

Diabetes insípida nefrogénica

UNA COMPLICACION DE LA DEMETIL-CLOR-TETRACICLINA *

*Alberto Hayek Díaz ***

*Jimeno Ramírez Perdomo ***

*Alfredo Jácome Roca ***

La evidencia clínica y experimental ha mostrado que la tetraciclina interfiere en la médula renal humana con el sistema de AMP cíclico, que responde a la hormona antidiurética (H.A.D.). Wilson y Dousa han sugerido que la demetilclortetraciclina (DMC) puede producir Diabetes Insípida Nefrogénica en humanos^{1, 2}. Aunque ya en 1965 Castell y Sparks³ habían informado acerca de este fenómeno, la literatura que se encuentra referente al problema es escasa, aunque la droga sí se usa ampliamente^{4, 5, 6}. Esta comunicación confirma la aparición de este tipo de Diabetes Insípida en dos pacientes que recibieron dosis altas de Demetilclortetraciclina.

INFORME DE LOS CASOS

Caso No. 1.—Un paciente judío de 41 años fue admitido al Hospital Universitario San Ignacio por poliuria y polidipsia de 3 días de evolución. Nueve días antes de la admisión el paciente había sido visto por un médico debido a una secreción uretral en la cual se demostró gonococo; el paciente recibió DMC, 300 mg. cada 6 horas. Al 60. día de trata-

miento, él notó la aparición súbita de poliuria y polidipsia. No se encontró nada especial en el examen físico. La creatinina sérica, electrolitos, glicemias en ayunas y post-prandial fueron normales; tampoco había glicosuria. Las radiografías de la silla turca y la urografía excretora fueron normales.

En el primer día de la hospitalización el paciente tuvo una ingesta en 24 horas de 6.150 cc. con una eliminación urinaria de 3.600 cc. La urodensidad fue de 1.005 y la osmolalidad en sangre fue de 312 mOm/L, mientras que la de la orina fue de 386 mOm/L.

Al siguiente día durante una restricción de líquidos por 12 horas, la eliminación urinaria cayó a 1.050 cc. durante este período, teniendo al final una urodensidad de 1.009, una osmolalidad en sangre de 301 mOm/L y en orina de 400 mOm/L. El tercer día, el paciente recibió 5 unidades de Tanato de Pitresín en solución oleosa por vía intramuscular. La ingesta en 24 horas fue de 3.200 cc., la eliminación urinaria de 1.500 cc., la urodensidad de 1.012 y la osmolalidad en sangre de 300 mOm/L., mientras que la orina fue de 420 mOm/L, ambas en la mañana.

El paciente salió del hospital el 40. día, aliviado parcialmente de su poliuria y polidipsia y levantándose sólo 2 veces en la noche a orinar. Una semana des-

* Presentado en el IV Congreso Bolívariano de Endocrinología, Ciudad de Panamá, diciembre de 1973.

** De los Departamentos de Pediatría y Medicina, Unidades de Endocrinología y Nefrología, Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

pués el paciente estaba asintomático y una muestra de orina tomada en ayunas mostró una densidad de 1.020.

Caso No. 2.—Una mujer judía de 28 años consultó por poliuria y polidipsia, síntomas que aparecieron 3 días después de iniciado un tratamiento para acné facial a base de DMC, 300 mg. cada 8 horas. El examen físico estaba dentro de límites normales, así como la creatinina, electrolitos y glicemias en ayunas y postprandial, con ausencia de glicosuria.

Al ingreso, la eliminación mínima en 24/h fue de 4.100 con una ingesta líquida de 6.000 cc. Se discontinuó el antibiótico 6 días después de iniciado el tratamiento. Dos días después de esto, su eliminación había bajado a 2.500 cc. en 24/h. Una semana después se le reinició la DMC con igual dosis. 24 horas más tarde aparecieron nuevamente los síntomas, con 4.000 cc. de eliminación urinaria. Al día siguiente (día 12) se aplicó tanato de Pitresín en solución oleosa, 5 unidades I.M.; la eliminación bajó a solo 2.800 cc. con osmolalidades en sangre y orina de 292 y 390 mOsm/L, respectivamente. Se rebajó entonces la dosis de DMC a 300 mg. cada 12 horas y la eliminación urinaria bajó a 2.200 cc. Se suspendió el antibiótico 3 días más tarde y 5 días después de esto la paciente estaba asintomática con una densidad mínima matutina de 1.021.

DISCUSION

Estos dos casos ilustran el hecho de que la DMC en dosis superiores a las recomendadas por los fabricantes pueden inducir un cuadro clínico similar al de una Diabetes Insípida. No sabemos si la administración prolongada de este antibiótico en dosis terapéuticas pueden producir el síndrome; el 2o. caso sugiere que pueda estar relacionado con la dosis. Nos llama la atención el hecho de que ambos pacientes eran de raza judía.

El mecanismo de acción de la Diabetes Insípida inducida por la DMC parece ser un bloqueo parcial de la acción de la H.A.D. endógena en el túbulo renal, como lo sugiere la mala respuesta al Pitresín en nuestros pacientes. De otro lado, Wilson y Dousa¹ han demostrado "in vitro" que la DMC en concentraciones de 100 a 500 mcg/cc. inhiben la actividad basal de la adenil-ciclasa y su estimulación por la H.A.D. Este bloqueo parece ser reversible y desaparece una semana después de descontinuada la droga.

Singer y Rotemberg⁶ encontraron defectos de concentración renal en 8 de 24 pacientes tratados con DMC para el acné. Valorando las osmolalidades urinarias máximas y mínimas, la depuración de agua libre y la reabsorción de agua libre de solutos en tres de los cinco pacientes sintomáticos, ellos encontraron que el defecto era nefrogénico, dependiente de la dosis y reversible. Usando hemivejigas urinarias apareadas de sapo y haciendo estudios gravimétricos, también encontraron que la DMC produciría un defecto, reversible y relacionado con la dosis, en el flujo de agua inducido por la hormona antidiurética. Este defecto de respuesta a la H.A.D. se localiza probablemente en la superficie serosa y fue probablemente causado por un impedimento en la producción y acción del AMP-cíclico.

Esta acción renal de la DMC puede tener un potencial terapéutico en el manejo de estados clínicos en los cuales haya un exceso de actividad de la H.A.D.

Creemos que en países como el nuestro, donde muchas veces se compran las drogas sin fórmula médica, el problema puede ser más común que lo que se ha informado.

La presencia de poliuria, polidipsia y debilidad, durante o al terminar la ingestión de una dosis alta de DMC debe sugerir la aparición de una Diabetes Insípida.

pida de tipo nefrogénico adquirido, es decir, resistente a la vasopresina.

RESUMEN

Se presentan 2 casos de Diabetes Insípida Nefrogénica secundaria a la ingestión de demetil — clor— tetraciclina. El

mecanismo de acción de este tipo de Diabetes Insípida parece ser un bloqueo parcial de la acción de la hormona antidiurética endógena en el túbulo renal, posiblemente causado por un impedimento en la producción y acción del AMP-cíclico. Este defecto nefrogénico depende de la dosis usada y es reversible.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wilson DM, Dousa TP: Demethylchlor-tetracycline, tetracycline, renal tubular function and cyclic AMP. Presented at the V International Congress of Nephrology. Mexico City, October, 8-13, 1972.
- 2) Dousa TP, Wilson DM: Tetracyclines: interference with ADH, responsive cyclic AMP system in human renal meçulla, Clin Res 21: 75, 1973.
- 3) Castell, D.O., Sparks, H.A.: Nephrogenic diabetes insipidus due to demethylchlor-tetracycline hydrochloride, J.A.M.A. 193: 137-139, 1965.
- 4) Roth, H., Becker, K.L., Shalhoub, R.S., et al.: Nephrotoxicity of demethylchlor-tetracycline hydrochloride, Arch Int Med 120: 433-435, 1967.
- 5) Rotenberg, D., Singer, I.: Demeclocycline (DMC)-induced diabetes insipidus, (abstract), Clin Res 20: 894, 1972.
- 6) Singer, I., Rotenberg, D.: Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus, in-vivo and in-vitro studies, Ann Intern Med 79: 679-683, 1973.