 unidades de insulina N.P.H.

Consulta al Hospital Roosevelt en febrero de 1975 por dolor abdominal, polidipsia, polaquiuria y polifagia de 5 horas de evolución; refiere que se inyecta diariamente, a las seis horas, 85 unidades de insulina N.P.H., hasta el día de ayer que lo hizo por carecer de la misma; despertó súbitamente, la madrugada del día siguiente, con dolor abdominal localizado en el mesogastrio, acompañado de náuseas, vómitos, polidipsia y poliuria, por lo que es admitido ese mismo día.

A su ingreso, el paciente se mostraba consciente, orientado, disnéico, afebril, con leve deshidratación y aliento acidótico. Los exámenes de laboratorio revelaron una glucemia de 300 mgr.% Glucocinta: xxx, Acetest: xx, y se inicia tratamiento con soluciones salinas, bicarbonato de sodio, cloruro potásico e insulina cristalina.

Al día siguiente el paciente presenta una diuresis de 7,100 cc. en 24 horas, que alcanzó posteriormente los 18,600 cc. diarios, con una densidad urinaria oscilante entre 1.00 y 1.010 y una glucemia, entre 102 y 230 mgrs., por lo que se piensa en una asociación de Diabetes Mellitus e Insípida asociada, por lo cual se decide dar una prueba terapéutica con nebulización de vasopresina: Diapid^R (Sandoz); dos aplicaciones en cada fosa nasal cada ocho horas; con lo que la diauresis se estabilizó a las 24 horas a 3,000 cc. por día, con una densidad urinaria de 1.012 a 1.023; continuando la sospecha de un caso de asociación de Diabetes Mellitus y Diabetes Insípida.

DISCUSION DEL CASO

La asociación de la Diabetes Mellitus e Insípida, presenta un gran interés, aunque su interpretación no resulta satisfactoria; no es muy frecuente a pesar que diversos autores entre ellos Allen y Rowntree Morgano, Steiner, (2) entre otros, han publicado casos y estudios al respecto en diversos países: Italia y otros en Rusia, Hungría, etc.

Para la Diabetes Insípida hipofisiaria su conexión etiológica, es posible en pacientes con tumores eosinófilos, por la extensión del proceso; incluso Tamashiro y colaboradores, encuentran en un paciente con Diabetes Insípida Idiopática, una disminución de la tolerancia a la insulina y un aumento de excreción urinaria de los 17 cetos y de esteroides formaldehidrógenos, lo que apunta hacia la coexistencia de un hiperadrenocorticismismo de los 11-oxiesteroides.

En los restantes casos, y dada la frecuencia de la Diabetes Mellitus, la asociación puede ser casual; así debe interpretarse en tanto no se tenga motivo para pensar lo contrario. De todos modos, conocida la influencia que el hipotálamo ejerce directamente sobre la secreción de aldosterona y de ACTH y los múltiples estímulos a que está sometido, en los enfermos con Diabetes Insípida, tanto hipofisiaria como renal, por los cambios de volemia, hidratación y osmolaridad, no sería extraña la aparición en ellos, de trastornos del metabolismo hidrocarbonado a través del sistema contrainsular.

DISCUSION

4.1. Definición, Etiología, Conceptos Generales.

La Diabetes Insípida es una alteración del metabolismo del agua, producido por deficiencia de vasopresina, (4) según Van Peenen, (4) ésta ocurre en 1: 10,000 pacientes hospitalizados. La vasopresina es producida por los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo; es almacenada en el lóbulo posterior de la pituitaria, es conocida también como hormona anti-diurética y es necesaria para la reabsorción del agua en los túbulos distales de las nefronas. La destrucción de los núcleos supraóptico y paraventriculares o del tracto supraóptico hipofisiario, alrededor de la eminencia mediana, causa la Diabetes Insípida permanente.

La Diabetes Insípida se ha clasificado en dos grandes grupos (4): Primario y secundario. El grupo primario comprende la familiar, idiopática y la Diabetes Insípida nefrogénica. La diabetes familiar puede comenzar en la infancia y afectar ambos sexos. La Diabetes Insípida idiopática, puede ocurrir a cualquier edad y sexo y constituye la mayoría de los casos. Dichas formas de diabetes son causadas por la deficiencia de vasopresina, como resultado de la atrofia de las neuronas hipotalámicas. La Diabetes Insípida nefrogénica es producida por la falta de respuesta de los túbulos renales distales a la acción de la hormona anti-diurética. El agua no es absorbida en proporción adecuada, lo cual produce la poliuria.

La Diabetes Insípida secundaria puede ser producida por diversas causas como resultado de la lesión del sistema hipotalámico-neurohipofisiario. Puede ser producida por traumatismo craneano, neurocirugía, neoplasmas primarios: Adenoma pituitario, craneofaringioma, meningioma, etc., o neoplasmas metastásicos del carcinoma de la mama y del carcinoma del pulmón. Según las investigaciones de Van Peenen, las metástasis son responsables de un 25% de todos los casos de Diabetes Insípida y el glioma de un 20%.

También puede ser causada por enfermedades vasculares (4): Infartos, enfermedades infecciosas: Meningitis, encefalitis, abscesos; enfermedades granulomatosas: Sarcoidosis; linfoma, leucemia y en los niños por enfermedades con almacenamiento lipídico: Enfermedad de Hand-Christian-Schuller.

Se aceptan dos formas de diabetes insípidas vasopresina resistente: La primaria, congénita y, la secundaria: a nefropatía difusa orgánica (pielonefritis, periarteritis nudosa, necrosis tubular tubular, nefrocalcinosis, atrofia y degeneración de los túbulos distales y colectores, amiloidosis, etc. La enfermedad consiste en un defecto congénito, único, caracterizado por la insensibilidad del túbulo distal y del tubo colector a la acción de una secreción normal de ADH, sin otras alteraciones funcionales renales. Este concepto se apoya en los siguientes hechos basados en observaciones clínicas, bioquímicas y biológicas. (8)

1. La existencia de la sustancia diurética activa en la sangre y en la orina de estos enfermos (MacDonald, Leinnewech, Buchborny, Dellbrucki, etc.), lo cual excluye una afección diencefalo-hipofisiaria.
2. La administración de grandes dosis de vasopresina no corrige el trastorno, aunque sean acentuados los efectos de la misma sobre otros órganos y tejidos. Tampoco la corrigen los vasopresores derivados de la arginina o lisina, ni la oxitocina. Ello demuestra que no se trata de una hormona patológica.

lógica, ni de un proceso de destrucción exagerado de la misma, sólo de un efecto de respuesta a nivel renal (túbulo contro-neado distal y colector).

3. La ausencia del efecto sobre el flujo sanguíneo renal, sobre la filtración glomerular, de la reabsorción de la glucosa, del transporte de fosfatos y aminoácidos, del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, etc., salvo en la descomposición e hipertonia plasmática, que así como en el individuo sano, afectan de un modo global las funciones renales. Fuera de esas situaciones el único trastorno es la falta de reabsorción del agua en los segmentos distales de la nefrona. (8)

4.2. Historia. (5)

El concepto de esta enfermedad con los síntomas esenciales de poliuria y polidipsia, es el mismo término genérico común con el cual toda la situación de este orden vienen comunmente indicadas, independientemente de su esencia patogenética. Constituyen un resabio cultural de la medicina más antigua.

La existencia de un síndrome "poliuro-polidipsico" ha sido descrita en documentos antiquísimos desde hace más de tres mil quinientos años, hallados en las investigaciones arqueológicas en Egipto.

Se trata de tres papiros, el más antiguo el de Ebers, (1550 A. C.), con la descripción de la poliuria y las tentativas terapéuticas de esa enfermedad. Además encontramos el papiro de Herst, (1350 A. C.), y el papiro de Burch, (1450 A. C.), conservado en el Museo de Berlín; es interesante notar en estos documentos cómo los médicos de ese tiempo describieron además de la poliuria, también las profundas modificaciones que suceden en el organismo del diabético y, particularmente, la pérdida de grasa que se atribuía a la licuefacción de los tejidos y a su eliminación por la orina.

En la medicina Hipocrática encontramos descrito el síntoma poliuria pero éste es interpretado como un fenómeno característico exclusivo del período de crisis de esta enfermedad, por lo tanto no era aceptada como una verdadera entidad nosológica.

El término con el cual la enfermedad es conocida se le atribuye a Demetrio y Apolonio, (270 años A. C.) La etimología del término Diabetes se origina del verbo «Slabairo», que significa pasar de, a través, término que se refería al síntoma principal, o sea una mayor eliminación renal del agua ingerida. En la época romana no encontramos la descripción de un síndrome poliúrico constante y de carácter autónomo.

Claudio Galeno (138-201 D. C.), no se ocupa a fondo del problema de la diabetes, la considera una enfermedad rara, y

afirma que la descubrió únicamente en dos casos y razona su mecanismo patogénico, basado en una deducción teórica con base en el método prevalentemente deductivo; deduce que la causa de la Diabetes puede atribuirse a la pérdida de dos propiedades peculiares del organismo: La de retener y la de reabsorber el agua.

En la medicina árabe, Avicena, (960-1037 D. C.), en quien, juntamente con Galeno giró toda la cultura médica medieval, comprobó además de la sed y la poliuria, la impotencia muscular y sexual.

La interpretación etiopatogénica del «síndrome poliuro-polidipsico», prescindiendo de su esencia insípida o mellitus permaneció sin cambios hasta el siglo XVI.

En 1674, la observación de Thomas Willis, señaló un adelanto decisivo en el concepto nosológico del "síndrome poliuro-polidipsico", y así descubrir la diabetes mellitus o azucarada, de la Diabetes Insípida en la que existía poliuria sin la presencia del sabor dulce de la roina.

Fue hasta el siglo XIX, cuando progresan los conocimientos fundamentales en el campo de la Fisiología, de la Bioquímica, de la Bacteriología, y se perfeccionan las técnicas de investigación, cuando varios científicos se encuentran con el proceso evolutivo del conocimiento etiopatogénico de este capítulo de la medicina, entre los que sobresale de Claude Bernard en 1855, quien demostró, experimentalmente, que la introducción de una aguja en la base del cerebro, vecina al cuarto ventrículo, provoca poliuria, y deduce que la poliuria insípida debe ser manifestación de una excitación nerviosa renal, como consecuencia de lesión cerebral (por la existencia del centro cerebral excitatorio de la diuresis).

En 1912, A.E. Frank, observa casualmente la diabetes insípida en un soldado con lesión en la vecindad de la hipófisis, causada por herida de arma de fuego.

Meyer en 1915, con su hipótesis avanzada, suponía que una alteración renal, era la que provocaba la disminución de la concentración urinaria del diabético insípido.

Es muy importante, en la evolución acerca del conocimiento de la Patología de la poliuria-polidipsia, cuando Abel por primera vez en 1924 se refiere a la acción de una actividad vasopresínica en el túbulo renal.

Lunedei, en 1937, define la Diabetes Insípida como un síndrome diencefálico, caracterizado por poliuria que persiste aun con la ingestión deficiente de agua y con la eliminación de orina de baja concentración sin lesión renal. Esta definición de orden anatómo-clínico se apoyaba en el hecho de que cualquier

alteración hipofisiaria se acompaña de la enfermedad por compromiso diencefálico de la afección primitiva. Existía, sin embargo, controversia en cuanto al mecanismo de acción, mediante el cual el centro hipotalámico controlaba la eliminación de agua por medio de la diuresis. Otro punto en desacuerdo, era de la magnitud del daño de la lesión necesaria para obtener experimentalmente una Diabetes Insípida. En 1918, Hann describió e interpretó claramente el caso de un diabético insípido con tuberculoma de la hipófisis, quien en la fase terminal y paralelamente, con la evolución de la gravedad del déficit hipofisiario, presentó sensible mejoría de la poliuria y la polidipsia. Posteriormente, esta entidad clínica es conocida como síndrome de Hann, que caracteriza por una fase de Diabetes Insípida y de una segunda fase de hipopituitarismo, y los síntomas del «síndrome poliuro-polidipsia» es atenuado. La comprensión de tal evolución clínica se basa en el conocimiento de la correlación funcional neuro y adenohipofisiario, que condiciona la correlación patogénica y clínica.

Descubrimientos posteriores en este capítulo del metabolismo hídrico, revelaron la presencia de receptores individuales de volumen y de presión; el verdadero significado funcional es el resultado de los estudios de Verney, (1946-1947), y de O'Connor, (1947), quienes comprobaron que dichos receptores que se hayan localizados en posición estratégica, sea la circulación general o en la vecindad del diencefalo, son sensibles a la osmolaridad hídrica. No hay duda que con esto se conoce mejor el mecanismo por medio del cual la osmolaridad es mantenida.

Los trabajos de Bargman, (1954), de Hild (1954), de Palay (1957), entre otros, fueron los que comprobaron cuáles eran las neuronas encargadas de la síntesis de la vasopresina y oxitocina y, el mecanismo por el que éstas son transportadas a lo largo de las fibras de dichas neuronas, para ser depositadas a nivel de la neuro-hipófisis.

Tiene mucha importancia que para llegar a esta conclusión, fue posible por medio de coloración con cromo-aluminio-hemotoxilina, comprobar el cuerpo celular de los núcleos osmorreceptores y vasorreceptores; así los autores pudieron definir el concepto de la neurosecreción.

4.3. Fisiología de la Hipófisis (6)

Sabemos actualmente que las hormonas de la hipófisis posterior son almacenadas y liberadas en ésta, pero que no son formadas en dicha glándula; lo más probable es que sean formadas en los cuerpos de las células neurales de algunos núcleos hipotalámicos y, transportadas a través de los axones de dichas neuronas, para ser almacenadas en los exones terminales locali-

zados en la hipófisis posterior. Estas hormonas pueden ser reconocidas e nías mencionadas neuronas por medio del microscopio electrónico. Aparentemente, las hormonas hipofisiarias están incluidas dentro de los gránulos, igual que las hormonas formadas en las células beta de los islotes de Langerhans.

Dos núcleos hipotalámicos parecen intervenir en la producción de las hormonas neurohipofisiarias. La mayor parte de la vasopresina es producida en el núcleo supraóptico, mientras que la oxitocina se forma en el núcleo paraventricular. Para el funcionamiento eficaz del sistema neurohipofisiario es condición necesaria que estén intactas las neuronas, cuyos cuerpos celulares están en estos núcleos hipotalámicos, cuyos axones terminan en la glándula de la hipófisis posterior. La Diabetes Insípida no se desarrollará en pacientes a quienes se les practica la sección del tallo; posiblemente algunas de estas neuronas hipofisiarias terminan próximas al tallo de la pituitaria.

La secreción de la vasopresina está regulada por varios factores: Uno que conocemos mejor y es la osmolaridad del plasma; en la Carótida Interna están los osmorreceptores, y su función consiste en que si la osmolaridad del plasma aumenta, la vasopresina es secretada; inversamente, la dilución del plasma inhibe la secreción de vasopresina.

En los años recientes, ha sido posible determinar un umbral osmótico para medir la secreción de vasopresina, y con el empleo de infusiones de soluciones hipertónicas, intravenosas, después de un período de algunas horas se mide el flujo urinario. Como consecuencia de dichos estudios, sabemos que sucede una súbita secreción de vasopresina cuando la osmolaridad del plasma alcanza unos 290 mOsm/kg.

Un segundo estímulo importante para la secreción de vasopresina es la alteración del volumen extracelular. Cuando ocurre una expansión del volumen extracelular es inhibida la secreción de vasopresina y cuando hay una depleción de dicho volumen, se inicia la secreción de tal hormona. Los receptores por los que el volumen estimula o inhibe la secreción de la vasopresina, no son bien conocidos, aunque parecen estar localizados en el arco aórtico o en las arterias carótidas.

4.4. Mecanismo de Acción de la Vasopresina (6)

Aunque se desconocen las reacciones químicas de dicha acción, sin embargo, el efecto de la vasopresina en la regulación del agua por el túbulo renal se comprende mejor en la actualidad. En estado normal, la orina que llega al túbulo distal del asa de Henle es ligeramente hipotónica; por efecto de la vasopresina, se altera la permeabilidad del túbulo distal, lo que permite más reabsorción del agua por el gradiente osmótico normal, entre

el espacio intersticial medular y el lumen del túbulo.

La vasopresina actúa en las células del túbulo distal estimulando la formación de 3.5 adenosina monofosfato cíclico, (AMP cíclico), el cual altera directamente la permeabilidad tubular. Muchos de los efectos renales de la vasopresina pueden ser producidos por la administración del AMP cíclico. En ausencia de la vasopresina, es excretado mayor volumen de orina diluida; la poliuria resultante conduce a la reducción en el volumen extracelular y al aumento de la osmolaridad del plasma. Es muy probable que este mecanismo sea la causa de la intensa sed que dichos pacientes sufren. Hay centros de la sed en el hipotálamo, posiblemente contiguos a los centros responsables de la producción de vasopresina y ambos son sensibles a los cambios del volumen y de la osmolaridad del plasma. En el paciente que padece Diabetes Insípida pueden ser secretadas pequeñas cantidades de vasopresina o ninguna, pero en la mayoría de ellos el centro de la sed funciona normalmente. La sed es el mecanismo compensador por el cual dichos pacientes pueden conservar la salud.

La acción aparentemente paradójica de los diuréticos en la reducción del flujo urinario en la Diabetes Insípida, fue observada por Meyer en 1905, después de la administración de teofilina. En 1924 se observó un efecto similar después de la inyección de un compuesto mercurial. Estas observaciones fueron durante un tiempo inadvertidas hasta 1959, cuando Kennery y Crawford demostraron que las benzotiazidas redujeron el volumen urinario en los dos aspectos clínico y experimental de la Diabetes Insípida; asimismo, una antidiuresis similar, se comprobó con la administración de mercuriales, espironolactonas, ácido etacrínico y furosemide. Este efecto se observa en ambas diabetes insípidas: ADH sensible y ADH resistente. (7)

Esta paradoja aun no ha sido bien explicada a pesar de numerosas especulaciones. La reducción del volumen puede ser causada por aumento en la circulación de renina y angiotensina, pues las infusiones de angiotensina disminuyen el flujo urinario en la Diabetes Insípida. Estas infusiones de una sobredosis de angiotensina en una persona sana, producen una disminución del volumen urinario y del sodio, del color y del potasio. La angiotensina tiene un efecto antidiurético similar en los pacientes con diabetes insípida sensible a la vasopresina. (7)

El aumento en la osmolaridad urinaria es leve, comparado con la producida por la ADH. (7)

La restricción de sodio en la dieta causa aumento de la concentración de renina en el plasma, en el hombre y en los perros; la administración de medicamentos naturréticos conducen también al mismo aumento. Los niveles sanguíneos de angioten-

sina son elevados en el hombre y en el perro por la restricción de sodio y/o diuréticos; por eso es evidente que el efecto beneficioso de los medicamentos antidiuréticos, depende o está en relación con su poder naturrético. De los medicamentos introducidos más recientemente las benzotiazidas, el ácido estacrínico, el furosemide y los mercuriales, son estos últimos menos antidiuréticos. Conocemos que la estimulación de renina y angiotensina es producida por la restricción del Na. o la administración de diuréticos y sabemos que dicha estimulación es el mecanismo de la antidiuresis; existen varias situaciones en las cuales se encuentran también elevados los niveles sanguíneos de renina y de angiotensina, como en la insuficiencia suprarrenal, en la cual la poliuria de la diabetes insípida se encuentra también disminuida. Una situación similar se observa en el hipopituitarismo. En algunos casos del panhipopituitarismo se desarrollará poliuria y polidipsia cuando se instale el tratamiento con glucocorticoides. (7)

La insuficiencia cardíaca congestiva, puede también inhibir parcialmente la poliuria de la diabetes insípida porque está aumentada la renina. La renina plasmática se encuentra elevada en el embarazo normal, sin embargo una respuesta inconstante a la diabetes insípida en el embarazo, es compatible con dicha teoría.

4.5. *Fisiopatología de la Diabetes Insípida* (8)

Si hay secreción normal de ADH y si ésta no se inactiva ni se destruye, sino que actúa de un modo fisiológico, y si el riñón es normal, es lógico pensar que el trastorno radica en aquellos mecanismos por medio de los cuales la ADH hace permeable el túbulo y el colector del agua; precisamente, es este un punto hasta ahora no aclarado, y los mecanismos fisiológicos invocados no pasan de ser simples hipótesis.

El túbulo contorneado proximal y el asa de Henle, por lo menos la rama descendente, son permeables por se (libremente permeable) para el agua y por consiguiente, la difusión de ésta entre la luz tubular y el intersticio, se hace pasivamente en virtud de los gradientes osmóticos, que se establecen a lo largo de su recorrido en la nefrona, gracias a la existencia de dos sistemas a contra corriente: El primero, por los túbulos renales y el intersticio; y el segundo por éste y los vasos postglomerulares, que adoptan una disposición en forma de asas y cuya misión parece ser la de mantener constante el gradiente de concentración osmótica corticomedular, fenómeno bien conocido desde los trabajos de Wirz, Hargitay y Kuhn y otros. En los segmentos túbulos distales estos gradientes osmóticos apenas influyen en la difusión del agua, salvo cuando la pared se hace permeable bajo la acción de la hormona. Se sabe que la vasopresina aumenta la permea-

bilidad del agua en las membranas epiteliales de la vejiga del sapo y de la piel de la rana. En la difusión del agua a nivel del túbulo distal y colector, y por consecuencia, el volumen y la concentración urinaria, además de la ADH intervienen los siguientes cuatro factores:

1. *Gradiente Osmótico-intersticial*: Parece demostrado que una pequeña cantidad de agua se difunde en virtud de él hacia el intersticio en relación directa con
2. *Velocidad de filtración*: Un descenso en la filtración produce aumento de la concentración urinaria, aun en ausencia de la vasopresina; esto se explica por la pequeña permeabilidad per sé del túbulo distal y el colector del agua; en condiciones normales no tiene mayor importancia, pero ante grandes disminución del flujo renal (volumen de filtración) y puesto que la reabsorción proximal obligada supone ser del 80-85% del filtrado, llega al segmento distal tan escaso volumen de orina que, aun siendo mínima esa reabsorción (en ausencia de ADH) repercute sobre la osmolaridad urinaria, aunque no sobrepasa a la del plasma (Berliner y colaboradores).
«Carga» de urea que llega al colector: Berliner y colaboradores han observado que la urea se difunde desde el colector al intersticio, equilibrando su osmolaridad urea a urea, con independencia de la concentración de ClNa, ya que la osmolaridad en el colector es en condiciones normales, superior a la que cabría esperar por la concentración osmótica del intersticio a este nivel. Opinan que en la densidad y osmolaridad urinaria finales desempeña importante papel la urea, sustancia osmóticamente activa (arrastra agua); por tanto, sin alteración en la permeabilidad de la membrana y en la cantidad y distribución del sodio puede producirse un descenso aparente, no real, de la capacidad de concentración renal, dependiente de una «carga» insuficiente de urea y viceversa.
4. *De la eliminación de soluro* Mucho más importante que la velocidad de filtración, desde el punto de vista químico, es una sobrecarga de solutos en el túbulo distal (por ejemplo, osmóticos, soluciones salinas, etc.); tanto por su poder osmótico, como por sobrecargar la capacidad funcional de este segmento, se dificulta la reabsorción de agua y ClNa, y al mismo tiempo que aumenta la diuresis, la orina y tiende a hacerse isoosmótica con el plasma; esto para el diabético insípido supone un mayor aumento en la osmolaridad urinaria, pero, como al mismo tiempo disminuye la pequeña reabsorción acuosa relacionada con el gradiente osmótico, aumenta la velocidad de excreción del agua, sin sustancias disueltas, (Orloff, Walser).

Para tratar de explicar en dónde radica el fallo de la acción hormonal en la diabetes insípida vasopresin resistente, unos autores defienden la existencia de anomalías estructurales y morfológicas de determinados segmentos de la nefrona; así, MacDonald habla de acortamiento del segmento proximal, hecho no confirmado por Darsmadg. Otros autores, basados en estudios de microdissección de la nefrona, pretenden demostrar la existencia de anomalías a nivel del asa de Henle y de las asa recta, los cuales dificultarían el funcionamiento normal del sistema a contracorriente. La comparación de resultados obtenidos en este sentido por diversos autores, está llena de contradicciones.

En contra de estas teorías morfológico-estructurales, están las teorías químicobiológicas, que tratan de explicarlo (por analogía con otros trastornos congénitos), por la formación de proteínas anormales que perturbarían los sistemas enzimáticos o los caracteres funcionales de la propia membrana tubular. En este sentido, Schwartz y Fong (en estudios hechos con vasopresina marcada), piensan que una alteración estructural de la matriz protéica de la membrana dificultaría su unión a la vasopresina; esta unión constituiría el paso previo a la apertura de sus poros y se llevaría a cabo entre el puente S-S (disulfuro), del anillo peptídico de la ADH y los grupos sulfidrilos de la membrana; los agentes químicos que bloquean los grupos sulfidrilos impiden la fijación de la hormona. Según Ussig, la ADH aumentaría el tamaño o el número de poros celulares; no se acepta la hipótesis de Ginetzinsky y sostenida por Dicker y Eggleston, quienes suponen que el proceso de permeabilidad tubular es por aumento en la excreción de la hialuronidasa al nivel del túbulo por la vasopresina, al comprobarse que aquella no altera el transporte de agua a través de la vejiga de sapo.

Orloff y Hndler, al observar que tanto el AMP cíclico como la teofilina que inhibe su degradación, tienen efectos similares a la ADH sobre la vejiga de sapo, suponen que la hormona estimularía a través de la adenilclasa la producción y el aumento del AMP cíclico y de esta manera aumentaría la permeabilidad tubular del agua; en la diabetes insípida nefrogénica fallarían los sistemas enzimáticos para la producción, acúmulo y metabolismo del AMP cíclico.

Sea cual fuere el mecanismo de acción de la ADH sobre el túbulo contorneado distal y el colector y su fallo en la diabetes insípida vasopresin resistente, la realidad es que toda el agua que llega a los citados segmentos, con excepción de la pequeña cantidad que, hipotéticamente se difunde por la acción del gradiente osmótico, se elimina sin reabsorberse. Teniendo en cuenta que

las demás funciones renales, entre ellas la regulación del equilibrio electrolítico se conservan y, que la cantidad de agua que llega a los segmentos distales de la nefrona constituye el 15-20% del filtrado glomerular, (20% del flujo renal igual a 180 litros en 24 horas, lo que supone aproximadamente unos 15 litros; se comprende fácilmente la repercusión que para el organismo tienen tales pérdidas si no son compensadas con una ingestión adecuada y a la acentuada hipostenuria o hipoosmolaridad de la orina. Como todos los restantes mecanismos neurohormonales de regulación del equilibrio hidrosalino se mantienen indemnes (osmorreceptores de los núcleos supraópticos, núcleos paraventriculares y del tracto de la sed; barrorreceptores de la aurícula izquierda y cefálicas; neurosecreción hipotalámico-hipofisiaria, etc.), pero su respuesta hormonal carece de efectividad en lo que a la regulación renal del agua se refiere, resulta que estos enfermos sólo disponen de un mecanismo regulador de sus pérdidas: La sed, impulso que se presenta por: 1) Disminución de la cantidad total de agua del organismo (deshidratación); 2) Cambios osmóticos en el sentido de aumento, por ejemplo, administración de sueros hipertónicos, pérdida de agua y 3) Por disminución de la volemia (deshidratación, hemorragia). El centro regulador es posible que esté situado en el hipotálamo o en el tracto supraóptico hipofisiario, como lo confirma la existencia de polidipsia psicógena de los trabajos de Fischer y Ranson, al producir polidipsia compulsiva por lesiones hipotalámicas; dichas lesiones estimulan el centro y provocan la sensación de sed, que se lleva a cabo de manera semiautomática, sin embargo, requiere de cierta capacidad de percepción y una respuesta hormonal carece de efectividad en lo que la regulación de conciencia pueden no responder a esta sensación o incluso no hacerlo adecuadamente. Para mantener su osmolaridad plasmática dentro de los límites normales (285-295 mOsm/l), el enfermo de Diabetes Insípida nefrogénica, privado del principal mecanismo de regulación renal del agua, no dispone de otro medio que beber cantidades de agua, iguales o superiores a las pérdidas.

5. CLÍNICA (8)

Por los datos fisiopatológicos ya expuestos, es fácil comprender cual es la sintomatología clínica de estos enfermos: En primer lugar por tratarse de un defecto congénito, los síntomas están presentes desde el nacimiento o poco después del mismo, en segundo lugar, por tratarse exclusivamente de una pérdida exagerada de agua por el riñón, con la integridad absoluta de las restantes funciones renales y neuroendócrinas, los síntomas constantes son la poliuria con hipostenuria y la polidipsia. Las restantes manifestaciones dependen de que tales pérdidas estén o no compensadas por la ingestión. Así, distinguimos clínicamente dos

formas de la Diabetes Insípida:

1. *Compensada*: Los únicos síntomas son la acentuada poliuria con hipostenuria, (densidad inferior a 1.010) y la polidipsia con normalidad plasmática.
2. *No compensada*: Por insuficiente ingesta de agua, por deshidratación, (ambientes cálidos, infecciones intercurrentes, vómitos, diarrea, etc.); además de los síntomas citados, aparecen otros dependientes de la deshidratación y del aumento de la osmolaridad plasmática. Subjetivamente, se manifiesta por aumento de la sed, si el nivel de conciencia se mantiene; nerviosismo, palidez, fiebre, vómitos, estreñimiento, acidosis metabólica y proteinuria. Si la deshidratación es intensa, se añaden síntomas de grave hipovolemia con taquicardia, hipotensión y lipotimias, al mismo tiempo que aumenta la densidad de la orina hasta la insostenuria e incluso es menor que 1.010 de densidad. Los repetidos episodios de deshidratación, generalmente frecuentes durante los primeros años de la vida de estos enfermos, son los únicos responsables de las lesiones cerebrales, consistente en alteraciones al nivel tisular y hematomas subdurales e intracerebrales, que causan el retraso físico y mental que en cierto porcentaje de pacientes se observan por culpa de la disminución del apetito y por el reposo físico-psíquico de la poliuria y la polidipsia; afortunadamente tales accidentes de deshidratación disminuyen con la edad, en virtud de la autorregulación del mecanismo de la sed; por ello no es frecuente en niños, mayores y adultos encontrar espontáneamente alteraciones electrolíticas, sólo que las complicaciones o por medio de pruebas prolongadas de concentración.

Existen diferentes grados de ataque, desde una ausencia total de respuesta a la ADH hasta las formas oligo o asintomáticas que suelen presentarse en familiares de enfermos que sólo revelan un leve defecto de concentración por las pruebas de restricción hídrica. Un hecho descrito por varios autores es la distensión vesical y la hidronefrosis, que no son alteraciones pielouréterovesicales congénitas u orgánicas adquiridas, sino sólo es consecuencia de la poliuria y de la retención voluntaria de la orina. Ha sido descrita una concentración excesiva de cloro y de sodio en el sudor, hipercolesterolemia poco elevada e hiperaldos-teronuria intermitente.

6. GENÉTICA (8)

El problema de la herencia no está del todo claro en esta enfermedad; mientras unos autores defienden la teoría de la herencia ligada al sexo con dominio variable en las hembras, otros, entre quienes merece citarse, Child y Sidbury, proponen la autosómica dominante con cierto grado de limitación de sexo, teoría

que ha sido en parte rebatida por Allen, revisando los mismos árboles genealógicos en los que aquel se apoyaba; otros en fin, aceptan varios tipos de herencia.

1. Unido al sexo (cromosoma X) con manifestación variable en mujeres Heterozigotas, de carácter dominante o más posible, recesivo.
2. Autosómico dominante con cierto grado de limitación de sexo.
3. Casos esporádicos, y
4. Otras formas no bien establecidas.

Los diversos autores están de acuerdo en su mayor frecuencia en el sexo masculino, y que mientras que en los varones siempre tiene una expresión manifiesta en las mujeres, aun en las homocigóticas, tienen manifestaciones variables y pueden observarse todos los grados de intensidad, desde las formas larvadas, sólo manifestadas por leves defectos de concentración y clínicamente severas. S. Weukam y Flora L. Thong, (25) presentan el estudio de cuatro pacientes con Diabetes Insípida vasopresín resistente, de una enfermedad unida al sexo, transmitida por una mujer heterozigota, portadora, que puede tener manifestación clínica variable de la entidad; este es el primer estudio registrado de una familia con Diabetes Insípida vasopresín resistente en Hawai.

Según Stanbury (25) no se han practicado investigaciones sistematizadas para determinar si existen varones homocigotes que presenten una manifestación disminuida; hasta ahora todos los estudiados presentaban un alto grado de expresividad. Por otro lado se supone que la discrepante preponderancia del sexo masculino puede ser por causa de un escaso grado de penetración en las mujeres, por la disminución de la viabilidad y la fertilidad de los varones afectos, cuyos hijos mostrarían un exceso de morbilidad.

7. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (SINDROME POLIURO-POLIDIPSICO (6,8)

Poliuria

1. Alteraciones Neurohipofisarias

- A) Polidipsia Psicógena o Potomanía
- B) Alteraciones del mecanismo de la sed
- C) Fallo del sistema hipotalámico-hipofisario: D. I.
- D) Fallo aislado de los osmorreceptores

1. Falta de Respuesta tubular a la ADH

A) Primarias: A) Diabetes Insípida nefrogénica

b) Localizadas: Nefropatías, Pielonefritis, insuficiencia tubular aguda (fase poliuria), insuficiencia renal crónica, nefritis, acidosis tubulorrenal, nefropatías obstructivas (congénitas y adquiridas), hipoplasia renal; nefronoposis hereditaria de Fanconi.

B) Secundarias

b) Generales: Enfermedades generales, amiloidosis, periarteritis nodosa, nefrocalcinosis, nefropatía diabética, nefropatía hipokalémica, anemia depreanocítica, hipertiroidismo, hipercalcemia, hipervitaminosis D.

3. Diuresis marcada

- A) Diabetes mellitus descompasada
- B) Insuficiencia Renal Crónica.

7.1. Alteraciones neurohipofisarias

7.1.1. A) *Potomanía o polidipsia psicógena compulsiva*

Es una forma de manifestación de una personalidad psicótica psiconeurótica, con la integridad total de los mecanismos de regulación hídrica.

7.1.2. B) *Trastornos del mecanismo de la sed*

La existencia de síndromes de Diabetes Insípida por lesión orgánica en los centros reguladores de la sed se insinúa por los trabajos experimentales de Fisher, Ingram y Ranson (8) y por las observaciones clínicas de Dingman y sus colaboradores, (8) Los primeros observaron que las lesiones hipotalámicas, que no provocaban el síndrome de Diabetes Insípida, se manifestaban en unos animales por hipodipsia o indiferencia para la sed, y en otros por polidipsia y poliuria, pero con elevación de la densidad urinaria, lo que atribuyen a diferente grado de lesión en los centros reguladores de la sed. Por su parte, Digman supone que la existencia de lesiones en estos centros en los pacientes con polipsia psicógena, en quienes obtuvo una respuesta anormal a la nicotina.

7.1.3. C) *Fallo del sistema hipotálamo-hipofisiario*

Puede ser primario o secundario. En el primer caso la enfermedad puede ser familiar y es de aparición precoz, como la Diabetes Insípida vasopresín resistente; su comienzo suele ser más súbito y la sintomatología clínica menos manifiesta. Las secundarias obedecen a múltiples causas: Tumores meningoencefálicos de diversa etiología, granulomas, traumatismos, radiaciones, etc.; en ambas formas existe una insuficiente formación de ADH o, quizá como opinan Hankins y colaboradores (8) en algunos casos idiópáticos, hay inactivación excesiva de la hormona a través del hígado y del riñón, con claudicación final del sistema supraóptico hipofisiario. En cualquier situación ello se manifiesta por falta de respuesta a las diferentes pruebas de estimulación secretora de ADH.

7.1.4. D) *Fallo aislado de los osmorreceptores*

Hay respuesta normal a la nicotina y al ADH y ninguna respuesta con la administración de soluciones salinas hipertónicas.

7.2. *Ausencia de Respuesta Tubular a la ADH*

En varias enfermedades no hay respuesta tubular a la ARH: Nefropatías, en las que la lesión tubular o su alteración fun-

cional es consecuencia del proceso patológico que afecta en mayor o menor grado los diferentes sectores del riñón; enfermedades generales en las que la alteración renal puede ser manifestación tanto de una localización más de la enfermedad (amilodiosis, periarteritis nudosa, nefrocalcinosis, nefropatía diabética, etc.) como del trastorno fisiopatológico por ellas provocado; así mencionan la nefropatía hipocalcémica observada en la desnutrición crónica, las diarreas, el hiperaldosteronismo, la administración prolongada de cortisona con normal ingestión de ClNa y en el síndrome de Cushing, en las que el común denominador es el daño tubular causado por el agotamiento de potasio; la Diabetes Insípida vasopresín resistente observadas en la anemia drepanocítica, el hipertiroidismo, la hipervitaminosis D; en las hipercalcemias, aun en los casos sin fibrosis renal postcalcínosis, bien porque esté bloqueada la acción de la ADH o porque se altere algún aspecto del mecanismo de concentración renal.

7.3. *Diuresis Osmótica*

Sucede cuando la concentración de solutos en el túbulo renal retiene el agua, por mayor osmolaridad, por consiguiente el agua no puede reabsorberse y se excreta. Tal es el caso de la Diabetes Mellitus descompensada.

8. *DIAGNOSTICO ESPECIFICO*

La exploración dinámica hormonal, se hará después del examen clínico y de las investigaciones radiológicas o biológicas simples que puedan dar la clave para confirmar o sospechar algunas causas.

8.1. *Primera Etapa: Examen clínico y algunos exámenes complementarios.*

1. *El interrogatorio:* Precisa las circunstancias o los sucesos previos (traumatismo, alteraciones psíquicas afectivas, intervenciones neuroquirúrgicas), nos orienta hacia la intensidad de los problemas y sus aspectos (sed intermitente presente o ausente, nocturna o diurna), búsqueda de los antecedentes personales (nefropatía, problemas de orden neurótico) o familiares (Diabetes Mellitus).
2. *El examen clínico:* Se considera la poliuria como un síntoma básico (considerados en un régimen de bebida libre; la investigación de manifestaciones endocraneanas: Morfología acromegaloide de inicio reciente, amenorrea, galactorrea, hipogonadismo; comprobación del estado del tiroideo; búsqueda de un campo visual sistemático y la probabilidad de una alteración bitemporal.

3. *Examen radiológico sistemático:* La radiografía completa de la silla turca a la menor duda sobre su integridad, la Tomografía y eventualmente por otras exploraciones tales como la Encefalografía con contraste.

4. *Algunos exámenes biológicos sistemáticos*

- a) Dosificación de Glicemia e investigación de glucosuria.
- b) Dosificación plasmática y urinaria de calcio y fósforo, durante 24 horas.
- c) Ionograma sanguíneo
- d) Pruebas funcionales renales.

Después de realizados estos exámenes, podría comprobarse:

- La Diabetes Mellitus (en la cual la poliuria-polidipsia se encuentra frecuentemente.
- El hipertiroidismo (donde la polidipsia es moderada).
- La nefropatía funcional u orgánica. Orgánica: La poliuria puede enmascarar el curso de una nefropatía conocida o expresar por sí misma tubuloptia aislada. En una nefropatía intersticial (para el diagnóstico hay que considerar otras alteraciones tubulares, sobre todo la acidosis hiperclorémica). Funcional: Secundaria a un déficit prolongado de potasio, resultante de una pérdida digestiva del mismo (abuso de laxantes), o urinaria (es por este último mecanismo que los casos de hiper-aldosteronismo primario se acompañan de poliuria), secundaria a una hipercalcemia, donde las etiologías esenciales son: Hiperparatiroidismo; lesiones osteolíticas por metástasis o cáncer primario; hipervitaminosis D; síndrome de Burnett, por abuso de consumo de leche y alcalinizantes (la autenticidad de este síndrome es discutida).

Puede ser sospechada la diabetes insípida orgánica en la poliuria que se presenta en el curso de una intervención neuroquirúrgica (en el hipotálamo, tallo pituitario), en aspectos clínicos o radiológicos de tumor enmascarado por una insuficiencia de la hipófisis anterior asociada y que se manifiesta por la corrección del déficit glucocorticoide.

Una Potomanía, con sed intermitente acaecida en un terreno neurótico.

Pruebad
Restricción
Hídrica

TEST DE CARTES
Robbins
(Suero Hipertónico)

Prueba del
Agua salada

Hiperosmolaridad extra-celular
Dishidratación Intra-celular

Estimulación de los Osmorreceptores

Test de la
Nicotina

Liberación de Hormona
Autidiurética

Prueba de la
Post-Hipófisis

Reducción de la DIURESIS

8.2. *Segunda Etapa:* Exploración dinámica de la antidiuresis).

La regulación de la vasopresina actúa sobre los estímulos osmóticos, así toda variación hipertónica del plasma (ejemplo: La causada por deshidratación), favorece la liberación de vasopresina, que produce disminución del volumen urinario, elevación de su osmolaridad y ausencia de la depuración del agua libre; a la inversa, la hipotonía plasmática anula la concentración plasmática de hormona antidiurética. Los osmorreceptores se pueden localizar en las proximidades de los núcleos hipotalámicos secretores. Las modificaciones de la volemia son capaces por sí mismas de cambiar la liberación hormonal. La hipovolemia (como la causada por una hemorragia), es un estímulo muy poderoso. Los barorreceptores están localizados en la pared de la aurícula derecha, donde la distensión da lugar a influencias inhibitorias que reciben las fibras centripetas del neumogástrico.

La exploración dinámica se logra por algunas pruebas simples, cuyo principio descansa sobre los mecanismos de regulación y la acción de la vasopresina.

8.2.1. La restricción hídrica: Después de la supresión total de bebidas durante un tiempo que no excedería de 8 horas, hasta su reducción a menos de 1 litro durante 24 horas. El paciente está completamente aislado y se vigila el pulso, la presión arterial y el peso. En caso de Diabetes Insípida verdadera, por carencia de vasopresina, la diuresis permanece inalterable o se reduce muy poco, con densidad urinaria baja; al depuración del agua permanece positiva. Si aparecen signos de deshidratación se interrumpe inmediatamente la prueba. En el caso de una persona nor-

mal o en el potómano reciente, la diuresis se reduce y la depuración del agua (fH²⁰) es negativa.

8.2.2. La prueba de Carter-Robbins: Después de la administración de 1,500 cc. de agua, para asegurar una diuresis máxima, se inyectan 750 cc. de una solución hipertónica de CINA al 25%, por vía intravenosa, en 45 minutos. En el curso de la Diabetes Insípida, la diuresis permanece inalterable o se aumenta, mientras que disminuye cerca de los 2/3, en casos de sujetos normales o en el potómano reciente. Esta prueba se considera como peligrosa por varios autores y puede sustituirse por otra. (9)

8.2.3. Las pruebas del agua y del agua salada (prueba de De-court): Después de la ingestión de 600 cc. agua pura, durante 30 minutos, con el paciente en ayunas, la orina es colectada durante las 2-1/2 horas que siguen con muestras cada 30 minutos, en las que se registran el volumen y la densidad. A la mañana siguiente, se efectúa la misma prueba con 600 cc. de agua, más 5.4 gr. de sal. En el sujeto normal o en el potómano reciente, la diuresis después del agua salada se reduce, con elevación de la densidad urinaria, mientras que la diuresis se eleva en la Diabetes Insípida.

DIAGNOSTICO ESPECIFICO (Síndrome Poluri-Polidipsico)

3a. ETAPA
Ensayo de Desacondi-
cionamiento

a. ETAPA
Exploración Funcional y
Dinámica

1a. ETAPA
Clínica Radiológica y
Biológica

Diabetes Mellitus
Hipert. roidismo

Glucosuria

Fijación I 131

Potomania reciente

Todas las pruebas son positivas

Diabetes Insípida

Sólo la prueba de la hipófisis posterior es positiva

Destrucción Neuro-Hipofisiaria

— Problema tumoral
— Post-operatorio
— Anomalias radiológicas

Exito total

Diabetes Insípida Inducida

Biopsia Renal Alterado
Biopsia Renal

Nefropatia

Todas las pruebas son negativas

Diabetes Insípida Nefrogénica

Fracaso

Diabetes Insípida Inducida u orgánica

8.2.4. Prueba de la Nicotina (Prueba de Gates y Garrod): El principio de la prueba, es que la nicotina favorece la liberación de vasopresina. Después de la administración de una «carga» hídrica, se inyecta diluido en 10 cc. de suero fisiológico, 1 miligramo de nicotina (o más si el paciente es fumador), se inyecta por vía intravenosa, durante cinco minutos; reduce alrededor del 80% de la diuresis de la persona normal o del potomaniaco reciente, y no modifica la del diabético insípido.

8.2.5. Prueba de la Post-Hipófisis: La perfusión intravenosa de 10 unidades del extracto post-hipofisiario o en 8 horas, o la administración de 15 unidades en 24 horas, a razón de tres inyecciones subcutáneas de 5 unidades cada una, reduce alrededor del 80% la diuresis de una persona normal y del paciente con Diabetes Insípida; es negativa en la Diabetes Insípida nefrogénica.

Después de estos exámenes, pueden producirse tres condiciones:

- a) Todas las pruebas son positivas: Potomanía reciente. La regulación de la hormona antidiurética está perfectamente conservada.
- b) Todas las pruebas son positivas: Diabetes insípida nefrogénica.
- c) Todas las pruebas son negativas, con excepción de la prueba de la post-hipófisis: La Diabetes Insípida tanto orgánica como la inducida por la potomanía. Estas producen después de cierto tiempo de evolución una diabetes insípida funcional (o inducida) por medio de un reposo completo del aparato neuro-hipofisiario bajo el efecto prolongado de una hipotonía plasmática.

¿Cómo diferenciar la diabetes insípida inducida por una potomanía de la diabetes orgánica idiopática? Se trata de un problema muy difícil de resolver, algunas veces se logra solamente por la prueba de descondicionamiento; esta prueba se hará en un hospital, bajo la más estricta vigilancia. Su principio es el siguiente: Reducir la diuresis provocada por los extractos post-hipofisiarios, usar pacesos en forma alterna y que después sustituyen el uso de los estratos y se asocian con picoterapia persuasiva. Esta prueba puede ser positiva y confirmar una diabetes insípida inducida y poner en evidencia una terapéutica hormonal inadecuada. Pero si la prueba resulta negativa, es imposible diferenciar la diabetes insípida inducida por Potomanía, de la diabetes orgánica (sin duda secundaria a microlesiones diencefálicas que escapan a toda investigación); hay que recordar que una diabetes insípida, aparentemente idiopática, puede ser la manifestación de un tumor hipotálamo-hipofisiario.

9. TRATAMIENTO (Medidas Básicas)

Se basa en el conocimiento del mecanismo de regulación renal del agua y de los factores que pueden alterar el proceso de concentración de la orina; tres medidas básicas se usarán en el tratamiento de esta enfermedad:

- a) *Libre ingestión de líquidos de los solutos* que aumentarán la diuresis y la osmolaridad plasmática; un régimen sin sal, pobre en legumbres y frutas, y con una contribución proteica (carne, pescados, huevos y leche, excepto de vaca) de 1 - 1/2 gramo por kilogramo y por día.

9.1. Tratamiento sustantivo hormonal (ADH exógena)

La administración de la hormona antidiurética es el medicamento más útil en el tratamiento de la Diabetes Insípida cerebral o vasopresín sensible, ya que su administración supone que es el tratamiento de la causa primaria, responsable de la entidad patológica. Hay tres clases de preparados farmacéuticos vasopresín, y que son administrados intranasalmente o inyectados: Polvo de hipófisis posterior que contiene los principios antidiuréticos y oxitócico, preparaciones purificadas de vasopresín separado de la hormona oxitócica y el vasopresín sintético. (12) La mayoría de los animales incluyendo el hombre, secretan vasopresina arginina (1-desamino arginina vasopresina), pero en el cerdo y el hipopótamo la hormona activa es vasopresina lisina (lisina-8 vasopresina). Ambas hormonas han sido sintetizadas y tienen un efecto antidiurético similar, pero en la práctica se usa la lisina vasopresina por ser la más estable. Efectos secundarios pueden ocurrir con estas preparaciones: Síntomas intestinales, cefalea e isquemia del miocardio. Preparaciones intranasales: Lypresin (*pulverización nasal*): Contiene lisina-8 vasopresina sintética, con una actividad de 50 unidades/ml. USP de la hormona, es un polipéptico libre de proteínas oxitócicas y pirógenas; cada pulverización provee 5 unidades de la hormona activa. El efecto máximo de una dosis es de 30 a 120 minutos y su duración de cuatro a ocho horas. *Pulverizado de lóbulo posterior de la pituitaria*: Insuflación BFC. contiene 300 unidades/gr.; se efectúa una pulverización cada 6 a 10 horas. Se usan con mucha precaución porque estas preparaciones de Lypresin pueden provocar alergia, congestión nasal y ocasionalmente puede aparecer ulceración de la mucosa nasal; la obsorción de la vasopresina por la nariz disminuye cuando existe rinitis o congestión nasal. *Inyección vasopresin BP*: En solución acuosa contiene 20 unidades/ml; es útil para el control de la Diabetes insípida que se presenta después de la hipofisectomía o de un traumatismo craneano; se usan 5 a 15 unidades inyectadas subcutáneo o intramuscularmente. (12)

Tanato de Vasopresin (Pitresin tannate-PD): Es una suspensión oleosa, insoluble en agua, que contiene 5 unidades/ml. La ampolla debe calentarse y agitarse bien. Se usa de 2.5 a 5 unidades por vía intramuscular. El intervalo ideal entre 2 inyecciones será encontrado en cada caso particular después de cierto tiempo de tratamiento. Se advertirá al paciente que el uso excesivo de estos medicamentos puede causar sobre hidratación o intoxicación hídrica, la cual es difícil de corregir. Esta preparación no se administra a pacientes con enfermedades vasculares, especialmente, de las arterias coronarias. (12)

9.2. Administración de Clorotiazidas:

Durante periodos prolongados, las usaron Crawford y Kennedy, Cautier, Ortega y sus colaboradores; su empleo está basado en observaciones clínicas desde que Meyer usó la teofilina (1905), (8) y Schurr, (1923) (8) los diuréticos mercuriales; han sido analizados los resultados obtenidos en todos los casos de diabetes insípida de cualquier etiología, en que se han utilizado; la mayoría de los autores atribuyen el beneficioso efecto paradójico a la disminución del sodio, sin embargo aun no está dilucidado lo que sucede en el riñón o en el resto del organismo para que se verifique ese efecto antidiurético. (8).

Recordemos que el mecanismo de concentración urinaria depende de tres factores principales: 1) El flujo a través del glomérulo, que condiciona el volumen de filtración y de los vasa encargados de mantener constante el gradiente de concentración osmótica corticomedular. 2) La diferencia osmótica entre el fluido del tubo contorneado distal y colector, y la del intersticio. 3) La permeabilidad por la ADH. Y puesto que en la Diabetes insípida vasopresión resistente no se lleva a cabo el proceso de permeabilización de la membrana, sólo se explica el efecto antidiurético de la clorotiazida y de otros diuréticos, porque descendiendo el filtrado glomerular y por consiguiente el flujo de la orina a través del colector o porque aumenta la reabsorción del agua, como consecuencia de una mayor diferencia osmótica intersticio-colector.

Berliner, Kleman, etc. (8), han comprobado que el descenso del filtrado glomerular basta por sí solo experimentalmente, para producir disminución de la diuresis y aumento de la concentración urinaria, aún en la ausencia de ADH. Pero como en estos casos, bajo la acción de la clorotiazida se aprecia al mismo tiempo marcado descenso de la depuración del agua libre y esto solo puede explicarse o por aumento en la eliminación de los solutos o por aumento de la reabsorción del agua libre tiene que aceptarse uno de estos dos mecanismos. (8) Ahora bien, Ortega y colaboradores (8) (1962), comprueban que el descenso máximo

de la depuración del agua libre se produce cuando la eliminación urinaria de Na es mínima (ahorro en las porciones proximales de la nefrona ante el agotamiento ocasionado por el diurético); esto parece indicar que no es la eliminación de sustancias osmóticamente activas, la responsable de la mayor concentración urinaria, ni del descenso de la depuración de agua libre y por lo tanto, sólo quedaría como explicación el segundo mecanismo; es decir, aumento de la reabsorción tabular del agua, (Berliner) (8), asociado al descenso en el filtrado glomerular y quizá facilitado, por aumento de la osmolaridad intersticial, con lo que aumenta el gradiente osmótico entre el líquido intraluminal disminuido en Na, y el intersticio más hiperosmótico, lo cual forzaría a la reabsorción del Na y del agua; sin embargo, es difícil comprender que conociendo la acción permeabilizable del ADH y la inespecificidad de acción de las clorotiazidas, es consecuencia directa de la pérdida de Na. (Farly, Orloff, Ortega, etc. (8); el mismo efecto se obtiene con otros diuréticos incluidos los mercuriales, (Schurr) (8); tal efecto no se produce si cuando se administra el diurético se ingiere suficiente Na, (Cuttler y colaboradores (8); se establece la antidiuresis hasta que se establece un equilibrio negativo del Cl y del Na, y la reducción del volumen urinario persiste algún tiempo después de omitido el medicamento, hasta que se restablece el equilibrio normal; por ello una vez logrado el efecto de la tiazida, es suficiente una rigurosa dieta hiposódica sin necesidad del medicamento.

Actualmente se piensa que por la similitud de acción de algunos aspectos de la función renal de la angiotensina y de la vasopresina, que la acción antidiurética de la tiazida y otros, sea porque inducen aumento de la renina en el riñón. Conviene recordar, para evitar errores diagnósticos, que durante el tratamiento con saluréticos, y sobre todo con la clorotiazida, puede existir hiperuricemia desde el comienzo, y aun acompañado de artralgias similares a las de la gota crónica, e hiperglucemia hacia la tercera o cuarta semana, generalmente en sujetos predispuestos a las disglucosis. Estos trastornos desaparecen poco tiempo después de omitir la medicación; puede ser necesario el uso de preparados de potasio.

9.3 Clorpropamida (12)

Es un hipoglucemiante oral con efecto antidiurético; se ha usado en tratamientos prolongados de la Diabetes Insípida. Dosis de 250 a 500 miligramos diarios pueden tardar hasta cinco días para producir efecto antidiurético. La hipoglucemia no es corriente, pero puede ocurrir en pacientes con hipopituitarismo o en niños con infecciones frecuentes y pobre ingesta de líquidos. La

clorpropamida actúa reduciendo el volumen urinario y aumentando la osmolaridad.

Arduino y sus colaboradores postularon que estos cambios pueden ser causados por la Clorpropamida directamente, que al estimular la secreción de la hormona antidiurética de la pituitaria, o al establecer la respuesta de los osmorreceptores insensibles a los estímulos normales, o bien a la acción directa del medicamento en el riñón. Apoyan la primera explicación B. Ettinger y P. H. Forshman, (12) pero no hicieron ninguna medición de los niveles circulantes de la hormona antidiurética; contra esta teoría existe la observación con pacientes de Diabetes Insípida congénita familiar, en que informan que carecían de la hormona antidiurética en la pituitaria posterior, y que responden a la Clorpropamida; también la restauración de la sensibilidad de los osmorreceptores, no es posible, desde que la excreción de agua después de haber sido administrada ésta, es vista en pacientes con diabetes insípida con clorpropamida. (1) La idea que un medicamento de estructura diferente a la hormona natural, pueda actuar como la hormona misma, es confusa. (12) J. H. Mahoney y A. D. Goodman. (12) han tratado de explicar esta paradoja, insinuando que 3', 5' - monofosfato de adenosina (AMP cíclico), media la acción de la vasopresina y de la clorpropamida en el páncreas, en las diabetes mellitus y en el riñón en la diabetes insípida. Parece que la acción de la clorpropamida en la diabetes insípida, no está relacionada con el efecto hipoglucemiante, porque otros agentes que disminuyen el nivel de la Glucosa en la sangre, como la insulina no tienen ese efecto.

La Clorpropamida desempeña un papel terapéutico importante en el tratamiento de la Diabetes Insípida vasopresin dependiente, pero no en el tratamiento de la nefrogénica (vasopresin resistente). Los efectos colaterales de la vasopresina como molestias intestinales, cefalea, rinitis y angina en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, pueden ser muy desagradables, por lo que algunos pacientes prefieren tolerar los síntomas de la enfermedad a tomar la vasopresina; para estos pacientes la clorpropamida es de mucha utilidad. (12)

9.4. Efecto antidiurético de las Biguanidas

Recientemente, Shhibanosuke, Kattuki y Mitsuoito (8) comunicaron sus resultados con el empleo de la biguanida (dimetil guanidina o metformín y phenethyldiguanida o fenformín), solas o asociadas a clorotiazidas en enfermos de Diabetes Insípida; basaban su empleo en el efecto antidiurético observado en varios de sus pacientes con Diabetes Mellitus. Las usaron en 12 pacientes: 9 de ellos con Diabetes Insípida hipofisiaria idiopática, 2 con Diabetes Insípida secundaria a craneofaringiomas y 1

con Diabetes Insípida Nefrogénica secundaria y comparan los resultados con los obtenidos con el empleo sólo de la clorotiazida. Comprobaron que las biguanidas redujeron la diuresis en 5 de los enfermos con Diabetes Insípida hipofisiaria idiopática y fueron ineficaces en los casos restantes; la máxima reducción, entre el 20 y el 32 por 100 se consigue al cabo de varios días, para desaparecer gradualmente. En dos de estos asociaron la clorotiazida y obtuvieron mayor respuesta (reducción entre 65 a 70 por 100). Por su parte, las clorotiazidas se mostraron eficaces en todos los casos con descenso de la diuresis hasta del 40 por 100. En ningún caso practicaron la prueba de la inactividad de la pitresina y comprueban que el período antidiurético antes de la administración de metformín duró treinta y cinco minutos y a partir de la inyección intravenosa de pitresina se prolongó hasta noventa minutos, durante el período de administración del medicamento. Opinan que la acción antidiurética de las biguanidas puede ser causada por el estímulo de la actividad enzimática de la ADH en el hígado y en los riñones; es necesario advertir de la toxicidad potencial de estos medicamentos (Proctor y Stowers, 1967) (8), quizá por la producción de acidosis láctica, de manera que su empleo debe ser rigurosamente controlado y se suprime cuando se presentan síntomas de intolerancia digestiva. En general diremos que estos medicamentos son poco utilizados, por su débil efecto antidiurético y se les ha usado para potencializar la acción de las tiazidas y de la vasopresina exógena.

Acetaminofén y Carbamazepine (11)

Estudios realizados por Nusynowitz, en 1966 demuestran que el acetaminofén está dotado de acción antidiurética en la Diabetes Insípida pitresin sensible, aunque es insuficiente. En cuanto al mecanismo de acción, como no modifica la depuración de la creatinina elimina la posibilidad que sea un antidiurético glomerular, pero se desconoce aún sobre qué porción del túbulo actúa, y si es antidiurético por sí mismo, o a través de potenciar la acción de pequeñas cantidades de ADH. Fratton comunicó al VI Congreso de Acta Endocrinológica, que el tratamiento con carbamazepine, en 5 formas idiopáticas de Diabetes Insípida y en 25 hipofisectomizados, que presentaban el síndrome poliuró-polidipsico, a la dosis de 400 a 600 miligramos por día, hacía desaparecer el síndrome, normalizando casi por completo la deshidratación urinaria y la prueba de Carter-Robbins.

Parece que la Carbamazepine actúa aumentando la actividad de la ADH plasmática. Pudieron comprobar por determinaciones de la actividad plasmática de la ADH, que ésta era nula en condiciones basales; después de tres días de tratamiento con 400 miligramos de Carbamazepine esa actividad de ADH plas-

mática, pasó a ser de 3.5 a 12 microunidades/cc. en pacientes de Diabetes Insípida y de 1 a 7 microunidades cc. en los hipofisectomizados; no sabemos si es por estímulo de la síntesis y/o de la liberación de la hormona.

Otra sustancia que ha mostrado sorprendente efecto anti-diurético es el clofibrato, fármaco reductor del colesterol y líquidos plasmáticos. El Doctor Aloia también comunicó que los pacientes de Diabetes Insípida idiopática, experimentaron menos sed y poliuria después de ser tratados con fenmetrazina.

10. CASOS

10.1 *Diabetes Insípida Nefrogénica relacionada con la ingestión de dimetil clortetraciclina* (13)

Informada por primera vez en 1965 y posteriormente en 1966. Este es el tercer informe de una paciente, en quien el uso de la dimetil tetraciclina, causó una insensibilidad renal a la hormona anti-diurética. Se trata de una paciente de 20 años de edad, que consultó el 7 de febrero de 1967 al centro de estudio de la Salud de Stanford, Eowell, por presentar sed y frecuentes micciones, por lo demás la paciente refería sentirse bien y estar activa en el colegio y en los deportes, varias veces se midió la densidad urinaria el día de su ingreso y la mañana siguiente, y osciló entre 1.006 y 1.007. Como antecedente de importancia, había sido tratada en 1965 y diciembre de 1966, con dimetil etraciclina, 150 miligramos 2 veces al día, usado para combatir el acné. El exánsito de ingreso con excepción del acné, en la cara y en la espalda fue normal. Exámenes de laboratorio: Hematología, glucemia, QQSS, VDRL y dosificación de los electrolitos séricos fueron normales. Ante la sospecha de diabetes insípida idiopática o nefrogénica y polidipsia psicógena, se le efectuó una prueba con vasopresina intravenosa (pitresin), la cual no modificó las densidades urinarias tomadas dos horas antes y después de dicha prueba, lo que eliminó la primera y tercera posibilidades; se decidió suspender la dimetil tetraciclina y desaparecieron todos los síntomas a los 25 días, lo que comprobó la insensibilidad tubular a la vasopresina inducida, transitoriamente, por la mediación con dimetil tetraciclina.

Ramsay y sus colaboradores también han informado de cinco pacientes, que desarrollaron diabetes insípida vasopresin resistente, entre dos semanas y 7 meses después de iniciado el tratamiento terapia con carbonato de litio, a las dosis convencionales para tratar la enfermedad maniaco-depresiva. Ninguno de los pacientes presentaba evidencias de enfermedad renal clínica o bioquímica o desequilibrio electrolítico. Ramsay, desconoce el mecanismo de interferencia de acción del carbonato de litio con la vasopresina, pero supone que puede ser por inhibi-

ción de la activación de AMP cíclico por la vasopresina.

10.2. *Las observaciones anatómo-clínicas de la diabetes insípida idiopática* (15)

Son poco numerosas; hemos encontrado en efecto, en la bibliografía internacional, solamente cuatro casos con estudio histológico completo del hipotálamo; la rareza de estos datos justifica la presentación de la observación siguiente: Es un paciente masculino que padecía de diabetes insípida idiopática, desde la edad de 18 años, controlado con extracto de hipófisis posterior. Treinta y siete años después es hospitalizado en la Clínica de Enfermedades del Sistema Nervioso, por hemiplejía derecha, instalada en pocas horas con afasia, hemianopsia lateral homónima derecha y signo de Babinski bilateral. El líquido cefalorraquídeo fue normal; electroencefalograma: Intensos signos de sufrimiento del hemisferio derecho. La Arteriografía carotídea mostraba oclusión de la silviara derecha. Paciente fallece horas más tarde. El estudio anatómo-patológico mostraba dos tipos de lesiones: Una vascular, correspondiente al episodio terminal de la afección, y la otra hipotalámica, consistente en ausencia de neuronas en el núcleo supraóptico, menos intensa en los núcleos paraventriculares; los otros núcleos hipotalámicos eran normales; atrofia del lóbulo posterior de la hipófisis. Lesiones similares han sido recientemente descritas en otros cuatro casos informados de Diabetes Insípida, y en cinco casos de Diabetes Insípida hereditaria, pitresin sensible, confirmada por la autopsia.

10.2. *Diabetes Insípida como una complicación de Leucemia* (16)

El sistema nervioso central puede ser lesionado por leucemia. Las manifestaciones clínicas dependerán de la localización y extensión de las lesiones. Una extraña manifestación de dicho sistema, en la leucemia es la Diabetes Insípida. Algunos investigadores la mencionan como una rara consecuencia. William y sus colaboradores encontraron sólo un caso de Diabetes Insípida en un estudio de más de 1,864 pacientes con leucemia, por lo que creemos oportuno exponer el caso de una mujer caucásica de 35 años de edad, quien fue hospitalizada por presentar un breve período de diarrea seguido de polidipsia, poliuria, anorexia, pérdida de peso, epistaxis, episodios de fiebre intermitente y malestar general. Al ingreso, la paciente se mostraba delgada, pálida, alerta, colaboradora, pero obviamente enferma, con hipertrofia de las encías, equimosis en las piernas, sin linfadenopatía y el bazo no palpable. La aspiración y la biopsia de la médula ósea, mostró hiperplasia con hiperplasia mielóide, y disminución de los megacariocitos, por lo que se le inició tra-

tamiento con prednisona 550 ml. diarios y vincristina 1.5 ml., cada tres días. Trece días después de la admisión aumentaron la confusión, la hostilidad y las alucinaciones visuales, que anteriormente, por los exámenes negativos, se atribuyó a la medicación con esteroides. El sodio y cloro séricos se elevaron hasta valores de 154 meq/litro y 115 meq/litro, respectivamente. La densidad urinaria fue de 1.008 y el volumen urinario emitido ascendió, de 3,730 mililitros a 4,770 mililitros diarios, por lo que se inició tratamiento con pitresín, 0.5 mililitro intravenoso, cada doce horas, que se acompañó de franca mejoría clínica. Finalmente, la paciente desarrolló bronconeumonía y septicemia a *Pseudomonas* y falleció a los 23 días de su hospitalización. Hallazgos de la autopsia: La estructura normal de la médula ósea estaba casi totalmente reemplazada por un difuso infiltrado de células blásticas, con núcleo grande, redondo y escaso citoplasma. Las mitosis fueron fácilmente encontradas. Cerebro: El núcleo supraóptico estaba casi destruido, pero el núcleo para ventricular con necrosis focales; numerosas pequeñas arteriolas y capilares estaban ocluidos por trombos recientes y antiguos, en los núcleos supraópticos y paraventriculares; considerable gliosis local y necrosis coagulante eran prominentes en esas áreas. El número de neuronas estaba muy disminuido. Pérdida apreciable de fibras era evidente en los tractos hipotálamo-hipofisarios, a nivel del tallo de la pituitaria, así como ausencia de los gránulos neurosecretorios en el lóbulo posterior.

Fueron revisados 20 casos informados de Diabetes Insípida, asociada con leucemia. Los 13 casos en los que se mencionaron los hallazgos de la autopsia, demostraron principalmente dos tipos de lesiones en el sistema supraóptico-hipofisario: 1) Infiltraciones leucémicas en uno o más componentes del sistema, en nueve casos. 2) Trombosis de pequeños vasos en el núcleo hipotalámico y lóbulo posterior de la hipófisis, en el resto, incluyendo el presentado. El mecanismo responsable de dichas lesiones no está comprobado. La coagulación intravascular generalizada o la leucostásis local, son posibilidades patogénicas.

10.3. *Diabetes Insípida como complicación de Meningitis a Neumococo* (17)

Se trata de un paciente de 68 años de edad, quien fue admitido en el Departamento de Neurología del Hospital de la Universidad de Hadassah, por presentar severa cefalea, vómitos, fiebre y estupor. Dos días antes presentó fiebre de 39°C y signos leves de una infección respiratoria superior. Al ser examinado estaba estuporoso y con signos manifiestos de irritabilidad psicomotora, con temperatura de 38.4°C, pulso 104 x' P/A 160/90. El examen neurológico reveló ligera rigidez de la nuca, signos

de Kernig y Brudzinsky ausentes. La punción lumbar, reveló presión de 480 mm. de agua, y el líquido cefalorraquídeo turbio; proteínas: 615 mmgr/100 ml.; Cloruros 111 meq/litro; glucosa: 0; células: 1,200 polimorfonucleares x mm³; cultivo: *Diplococo pneumoniae*. Con el diagnóstico de meningitis bacteriana, se inició el tratamiento con penicilina cristalina: 24 millones de unidades por día y evolucionó satisfactoriamente. Diez días después de la admisión, el paciente estaba ligeramente confuso y se quejaba de mucha sed. El nivel Na sérico era de 131 meq/litro. Excreción urinaria: 5,700 mililitros, con densidad de 1.002 y una osmolaridad de 380 mOsm/litro. La osmolaridad sanguínea: 294 mOsm/litro. El diagnóstico de Diabetes Insípida fue confirmado, al administrársele 5 unidades de pitresín intramuscular, cada cuatro horas, y obtener efecto antidiurético. Es un paciente anciano, con meningitis neumocócica y que desarrolla los signos y los síntomas de la Diabetes Insípida, cuatro días después de que los signos de irritación meníngea eran bien definidos.

Un proceso patológico en la porción anterior del hipotálamo, que afecta el núcleo supraóptico, el piso del tercer ventrículo y las meninges en la base del cerebro, puede dañar fácilmente las fibras del tracto supraóptico hipofisario, que anatómicamente están localizadas superficialmente. La intensidad del daño y su localización en sistema, determinará la duración y la severidad de los síntomas clínicos. Un período de latencia posterior al daño del sistema nervioso, es de duración variable, y se observa si otras partes de la neurohipófisis están en el sitio del proceso patológico. El resultado de la tensión y/o irritación del tronco de la pituitaria, podría tener el efecto necesario en el tracto supraóptico hipofisario. Ambos, el período de latencia, la naturaleza y la duración de los síntomas en este paciente, pueden explicar las bases de este mecanismo.

Un proceso inflamatorio como causa de la Diabetes Insípida es una situación rara. Tuberculosis y sífilis, que producen meningitis o infiltración directa, han sido descritas como agentes etiológicos, y también han sido informados de casos producidos por sinusitis esfenoidal y osteítis.

10.4. *Azotemia y Diabetes Insípida nefrogénica después de arteriografía* (18)

Se trata de un paciente de 70 años, sin antecedentes patológicos cardiovasculares, metabólicos y/o renales, que consultó por presentar dolor lumbar crónico. Un arteriograma renal demostró un quiste benigno en el riñón izquierdo. Durante el estudio se le inyectaron 100 ml. de meglumine diatrizoate y sodio diatrizoate en la arteria aorta abdominal y 27 ml. boluses inyectados directamente en la arteria renal izquierda. Una serie

gastrointestinal superior, efectuada cuatro días después, reveló la persistencia del material de contraste en ambos riñones. Ese mismo día la paciente parecía enferma, oligúrica, con azoemia y densidad urinaria de 1.021, la osmolaridad de 504 miliosmoles, por lo que fue tratada satisfactoriamente con manitol. Una semana después la osmolaridad urinaria alcanzó valores entre 125 y 190 miliosmoles/kg., con un volumen urinario entre 4.5 y 7.5 litros diarios, por lo que se inició tratamiento con pitresín, obteniendo la mejoría esperada después de varios intentos.

DISCUSION:

La angiografía patrón normal, con persistencia de opacidad, demuestra la anormalidad renal desarrollada inmediatamente después de la arteriografía, la que mostraba distribución normal, cortical y medular del medio de contraste, lo que confirmaba buena función renal. El material de contraste y/o el procedimiento produjo una disminución del flujo sanguíneo cortical como en las nefropatías tóxicas, que insensibilizó temporalmente los tubulos a la acción de la hormona antidiurética.

10.5 *Diabetes Insípida secundaria a traumatismo penetrante del tórax* (19)

Se trata de 3 pacientes jóvenes de 15, 17 y 18 años, de ambos sexos, quienes sufrieron heridas penetrantes graves en el tórax y posteriormente desarrollaron síntomas de diabetes insípida, comprobada y tratada, satisfactoriamente, con pitresín acuoso.

Los autores concluyen por hallazgos postmortem, que ésta probablemente fue secundaria al shock producido por hipovolemia, con oclusión de vasos, con la resultante hipoxia y necrosis tisular de la hipófisis posterior.

La revisión de la bibliografía reveló sólo tres casos de Diabetes Insípida, en pacientes con traumatismos ajenos al cráneo, con fractura de huesos largos y embolia grasa y, como causa de la enfermedad, la interrupción de la circulación de la pituitaria provocada por glóbulos grasos, que ocluyeron los vasos, con la consecuente hipovolemia, hipoxia y necrosis.

10.6 *Diabetes Insípida con un Carcinoma ACTH secretorio de Bronquios* (20)

Es un paciente de 46 años, a quien se le hizo control radiológico para investigar tuberculosis, y más tarde por la broncoscopia, se le descubrió un carcinoma inoperable de los bronquios. Un año después fue admitido en el hospital con una vaga historia de pérdida de peso, sed y poliuria, confuso, deshidratado, con pigmentación addisoniana y linfadenopatía generalizada, probablemente se trataba de un proceso carcinomatoso difuso. Tenía glucemia de 350 miligramos/100 mililitros, los electrolitos

plasmáticos, después de rehidratación, indicaban alcalosis hipokalémica, sugiriendo un síndrome ACTH secretorio ectópico. A pesar del control posterior electrolítico y glicémico normales, el paciente continuaba con polidipsia y poliuria, de 2 a 4 litros diarios, que cedieron con la administración conjunta de pitresín con dexametasona, pues los ataques epilépticos que presentó sugirieron metástasis cerebrales; los autores consideraron entonces como acción sinérgica con la ADH exógena, pues se sabe que los corticoesteroides estabilizan las membranas celulares, y permiten la reabsorción del agua y la normalización de la osmolaridad de la orina, por la acción de la ADH.

10.7 *Intolerancia a la glucosa en la Diabetes Insípida*: (21)

El efecto de la administración de vasopresina fue investigado en ocho pacientes, con Diabetes Insípida. Cinco de esos pacientes demostraron ambigua tolerancia a la glucosa, según el criterio de Fajans y Conn, pero sólo tres fueron anormales, según el criterio SAPHIS. Los niveles de insulina fueron anormales en estos pacientes y la respuesta de la insulina a la glucosa, al glucagón intravenoso y a la tolbutamida, no se alteró con la administración de vasopresina. La prueba de la tolerancia a la glucosa intravenosa, se practicó solamente en un paciente diabético. La prueba de la tolbutamida intravenosa fue negativa para Diabetes Mellitus en todos los pacientes. La administración única de 8-lysina vasopresina, provocó una caída en la concentración de ácidos grasos libres a los treinta minutos y un aumento de la concentración sérica de glucosa. Estos hallazgos sugieren pues que la vasopresina tiene una acción hiperglucémica y antilipolítica en el hombre.

10.8 *Diabetes Insípida Nefrogénica Asociada con Hidronefrosis masiva y Obstrucción del cuello de la vejiga* (22)

Se trata de un paciente de 23 años de edad, que originalmente fue admitido en el hospital, por una lesión de la rodilla, pero estudiado posteriormente por presentar poliuria, cada hora y media durante el día y tres veces durante la noche. El examen urinario mostraba una densidad de 1.001 y el volumen urinario era de 10 a 15 litros diarios. Un urograma excretorio reveló hidroureteronefrosis bilateral, y un cistograma, una vejiga dilatada y trabeculada, con formación celular, un divertículo del lado derecho y estrechez del cuello de la vejiga. Se le practicó diverticulectomía y resección en cuña del cuello vesical. Cinco meses después, existía una franja mejoría, con respecto de la dilatación del tracto urinario superior, y disminución del tamaño vesical; sin embargo, persistía la poliuria y la hipostenuria, a pesar del tratamiento con pitresín. Tres años más tarde los signos de dilatación habían empeorado y el paciente presentaba más acentuada la poliuria.

DISCUSION

Una profusa diuresis resistente a la vasopresina, es una entidad reconocida, después de la corrección de una obstrucción del tracto urinario. Algunos pacientes padecen del síndrome de Diabetes Insípida, secundario a una obstrucción, como carcinoma de la próstata, estenosis uretral y fibrosis retroperitoneal idiopática; la Hidronefrosis puede ocurrir secundaria a una poliuria de una diabetes insípida, aún sin obstrucción. En este caso de Diabetes Insípida, aún sin obstrucción. En este caso de diabetes insípida vasopresin resistente asociada a una masiva hidronefrosis y obstrucción del cuello vesical, se obtuvo mejoría temporal después de la plastia del cuello, pero no fue definitiva, por lo que no se pudo establecer si dicha obstrucción del cuello, fue un efecto previo a la diabetes insípida o viceversa.

CONCLUSIONES

- 1—Se revisó la bibliografía, que pudo obtenerse, para comprobar la incidencia de la Diabetes Insípida sobre la Diabetes Mellitus, en la que no se encontró bien establecida, únicamente casos informados esporádicamente en diversos países. Sin embargo se puede afirmar que en el Hospital Roosevelt de Guatemala durante el año de 1975 únicamente se informó el presente caso de los 44,885 registrados, lo que supone una incidencia de 2 casos cada 100,000.
- 2—Se analizaron los aspectos históricos, etiológicos, patogénicos, clínicos y terapéuticos de la Diabetes Insípida.
- 3—Se estudió los casos de incidencia de la Diabetes Insípida y Diabetes Mellitus informados en la bibliografía consultada.
- 4—Se agrega el informe de un paciente con Diabetes Insípida, asociada con Diabetes Mellitus, observado en el Hospital Roosevelt.

Por ser muy escasa esta combinación, se presenta este caso para enriquecer la bibliografía respectiva.

- 5—Aunque es muy rara esta asociación hay que pensar en ella cuando se encuentre un cuadro clínico de poliuria-polidipsia.

BIBLIOGRAFIA

1. GUYTON, Arthur C., FISILOGIA HUMANA. México. Editorial Interamericana. 1971. p. 920-933.
2. HARRISON, MEDICINA INTERNA. México. La Prensa Médica Mexicana. 1973. p. 485-496, 583-600.
3. CECIL-LOEB. TRATADO DE MEDICINA INTERNA. México. Editorial Interamericana. 1972. p. 18303-1834.
4. SOCHOCKY S. DIABETES INSIPIDUS. S. Dakota. J. Med 22:23-5. Junio 69.
5. MAIELLO M. et al: EVOLUZIONE STORICA DELLE CONOSCENZE SULLA SINDROME POLIURIO-POLIDIPSIA INSIPIDA RASS NEUROL. Veg 21:311-26, 31 Dec. 67. Italia.
6. UTIGER R. DIABETES INSIPIDUS. Jama 207: 1699-703. 3 marzo 1969.
7. BROWN J. J. et al: RENIN AND ANGIOTENSIN AS A MECHANISM OF DIURETIC-INDUCED ANTIDIURESIS IN DIABETES INSIPIDUS ACQUIS MED RECENT. 197-217. 1969.
8. VILLAMOR J. et al: DIABETES INSIPIDA PRIMARIA FAMILIAR VASOPRESIN RESISTENTE Y SENSIBLE A LA BIGUANIDA. Revista clínica española, 121:51-56. 15 de abril 1971. España.
9. SALTIEL H: QUELLES EXPLORATIONS FAUT IL FAIRE DEVANT UNE POLYURIO-POLYDIPSIE? La Presse Médicale. 76: 1871-3. 19 Oct. 68 (Fre).
10. ANDERSON KE. et al: CHLORPROPAMIDE IN DIABETES INSIPIDUS BRITISH MEDICAL JOURNAL 6. Feb. 1971.
11. CABEZAS CERRATO J. et al: ESTUDIO SOBRE LA ANTIDIURESIS FARMACOLOGICA EN LA DIABETES INSIPIDA II ACETAMINOFEN Y TEGRETOL. Revista clínica española. 119: 111-8. 31 Oct. 1970. España.
12. DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN: Drugs for Diabetes Insipidus, 8: 9-30. Abril 70.
13. TORIN DE. NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS INDUCED BY DEMETHYL CHLOROTRACYCLINE (Declomycin) CALIFORNIA. Med 107: 420-2. Nov 67.
14. BRITISH MEDICAL JOURNAL: LITHIUM-INDUCED DIABETES INSIPIDUS. 2: 726. 24 Junio 72.
15. CASTAIGNE P et al: DIABETE INSIPIDE IDIOPATHIQUE (STUDE D'UNE OBSERVATION ANATOMO-CLINIQUE. La Presse Médicale 78: 999-1001. 2 mayo 70. (Fre).

16. MILLER VI, et al: DIABETES INSIPIDUS AS A COMPLICATION OF LEUKEMIA A CASE REPORT WITH A LITERATURE REVIEWS CANCER, 28: 777-73. Sep. 71.
17. ABRAMSKY O. et al: DIABETES INSIPIDUS AS A COMPLICATION OF PNEUMOCOCCAL MENINGITIS J Am GERIATRY SOC. 21:232-4. May 73.
18. KOVNAT PJ. et al: AZOTEMIA AND NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS AFTER ARTERIOGRAPHY RADIOLOGY, 108: 541-2. Sep. 73.
19. MACHIEDO G. et al: DIABETES INSIPIDUS SECONDARY TO PENETRING THORACIC-TRAUMA ANN SURG 181 (1) 31-4. Jan. 75.
20. DAVIDSON C.: DIABETES INSIPIDUS WITH AN ACTH SECRETING CARCINOMA OF THE BRONCHUS. Br. Med J. 1: 297 8, 29. Jan 72.
21. ALOIA J. F. et al: GLUCOSE INTOLERANCE IN DIABETES INSIPIDUS ANN JL Med Sci. 267:89-98, Feb. 74.
22. RAMSEY EW. et al: NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS ASSOCIATED WITH MASSIVE HYDRONEFROSIS AND BLADDER NECK OBSTRUCTION. J. Urol III: 225-8. Feb. 74.
23. MORGANO G. et al: DIABETE INSIPIDO E DIABETE MELLITO. Minerva Med 59: 1817-23. 18 Apr 68. Ita.
24. BRICAIRE H. et al: TRAITMENT DU DIABETE INSIPIDE PAR LE CHLORPROPAMIDE. Ann Endocr Paris. 30: 6-70 jan-feb 68 Fre.
25. NAKANO KK: FAMILIAL NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS. Hawai Med J 8: 205-8 jan-feb 69.
26. BERNDT WO. et al: POTENTIATION OF THE ANTIDIURETIC EFFECT OF VASOPRESSIN BY CHLORPROPAMIDE. Endocrinology 86: 1028-32. May 70.
27. KAULI R et al: A VASOPRESSIN ANALOGUE IN TREATMENT OF DIABETES INSIPIDUS. Arch Child, 49: 482-5. Jun. 74.
28. FORSSMAN H. THE RECOGNITION OF NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS. A VERY SMALL PAGE FROM THE HISTORY OF MEDICINE. Acta Med. Scand 197 1:2 1-6. Jan-feb 75.
29. Archivos del Hospital Roosevelt de Guatemala.

BR.

Br. Jaime Casals Bonifasi

Asesor.

Dr. José Fajardo

Revisor.

Dr. Ernesto Grojeda

Director de Fase III.

Dr. Julio De León

Vo. Bo.

Secretario General

Dr. Mariano Guerrero

Decano

Dr. Carlos Armando Soto