

FARMACOLOGIA DE LA ANTIDIURESIS *

FEDERICO DÍES ‡

EL VOLUMEN de la orina está determinado por la cantidad de solutos y de agua excretados por el riñón y por los límites de capacidad renal para concentrar y para diluir la orina. A su vez, la excreción urinaria de solutos y agua está determinada, en condiciones normales, por la ingestión de unos y otra. El equilibrio entre ingestión y excreción está mediado por un gran número de mecanismos que modulan las funciones de filtración glomerular y de reabsorción tubular.

El aumento de diuresis, o poliuria, secundario a mayor excreción de solutos recibe el nombre de "diuresis osmótica". A la poliuria producida por mayor excreción de agua, sin cambio en la eliminación de solutos, se le llama "diuresis acuosa". Por convención se reserva el nombre de "anti-diuresis" a la reducción del volumen

urinario debida a menor excreción de agua, sin cambio sustancial en la eliminación de solutos y, por tanto, con producción de orina concentrada. La reducción del volumen urinario debido a menor excreción de solutos suele quedar englobada en el término clínico "oliguria".

Las modificaciones farmacológicas de la diuresis han contribuido importantemente a la mejor comprensión de la fisiología renal y de sus alteraciones y desde luego, constituyen la base de la terapéutica de diversas circunstancias anormales.

En el estudio de la farmacología renal se ha prestado mayor atención a la acción de agentes que aumentan el flujo urinario, o diuréticos. La mayor parte de ellos son diuréticos osmóticos, porque promueven la excreción de solutos y junto con ellos de agua osmóticamente obligada. Algunas sustancias, como el agua misma y el etanol, producen diuresis acuosa.

Durante muchos años la farmacología de la anti-diuresis estuvo centrada

* Trabajo presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 26 de mayo de 1971.

‡ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

alrededor de la vasopresina u hormona antidiurética y de las sustancias que estimulan su producción: solución salina hipertónica, acetilcolina, nicotina, morfina y barbitúricos, entre otros.

Más recientemente se ha descubierto que otras sustancias tienen acción antidiurética. El estudio del mecanismo de éstas ha contribuido al conocimiento del funcionamiento del sistema de regulación del balance hídrico y ha sentado las bases para tratamientos de la diabetes insípida, diferentes del sustitutivo hormonal tradicional.

El objeto principal del presente trabajo es describir la acción de tales compuestos antidiuréticos, examinando sus posibles mecanismos de acción y su efecto en la diabetes insípida.

Material y métodos

La mayor parte de los estudios que se presentarán fueron realizados en pacientes con diabetes insípida hipotálmica, internados en la Unidad Metabólica del Instituto Nacional de la Nutrición. Estos enfermos recibieron dietas constantes y se registró en ellos diariamente el peso corporal, la diuresis, la ingestión de agua, la excreción urinaria de sodio, potasio y solutos totales medidos como osmolaridad.

Algunos estudios se realizaron en sujetos normales sometidos a pruebas de sobrehidratación durante la administración de diferentes fármacos.

En algunos casos se investigó la capacidad de diferentes fármacos de alterar *in vitro* la permeabilidad de la vejiga urinaria del sapo *Bufo marinus*.

En la mayor parte de los casos los protocolos experimentales consistieron en observar el efecto de diferentes fármacos administrados después de períodos testigo apropiados. En algunos casos el diseño experimental fue considerablemente complicado y su descripción, así como la de las técnicas de laboratorio y de control metabólico de los sujetos en estudio, puede encontrarse en publicaciones previas.¹⁻⁵

Resultados y comentarios

Agua. Quizá por demasiado obvio suele olvidarse que el diurético acuoso por excelencia es el agua y por igual razón el agente antidiurético por antonomasia es la restricción de agua. Con frecuencia ocurre que el paciente con diabetes insípida tiene una poliuria de mayor magnitud que la que debería corresponder a su grado de deficiencia de vasopresina endógena, debido a que se acostumbra a beber agua en exceso, introduciendo un factor de "polidipsia compulsiva" en la patogenia de su enfermedad.⁶ Basta convencer a tales pacientes de que reduzcan gradualmente su ingestión de agua para que la diuresis disminuya, incluso a niveles aceptables sin otra terapéutica. Ciertamente este fenómeno se logra más fácilmente si al mismo tiempo se reduce la ingestión de solutos (principalmente sal) con lo cual se limita el componente osmótico normal de la diuresis.

Vasopresina. La inyección (o inhalación nasal) de vasopresina exógena corrige la poliuria del enfermo con

diabetes insípida hipotalámica o neurohipofisaria, pero no afecta la del paciente con la llamada diabetes insípida nefrónica, fenómeno que constituye el principal elemento para el diagnóstico diferencial de esas dos formas de poliuria acuosa.

El mecanismo de acción de la hormona antidiurética es bien conocido y consiste en aumentar la permeabilidad de agua del tubo colector (en el perro, el mono y probablemente en el humano) y de ese conducto y del tubo contorneado distal (en la rata y otros roedores), de manera que se facilita el flujo osmótico de agua entre la luz tubular y el intersticio de la médula renal, que es hipertónico merced a la actividad del complicado mecanismo "multiplicador por contracorriente" que lleva a cabo el asa de Henle.⁷

La vasopresina tiene un lugar bien establecido en la terapéutica de la diabetes insípida hipotalámica; sin embargo, el tratamiento sustitutivo deja bastante que desear, sobre todo en su forma parenteral, lo que justifica la investigación de otros procedimientos terapéuticos para esa molesta y afortunadamente poco frecuente enfermedad.

Aminopirina. La aminopirina, o piramidón, y varios de sus derivados, ejercen acción antidiurética en el enfermo con diuresis acuosa. En promedio una dosis oral de 1.8 g. de aminopirina al día, reduce la poliuria a un 50 por ciento. En los pacientes con poliuria moderada frecuentemente normaliza la diuresis, inclusive dando lugar a la producción de orinas hipertónicas.

Tradicionalmente se atribuyó la acción antidiurética de la aminopirina a la reducción de la filtración glomerular que produce regularmente.⁴ Sin embargo, se ha podido observar en estudios en perros anestesiados sobrehidratados al máximo mediante la inyección endovenosa continua de solución glucosada, que la inyección endovenosa de 50 mg. de aminopirina prácticamente no tiene acción antidiurética, pero que si se inyecta igual dosis por inyección intracarotídea, se logra una antidiuresis intensa.⁸ Estos resultados parecen indicar que la acción antidiurética de la aminopirina se debe a algún efecto endocraneano, posiblemente estimulación de la liberación de hormona antidiurética endógena. Esto explicaría que su efecto sea más completo en pacientes con poliuria moderada, que supuestamente tienen sólo una deficiencia parcial en la producción de la hormona.

El efecto de la aminopirina se adiciona a la acción antidiurética de los fármacos saluréticos y es común que la mezcla de ambos medicamentos produzca normalización de la diuresis en enfermos con poliurias muy abundantes.⁴ Este fenómeno ha dado lugar al empleo de esa combinación terapéutica con bastante éxito. Sin embargo, la aminopirina tiene cierto riesgo tóxico sobre la médula ósea, habiéndose descrito algunos casos de agranulocitosis con su uso.⁹

Aminofilina. La aminofilina impide la degradación metabólica de 3' 5' AMP a 5' AMP, con lo que determina la acumulación del compuesto cíclico en el tejido y de esa forma reproduce

la acción de algunas hormonas cuyo efecto se debe a la acción del 3' 5' AMP. Este es el caso de la vasopresina. Se supone que la hormona estimula la actividad de la adenil ciclasa en la médula renal lo que acelera la conversión de ATP a 3' 5' AMP. El adenosinmonofosfato cíclico es el que se supone tiene el poder de aumentar la permeabilidad al agua en los epitelios sensibles a la acción de vasopresina.¹⁰ Uno de estos epitelios es la vejiga urinaria del sapo *Bufo marinus* la cual responde a la vasopresina y a la aldosterona en forma similar a como lo hacen los tubos renales. En ese epitelio la aminofilina aumenta la permeabilidad al agua en forma considerable, de la misma manera como lo hacen la vasopresina misma y el 3' 5' AMP. Esta evidencia ha reforzado la hipótesis mencionada antes sobre el mecanismo de acción de la vasopresina.

La administración de aminofilina en el humano con poliuria acuosa tiene efecto impredecible. A veces tiene acción antidiurética moderada y otras no produce efecto alguno.⁴ Por esta razón y por los efectos colaterales gástricos que frecuentemente produce su uso prolongado, no tiene lugar en el tratamiento de la diabetes insípida.

Saluréticos. En 1958 se descubrió que la clorotiazida reducía la depuración de agua libre en experimentos agudos en sujetos normales sometidos a sobrehidratación máxima.¹¹ A la luz de los conocimientos actuales sobre el mecanismo de dilución de la orina, ese hallazgo se puede interpretar como indicador de que la clorotiazida impide

la reabsorción de sodio en el tubo conorneado distal. Sin embargo, en aquella época se consideró que ese efecto indicaba una acción antidiurética, aparentemente paradójica, del medicamento diurético. Esas observaciones se tomaron como base para administrar clorotiazida a enfermos de diabetes insípida por periodos prolongados, con la esperanza de que la reducción en la depuración de agua libre se acompañara de disminución del flujo urinario y que ese efecto tuviese suficiente magnitud para ser de valor terapéutico. Esa esperanza se realizó plenamente ya que el tratamiento con clorotiazida, u otros diuréticos derivados de la benzotiadiazina, redujeron la poliuria de pacientes de diabetes insípida hipotalámica o nefrótica, aproximadamente a la mitad.^{1, 12, 13}

La reducción en la depuración de agua libre producida por estos diuréticos puede explicarse por la inhibición de la reabsorción distal de sodio, pero ciertamente eso no explica la disminución en la diuresis. Por el contrario, la reducción en la reabsorción de sodio debería aumentar la diuresis al elevar la excreción de solutos, lo cual es precisamente la razón del efecto diurético de la clorotiazida que se manifiesta en individuos no sometidos a diuresis acuosa. La paradoja de los "diuréticos-antidiuréticos" ha sido objeto de considerable curiosidad y de muchos estudios para aclarar el mecanismo de la antidiuresis.

Las posibles explicaciones de tal fenómeno eran que las tiazidas redujeran la filtración glomerular, que aumenta-

ran la reabsorción tubular de sodio a nivel de la rama ascendente del asa de Henle incrementando así la hiperosmolaridad del intersticio medular y facilitando la reabsorción de agua en el conducto colector a pesar de la falta de hormona antidiurética; que aumentaran la permeabilidad al agua del conducto colector de manera semejante a como lo hace la propia hormona antidiurética, o bien que tuvieran un efecto indirecto sobre la reabsorción de sal y agua a través de la depleción de volumen extracelular a que dan lugar inicialmente por su efecto salurético.

Aunque las tiazidas reducen la filtración glomerular aproximadamente en un 10 por ciento, no lo hacen en todos los casos y la antidiuresis se presenta aunque no ocurra la depresión de la filtración. De tal manera que se podría excluir esta explicación.

En estudios realizados en sujetos normales fue posible demostrar que la excreción de sodio durante la acción de un derivado de benzotiadiazina en el momento en que se manifestaba el efecto antidiurético, era significativamente mayor que en estudios testigo en los mismos sujetos, después de haber hecho las correcciones apropiadas para descartar el efecto de la acción salurética primitiva del fármaco.² Estos estudios permitieron concluir que era improbable que la antidiuresis se debiese a mayor reabsorción de sodio en el asa de Henle por algún efecto secundario de la tiazida, o diferente de su acción salurética primaria.

Por otra parte, experimentos realizados en enfermos de diabetes insípida

observando la capacidad concentradora de la orina de vasopresina acuosa exógena en estudios testigo y durante la acción antidiurética de una tiazida, llevaron a la conclusión de que la hiperosmolaridad medular era mayor durante el efecto de la tiazida, lo cual facilitaba la reabsorción de agua en el tubo colector.⁵ Se postuló que este fenómeno pudiera deberse a que la tiazida redujese el flujo sanguíneo medular renal.

En estudios *in vitro* probando el efecto de una tiazida sobre la permeabilidad al agua de la vejiga urinaria de *Bufo marinus*,³ se observó que el fármaco reproducía el efecto de la vasopresina sobre ese epitelio. El efecto de la tiazida se parecía al de la vasopresina en que se manifestaba cuando el fármaco se agregaba al lado seroso de la vejiga, pero no cuando se añadía al lado mucoso; que se requería de la presencia de sodio, glucosa y oxígeno para que se produjera el efecto permeabilizante; que la acción era proporcional al gradiente osmótico; que existía una relación dosis-respuesta de tipo sigmoide y que el efecto era inhibido por venenos celulares del tipo del p-cloromercuribenzoato. Estas observaciones prestaron apoyo a la hipótesis de que las tiazidas actuaban aumentando la permeabilidad al agua de los tubos colectores, como lo hace la hormona antidiurética. Sin embargo, las observaciones pudieron estar influidas por algunos errores técnicos y no han sido comprobados por estudios posteriores, por lo que esta explicación queda en duda.

Finalmente se consideró la posibilidad de que el efecto antidiurético fuese debido en realidad a una contracción del volumen extracelular por la depleción de sal producida por las tiazidas. La contracción extracelular pone en juego mecanismos homeostáticos bien definidos que aumentan la reabsorción de sal y agua en las porciones proximales del nefrón. Este mecanismo puede explicar muy bien la reducción en la depuración de agua libre y en la diuresis, como ocurre en los enfermos con edema generalizado.

Para examinar esta posibilidad se estudió el efecto de diversos agentes saluréticos sobre la poliuria de pacientes con diabetes insípida.⁵ Se pudo observar que todos tenían acción antidiurética semejante a la manifestada por las tiazidas. Se ensayaron saluréticos mercuriales, quinetazona, diversos tipos de tiazidas y ácido etacrínico. La magnitud del efecto antidiurético en todos los casos fue proporcional a la depleción de volumen provocada, medida por la reducción de peso corporal. La línea de regresión que relaciona la acción antidiurética, medida como reducción porcentual de la depuración de agua libre (y), con la disminución porcentual de peso corporal (x), tiene la ecuación: $y = 11.32 x + 32.26$, con un coeficiente de correlación de 0.71, estadísticamente muy significativo ($p < 0.01$) con 17 observaciones realizadas con diferentes fármacos saluréticos en varios enfermos.⁵ Es interesante hacer notar que la línea de regresión sugiere que a cero depleción de volumen ocurre una reducción de

la depuración de agua libre del 32 por ciento. Esto puede querer decir que la depleción de volumen extracelular no es el único factor que explica la acción antidiurética de los fármacos saluréticos, o que la relación entre los parámetros mencionados no es rectilínea, sino exponencial con un efecto antidiurético más intenso con pequeñas depleciones de volumen extracelular.

Suponiendo que la depleción de volumen causada por los saluréticos era la causa de la antidiuresis, cabía esperar que si se evitaba la depleción de volumen reponiendo la sal perdida por orina se frustraría el efecto antidiurético de los fármacos. En efecto, los estudios apropiados demostraron que la administración de sal en cantidad igual a la perdida por la orina impedía en gran medida el efecto antidiurético,⁵ confirmando la hipótesis.

Por otra parte, si después de provocada la depleción de sodio se interrumpía la administración del salurético pero se mantenía una restricción absoluta de sal en la dieta, el efecto antidiurético se prolongaba por muchos días,⁵ demostrándose así que la antidiuresis era secundaria en su mayor parte a la depleción de volumen extracelular y no a un efecto farmacológico directo de los agentes saluréticos.

Los saluréticos tienen un lugar bien establecido en la terapéutica de la diabetes insípida,⁴ especialmente de la forma nefrógena para la que constituyen el tratamiento de elección.¹⁴ El uso de estos fármacos puede provocar depleción corporal de potasio, lo que

debe tomarse en consideración cuando se emplee esta terapéutica.

Clorpropamida. Hace algunos años a un enfermo de diabetes insípida se le hizo un diagnóstico erróneo de diabetes mellitus y se le dio tratamiento con clorpropamida. El diagnóstico equivocado se reforzó en vista de que el tratamiento "específico" mejoró notablemente la poliuria del enfermo. Cuando el paciente fue visto posteriormente por otros médicos, se hizo el diagnóstico correcto y se investigó la notable acción antidiurética de la clorpropamida.¹⁵

Los estudios confirmaron que ese fármaco hipoglucemiante tiene una potente acción antidiurética en los pacientes con diabetes insípida hipotalámica, pero ninguna en los enfermos de la variedad nefrótica.¹⁵ Esta simple observación condujo a la hipótesis de que la clorpropamida actuaba estimulando la producción de hormona antidiurética, o potenciando la acción de la hormona en el conducto colector, o actuando sobre el riñón en idéntica forma que la vasopresina.

Una investigación del efecto de la clorpropamida sobre la permeabilidad al agua de la vejiga de sapo *in vitro*, indicó que el fármaco solo no tiene efecto alguno, pero que potencia considerablemente la acción permeabilizante de dosis submáximas de vasopresina, aunque no tiene efecto aditivo sobre la acción de dosis máximas de la hormona.¹⁶

Estudios no publicados realizados en la Unidad Metabólica del Instituto Nacional de la Nutrición, indican que la

tolbutamida, la acetohexamida, la tolazamida, la glicodiazina y la tolclidamida no tienen efecto antidiurético alguno, en tanto que el fenformín ejerce una acción antidiurética moderada y no en todos los casos.

La acción de la clorpropamida es proporcional a la dosis¹⁷ y el efecto de 250 a 500 mg. diarios reduce la poliuria en un 70 u 80 por ciento. Este medicamento tiene un efecto terapéuticamente muy útil, pero en ocasiones produce hipoglucemia, sobre todo en los niños,¹⁸ lo que limita su utilidad práctica. Además, el posible efecto indeseable de la estimulación continua a largo plazo de la producción de insulina, debe tomarse en cuenta cuando se considere la clorpropamida en el tratamiento de sostén de pacientes con diabetes insípida.

El estudio de los fármacos antidiuréticos tiene implicaciones de gran interés, no sólo de orden farmacológico y terapéutico, sino también por lo que respecta a la fisiología renal, al mecanismo de acción de la vasopresina y a la permeabilidad al agua de algunos tejidos epiteliales.

REFERENCIAS

1. Díes, F., y Rivera, A.: *Diabetes insípida. Efecto antidiurético de derivados de benzotiadiazina. Informe preliminar*. Prensa Méd. Méx. 26:249, 1961.
2. Díes, F., y Rivera, A.: *A possible mechanism of action of the antidiuretic effect of benzothiadiazine derivatives*. Clin. Pharmacol. Therap. 3:172, 1962.
3. Díes, F.; Cobos, R. M., y Rivera, A.: *Effect of a benzothiadiazine derivative on the permeability to water of isolated membranes*. Endocrinology. 71:332, 1962.
4. Díes, F.; Suárez, M. A., y Rivera, A.: *Treatment of diabetes insipidus with ora-*

- lly administered compounds. Clin. Pharmacol. Therap. 4:602, 1963.
5. Ramos, G.; Rivera, A.; Peña, J. C., y Díes, F.: Mechanism of the antidiuretic effect of saluretic drugs. Clin. Pharmacol. Therap. 8:557, 1967.
6. Díes, F.; Pizzuto, J., y Rivera, A.: Estudios clínicos en enfermos con diabetes insípida. Un factor funcional que agrava la enfermedad. Rev. Invest. Clin. 14:265, 1962.
7. Berliner, R. W., y Bennett, C. M.: Concentration of urine in the mammalian kidney. Amer. J. Med. 42:777, 1967.
8. Strom, L., y Zemek, L.: Studies on the antidiuretic action of aminopyrine. Metabolism. 13:365, 1964.
9. Damesheck, W., y Cohnes, A.: The effect of drugs in the production of agranulocytosis with particular reference to aminopyrine hypersensitivity. J. Clin. Invest. 15:85, 1936.
10. Orloff, J., y Handler, J.: The role of adenosine 3' 5' phosphate in the action of antidiuretic hormone. Amer. J. Med. 42:757, 1967.
11. Laragh, J. H.; Heinemann, H. O., y Demartini, F. E.: Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man. J.A.M.A. 166:145, 1958.
12. Januszewics, W.; Heinemann, H. O.; Demartini, F. E., y Laragh, J. H.: Clinical study of the effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water. New Engl. J. Med. 261:264, 1959.
13. Crawford, J. D., y Kennedy, G. C.: Chlorothiazide in diabetes insipidus. Nature (Lond). 183:891, 1959.
14. Cutler, R. E.; Kleeman, C. R.; Maxwell, M. H., y Dowling, J. T.: Physiologic studies in nephrogenic diabetes insipidus. J. Clin. Endocr. & Metabol. 22:827, 1962.
15. Arduino, F.; Ferras, F. P. J., y Rodríguez, J.: Antidiuretic action of chlorpropamide in idiopathic diabetes insipidus. J. Clin. Endocr. & Metabol. 26:1325, 1966.
16. Ingelfinger, J. R., y Hays, R. M.: Evidence that chlorpropamide and vasopressin share a common step in their metabolic pathways. 2a. Reunión Anual, Amer. Soc. Nephrol. Washington. 1968, p. 29.
17. Radó, J. P.; Borbély, L.; Szende, L., y Takó, J.: Relationship between dose of chlorpropamide administered intravenously and the antidiuretic effect in diabetes insipidus. Pharmacology. 3:122, 1970.
18. Reimold, E. W.: Chlorpropamide in the treatment of diabetes insipidus in children. Amer. J. Dis. Child. 120:103, 1970.