

# ***Diabetes insípida pitresín sensible. Empleo de la clorpropamida en su tratamiento.***

## ***Revisión de la literatura***

Por los Dres.:

HÉCTOR VERA ACOSTA<sup>1</sup> y OSCAR CASTRO PARDO<sup>2</sup>

Vera, A. H., O. C. Pardo. *Diabetes insípida pitresín sensible. Empleo de la clorpropamida en su tratamiento. Revisión de la literatura.* Kev. Culi Med. 12: 1, 1973.

Se presenta una paciente portadora de diabetes insípida pitresín sensible, en cuyo tratamiento se ha empleado la clorpropamida, obteniéndose buenos resultados. Se hace una revisión de la literatura y se comprueba que todavía no está totalmente aclarado el mecanismo por el cual se ejerce la acción de este medicamento. Entre las reacciones reportadas, la más frecuente está la hipoglucemia (aunque no se señala así por todos los autores) asociada en algunas oportunidades a procesos sépticos o insuficiencia anterohipofisiaria. Se concluye que las dosis de clorpropamida empleadas han variado entre 250 a 1 000 mg, observándose su acción en las primeras 24 horas y manteniéndose en ocasiones su efecto hasta los 7 días.

### INTRODUCCION

La entidad que nos ocupa fue señalada por Avicena en el año 1020, aunque en realidad su definición corresponde a J. R. Frank en 1794,<sup>1</sup> realizándose posteriormente algunos estudios más precisos, al final del pasado siglo y al principio del presente.

La diabetes insípida pitresín sensible se caracteriza básicamente por una intensa poliuria acompañada de polidipsia, en cuya génesis interviene una ausencia

- insuficiente producción de hormona

---

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna, Jefe del Dep. de Medicina. Hospital Regional "Mario Muñoz", Colón, Matanzas.

Médico General del Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional "Mario Muñoz", Colón. Matanzas.

antidiurética en sistema hipotalámico-neurohipofisiario.

Su presentación clínica no es frecuente.

La terapéutica en estos pacientes reviste ciertas incomodidades, así como riesgos, ya que al ser sustitutiva y durante toda la vida, pueden presentar múltiples complicaciones, tales como rinitis, cefaleas, vasoconstricción, abscesos, etc., pudiendo llegar a la formación de anticuerpos.<sup>2</sup>

En evitación de estos contratiempos, unas veces mediante investigaciones y en ocasiones fortuitamente, se van encontrando otros mecanismos o fármacos que pueden sustituir la hormona antidiurética o reforzar la acción de mínimas cantidades de la misma.<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>

Entre los fármacos que por un mecanismo u otro ejercen una acción positiva y de empleo por vía bucal, se encuentra la clorpropamida (1-propil-3 P-Clorobenzono-5-Sulfonilurea), en la que de manera casual se observó su utilidad en esta enfermedad.

Arduino y col,<sup>1</sup> comunican este caso y dos más tratados, dando inicio de esta forma a una serie de publicaciones al respecto.

El motivo del presente artículo es mostrar los resultados obtenidos con su empleo en una

paciente portadora de diabetes insípida pitresín sensible y hacer una revisión sobre su posible mecanismo de acción.

**PRESENTACION DEL CASO**

**J. R. S. T. 56 años. F. B. H Cl.: 131537.**

Paciente diagnosticada como portadora de diabetes insípida pitresín sensible desde hace 15 años, con tratamiento a base de Pitresín oleo, so. un ampula I.M. cada 2 ó 3 días, y utilizando ocasionalmente Pitresín acuoso al aumentar su diuresis.

En sus antecedentes patológicos personales refiere hipertensión arterial de varios años de evolución; diabetes niellitica diagnosticada 10 meses antes, controlada con biguanidas.

No presenta antecedentes de familiares portadores de la entidad.

Al interrogatorio por aparatos, los elementos propios de las afecciones ya citadas.

En el examen físico.

Se trata de una paciente brevilínea, obesa, que deambula libremente y que guarda decúbito indiferente.

Ap. C. V. TA: 180/100. Pulso: 72/min.

Ap. digestivo: Hemorroides externas.

El resto del examen sin alteraciones.

Evolución.

Se le practica Rx de cráneo, en la que sólo se observa hiperostosis frontal interna.

Se efectúan las pruebas del ácido nicotínico, de la deshidratación, así como del Pitresín E. V. corroborándose el diagnóstico de diabetes insípida pitresín sensible.

Se impone tratamiento con clorpropamida a la dosis de 250 mg per-os, previa suspensión del pitresín oleo. Al cuarto día se inicia la ingestión del fármaco a la dosis antes señalada que se mantiene por tres días, comenzándose a usar elorotiazida a razón de 500 mg per-O'S, cuyo empleo se indica por su hipertensión, aunque su uso por "modus propius" no se verificaba regularmente, suspendiéndose a los seis días y continuándose solamente\* con la administración de la clorpropamida.

El efecto sobre la diuresis puede observarse en la figura 1.

Se ha continuado el tratamiento por más de cuatro meses, manteniéndose durante todo ese tiempo a la paciente asintomática en cuanto a su sintomatología. dependiente de la diabetes insípida y sin necesidad del empleo del Pitresín.

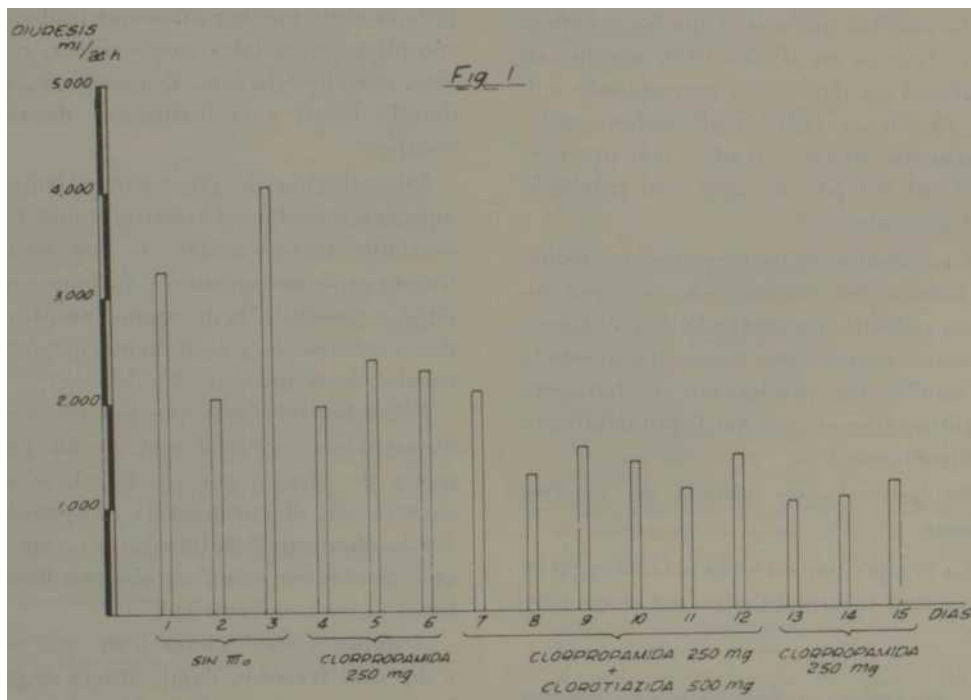


Fig. 1.—Gráfica en la que se puede observar el efecto de la clorpropamida en nuestra paciente.

#### COMENTARIOS.

Tanto por sus antecedentes como por las pruebas efectuadas, podemos precisar que nuestra paciente es portadora de diabetes insípida pitresín sensible, así como que mediante el empleo de la clorpropamida se ha mantenido asintomática por espacio de más de cuatro meses.

Después de lo reportado por *Arduim* y col. en el año 1966," prosiguieron otros insistiendo acerca de la propia entidad, como lo han realizado *Meinder* y col<sup>1</sup>- en 1967; *Reforzo-Membrives* y col<sup>13</sup> en 1968; *Hocken* y *Longson*<sup>1\*</sup> en el mismo año, y más recientemente *Arte.se* y col,<sup>11</sup> *Webster* y *Bain*,<sup>11</sup> *Ettinger* y *Forshan*,<sup>17</sup> *Mi- !l< r v Afoses*<sup>18</sup> y algunos más.<sup>4 8</sup>

En igual sentido, en forma intermedia, entre los autores citados, se encuentra la mesa redonda efectuada sobre "El tratamiento de la diabetes insípida por la clorpropamida".<sup>1®</sup> Sin embargo, no en todos los trabajos antes citados, se profundiza en torno al mecanismo y a la razón por la cual ejerce su acción la clorpropamida. Se han formulado diversas hipótesis, entre las que podemos señalar las siguientes:

- 1) Estimulación directa sobre la liberación de vasopresina desde la hipófisis.
- 2) Restauración de la sensibilidad en los osmorreactores.
- 3) Actividad antidiurética directa sobre el túbulo renal.
- 4) Potencialización del efecto tubular de pequeñas cantidades de hormona antidiurética

En cuanto a la primera hipótesis sugerida al igual que la segunda y la tercera por *Arduino* y col<sup>7</sup> en su comunicación original no ha ganado adeptos, y aunque citada en diversas publicaciones,<sup>4,7,®120,21</sup> se ha hecho más bien con la finalidad de eliminar esta posibilidad.

En lo que respecta a la segunda hipótesis, no ha tenido mejor suerte que la primera, y algunos la señalan sin ahondar en la misma.<sup>5,20</sup>

En un intento por conciliar estas dos teorías, nos encontramos con el trabajo de *Ettinger* y *Forsham*,<sup>17</sup> los que empleando en su estudio a cuatro pacientes, midiendo la vida media y efectividad de dosis determinadas de hormona antidiurética durante el control y período de tratamiento, llegaron a la conclusión que la clorpropamida aumenta la síntesis de hormona antidiurética, así como su liberación de la hipófisis posterior, permitiendo que el control de la osmolaridad pueda ser restablecido en pacientes con diabetes insípida. El mecanismo mediante el cual la clorpropamida estimula esta síntesis y liberación sería intracelular, similar al que ejerce sobre las células B (beta) del páncreas.

Con relación a la tercera hipótesis, ésta es defendida por *Reforzo-Membrives* y col,<sup>13</sup> los que utilizando trece pacientes con diabetes insípida y siete controles, empleando la clorpropamida E. V. y comparando la diuresis basal a la obtenida después de utilizar una solución al 2.5% de Cl Na, vasopresina y diuréticos del tipo de las tiazidas. El manejo tubular del agua fue estudiado mediante la depuración de la osmolaridad y del agua libre, señalando que la clorpropamida disminuye la diuresis, aumenta la osmolaridad de la orina y reduce la depuración del agua libre, que puede convertirse en negativa sin afectar la velocidad de filtración glomerular ni la depuración de la osmolaridad, llegando a la conclusión de que tiene un efecto similar al de la vasopresina, tanto en sujetos normales como en portadores de diabetes insípida.

En apoyo a esta hipótesis está también el hecho presentado por *Weissman* y co!<sup>22</sup> de cinco pacientes con diabetes me-

Hitus, tratados con clorpropamida, que desarrollaron un síndrome de secreción inapropiado de hormona antidiurética, atribuible según estos autores a la acción directa del fármaco sobre el túbulo renal.

De igual manera, como elemento de respaldo a esta propia hipótesis, *Danise* y col señalan en un trabajo que cuando se añade clorpropamida sola, en grandes concentraciones, se incrementa el paso de agua a través de una vejiga de sapo aislada.

En otros estudios experimentales, utilizándose en ellos animales, como son los realizados por *Ingelfinger* y *Hay*,<sup>4</sup> así como por *Miller* y *Moses*,<sup>25</sup> niegan por completo lo antes señalado.

*Ingelfinger* y *Hay*<sup>24</sup> empleando vejiga urinaria aislada de sapo bufo marinus, observaron que la clorpropamida sola en concentraciones de  $3 \times 10^{-4}$  M. no produce aumento en el movimiento del agua al compararse con los controles, y que cuando se añadía vasopresín en pequeñas dosis al líquido anterior, el movimiento del agua se hacía significativamente más evidente ( $p < .025$ ) que cuando había solamente vasopresina, aunque el empleo de altas dosis de vasopresina no fue acompañado por incremento del pase de líquido. El uso del AMP cíclico no ejerció efecto alguno en la vejiga con la clorpropamida, señalan estos autores. Sin embargo, para *Orloff* y *Handler*,<sup>26</sup> el A. M. P. cíclico sería un mediador del incremento de la permeabilidad de la membrana; a lo que, por otra parte, señalan *Ma turne* y *Goodman*<sup>27</sup> que la A. D. H. aumenta el A. Al. P. cíclico en la médula renal y que el A. M. P. cíclico tiene un efecto parecido a la A. D. H. sobre los mecanismos de concentración renal, especulando más bien al indicar que la clorpropamida puede aumentar la concentración del A. M. P. cíclico en la médula renal.

Tratando de coordinar estos criterios sobre el A. M. P. cíclico, *Ingelfinger* y *H(ty)*,<sup>21</sup> establecen que la clorpropamida puede anteponer el A. M. P. cíclico entre las células receptoras.

En el trabajo de *Miller* y *Moses*,<sup>25</sup> utilizando ratas bratteboro homocigotas, en relación a la diabetes insípida hipotalámica hereditaria, a las que administraron clorpropamida, no hallaron en las mismas efectos antidiuréticos. Igual resultado se derivó del ensayo que también realizaron con ratas normales y heterocigotas. Si las homocigotas eran tratadas con clorpropamida y al propio tiempo se les daba pequeñas cantidades de vasopresín, se hallaba que había un aumento significativo de la acción antidiurética, cosa que no sucedía en las otras ratas no pretratadas.

Basándose en las experiencias antes citadas, es que estos autores llegan a la conclusión de que la acción antidiurética de la clorpropamida se produce al potencializar pequeñas cantidades de A.D.H. circulante, a lo que añaden *Ingelfinger* y *Hay* la posibilidad de potencializar péptidos con acción de A.D.H., que pudieran persistir en la diabetes insípida.

Como se puede apreciar no existe un criterio unánime en cuanto a la forma en que es ejercida la acción de la clorpropamida.

En los estudios revisados, en los que se han hecho indicaciones en humanos, las dosis han variado de 250 mg hasta 1 000 mg paro, reportándose por algunos autores<sup>5,8,13,14,16,22,28,29</sup> como complicaciones, la hipoglicemia en determinados pacientes, siendo ésta más evidente si se acompaña de un proceso séptico en el que haya disminuido la ingestión de alimentos<sup>28</sup> o se encuentre asociada una insuficiencia anterohipofisaria,<sup>4,19,29</sup> aunque algunos autores no lo ha señalado.<sup>12,1</sup>

Otra complicación que se indica es la (que se refiere a síntomas de intoxicación por agua con hiponatremia dilucional,<sup>1,1</sup> reportándose igualmente este cuadro en pacientes no afectados de diabetes insípida.

En el material revisado se precisan pacientes en los cuales a pesar de presentar una diabetes insípida pitresín sensible, el fármaco no ha tenido acción positiva, debiéndose discontinuar.<sup>8,14,10,19</sup>

Todos los autores coinciden en la falta de acción en la diabetes insípida nefrogénica.

Así mismo se señala que, aunque la acción del fármaco se produce en las primeras 24 horas, su efecto persiste aún después de 7 días de suspendido el mismo.<sup>13,15</sup>

El estudio de más extensión realizado fue el de *Artece y col.*,<sup>1</sup> que lo mantuvieron en

observación durante 30 meses consecutivos»

En cuanto a determinar en los pacientes que sería más efectivo el tratamiento, se precisa por *Webster y Main*<sup>10</sup> que la mejor respuesta se obtiene en aquellos que presentan menor poliuria y más osmolaridad en la orina, hallando *Miller y Moses*<sup>15</sup> que la prueba de privación del agua puede ser útil para predecir los pacientes que pudieran ser beneficiados por el tratamiento con la clorpropamida, ya que encontraron una correlación positiva entre la capacidad de aminoración en su depuración de agua libre en respuesta a la prueba de privación de agua y la capacidad para reducir dicha privación en concordancia con la imposición del tratamiento con el expresado medicamento.

#### SUMMARY

Vera, A. H., Pardo, O. <. *Pitresin-sensitive insipid diabetes Use of chlorpropamide in its treatment. A literature review. Rev. Cub. Med* 12: 1, 1973.

A female patient with pitresin-sensitive insipid diabetes who was treated with chlorpropamide and in whom good results were obtained, is presented. A literature review is performed and it is confirmed that mechanism by which this drug action is produced is not still completely clear. Among reported reactions hypoglycemia is the most frequent (despite it is not so pointed out by all authors) and is sometimes associated with septic processes or anterohypophysial failure. It is concluded that the used chlorpropamide doses have ranged from 250 to 1 000 mg, its action been observed within first 24 hours and its effect has sometimes remained up to 7 days.

#### RESUME

Vera, A. H., O. C. Pardo. *Diabete insipide pitresin sensible. Emploi de la chlorpropamide dans son traitement. Revision de la litterature. Rev. Cub Med.* 12: 1, 1973.

On présente une patiente porteuse de diabète insipide pitresin sensible, obtenant de bons résultats avec l'emploi de chlorpropamide. On passe en revue la littérature, constatant que le mécanisme de l'action médicamenteuse n'est pas encore élucidé. Entre les réactions rapportées, la plus fréquente est l'hypoglycémie (bien que tous les auteurs ne pensent pas ainsi) associée parfois à des processus septiques ou d'insuffisance antérophysaire. On croit que les doses de chlorpropamine employées ont varié de 250 à 1 000 mg, pouvant observer son action dans les 24 heures suivantes et maintenant parfois son effet pendant 7 jours.

## PESIOME.

Bepa r., 0. KacTpo. JIHaÓeT <5e3BKycHHÍfi bcTBHTe Ji&HHfi k nHTpeccHHy.ÿpH- MeHeHiie xjiopnpomaMJtna npi jmeHHH.Rev. cub. Med. 12: 1, 1973.

ÿpejtcTaBJiHeTCH c-ny^añ ojlhoíi OoijMofc.TpajiaKmeft ÓesBKycHHM *jn&aÓenoM* My- bcTBHTejibhbm k nHTpeccnky ,B JieHeHKH KOTOpOii npHMeRHJICH XJIOnnpomaMHB c yneimoira pesyjiBTaTAMH.IIpoBoijHTCH oó3op ijHTeTaTypy h nnoBepneTCH, mto eme He ioijhoctk) BuncHen MexaHH3M jeñcTBHH 3Toro jieKapcTBa.B MHCJie ot- Me^eHHHX peaxmiñ ranorjiniKeMiw caMañ Mac Tan (xoth sto He OTMenaeTCH Tan BceMH aBTomaH) .conpoBosyiaKmaHCH b HeKOTopux cJiyiaHx cenTiraecKHra np- oueccam hjdi nepelHeranoq:H3apHoñ Hejioct8tohhoc tbio. SaKJiioTaetch,mto po3y MeHñjincB ot 250 co 1000 Mr.3\$eKT Haóiproflanch b nepBHe 24 naca h b HeK— otopjx cJiyqaHx jielicTBHe coxpaiiuiocB flo cere cyTOK.

## BIBLIOGRAFIA

1. —*Pedro Pons, A.*: Patología y Clínica Médicas. Tomo V. 3ra. Ed. p p. 829, Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1963.
2. —*Hale, R.*: Hypersensitiveness To Human pituitary: Case Report. Ann. Allergy. 12: 294-298, 1954.
3. —*Berliner, R. W, Davidson, I. G.*: Produc. tion of Hypertonic Uriñe in the absence of Pituitary Antidiuretic Hormone. J. Clin. Invest. 36: 1416-1427, 10, 1957.
4. *Cabezas Cerrato. J. et al*: Estudio sobre la Antidiuresis Farmacológica en la diabetes insípida. Rev. Clin. Esp. 116: 229- 236, 3, 1970.
5. *Glasman, F., Santillan, C. A.*: Tratamiento de la Diabetes Insípida con Clorpropamida e Hidroclorotiazida. Rev. Clin. Esp. 120: 39-44, 1, 1971.
- \*\*—*García Torres, J. A. et al*: Clorpropamida, Tolbutamida y Saluréticos en el Tratamiento de la diabetes insípida Pitresin sensible. Rev. Clin. Esp. 116: 237-242, 3, 1970.
- 7—*Arduino, F. et al*: Antidiuretic Action of Chlorpronamide iu idiopathic Diabetes In- sipidus. J. Clin. Endocr. 26: 1325-1328. 12. 1966.  
—*Crauford, J. D. et al*: Clinical results of treatment of Diabetes insipidus with Drugs of The Chlorothiazide Series. New Eng. J. Med. 262: 737-743. 15, 1960
9. *Katsuki, Sh., Ito M.*: Antidiuretic effect of diguanides. Lancet II: 530-532, 746'. 1966.
- 10—*Kennedy, G. C., Grawford, J. D.*: Treatment of Diabetes insipidus with Hydro- chlorothiazide. Lancet. 1: 866-867, 7078. 1959.
- 11 *Broten, J. J. et al*: Renin and angiotensin as a mechanism of diuretic induced antidiuresis in Diabetes insipidus. Lancet I • 237-239, 7588. 1969.
12. *Meinders, A. E. et al*: Chlorpropamide Treatment in Diabetes insipidus. Lancet II: 544-546, 7515, 1967.
13. —*Reforzo-Membrives, V. et al*: Antidiuretic Effect of 1-propyl -3-p- Chlorobenzenesul- fonulurea (Chlorpropamide). J. Clin Endocr. 28: 332-336- 3, 1968.
14. —*Hocken, A. G., Longson. D* : Reduction of Free ^ater Cloarance by Chlorpronamide. Brit. Med. J. 1: 355-356, 5588, 1968.
- 15- *Arlese. R. et al*: Liso de la Clorpropamida en la diabetes insípida de origen hipotála- mo-hipofisario. Pren. Med. Argent 57; 971- 975, 20, 1970.
16. —*Webster, B. Bain, L.*: Antidiuretic effect and complications of Chlorpropamide Therapy in Diabetes Insipidus. J. Clin. Endocr. 30: 215-227, 2, 1970.
17. —*Ellinger, B., Forsham, P. H.*: Mechanism of Chlorpropamide antidiuresis in Diabetes insipidus. J. Clin. Endocr. 31: 552-555, 5, 1970.
18. —*Miller, M., Moses, A. Ai.*: Mechanism of Chlorpropamide Action in Diabetes Insipi. dus. J. Clin. Endocr. 30: 488-496, 4, 1970.
19. —*TableRonde Sur Le Traitement Du Diabete Insipe par le Diabene.* Lyon Medical. 222: 649-674, 38. 1969.
20. —*Earley, L. E.*: Chlorpropamide Antidiuresis New Eng J. Med. 284: 103-104, 2, 1971.
21. —*Schaison, G., Gilbert-Dreyfus*: Traitement Du Diabete insipe Par Le Chlorpropamide. La Presse Medicale. 78: 101-102, 3, 1970.
22. —*Weissman, P. V. et al.*: Chlorpropamide Hyponatremia. Drug-induced Inappropriate Antidiuretic-Hormone Activiv. New. Eng. J. Med. 284: 65-71. 2, 1971.
23. —*Danisi, G. et al.*: Effect of Chlorpropamide mi Urinary excretion of water and solute in Patients with diabetes insipidus and on Water FlowAeross isolated Toad bladder J. Clin. Endocr. 30: 528-530. 1970.
24. —*Ingelfinger, J. R., Hays. R. M.*: Evidence That Clorpropamide and vasopressin Share a common site action. J. Clin Endocr. 29: 738-740, 5, 1969.
25. —*Miller, M., Moses, A. M.*: Potentiation of vasopressin action by chlorpropamide in vivo. Endocrinology. 86: 1024-1027, 5, 1970.
26. —*Orloff, J. Handler, J.*: The Role of Ale- nosine 3:5'- Phosphate in the action of An- tidiuretic hormone. Amer. J. Med. 42: 757-768, 1967.
27. - *Mahoney. J. H. Goodman. A. D.*: Hyper- natremia Due To Hipodipsia And eb'vated Thregld for Vasopressin release. Eff-cts of Treatment With Hydrochlorothiazide, Chlornronamide and Tolbntamide,. New Ene. V. Med. 279; 1191-1197, 1968.
23. *Enrlich. R M Kooh, S. lí .:* Oral Chlor- propamide in Diabetes Insipidus. Lancet. 1: 890, 7600. 1969.
29. —*Kümar, R. S. et ni*: Chlorpronamide in Diabetes insipidus Lancet. 1: 577-578, 7594, 1969.