

## Diabetes insípida nefrogenética inducida por la administración de minociclina

F. PLAZA ROMO, M. J. MORO PÉREZ y M. D. PLAZA MARTÍN

**RESUMEN:** Se llama la atención sobre la capacidad que tienen las tetraciclinas para la producción de un síndrome de diabetes insípida nefrogenética resistente a la vasopresina. Este efecto, que es mayor en la demeclociclina, no está tanto en relación con la dosis y tiempo de tratamiento, como con la idiosincrasia del paciente.

Se presenta un caso de un niño de 10 años, afecto de sacroileitis brucelósica que al instaurar el tratamiento como minociclina a las dosis habituales de forma muy rápida desarrolló un cuadro de diabetes insípida y que remitió, también de forma rápida, a la supresión del tratamiento. **PALABRAS CLAVE:** DIABETES INSÍPIDA, TETRACICLINAS.

**NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS INDUCED BY MINOCYCLINE ADMINISTRATION (SUMMARY):** The capacity of tetracyclines for producing a vasopresine resistant diabetes insipidus syndrome is noticed. This effect, which is highest with demeclocycline, is closest related to patient idiosyncrasy than to dosis and treatment length.

A 10 years old boy with a brucellar sacroileitis who developed a diabetes insipidus when was treated with normal dosis of minocycline is reported. The disturbs also subsided very quickly after the withdrawl of the treatment. **KEY WORDS:** DIABETES INSIPIDUS, TETRACYCLINES.

### INTRODUCCIÓN

El objetivo de la presente comunicación es el de llamar la atención sobre un efecto poco conocido y divulgado de las tetraciclinas (1), su capacidad para la producción de un síndrome de diabetes insípida nefrogénica resistente a la vasopresina. Este efecto se ha puesto en relación con: dosis altas administradas, producto caducado y alterado y con el uso en pacientes portadores de insuficiencia renal (2).

Se han estudiado cinco compuestos de tetraciclina en relación a su capacidad de producción de diabetes insípida, llegando

a la conclusión que la secuencia, de mayor a menor potencialidad, sería: Demeclociclina, Doxiciclina, Minociclina, Tetraciclina, Oxitetraciclina y que estaría en relación con su mayor grado de ligazón a las proteínas plasmáticas (3).

La mayor capacidad de producción de diabetes insípida de la demeclociclina, ha llevado a proponerla como alternativa favorable para el tratamiento del Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH en el adulto (4, 5, 6).

Hemos tenido la ocasión de tratar a un niño afecto de sacroileitis brucelósica con Minociclina y observar como de manera rápida desarrollaba un síndrome de diabe-

tes insípida y como, también de forma rápida, regresa el cuadro con la supresión del tratamiento. Las dosis empleadas fueron correctas, así como la caducidad del producto y su aspecto externo, lo que nos lleva a la conclusión de la existencia de una cierta idiosincrasia del enfermo hacia el medicamento (7), independiente de la dosis o de la duración del tratamiento, así como de la caducidad.

Hemos hecho una revisión de los efectos secundarios reseñados en los compuestos de tetraciclinas referenciados en «Vademecum Internacional de Especialidades Farmacéuticas y Biológicas» DAIMON 1985 y de las 34 especialidades consultadas, en ninguna de ellas se indica la posibilidad de producción del síndrome que nos ocupa.

#### CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 10 años de edad y que ingresa en el Servicio por presentar impotencia funcional para la marcha y dolor intenso a nivel de la articulación sacro-ilíaca, acompañado de fiebre alta. En el primer hijo de una fratría de tres, los otros hermanos, de nueve y cinco años, están sanos, así como los padres que son jóvenes. La abuela materna padece diabetes senil. La *gestación* fue bien tolerada con parto a término y normal. Pesó 3.450 grs. y el período neonatal fue normal, así como el desarrollo psicomotor. Está correctamente vacunado. Ha padecido amigdalitis esporádicas, sarampión, varicela y parotiditis.

En la *exploración física* se apreció discreta afectación del estado general, excelente desarrollo pondo-estatural (Talla 150 cms. P mayor de 97). Peso 36.800 grs. (P 75-90), bien conformado, buena coloración de piel y mucosas algo pálidas. En la exploración sistemática se encontró dolor intenso en la región sacro-ilíaca izquierda,

que le incapacita para la marcha e imposibilita la sedestación y el volteo, se agudiza con la movilización y especialmente a la flexión/abducción y más aún a flexión/abducción. En reposo adopta una posición antiálgica en decúbito supino. El resto de la exploración física es normal.

En los *exámenes complementarios*, los hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas y glucemia fueron normales. La VSG fue de 40 mmHg, Mantoux (—), ASLO inferior a 200 UI, PCR (++) y factor reumatoide (—). Las seroaglutinaciones a *Brucella mellitensis* alcanzaron un título de 1/640. El estudio radiológico de tórax y cadera no reveló anomalías.

*Evolución:* Se inicia tratamiento con Amoxicilina y antiflogísticos, hasta la positividad de las aglutinaciones, en que se instaura Estreptomicina y Minociclina a las dosis habituales (Minocín\* 4 mg/Kg de dosis de ataque y 2 mg./Kg/12 horas en las siguientes), con lo que se sigue una franca mejoría del cuadro. Durante el tratamiento de Minociclina, que en total fue de 7 días, desarrolló un cuadro de poliuria, polidipsia y orina de bajas densidades que remitió a la supresión de la droga. El cuadro se instauró de forma inmediata a la iniciación del tratamiento, alcanzando al tercer día, una diuresis de 6.400 c.c./24 horas y en los días sucesivos osciló entre 3.000 y 5.000 c.c./24 horas.

De forma paralela ascendió la ingesta de líquidos. La densidad urinaria estaba alrededor de 1.000. Se realizaron urinocultivos y sedimentos que fueron normales.

Al séptimo día de tratamiento se realizó una prueba de privación de agua (comida normal, cena seca y abstención de líquidos) durante 12 horas. La diuresis alcanzada fue de 2.400 c.c./24 horas; correspondiendo los 400 c.c. a las 12 horas de la prueba.

El ionograma de orina correspondiente a los 400 c.c. de orina emitidos durante la prueba era: Na: 205 mEq/l, k/: 47 mEq/l, Cl: 155 mEq/l y la densidad de 1.013. La creatinina sérica era normal (0,5 mg/dl) la urea ascendió a 50 mg/dl (una semana después de la supresión del tratamiento era de 23 mg/dl).

El sodio sérico era de 139 mEq/l antes de comenzar la prueba, elevándose a 143 mEq/l durante la prueba y retornando a las cifras iniciales al finalizarla. La pérdida de peso al final de la prueba había sido de 800 grs.

La última dosis de Minociclina se administró a las 22 horas del séptimo día y al día siguiente, la ingestión de líquidos se reduce a 1.900 c.c. y la diuresis fue de 1.600 c.c. A los dos días el agua bebida en 24 h. fue de 1.000 c.c. y la orina emitida 950 c.c. Las densidades de orina a partir del sexto día oscilaron entre 1.020-1.030. Se dio de alta al décimo-tercer día de iniciación del tratamiento totalmente asintomático.

## DISCUSIÓN

En los primeros ensayos farmacológicos de las tetraciclinas en ratas se observó una leve respuesta diurética que no fue investigada a fondo. Es a partir de los trabajos de CASTEL y SPARKS (1965) donde se demuestra que la demeclociclina tiene capacidad de producción de diabetes insípida en el hombre. SINGER y ROTEMBERG (1973) lo ponen en relación con la dosis; WILSON y cols. (1973) confirman y demuestran una mínima reducción en la capacidad de concentración urinaria.

El mecanismo de inhibición de la ADH inducida por la demeclociclina fue estudiada por DOUSA y WILSON (1973) y SINGER y ROTEMBERG (1973). La capacidad de producción de diabetes insípida en el

hombre ha sido bien estudiada en la demeclociclina, no así en otros derivados de tetraciclinas, hasta el trabajo de FELDMAN y SINGER (1974) (3) en el que estudian la acción de cinco compuestos de tetraciclina sobre la vejiga urinaria del sapo (*Bufo marinus*), estableciendo una secuencia de mayor a menor capacidad para la producción del síndrome y que correspondía a: Demeclociclina-Doxiciclina-Minociclina-Tetraciclina-Oxitetraciclina.

El mecanismo de acción para la producción de diabetes insípida parece ser que recae sobre el bloqueo de la ADH al inhibir la acción del AMP-cíclico, adenilciclase, fosfodiesterasa y proteinkinasa apuntándose la posibilidad que sea a través del poder de quelación del magnesio necesario para la actividad catalítica. Este último extremo parece poco probado (8).

La incidencia y severidad del síndrome se ha puesto en relación con dosis altas y duración del tratamiento (1), si bien otros autores relatan casos en los que las dosis eran las habituales y la presentación del cuadro sucedía a los pocos días del inicio del tratamiento.

La diferente acción de unos y otros compuestos se pone en relación con los mayores niveles de concentración renal del producto; siendo la demeclociclina la que mayor concentración alcanza. Estos niveles pueden ser cinco veces los del plasma, así como la capacidad de penetración en las células del tubulo distal renal (8).

Esta acción de bloqueo de la ADH se ha aprovechado para el tratamiento del Síndrome de secreción inapropiada de ADH, presentándose como alternativa más favorable que la restricción de agua, a veces penosa, y menos tóxica que el empleo de carbonato de litio, empleándose a dosis de 600-1.200 mg/dl, alcanzando la respuesta terapéutica a los 5-8 días de tratamiento. No se recomienda para el trata-

miento de urgencia de la hiponatremia, situación en la que sigue siendo preferible la furosemida y el suero salino hipertónico (4-5).

En nuestro caso se demuestra como, efectivamente, la dosis no influye. Se usó a la dosis habitual de 4 mg/kg. iniciales, para al día siguiente pasar a 2 mg/Kg/12 horas.

El que la minociclina sea menos capaz de producir el síndrome que la demeclociclina deberá interpretarse en sentido restringido, puesto que como decíamos antes, puede existir una cierta idiosincrasia del enfermo que lo posibilita, aún utilizando dosis habituales y en ausencia de otros condicionantes como pudiera ser insuficiencia renal.

Los efectos, como hemos visto, son reversibles y además en poco tiempo. Al día

siguiente de la supresión de la droga ya comprobamos una disminución de la diuresis y de la ingestión de agua, y en los días que siguieron, un aumento de la capacidad de concentración, llegando en el espacio de tres-cuatro días al restablecimiento de la normalidad.

Como resumen podemos decir que todos los derivados de tetraciclina pueden dar lugar a un cuadro de diabetes insípida nefrogénica resistente a la vasopresina que no está tanto dependiente del producto y la dosis empleada como de la idiosincrasia del enfermo para desarrollarlo, si bien parece más segura esta acción cuando se usa demeclociclina a dosis alta de 600 a 1.200 mg/día y por tanto habrá que tener en cuenta este efecto, como efecto secundario, en la administración de estos preparados.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SINGER, I.; ROTEMBERG, G.: *Demeclocyclina-Induced nephrogenic Diabetes Insipidus. In-vivo and In-vitro Studies*. Ann. Intern. Med., 1973, 79: 679.
2. CASTELL, D. O.; SPARKS, H. A.: *Nephrogenic Diabetes Insipidus Due to Demethylchlortetracycline Hydro chloride*. JAMA, 1965, 193: 137.
3. FELDMAN, H. A.; SINGER, I.: *Comparative Effects of Tetracyclines on Water Flow Across Toadno-Urinary Bladders*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1974, 190: 358.
4. CHERRIL, D. A. and cols.: *Demeclocycline Treatment in the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*. An. Inter. Medicine, 1975, 83: 654.
5. FORREST, J. N. and cols.: *Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone*. New. England Jour. Med., 1978, 298: 4, 173.
6. SALAZAR VILLALOBOS, V.: *Síndrome de Secreción Inadecuada en ADH*. Avances de Pediatría —II Symposium— pág. 32. Fundación Heinz Koch. Oviedo, 1985.
7. PIJNENBURG, L. E. M.: *Diabetes insipidus after use of DMCT*. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1966, 110: 318.
8. DOUSA, T. P.; WILSON, D. M.: *Effects of Demethylchlortetracycline on cellular action of antidiuretic hormone «in vitro»*. Kidney Int., 1974, 5: 279.