

Diabetes insípida nefrogénica

Presentación de un caso

Por el Dr. HUGO BENAZET MESA(*)

La diabetes insípida consiste en un estado patológico en el que el paciente ingiere abundante líquido con el consiguiente aumento de la diuresis, pudiendo llegar a 10 litros o más diarios, siendo las orinas de una densidad siempre por debajo de 1,005. Esta entidad se debe o bien a un déficit en la producción de hormona antidiurética o bien a la falta de respuesta a la misma. En el primer caso, (diabetes insípida sensible al Pitresin) existen lesiones de la unidad funcional de la hipófisis (núcleos supraópticos, paraventriculares y fibras hipotálamohipofisarias; en el segundo caso, (diabetes insípida nefrogénica, existe un trastorno tubular renal.

Hipócrates notó en la antigua Grecia pacientes con abundante diuresis; fue *Sir Thomas Willis*² en 1648, el que diferenció la diabetes mellitus de la insípida. *Frank*, en 1910 se acercó a su etiología suponiendo que se trataba de un daño hipofisario. *Von der Volden* y *Farini*,²⁷ demostraron el efecto antidiurético de los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis. Y *Du Vignaud* en 1955, llega al conocimiento de la estructura química de la hormona. Siendo finalmente *Waring* y *Kadji* y *Tappan*¹⁶ en 1945 los que describen la diabetes insípida nefrogénica por primera vez.

Que sepamos es éste el primer caso de esta entidad publicado en nuestro país, encontrando dos trabajos en la literatura cubana sobre diabetes insípida sensible al Pitresin; el primero de *García López*, y el segundo de la *Dra. Lianne Borbolla* con la colaboración del autor de este trabajo.

Con motivo de haber tenido la oportunidad de estudiar un niño de 18 meses, siguiendo su evolución con el tratamiento con tiazidas durante 1½ años nos ha parecido sumo interesante su publicación.

Pasamos pues a describir nuestro paciente.

Paciente: M. P. P.

Historia clínica No. 04—5—89

Edad: 18 meses.

H. E. A.: Refiere la madre del niño, que ella lo notó normal, hasta la edad de 1 mes, pero que después éste comenzó a padecer de fiebres sobre todo por las tardes que se acompañaban de llanto intenso; éste se calmaba al ofrecerle agua o cualquier otro líquido que el paciente tomaba ávidamente, desapareciendo la fiebre cuando el paciente ingería el mencionado líquido; el líquido que el niño ingería fue en aumento hasta ingerir 8 onzas o más de una vez a los dos meses; la diuresis siempre fue proporcional a la administración de líquidos; el paciente rechaza los sólidos por lo que su alimentación es exclusivamente líquida.

(*) Médico Post-graduado, Departamento de Pediatría Hospital Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo, Oriente, Cuba.



El paciente a los dos años cuatro meses. Nótese la ligera megalocórnea, hipertelorismo, epicanthus, y pabellones auriculares separados del cráneo.

Antecedentes pediátricos personales.

Fiebres frecuentes, diarreas ocasionales.

Prenatales: Embarazo de 9 meses, no atención prenatal, no patología ostensible, movimientos fetales normales, tuvo gripe a los 7 meses de embarazo.

Antecedentes del parto: Domiciliario, en cefálica.

Neonatales: Peso: 7 lbs., llanto inmediato, no le notaron nada anormal, fue examinado por un pediatra a los 2½ meses, informando que el niño era normal.

Nutrición: Lactancia materna 40 días, después leche maternizada. La ablactación fue prácticamente nula, prefiere sobre todo el agua (que la madre le daba con azúcar para que lo alimenta-

ra) y líquidos, a los sólidos, a los cuales rechazaba.

Desarrollo psicomotor: Sostiene la cabeza a los 7 meses, primeras sílabas a los 11, se sentó a los 11 meses, y actualmente no camina, sólo articula sílabas.

Trastornos emocionales: Perretas frecuentes, espasmos de sollozo, Chupa tete y dedo pulgar.

Vacunaciones: Sólo la Polio.

Antecedentes familiares: (Ver árbol genealógico).

Mediciones generales:

Peso	18	libras
Talla	71	cm.
C. cefálica	44½	cm.
C. torácica	49	cm.
C. abdominal	52	cm.

Distrofia Grado II de Gómez.

Brazada	72	cm.
Altura sentado ..	38	cm.
In. de Wilkins ..	38.5/32	
		Mayor de uno.

Las mediciones de los miembros todas proporcionales.

Nutrición: A pesar de su distrofia presenta un aspecto rechoncho.

Piel: Piel seca, deslustrada, poca sudoración.

Mucosas: Ligeramente pálidas.

S.O.M.A.: Normal.

Ganglios; Adenopatías banales.

Cabeza: Normal.

Oídos: Pabellones auriculares algo separados del cráneo.

Ojos: Córnea 12 mm. (discreta megalocórnea), hipertelorismo y epicanthus. Fondo de ojo normal.

Extremidades: Normales.

Examen físico por aparatos:

Respiratorio: FR. 28 por minuto.
Resto normal.

Circulatorio: F. C. 112 por minuto.
Tensión arterial. 70 máxima, 50 mínima.
Resto normal.

Digestivo: Abdomen algo globuloso,
Hernia umbilical grado L. **Boca:** Pala-
dar ojival. Fórmula dentaria: 21C-11
21c-21L.

Hemolinfopoyético: Normal.

Genitourinario: Fimosis.

Neurológico: Normal.

Test. Mental: Discreto retraso mental,
paciente sumamente apegado a la ma-
dre, que sobreprotege al niño.

Exámenes complementarios:

Hemograma:

Hemáties: 4,010,000 por mm. cúbico.

Hematocrito: 33%.

Hemoglobina: 10 gm.%.
Volumen corpuscular medio: 82.5 mi-
cras cúbicas.

Hemoglobina corpuscular media: 25
gamma gamma.

Concentración hemoglóbica corpuscu-
lar media: 33%.

Leucocitos: 9,500 por mm. cúbico.

Polimorfonucleares: 45.

Linfocitos. 53.

Monocitos 2.

Eosinófilos 0.

Eritro: 30, 20, 18 mm. en la primera
hora.

Heces fecales: negativo (3).

Orina: 3 orinas negativas, la densi-
dad siempre 1,000 los Benedicts, siem-
pre azules.

Urocultivo: 3, negativos.

Serología: Negativa.

Glicemia: 100 mg.%.
Urea: 34, 30, 28, 27 mg.%.
Fósforo: 4.82 mg.%.
Fosfatasa alcalina: 6 Uds. Bodansky.
Creatinina: 0.9 mg.%.
Colesterol: 141 mg.%.
Lípidos totales: 380 mg.%.
Prueba de Sulkowitch: Negativa.
Gammaglobulina: 0.43 gr.%.
Proteínas totales y fraccionadas:

Totales 6.2 gm.%.
Serina 4.4
Globulinas 1.8

Electroencefalograma: Normal.

Pielografía descendente: Eliminación

rápida del contraste por ambos riñones.

Vejiga aumentada ligeramente de ta-
maño.

Rayos X. de cráneo: Normal.

Huesos largos: Edad ósea 1½ años,
muy discreta osteoporosis.

Electrólitos del sudor: Na. 35 K. 10.4.

Líquido cefalorraquídeo:

Presión, (por goteo), normal.

Células 2 por mm. cúbico. Pandy y
Ross Jones: Negativo.

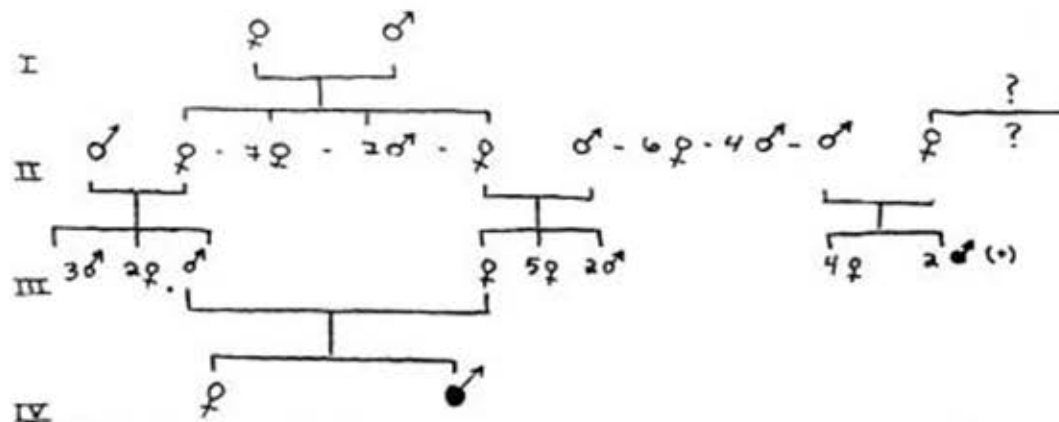
Bacteriológico: negativo.

Ionograma: Reserva Alcalina: 23
mEq., Potasio: 4.8 mEq. Sodio: mEq.

METODO

Se midió diariamente la diuresis y la
densidad urinaria obteniendo cifras que
oscilaron entre 3,000 ml. a 5,000 ml
para la primera, y de 1,000 antes del
tratamiento, con cifras de 1,000 a 1,002
después del mismo para la segunda,
siempre por debajo de 1,005.

Se realizó la prueba de la sed o de la
concentración, previo ayuno de 2½ ho-



Arbol Genealógico: + Los dos varones fallecieron antes de los 2 años en un cuadro de gastroenteritis.

ras, se administró agua a la dosis de 20 ml. por kilo de peso; se obtuvieron, con un intervalo de quince minutos, las variables; diuresis total, flujo por minuto, peso, densidad urinaria, hematocrito, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, durante un período de 2 horas, momento en que fue necesario suspender la prueba por la deshidratación del paciente, la diuresis total fue de 380 ml.; el peso bajó de 18 lbs. y cuatro onzas después de la ingestión de líquido a 17 lbs. dos onzas. El flujo por minuto disminuyó de 35 ml. por minuto en la primera muestra después de la administración de líquido, a 2 ml. por minuto en intensa deshidratación: la densidad sólo se elevó a 1,002. El hematocrito ascendió del 32% al 40%, modificándose también la frecuencia respiratoria y cardíaca a medida que iba progresando la deshidratación: la temperatura llegó a 39.2 grados centígrados. Al ser suspendida la prueba se le ofrece al paciente agua; éste ingiere 16 onzas de dextrosa al 5%, desapareciendo todos los síntomas de deshidratación.

También se realizó la prueba de *Carter y Robbins* modificada, la cual es como sigue: Previo ayuno de cuatro ho-

ras se le pasa por venoclisis dextrosa al 5% a la dosis de 20 ml, por kilo por hora durante una hora, se continúa la venoclisis con dextrosa al 5% a la dosis de 15 ml por kilo por hora durante 45 minutos; entonces se procede a la administración por vía endovenosa de suero salino hipertónico al 2.5% x 45 minutos a la dosis de 15 ml. por kilo; de no obtener antidiuresis (como en nuestro caso), se le administra Solución glucosada al 5% a la dosis de 20 ml. por kilo y además Pitresin dosificándolo a 2 Unidades por metro cuadrado de superficie corporal. Durante esta prueba se pasa sonda vesical y se recoge orina cada 15 minutos. En nuestro caso la solución salina no alteró significativamente la diuresis, y el Pitresin acuoso tampoco, no modificándose con este último la disminución de la diuresis esperada ni la disminución del flujo por minuto, lo cual nos comprobó nuestro diagnóstico.

No obstante de no haber obtenido respuesta al Pitresin durante la prueba antes mencionada, se ensayó un tratamiento con Pitresin no obteniendo antidiuresis durante la semana de tratamiento en que fue sometido; la efectividad del medicamento se comprobó en un caso normal, el que sí manifestó marcada antidiuresis con el mismo.

Posterior a esta prueba terapéutica, durante un período de 3 meses se ensayaron separadamente, y con un inter-

- | | |
|--|-----------------------------------|
| I. Hidroclorotiazida (5 mg. por kilo día) | Descenso de la diuresis en un 36% |
| II. Dieta hiposódica (65 cal. por lb. sólo Lonalac más glucosa) | Descenso en la diuresis de un 28% |
| III. Dieta hiposódica más Hidroclorotiazida (65 cal. por lb. sólo Lonalac más glucosa) | Descenso en la diuresis de un 48% |

Durante el período comprendido en cada una de estas pruebas terapéuticas el paciente fue sometido a un ayuno de 5 horas, no mostrando mayores ansias por líquido en las pruebas 1 y 3, no presentando deshidratación pero sí avidez por el líquido en la prueba No. 2.

El paciente fue dado de alta y seguido por consulta externa durante año y medio, recuperando su peso normal, mejorando su estado psíquico, y ha adquirido el hábito de ingerir sólidos. El tratamiento actual consiste en dieta hiposódica relativa e hidroclorotiazida a la dosis de 5 mg. por kilo por día.

COMENTARIOS

Se conocen actualmente dos tipos de diabetes insípida. La sensible al Pitresín, que a su vez puede ser primaria o secundaria y la nefrogénica; ésta se considera hereditaria de tipo recesivo ligada al sexo, (ver Gráfica No. 1), aunque según *Wilkins*¹³ el hecho de que hayan sido señalados casos en hembras, y casos de diuresis exagerada sin llegar a constituir verdadera diabetes insípida en la familia de niños con esta patología, indica que pudiera tratarse de un gen dominante que afecta poco a las mujeres.

Los síntomas son principalmente la poliuria y la polidipsia, siendo síntomas complementarios. El bajo peso, náuseas y vómitos, así como diarreas frecuentes, disminución de la secreción

salival y sudoración, tendencia a las infecciones, y mayor susceptibilidad a las caries dentales.¹⁴ También se ha citado hidronefrosis en la forma hereditaria. El mayor peligro de estos pacientes es la deshidratación hipertónica, que puede dejar en muchos casos daño cerebral residual. El retraso mental sólo se ha observado en la de tipo nefrogénico como en nuestro caso.¹⁵ En la diabetes insípida sensible al Pitresín secundaria se encontrarán los signos y síntomas de la entidad causal sobreañadidos.

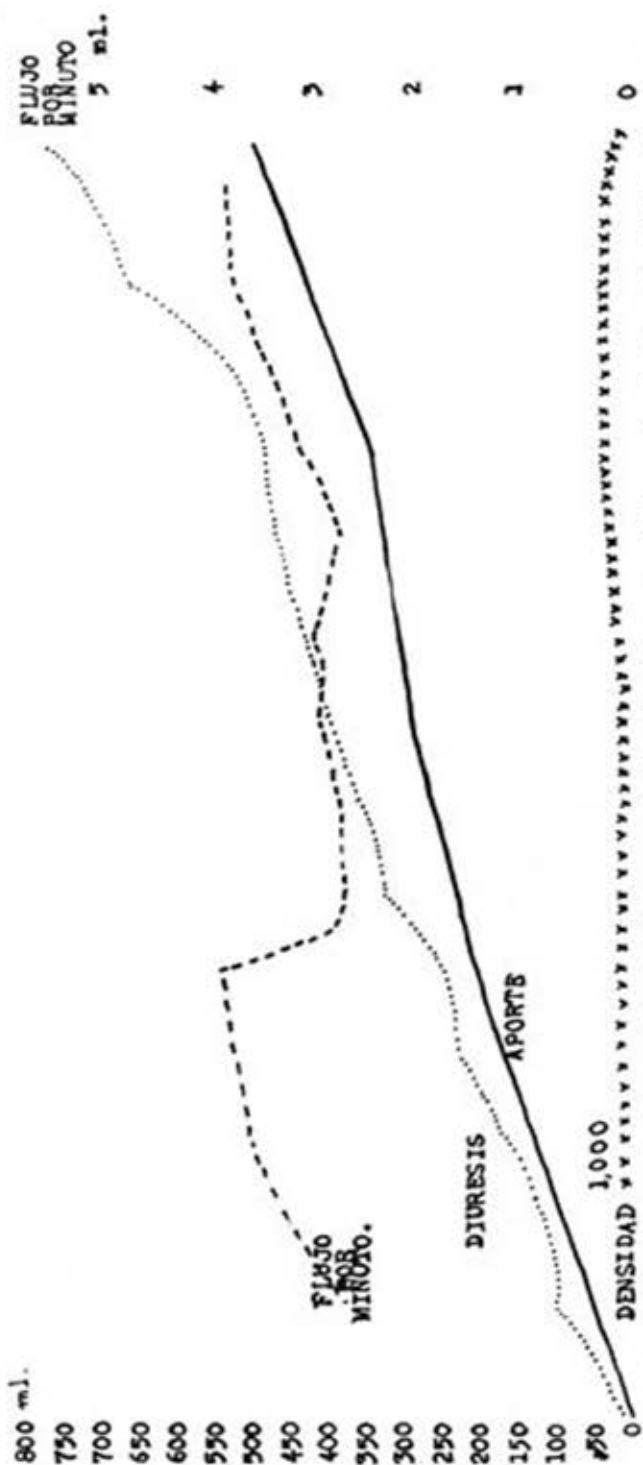
El diagnóstico diferencial, comprende la diabetes mellitus, en la que la glucosuria y la alta densidad de la orina facilitan el diagnóstico. El estudio microscópico de la orina y la retención de cuerpos nitrogenados nos diferencia a las enfermedades renales. La prueba de Sulzowitch es concluyente en las hipercalcemias, y las pruebas de concentración y de Carter y Robbins modificada de Hickey y Hare, diferencian a la poliuria psicogénica y la diabetes insípida en sí, nefrogénica, o sensible al Pitresín.

El estudio complementario para los casos de diabetes insípida consiste en: Medida de la diuresis, la densidad urinaria, que nunca se eleva a más de 1.010 aun en intensa deshidratación.⁶ Además las pruebas de Concentración, *Hickey* y *Hare*, modificada por *Carter* y *Robbins*⁷ y la de *Carter* y *Robbins* modificada.⁸ En la diabetes insípida sensible al Pi-

PRUEBA DE CARTER Y ROBBINS MODIFICADA.

MINUTOS. 0 . . . 30 . . . 60 . . . 90 . . . 120 . . . 150 . . . 180 . . . 210

SOL. GLUCOSADA SOL. GLUCOSADA SOL. SALINA PITRESIN
 20 ml. X K. X H. 15 ml. X K. X H. HIPERTONICA 2 UDS. X M² S.C.
 1 HORA. 45 MINUTOS 2.5% SOL. GLUCOSADA
 15 ml. X K. X H. 20 ml. X K. X H.



Prueba de Carter y Robbins modificada.—Nótese que la diuresis total no se modifica con la administración del Pitresin, así tampoco con la solución salina hipertónica, que no se eleva la densidad urinaria y que hay poca modificación del flujo por minuto.

tresín secundaria, el estudio del electroencefalograma, radiografía de cráneo, punción lumbar, neumoventriculografía, etc. se hacen necesarios. En la nefrogénica se ha observado aumento de los electrólitos del sudor, que no encontramos en nuestro caso pero que dicha prueba no pudo realizarse antes del tratamiento,⁹ recomendándose como prueba diagnóstica en los lactantes. También se han reportado casos con hiperlipemia, hipercolesterolemia, aumento de la alfa 2 y gammaglobulinas con hígado sano.⁸

El pronóstico es favorable en el tipo nefrogénico con tratamiento pues las mejorías clínicas que se obtienen con el tratamiento con tiazidas compensan el peligro de la administración de estas drogas^{10,11} menos reservado es el pronóstico de la Tipo, sensible al Pitresín en la que la terapéutica sustitutiva, mejora grandemente a los pacientes; en la variedad secundaria depende de la entidad causal, pudiendo tener en algunos casos un tratamiento curativo. En el resto la terapéutica es sustitutiva, y en caso de resistencia a la misma, las tiazidas^{3,7,11}

Crawford y Kennedy fueron los primeros en emplear las tiazidas en el tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica;⁵ después se ha reportado su uso ampliamente en la literatura.^{3,10,12,13,14} Sin embargo no son recomendadas en el resto de los casos por su toxicidad;^{12,10,8} la dosis de las tiazidas son de 50 y 5 mg. para la clorotiazida e hidroclorotiazida respectivamente por kilo por día.^{6,10,13} El efecto de las tiazidas es potencializado por la aminopiridina,⁶ al igual que la espirolactona.⁶ Una acción no tan potente ni duradera como con las tiazidas con la espirolactona,⁵ los diuréticos mercuriales,^{3,10} y aun más discreta con la benzotiazida y derivados de la aminopiridina.⁶

El mecanismo de acción de las tiazidas es ampliamente discutido en la li-

teratura pero no se ha llegado a ninguna conclusión definitiva; se achaca a la depleción salina,^{3,5,10,11,7} a la disminución de la filtración glomerular,^{3,10,11} a la disminución del clearance de agua libre,⁶ y a la disminución del índice potofílico lo cual pudimos comprobar en nuestro caso, pues a pesar de haber obtenido una disminución en la diuresis con dieta hiposódica durante el test de ayuno sólo apareció ser intensa cuando no se administraban las tiazidas.

CONCLUSIONES

Presentamos un caso de diabetes insípida no sensible al Pitresín de tipo nefrogénico, estudiando la respuesta antidiurética con la Hidroclorotiazida, asociada a dietas hiposódicas, y dietas hiposódicas solas obteniendo respuesta antidiurética en los tres casos y comprobando la disminución del índice potofílico durante el tratamiento con tiazidas.

CONCLUSIONS

A case of nephrogenic diabetes insipidus has been presented. Studying the antidiuretic response to hydrochlorothiazide, associated with a low sodium diet, and to a low sodium diet alone, satisfactory responses were obtained in all three cases; a decrease in the potophilic index during treatment with thiazides, also being observed by the author.

CONCLUSIONS

On y présente un cas de diabète insipide non sensitif ou Pitressin du type nefrogénique en étudiant la réponse antidiurétique à l'hydrochlorothiazide, associé à des diètes hyposodiques, à des diètes hyposodiques seules et l'on a obtenu une réponse antidiurétique chez tous les trois cas où les a employées et on a constaté la diminution de l'indice potophylique pendant le traitement avec les thiazides.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Blom, P. S.: Sodium Economy in the proximal and distal parts of the nephron, studied in patients with diabetes insipidus. *Acta Med. Scandinav.* 174: 701-13, 1963.
- 2.—Blotner, H.: *Diabetes Insipidus*, Oxford University Press, New York, p. 194, 1951.
- 3.—Borbolla, L., y Benazet, H.: Diabetes insípida sensible al Pitresín. Presentación de un caso. *Rev. Cub. Pediat.* Vol.: Jul. 303-14, 1965.
- 4.—Carter, A. C. and Robbins, J.: The use of Hypertonic saline infusions, in the differential diagnosis of diabetes insipidus, and Psychogenic polydipsia. *J. Clin. Endocrinol.* 7: 753-66, 1947.
- 5.—Crauford, J. D. and Kennedy, G. C.: Chlorothiazides in diabetes insipidus. *Nature*, 183: 891-96, 1959.
- 6.—Diex, F.: Treatment of diabetes insipidus with orally administered compounds. *Clin. Pharm. Ther.* 4: 602-11, 1963.
- 7.—García López, A.: La prueba de Hare en el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida y la poliuria psicogénica. *Acta Endocrinol. Cubana*, 2: 43-8, 1953.
- 8.—Kennedy, G. C., and Crauford, A.: A comparison of the effects of adrenalectomy and chlorothiazides in experimental diabetes insipidus. *J. Endocrinol.* 22: 77-86, 1961.
- 9.—Lelong, M.; Alagille, D.; Gentil, Cl. et Chaon, P.: Diabetes Insípide néphrogénique acclute, chez un nourrisson de 2 mois. *Arch. Franc. Pédiat.* 2: 249-60, 1960.
- 10.—Lobacc, C. C.: Study of Sweat in Pitresin resistant diabetes insipidus. *J. Pediat.* 62: 868-75, 1963.
- 11.—Schotland, M. G., Grumbach, M. M. and Strauss, L.: The effects of chlorothiazide in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatric*, 31: 741-53, 1963.
- 12.—Skodhaug, E.: Investigations into the thiazide induced antidiuresis in patients with diabetes insipidus. *Acta med. Scandinav.* 174: 739-49, 1963.
- 13.—Todd, J.: Modifications produced by thiazides and spironolactone in the diuresis of nephrogenic diabetes insipidus. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 19: 55-63, 1962.
- 14.—Vest, M.: Hypocaloric dwarfism and hydronephrosis in diabetes insipidus. *Am. J. Dis. Child.* 105: 175-81, 1963.
- 15.—Wilkins, L.: *The diagnosis and treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 2nd. Ed. Thomas, Springfield, 1950, p. 400.
- 16.—Waring, A. J., Kadji, L., and Tappan, V.: A congenital defect of water metabolism. *Am. J. Dis. Child.* 69: 323-26, 1945.
- 17.—Yi-Yung-Hsia, D.: *Inborn Errors of Metabolism*, Year Book Med. Puc., Inc., Chicago, 1960, p. 267.