

DR. ANTONIO BARRANCO JAUBERT\*

# DIABETES INSÍPIDA Y EMBARAZO

REPORTE DE UN CASO TRATADO  
CON HIDROCLOROTIAZIDA  
Y AMINOPIRINA

## INTRODUCCIÓN

**L**A DIABETES insípida es la enfermedad que resulta de la falta de producción de la hormona antidiurética en presencia del estímulo apropiado. Aproximadamente en la mitad de los casos no se reconoce clínicamente mecanismo causal alguno, y se habla de diabetes insípida idiopática. El diagnóstico de la enfermedad es más difícil en estos pacientes, que en aquellos en quienes algún padecimiento endocraneano constituye la base anatómica de la poliuria y la polidipsia. El diagnóstico diferencial es particularmente problemático con otra entidad en que los síntomas no son la manifestación de alteraciones anatómicas: la polidipsia psicógena o compulsiva.<sup>3, 10</sup>

El caso que a continuación se menciona se refiere a una paciente con diabetes insípida y embarazo, que

fue sometida a tratamiento con un compuesto oral a base de aminopirina e hidroclorotiazida.

Scherf en 1932,<sup>1</sup> fue el primero que sugirió la utilidad de usar la aminopirina en el tratamiento de la diabetes insípida. El apreció su acción de retención de sal y agua en pacientes tratados por carditis reumática, aplicando esta propiedad de la droga en el tratamiento de 5 pacientes con diabetes insípida, con resultados excelentes en 4 de ellos.

En los pasados 25 años, desde el empleo de la aminopirina por Scherf no se ha vuelto a mencionar en la literatura médica el valor de esta terapia para la supresión de los síntomas de la diabetes insípida.

En 1958, Larag y col.,<sup>9</sup> observaron que la administración de clorotiazida a hombres normales con diuresis de agua libre por sobrehidratación, hacía disminuir la depuración de agua. Este efecto antidiurético de la clorotiazida y otros derivados de la benzotiazina, ha sido corroborado extensamente tanto por medio de experimentos agudos en animales, como por el tratamiento de personas sanas y de enfermos con diabetes insípida.<sup>2, 3, 4</sup>

\* Médico Endocrinólogo, Hospital Ginecoobstetricia No 1, I.M.S.S. Gabriel Mancera 222, México, D. F.

## MATERIAL Y MÉTODOS

*Caso clínico*

Se estudió a una paciente embarazada de 27 años de edad, con diabetes insípida, sin antecedentes familiares de este padecimiento. Antecedentes personales obstétricos: gesta VIII, para III, aborto III, prematuro (I) con producto muerto; los abortos correspondieron a la I, V, VI gesta, siendo intencional el primero de ellos y presentándose en forma espontánea los subsiguientes a los dos y medio y cuatro meses, respectivamente. El parto prematuro correspondió a la VII gesta, y tuvo lugar a los 7 meses. El resto de los antecedentes obstétricos es negativo.

*Embarazo actual*

Fecha de la última regla, julio de 1965, cursa actualmente la 13 semana de su VIII gesta.

Consecutivamente a un traumatismo cráneo-encefálico, con pérdida del conocimiento durante 24 horas, sufrido el 7 de enero de 1962, nueve horas después de recobrado el conocimiento tuvo poliuria y polidipsia en aumento progresivo hasta alcanzar 16 y 17 litros en 24 horas respectivamente; aumento de la temperatura corporal y pérdida de peso, no cuantificada (gráficas 2 y 3). Se señala que en el caso particular, no hubo remisión espontánea de la enfermedad.

Se practicaron las siguientes pruebas: de localización de lesión en el sistema de hormona antidiurética; de deshidratación, seguida de administración de vasopresina exógena. Se determinó sodio y potasio, además de osmolaridad sérica y urinaria.\*

También se le practicaron en forma periódica, dosificación de gonadotrofinacoriónicas, pregnandioli, 17 cetos e hidroxis urinarias, yodo protéico y biometría hemática; exploración neurológica, incluyendo electroencefalograma, y oftalmología con fondo de ojo y campimetría, finalmente radiografía de cráneo sin medio de contraste.

De acuerdo con el resultado de los exámenes practicados, se establece el diagnóstico de diabetes insípida

\* Para la determinación del sodio y potasio se empleó el fotómetro de flama con estándar interno de litio Perkin-Elmer.

Las determinaciones de osmolaridad en el suero y orina se hicieron con un osmómetro Fiske.

consecutiva a un traumatismo cráneo-encefálico, que ha producido una lesión del tallo pituitario.

Durante la evolución de su padecimiento se presenta, en el lapso comprendido entre el 17 de julio de 1965 y el 30 de abril de 1966, un embarazo que llegó a término, con parto autócico y producto único vivo, masculino, con peso de 3.200 gr., aparentemente sano. Alimentación materna durante los primeros 20 días, a continuación alimentación mixta, por hipogalactia materna.

## TRATAMIENTO

Se instituye régimen dietético normal con ingestión restringida de sodio, (30 miliequivalentes por día), además, tratamiento a base de una combinación de clorotiazida, aminopirina y cloruro de potasio (Fórmula DI \*\* ) una tableta cada 8 horas conteniendo cada una la siguiente composición:

Hidroclorotiazida .....	25 mg.
Aminopirina .....	300 „
Cloruro de potasio .....	500 „
Excipiente c.b.p .....	900 „

Es decir, la paciente recibió diariamente hidroclorotiazida 75 mg.; aminopirina 900 mg.; cloruro de potasio 1.5 gr., ininterrumpidamente durante 13 meses y 21 días.

## RESULTADOS

*Diagnóstico de la enfermedad**Pruebas diagnósticas de laboratorio*

A esta paciente se le efectuó la llamada prueba de localización de la lesión en el sistema hormona antidiurética; se le practicó prueba de deshidratación, seguida de la administración de vasopresina exógena. La prueba de deshidratación consiste en la supresión total de líquidos, durante el lapso que tolere el paciente, y que en el caso particular fue de 5 horas 30 minutos, tratando de obtener un descenso entre el 3 y el 5 por ciento del peso corporal (Cuadro I). Durante la prueba de deshidratación se determinó la osmolaridad

\*\* Fórmula DI, gentilmente proporcionada por el Laboratorio Servet.

sérica y urinaria cada hora, y durante la aplicación de la vasopresina acuosa se determinó la osmolaridad urinaria cada 10 minutos, durante una hora (cuadro 1).

Al final del período de hidropenia se inyectaron por vía endovenosa, 100 miliunidades de vasopresina acuosa (cuadro 1).

*Valores en mOsm/It antes y durante la prueba de deshidratación y concentración urinaria (gráfica 1)*

Osmolaridad del suero al ingreso:	278 mOsm/It.
Osmolaridad urinaria al ingreso:	34 mOsm/It.
Prueba de deshidratación y concentración urinaria.	
Duración de la prueba: cinco horas treinta minutos.	
Pérdida de peso: 3 Kgs.	
Incremento máximo de la osmolaridad sérica durante la deshidratación:	18 mOsm/It.
Aumento mínimo de la osmolaridad sérica durante la deshidratación:	10 mOsm/It.
Aumento máximo de osmolaridad urinaria durante la deshidratación:	74 mOsm/It.
Aumento mínimo de la osmolaridad urinaria durante la deshidratación:	35 mOsm/It.
Osmolaridad sérica máxima durante la deshidratación:	296 mOsm/It.
Osmolaridad urinaria máxima durante la deshidratación:	108 mOsm/It.
Prueba de concentración urinaria.	
Prueba con vasopresina acuosa. I.V.:	
Aumento máximo de la osmolaridad urinaria:	877 mOsm/It.
Efecto máximo de la vasopresina:	a los 40 minutos
Duración de la acción de la hormona:	60 minutos.

En ella pueden observarse las variaciones en la osmolaridad sérica y urinaria, antes y después de la prueba.

*Diagnóstico diferencial*

La prueba de deshidratación seguida de la administración de vasopresina acuosa, permitió descartar los diagnósticos de polidipsia psicógena, síndrome de Fanconi, Diabetes insípida nefrótica, hiperparatiroidismo y diabetes mellitus.<sup>5, 13, 14, 15</sup>

*Respuesta a la clorotiazida sola*

Este fármaco se administró a la dosis de 1 gr. al día, y la respuesta al mismo se caracterizó por un descenso importante tanto en la ingesta de líquidos (agua) como en la diuresis, que fluctuó entre 7 litros (43%) y de 7 a 8 litros (40-44%) en 24 horas respectivamente, en relación con los volúmenes iniciales (gráficas 2 y 3).

*Respuesta a la asociación de hidroclorotiazida y aminopirina*

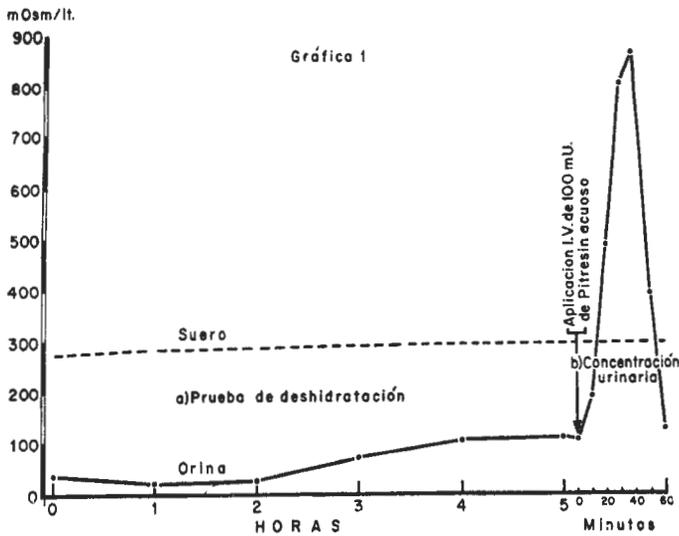
Durante la administración de este compuesto a la dosis de 900 mg. de aminopirina y 75 mg. de hidroclorotiazida, la disminución en el volumen de la ingestión de líquidos (agua) como de la diuresis, fue de mayor importancia, fluctuando entre 8-13.5 litros (50-79%) los ingeridos, y entre 14-16 litros (82-88%) en 24 horas en la diuresis, en relación a los volúmenes iniciales.

En comparación con los volúmenes obtenidos durante la administración con la clorotiazida, la reducción en la ingesta de líquidos (agua) como en diuresis, fue de 6.5-7 litros (77-81%), y de 7-8 litros (70-80%) en 24 horas respectivamente (gráficas 2 y 3).

CUADRO 1

Prueba de deshidratación y concentración urinaria

Nombre	Duración en minutos.	Pérdida inicial del peso en Kg	Osmol. Sérica mOsm/It.		Osmol. Orina mOsm/It.		100 mU.I.V. Vasopresina acuosa
			Antes	Después	Antes	Después	Osmol. Orina mOsm/It.
de R.							
C. N.	390	3	278	296	34	108	877



Gráfica 1. Prueba de deshidratación y concentración urinaria. Obsérvese:

- a) La falta de concentración urinaria durante la prueba de deshidratación.
- b) El aumento de la concentración urinaria (mOsm/lt) durante la aplicación I. V., de 100 V., de 100 fU de pitresin acuoso.

DISCUSIÓN

1. Diabetes insípida (por lesión del tallo pituitario), y su repercusión sobre el sistema endócrino durante el embarazo

En un principio se pensó en la posibilidad de que existiendo una lesión al nivel del tallo pituitario, ésta hubiese sido capaz de alterar tanto la función de la hipófisis anterior como de la posterior, y que en un momento dado esta deficiencia se tornara manifiesta durante la evolución del embarazo y provocara un aborto. Sin embargo, este temor en relación con las glándulas dependientes de la hipófisis anterior, pudo ser descartada con base en el resultado de los exámenes hormonales efectuados en forma periódica durante la gestación. A pesar de lo anterior, y a partir de la iniciación del padecimiento, la paciente presentó dos abortos no intencionales y un parto prematuro, que aparentemente no pueden atribuirse sólo al padecimiento relatado.

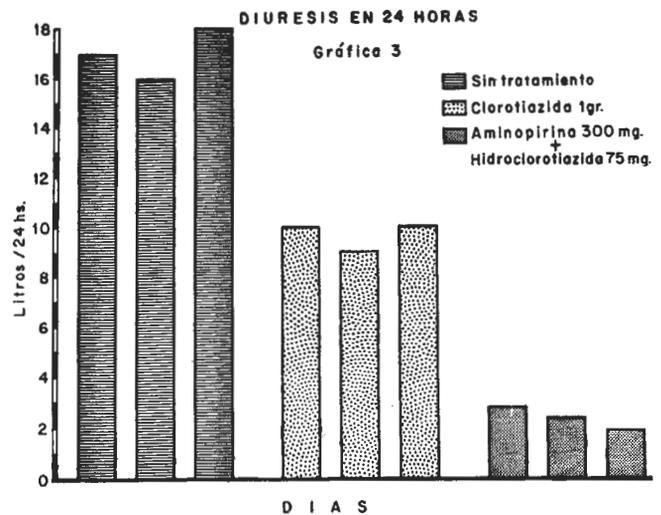
Por otra parte, como consecuencia de la afección que se diagnosticó, o sea, lesión del tallo pituitario, existía la posibilidad de que el daño que afectaba las conexiones de los núcleos productores de la hormona antidiurética —supra óptico y paraventricular, con la hipófisis posterior, hubiese afectado por igual las conexiones dependientes de los centros elaboradores de

la acitocina, y que por este motivo no se presentara el trabajo de parto en forma espontánea. Sin embargo, los registros de la contractilidad uterina efectuados en la paciente antes y durante el trabajo de parto, así como el desencadenamiento del parto en forma espontánea, demostraron que tal relación no se encontraba alterada.

2. Repercusiones del sistema endócrino sobre la diabetes insípida

Ya desde 1918, Von Hann<sup>11, 13</sup> sugirió, como resultado de sus estudios postmortem en el hombre, que la destrucción de la pituitaria posterior ocasionaba diabetes insípida, solamente cuando una parte apreciable de la pituitaria anterior permanecía intacta.

Posteriormente en 1935, Mahoney y Sheehan demostraron que la diabetes insípida experimental en el perro, podía ser atenuada por la tiroidectomía, y que la poliuria podía volver a presentarse mediante la administración de tiroides. Relaciones similares entre la corteza suprarrenal y la diabetes insípida han sido señaladas, y mucho se ha dicho en relación con la acción diurética de las hormonas suprarrenales. Estos conceptos vertidos por diversos investigadores comprueban por los exámenes efectuados a esta paciente la normalidad de la función hormonal, y además la evolución satisfactoria del embarazo confirman una vez más que la función endocrina permaneció inalterable.



Gráfica 2. Ingesta de líquidos (agua), en litros por 24 horas: a) Sin tratamiento. b) Tratamiento con clorotiazida 1 gr. en 24 horas. c) Tratamiento con aminopirina 300 mg., hidroclorotiazida 75 mg., cloruro de potasio 1.5 grs. en 24 horas.

3. *Repercusiones del embarazo sobre la diabetes insípida*

Robinson y Hawker<sup>12</sup> han demostrado que la concentración de hormona antidiurética aumenta en la embarazada, la parturienta y durante la lactancia, siendo por el contrario sus concentraciones menores en la mujer que no se encuentre embarazada. Esto se ha observado en la paciente normal.

CUADRO II

Concentración de hormona antidiurética en la mujer U/ml

No Embarazada	Embarazada	Parturienta	Lactancia	
			Antes	Durante
<12.5	38	42	35	66

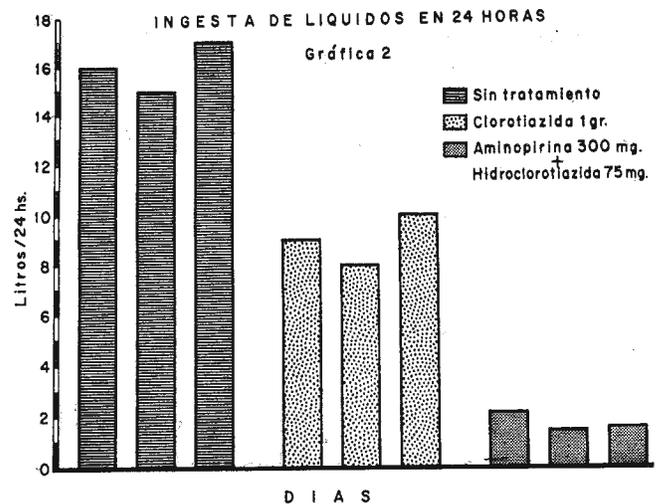
En este cuadro podemos observar el aumento en la concentración de HAD en la mujer embarazada, en la parturienta y en la lactante (Robinson y Hawker)<sup>12</sup>

Durante la evolución del embarazo, o en la lactancia, no se pudo observar mejoría del cuadro clínico de la paciente que nos hiciera pensar en una mayor producción de HAD al nivel de los centros productores de esta hormona; sin embargo, esto era de esperarse si se toma en cuenta la localización aparente de la lesión, sobre el tallo pituitario, lo que impedía que cualquier hipersecreción no pudiera ser eliminada a través de estas vías.

4. *Alteraciones posibles en el producto, como consecuencia de la diabetes insípida, o de la terapéutica empleada*

En un principio se pensó que la diabetes insípida en sí, no era capaz de producir alteraciones que afectaran al producto en su desarrollo embrionario, o posteriormente durante su crecimiento; sin embargo, se temió que las tiazidas o la aminopirina, pudieran ocasionarle algún daño en el páncreas o en el sistema hematopoyético, impresión que pudo ser descartada posteriormente.

En relación con este problema, Dameshek y Colmes<sup>1</sup> estimaron que se presenta un caso de agranulocitosis por cada 10,000 personas que emplean la aminopirina. El último informe del subcomité de Discracias Sanguíneas del Comité de Investigación del Consejo de Drogas de la Asociación Médica-Americana, sobre casos informados de pancitopenia, trombocitopenia,



Gráfica 3. Diuresis en litros por 24 horas: a) Sin tratamiento. b) Tratamiento con clorotiazida 1 gr. en 24 horas. c) Tratamiento con aminopirina 300 mg., hidroclorotiazida 75 mg., cloruro de potasio 1.5 grs. en 24 horas.

neutropenia y anemias, debidas a diversos medicamentos administrados desde 1956-1959, revela sólo 6 casos definitivamente relacionados con la ingestión de aminopirina.

Después de los autores anteriormente señalados, Rivera y Díez<sup>1</sup> en México, han empleado la aminopirina en el tratamiento de la diabetes insípida, sin poder encontrar las complicaciones hematológicas señaladas.

EFFECTO ANTIDIURÉTICO

Varios son los mecanismos que se exponen para explicar el efecto antidiurético de los tiazídicos en la diabetes insípida, y en la diabetes insípida nefrogénica. Los mecanismos por analizar son aquellos en los que interviene el sistema de multiplicación por contracorriente para concentrar la orina. Existen dos posibilidades: una de ellas es que aumente la hipertonicidad del intersticio medular del riñón, ello se produciría al aumentar la reabsorción de sodio y otros solutos (urea) en la rama ascendente del asa de Henle.<sup>4, 6, 8, 13, 15</sup>

La otra posibilidad radica en el aumento en la permeabilidad del tubo colector al paso de agua, en ausencia de hormona antidiurética.<sup>4, 6, 8, 13, 15</sup>

Estas hipótesis explican: el descenso de la depuración del agua libre y del volumen urinario; es decir, indican por qué razón el efecto no ocurre en presencia de hormona antidiurética, y también que ese efecto sea menos intenso que el de la vasopresina.<sup>4</sup>

Se han sugerido otros mecanismos de acción en relación con el efecto antialdosterona.<sup>6, 13</sup>

En cuanto a la acción antidiurética de la aminopirina, su modo de acción no ha sido bien estudiado, se piensa que puede ser a través de una disminución en la filtración glomerular; sin embargo, su efecto antidiurético es palpable, y se sabe además, que refuerza la acción de antiuresis de las tiazidas, y que su resultado es mejor que el de los tiazídicos empleados en forma aislada.

#### CONCLUSIONES

Aunque la vasopresina sigue siendo el tratamiento más efectivo en la diabetes insípida, los compuestos orales como las tiazidas y la aminopirina, abren nuevas posibilidades en la terapéutica de esta enfermedad y de la diabetes insípida nefrogénica, ya sea que se administren juntas o separadamente.<sup>7, 8, 15</sup>

En cuanto al mecanismo de acción de las tiazidas, su efecto se encuentra relacionado con el sistema de multiplicación por contra-corriente, es decir, aumento de la tonicidad del intersticio medular renal, o aumento de la permeabilidad del túbulo colector, en ausencia de hormona antidiurética.

En relación con el mecanismo de acción de la aminopirina, se cree que éste se deba a la disminución de la filtración en los glomérulos.

En relación con la pérdida de la efectividad de la droga, con el empleo prolongado de la misma, como lo afirma Scherf<sup>1</sup> nosotros no pudimos observar esta alteración, aunque en una ocasión se debió de aumentar la dosis terapéutica empleada de tres a cinco comprimidos diarios atribuyéndose este descontrol en la diuresis, al aumento de ingestión de sodio, ya que este problema se presentó durante su control en la consulta externa.

El efecto de la aminopirina sobre la sangre es poco significativo, por lo que no será obstáculo para administrarlo en casos de diabetes insípida.

Las alteraciones electrolíticas que produce la hidrocortiazida, son de menor importancia, en relación con la eliminación del sodio, que las que podrían esperarse en una persona normal, y por lo que hace a las alteraciones del potasio, estas se pueden evitar si se administra este compuesto en cantidades adecuadas.<sup>7, 8</sup>

Es importante hacer hincapié en la restricción de la ingestión de sodio, para lograr los mejores resultados, ya que la cantidad de líquidos que se tomen y el vo-

lumen urinario, guardan entre sí estrecha relación con el aporte diario de este electrolito.<sup>6, 7, 8</sup>

En cuanto a las complicaciones que pudieran presentarse en el organismo fetal, no se observó ninguna en el post-parto que contraindicara el empleo de los medicamentos, y que fuera de la regulación en la administración de sodio y potasio, los cuidados de la paciente se reducen a los comúnmente observados en la embarazada normal.

#### RESUMEN

a) Se estudió el efecto antidiurético de la hidrocortiazida y la aminopirina en una enferma con diabetes insípida y embarazo.

b) Se observaron descensos importantes en el volumen urinario y en la ingestión del agua.

c) No se observaron efectos indeseables que ameritaran la supresión de los medicamentos.

d) La evolución de la gestación fue satisfactoria hasta su término fisiológico.

e) El parto fue eutócico con contractilidad uterina espontánea.

f) El producto presentó las características normales.

#### SUMMARY

a) The antidiuretic effect of hydrochlorothiazide and aminopyrin in a patient who had diabetes insipidus was pregnant, was studied.

b) Important decreases were observed in the urinary volume and in the ingestion of water.

c) None undesirable effects were observed while given this medication.

d) The evolution of the gestation was uneventful until its physiological term.

e) The delivery was eutocic with a spontaneous uterin contractility.

f) The patient delivered a normal child, who had normal development afterwards.

El autor agradece la cooperación brindada por los doctores José Lanusa, Rubén Lavalle Argudín y Ernesto García Herrera, en la elaboración de este artículo, así como la valiosa colaboración brindada por el doctor Federico Díez, del H.E.N.

## DIABETES INSÍPIDA Y EMBARAZO

### REFERENCIAS

1. BALSAM, T., KATZ, H. M.: *Diabetes Insipidus successfully treated with oral aminopyrine*. J.A.M.A. 176:1112, 1961.
2. CALESNIK, B., BRENNER, S. A.: *An observation of Hydrochlorothiazide in diabetes insipidus*. J.A.M.A. 176:1088, 1961.
3. DIEZ, F., SUAREZ, MA. A., RIVERA, A.: *Diabetes insípida idiopática. Estudio Clínico*. La Prensa Médica Mexicana Nº 9, 10:353, 1962.
4. DIEZ, F. y RIVERA, A.: *Diabetes Insípida. Efecto anti-diurético de derivados de benzotiadiazina*. La Prensa Médica Mexicana Nº 6; 249, 1961.
5. DIEZ, F., RANGEI, S., RIVERA, A.: *Differential diagnosis between diabetes insipidus and compulsive polydipsia*. Ann. Int. Med. 54: 710, 1961.
6. GILLENWATER, J. Y.: *Antidiuretic properties of chlorothiazide in diabetes insipidus dogs*. Metabolism, 14:539, 1965.
7. GRAWFORD, J. D., KENNEDY, G. D., HILL, L. E.: *Clinical results of treatment of diabetes insipidus with drugs of the chlorothiazide series*. J.A.M.A. 173, 939, 1960.
8. KARSNER, H. T. Editoriales: *Chlorothiazide derivative for diabetes insipidus*. J.A.M.A. 178:502, 1961.
9. LARAGH, J. H., HEINAMANN, H. O. and DEMARTINI, F. E.: *Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man*. J.A.M.A. 1966:145, 1958.
10. LEVINGER, E., ESCAMILLA, R. F.: *Hereditary diabetes insipidus: report of 20 cases in seven generations*. J. Clin. Endocr. Metab. 15:547, 1955.
11. LEAF, A., MAMBY, A. R., RASMUSSEN, H., and MARASCO, J. P.: *Some hormonal aspects of water excretion in man*. J. of Clin. Invest. 31:914, 1952.
12. ROBINSON, K. W., HAMKER, R. W., ROBERTSON, P. A.: *Antidiuretic hormone (ADH) in the human female*. J. Clin. Endocr. Metab. 17:320, 1957.
13. RELKIN RICHARD: *Diabetes Insipidus*, New York State. J. of Med. 66:2789, 1966.
14. THOMAS, Jr., W. C.: *Diabetes Insipidus*. J. Clin. Endocr. Metab. 17:565, 1957.
15. TODD, L. E., ANTILLON, L. G.: *Modificaciones producidas por tiazidas y espironolactona en la diuresis de diabetes insípida nefrogénica*. Bol. Med. Hosp. Infant. (Méx.) 19: 555, 1962.