

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

## Diabetes insípida vasopresín sensible en la infancia: tratamiento con vasopresina, clofibrate y carbamazepina

Por los Dres.

FRANCISCO CARVAJAL\* y RICARDO GÜELL\*\*

Carvajal, F.; R. Güell. *Diabetes insípida vasopresín sensible en la infancia: tratamiento con vasopresina, clofibrate y carbamazepina*. Rev Cub Ped 52: 1, 1980.

Se presentan 13 pacientes con diagnóstico de diabetes insípida vasopresín sensible, estudiados en el departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas y en el servicio de endocrinología del hospital pediátrico provincial docente "Octavio de la Concepción y de la Pedraja", en Holguín, a quienes hemos realizado tratamiento con vasopresina, clofibrate y carbamazepina. Se señala la indicación correcta del tratamiento con estos medicamentos, así como se considera que deben ser incorporados a las medidas terapéuticas empleadas en los niños con esta afección.

Prácticamente desde 1954, en que *DuVigneaud*<sup>1</sup> aisló y sintetizó la hormona antidiurética denominándola vasopresina, se ha producido una nueva era en el estudio y tratamiento del paciente con diabetes insípida.

Numerosas han sido las medidas terapéuticas conocidas, aunque todavía ninguna ofrece beneficio máximo, además de que en ocasiones provocan efectos colaterales indeseables, así, se han utilizado en niños, sin resultados to-

talmente satisfactorios los siguientes medicamentos: polvo de hipófisis posterior<sup>2</sup>, clorpropamida<sup>3-5</sup> y lisina-8-vasopresina<sup>6</sup>.

En nuestro país, son infrecuentes las publicaciones relacionadas con esta entidad en la edad infantil<sup>10</sup>, y aún más, aquéllas que analizan el aspecto terapéutico<sup>11,12</sup>. Es por eso nuestro propósito presentar los resultados en un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes insípida vasopresín sensible a quienes hemos realizado tratamiento con tanato de vasopresina oleoso, clofibrate y carbamazepina.

### MATERIAL

Se estudian 13 pacientes con diagnóstico de diabetes insípida vasopresín sensible, con edades comprendidas en-

\* Especialista de I grado en endocrinología. Departamento de Endocrinología Infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

\*\* Endocrinólogo. Especialista de I grado. Subdirector de investigaciones del Instituto de la Infancia.

tre 5 y 11 años (6 masculino y 7 femenino). Los pacientes fueron estudiados en el departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, y en el servicio de endocrinología del hospital pediátrico provincial docente "Octavio de la Concepción y de la Pedraja", en Holguín.

#### METODO

Se utilizó el tanato de vasopresina oleoso (pitresín), en niños mayores de 2 años, de 5 unidades (1 ml) intramuscular profunda y en los menores de esa edad 2.5 unidades; posteriormente se utilizó según necesidades individuales.

Se administró el clofibrate en 4 pacientes, en dosis que oscilaron entre 250-1 250 mg/día. Se utilizó la carbamazepina en 3 pacientes en dosis mínima de 200 mg/día y máxima de 800 mg/día.

En todos los pacientes se valoró la respuesta terapéutica, frecuencia de administración del medicamento, efectos colaterales y diuresis promedio antes y durante el tratamiento.

#### RESULTADOS Y COMENTARIOS

La vasopresina ha sido hasta la actualidad el medicamento de elección al ofrecer la posibilidad de realizar una terapéutica hormonal sustitutiva<sup>13</sup>, el spray de pitresín acuoso (20 U.I./cm<sup>3</sup>) se ha utilizado por vía nasal, y se ha administrado con intervalo de 2-6 horas; generalmente tiene como inconveniente la molestia de utilizar pulverizador y proporcionar un alivio breve. La vía de administración más frecuente de la vasopresina es la parenteral, en forma acuosa u oleosa; la primera, durante el test diagnóstico y como medida terapéutica de urgencia; y la segunda, como tratamiento a largo plazo.

En el cuadro I, se señala la respuesta al tanato de vasopresina oleoso (pitresín); se observó que los 11 pacientes estudiados disminuyeron la diuresis; 3 lograron disminuir más del 50%, mientras que 8 menos del 50%. Encontramos

#### CUADRO I

##### DIABETES INSIPIDA VASOPRESIN SENSIBLE. RESPUESTA TERAPEUTICA

Tanato vasopresina oleoso (pitresín)	No. pacientes
Disminuye la diuresis	11/11
Más del 50%	3/11
Menos del 50%	8/11

#### CUADRO II

##### FRECUENCIA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO

Tanato vasopresina oleoso (pitresín)	No. pacientes
Cada 2 días	2/13
Cada 3-4 días	3/13
Cada 5 o más días	8/13

efectos colaterales en 1 paciente de 8 interrogados, dados por cefaleas, mareos y dolores abdominales.

En el cuadro II, se analiza la frecuencia de administración del medicamento, encontrando que 8 pacientes de 13 interrogados lo realizan cada 5 días o más, 3 pacientes cada 3 ó 4 días y 2 pacientes cada 2 días, observando en la mayoría un prolongado efecto del medicamento administrado.

En el cuadro III, observamos 11 pacientes, de los cuales 7 mantenían la diuresis anterior al tratamiento entre 2 000 y 4 000 ml y 4 entre 4 000 y 6 000 ml; al analizar la diuresis durante el tratamiento observamos que de 12 pacientes interrogados 4 mantenían la diuresis con cifras menores a 1 000 ml y 8 con cifras entre 1 000 y 2 000 ml.

En general al analizar el tratamiento con vasopresina (pitresín) podemos plantear: 1) existe buena respuesta terapéutica, y 2) escasos efectos colaterales, aunque, es conocido que la nece-

CUADRO III  
DIABETES INSIPIDA VASOPRESIN SENSIBLE

	Diuresis promedio (ml)	No. pacientes
Sin tratamiento	2 000 ÷ 4 000	7/11
	4 000 ÷ 6 000	4/11
Con tratamiento (pitresín)	Menor de 1 000	4/12
	1 000 ÷ 2 000	8/12
	Más de 2 000	—

CUADRO IV  
DIABETES INSIPIDA VASOPRESIN SENSIBLE. TRATAMIENTO CON CARBAMAZEPINA

No. pacientes	Dosis utilizada (mg/d)	Diuresis promedio (ml) pretrat.	Diuresis promedio (ml) durante trat.	% disminución diuresis	Efectos colaterales
1	200	3 300	1 630	51	No
2	400	1 900	1 350	26	No
	600	5 500	850	85	No
3	800	5 500	1 150	80	mareos náuseas

sidad de utilizar para su administración la vía intramuscular y de mantener esta terapéutica de por vida, provoca la negativa de numerosos pacientes.

Por estas razones se han ensayado otros medicamentos. En 1966 *Braunhofer* y *colaboradores*<sup>14</sup> señalaron por primera vez que la carbamazepina (5-carbamoil-5H-dievenzo-(BIF)-azepina), medicamento conocido hasta entonces por su potente acción anticonvulsivante tenía marcada acción antidiurética, se ha administrado en forma de compuestos orales a diversas dosis; en una época se pensaba que su efecto era similar a la hormona antidiurética, aunque actualmente se ha demostrado<sup>14-16</sup> que su acción es sobre el sistema nervioso central, actuando sobre la síntesis y liberación de la hormona antidiurética. *Dindar* y *Cooper*<sup>16</sup>, han observado que

el efecto antidiurético puede mantenerse durante 10 a 15 días posteriores a la suspensión del medicamento; hasta la actualidad se conocen los siguientes efectos colaterales: náuseas, mareos, vómitos, reacciones hepáticas y hemáticas. *Licea* y *colaboradores*<sup>11</sup>, en 9 pacientes con esta afección, utilizaron dosis máxima de 1 200 mg/día y mínima de 300 mg/día y observaron un rápido y potente efecto antidiurético; además, consideran que este medicamento puede ser útil como prueba terapéutica para diferenciar los pacientes con déficit total de ADH, de los que presentan una baja reserva hormonal.

Como se observa en el cuadro IV, utilizamos la carbamazepina en 3 pacientes a dosis variable desde 200 mg/día hasta 800 mg/día, señalándose la diuresis promedio anterior y durante el tra-

## CUADRO V

## DIABETES INSÍPIDA VASOPRESIN SENSIBLE. TRATAMIENTO CON CLOFIBRATE

No. pacientes	Dosis utilizada (mg/d)	Diuresis promedio (ml) pretrat.	Diuresis promedio (ml) durante trat.	% disminución diuresis	Efectos colaterales
1	250	1 600	850	47	No
2	250	4 000	3 625	10	No
	500	4 000	2 350	42	No
3	500	9 000	7 950	12	No
	750	9 000	8 500	6	No
	1 250	9 000	3 675	60	No

tamiento, el porcentaje de disminución de la diuresis y los efectos colaterales presentados durante la terapéutica (1-3 meses). Aunque la serie es pequeña, cuando analizamos los resultados podemos señalar que la carbamazepina tiene efectos antidiuréticos, sólo encontramos efectos colaterales en 1 paciente (mareos) y fue durante el tratamiento con la dosis máxima (800 mg/día), el que desapareció al disminuir ésta; no observamos durante el tratamiento efecto de escape. Hemos obtenido, igual que otros autores<sup>11</sup>, disminución de la diuresis en más del 50%, sólo un paciente no lo logró (26%) y es el que mantenía la cifra de la diuresis más cerca a la normalidad. En ningún paciente tuvimos la necesidad de aumentar la dosis inicial para obtener un mayor efecto antidiurético, en todos ya a la primera semana de tratamiento se había controlado la poliuria.

Consideramos que la carbamazepina es un medicamento capaz de ser utilizado en el tratamiento de esta afección en la etapa infantil de la vida, ya que cuenta con potente y rápido efecto antidiurético. Se recomienda principalmente en aquellos pacientes con antecedentes de convulsiones, en los que aprovechamos ambos efectos. Creemos que debe indicarse inicialmente en dosis inferiores (entre 100 y 200 mg/día) y posteriormente ir aumentando hasta

que se alcance el máximo efecto antidiurético disponible.

Además, utilizamos el clofibrate; su descubrimiento como medicamento antidiurético fue casual, se ha administrado en dosis de 1 a 4 gramos/día<sup>17</sup>; ha sido planteado que actúa en el núcleo supraóptico y paraventricular<sup>18</sup>, aunque recientemente es aceptado que necesita para actuar pequeñas concentraciones de hormona antidiurética. *Cabezas Cerrato y colaboradores*<sup>18</sup>, estudiaron 5 pacientes con esta afección, señalando que este medicamento inicia sus efectos al 3er. o 4to. días, y alcanza su máxima acción antidiurética entre el 7mo. y 8vo. días de tratamiento; su acción antidiurética la mantiene durante los 3 ó 4 días posteriores a la suspensión del medicamento.

*Padrón y colaboradores*<sup>12</sup>, han estudiado el efecto antidiurético del medicamento en 4 pacientes con diabetes insípida vasopresin sensible, y recomendado su utilización como primera terapéutica en todos los pacientes con este diagnóstico.

Como se observa en el cuadro V, utilizamos el clofibrate en 3 pacientes con esta afección, en dosis variable desde 250 mg/día hasta 1 250 mg/día, aunque la serie es pequeña; podemos señalar que el clofibrate tiene efectos antidiuréticos, por lo que lo consideramos

como un medicamento capaz de ser utilizado en el tratamiento del niño con diabetes insípida vasopresin sensible, principalmente en los pacientes con asociación de diabetes mellitus y diabetes insípida, hipopituitarismo asociado con la diabetes mellitus o aquellos casos que evolucionan con algún grado de hipercolesterolemia. En nuestro estudio sólo observamos un paciente con disminución de la diuresis de más del 50% (60%) y fue en el momento de la máxima dosis utilizada (1 250 mg/día), aunque nunca llegó a cifras normales, pues mantuvo una diuresis de 3 675 ml. De modo similar a otros autores<sup>12</sup>, no hemos encontrado efectos colaterales, y observamos la disminución de la diuresis entre la primera y segunda semanas de iniciado el tratamiento; creemos que el clofibrate posee efectos antidiuréticos, aunque no potentes, por lo que puede ser conveniente asociarlo con otro medicamento.

Como conclusión podemos señalar que el tanato de vasopresina (oleoso) ocupa en nuestro país uno de los primeros lugares entre las medidas terapéuticas conocidas para el tratamiento del niño con diabetes insípida vasopresin sensible, aunque al no estar libre de los numerosos efectos colaterales descritos y necesitar para su administración la vía intramuscular, provoca

disgusto al paciente, principalmente al niño, lo que ocasiona frecuentemente la negativa de su utilización. Somos de la opinión que el tratamiento con clofibrate o con la carbamazepina (tegretol) o con ambos, deben ser incorporados a las medidas terapéuticas empleadas en los niños con esta afección.

Ultimamente<sup>19</sup> se ha señalado en la literatura mundial una nueva preparación con muy buenos resultados antidiuréticos: el 1-deamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP); este medicamento es un análogo sintético de la hormona arginina vasopresina (AVP), en el que la L-arginina, en posición 8, es remplazada por la D-arginina, lo que ocasiona una reducción marcada del efecto vasopresor de la vasopresina; además, el grupo amino terminal en posición 1 ha sido remplazado por el ácido B-mercaptopropiónico, lo que provoca la inactivación mucho más tardía por las proteasas, y ocasiona un efecto más prolongado<sup>19,20</sup>; además, no se conoce hasta la actualidad efectos colaterales y su vía de administración es por *spray* nasal.

Al parecer, el DDAVP está llamado a ser el medicamento que seguro proporcionará un futuro feliz principalmente a los niños afectados de diabetes insípida vasopresin sensible.

## SUMMARY

Carvajal, F.; R. Güell. *Vasopressin sensitive diabetes insipidus in infancy: Its treatment with vasopressin, chlofibrate and carbamazepine.* Rev Cub Ped 52: 1, 1980.

Thirteen patients with a diagnosis of vasopressin-sensitive diabetes insipidus who have been studied at the infantile endocrinology service of the Institute of Endocrinology and Metabolic Diseases as well as at the endocrinology service of the Octavio de la Concepción y de la Pedraja Provincial Pediatric Teaching Hospital in Holguín are reported. They underwent treatment with vasopressin, chlofibrate and carbamazepine. The correct indications of the treatment with these drugs are pointed out. It is suggested their incorporation to the therapeutic tools used in children with that affection.

## RÉSUMÉ

Carvajal, F.; R. Güell. *Diabète insipide vasopressine sensible chez l'enfant: traitement avec vasopressine, clofibrate et carbamazépine*. Rev Cub Ped 52: 1, 1980.

Nous présentons 13 patients avec le diagnostic de diabète insipide vasopressine sensible, étudiés dans le département d'endocrinologie infantile de l'Institut d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques, et dans le service d'endocrinologie de l'hôpital pédiatrique provincial d'enseignement "Octavio de la Concepción y de la Pedraja", à Holguín, lesquels ont été soumis à un traitement avec vasopressine, clofibrate et carbamazépine. Nous signalons l'indication correcte du traitement avec ces médicaments, et nous considérons qu'ils doivent être incorporés aux mesures thérapeutiques employées chez les enfants atteints de cette affection.

## РЕЗЮМЕ

Карвахаль, Ф.; Гюэль, Р. *Несахарный диабет чувствительный вазопрессин у детей: лечение с помощью вазопрессина, клофибрата и карбамазепина*. Rev Cub Ped 52: 1, 1980.

Представляются 13 пациентов с диагнозом несахарного диабета чувствительный вазопрессин, обследованных в Отделении Детской Эндокринологии Института Эндокринологии и Метаболических Заболеваний, а также в эндокринологическом отделении провинциальной педиатрической больницы имени "Октавио де ла Консепсьон и де ла Педраха", находящейся в городе Ольги. Дети были лечимы с помощью вазопрессина, клофибрата и карбамазепина. Даются правильные указания по лечению посредством этих медикаментов, а также считается, что необходимым подключить терапевтические меры, применяемые при лечении детей с этим поражением.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Citado por Flores, C.* Diabetes insípida. Temas de Residencia. CNICM, La Habana, 21 (8): 1973.
2. *Güell, R.* Temas de endocrinología infantil. Ed. Organismos, La Habana, Inst. Cub. Lib., 1974. Pp. 65.
3. *Vera, H.; O. Castro.* Diabetes insípida pitresin sensible. Empleo de la clorprofamida en su tratamiento. Rev Cub Med 12 (7): 1973.
4. *García, J. et al.* Clorprofamida, tolbutamida y saluréticos en el tratamiento de la diabetes insípida pitresin sensible. Rev Clin Esp 116: 237, 1970.
5. *Alavez, E.; N. Crespo.* Tratamiento de la diabetes insípida con clorprofamida. Rev Cub Med 13: 673, 1974.
6. *Vallet, H. et al.* Chlorpropamide treatment of diabetes insipidus in children. Pediatrics 45: 246, 1970.
7. *Pinto, L.; G. Stoppoloni.* Diabetes insipidus, chlorpropamide, and hypoglycemia. Pediatrics 46: 822, 1970.
8. *Kuhns, L. B. et al.* Chlorpropamide — Induced hypoglycemia in a child with diabetes insipidus. JAMA 210: 907, 1969.
9. *Bronstein, S. et al.* Evaluation of Lysive-8-Vasopressin nasal spray in 641 patients with diabetes insipidus. JAMA 208: 1481, 1969.
10. *Borbolla, L.; H. Benazet.* Diabetes insípida sensible al pitresin y a la hidroclorotiazida. (Presentación de un caso). Rev Cub Ped 39: 691, 1967.
11. *Licea, M. et al.* Carbamazepina en el tratamiento de la diabetes insípida pitresin sensible. Cuad End y Metabol (en prensa)
12. *Padrón, et al.* Tratamiento de la diabetes insípida vasopresin sensible con clofibrate. Cuad End Metab (en prensa).
13. *Wilkins, L.* Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y la adolescencia. Barcelona, 3ra. ed. Editorial Espaxs, pag. 494, 1966.
14. *Citado por Radó, J.* Combination of carbamazepine and chlorpropamide in the treat-

ment of "hyporesponder pituitary diabetes insipidus". *J Clin Endocrinol* 38: 1, 1974.

15. *Uhlich, F. et al.* Antidiuretic effect of carbamazepine in central diabetes insipidus. *Acta Endocr (Kbh) Suppl.* 159: 51, 1972.
16. *Dindar, F.; W. Cooper.* Carbamazepine in the treatment of diabetes insipidus in a pituitary dwarf. *S ofr Med J* 48: 455, 1974.
17. *Lewis, W. L.; A. Gatterean.* La posologie de L. atromid S dans le traitement du diabete insipide pitresso-sensible. *Med. Canadá* 102: 2504, 1973.
18. *Cabezas, J. et al.* Estudios sobre la antidiuresis farmacológica en la diabetes insípida. III clofibrate. *Rev Clin Esp* 131: 455, 1973.
19. *Vávra, I. et al.* Effect of synthetic analogue on vasopressin in animals and in patients with diabetes insipidus. *Lancet* 1: 948, 1968.
20. *Kanli, B.; Z. Daron.* Vasopressin analogue in treatment of diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 49: 482, 1974.

Recibido: junio 19, 1974.

Aprobado: julio 7, 1979.