

PRESENTACIÓN DE CASO

Diabetes insípida nefrogénica inducida por litio: el papel de las aquoporinas

Mauricio J. De Castro-Pretelt¹

Resumen

La diabetes insípida nefrogénica es una entidad caracterizada por un cuadro de poliuria, poli-dipsia, baja osmolaridad urinaria y osmolaridad sérica aumentada por un daño en la capacidad concentradora renal, debido a lo cual se produce un cuadro de deshidratación por depleción de volumen que puede llegar a ser mortal.

Dentro de las múltiples causas de diabetes insípida nefrogénica se encuentra la toxicidad por litio.

Este es el reporte de un caso de una paciente que llegó a la urgencia con cuadro de manifestaciones de sistema nervioso central e hipernatremia, con antecedentes de consumo crónico de litio. Se revisó el tema, la clínica, el manejo y el mecanismo fisiopatológico haciendo énfasis en las proteínas encargadas de la concentración de agua renal.

Palabras claves: Diabetes insípida, litio, aquoporinas.

Abstract

Nephrogenic diabetes insipidus is an entity characterized by clinical manifestations such as polyuria, polydipsia, low urinary osmolarity and high serum osmolarity, due to damage to the normal renal concentrating capacity, causing a volume depletion dehydration that could be mortal.

Lithium toxicity is one of the many causes of nephrogenic diabetes insipidus.

This is the report of a patient that came to the emergency room with signs of central nervous system toxicity, hypernatremia, and history of chronic lithium ingestion.

We review the topic, clinical picture, management and physiopathology with emphasis in the proteins in charge of renal concentrating capacity.

Key words: Diabetes insipidus, lithium, aquoporins.

Fecha de recepción: 20 de noviembre de 2004
Fecha de aceptación: 8 de marzo de 2005

¹Médico egresado de la Universidad del Norte. decastropretelt@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Varios agentes farmacológicos han sido implicados en el daño de la capacidad concentradora renal.

Las drogas más comúnmente asociadas con diabetes insípida nefrogénica adquirida (DINA) son la demeclociclina y el litio; esta última afecta hasta el 50% de los pacientes que la toman.

El litio es el fármaco de elección en enfermedad bipolar y es una droga ampliamente utilizada; se han descrito varias vías probables mediadoras del daño renal inducido por el catión, pero los últimos estudios han volcado la atención hacia las moléculas de la familia de las aquoporinas, siendo la aquoporina-2 la más estudiada de ellas.

El objetivo de este trabajo es mostrar un caso de DINA por litio y revisar las últimas propuestas fisiopatológicas que explican la aparición de la patología. A su vez, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que se presentan con hipernatremias y consumo de sustancias asociadas a daño renal.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años, ingresa al servicio de urgencias traída por familiares con cuadro clínico de tres días, caracterizado por disartria, que evoluciona a hiperreflexia, y movimientos coreicos de predominio derecho en las horas previas al ingreso. Entre los antecedentes personales de importancia se encontró que la paciente tomaba litio desde hacía 10 años (300 mg. 2 veces al día).

Al examen físico de ingreso a urgencias se encontró:

F.C. : 120 latidos/min T.A: 140/90 mmHg F.R: 18 respiraciones/min

Paciente en mal estado músculonutricional, afásica, afebril al tacto, mucosas orales secas, tórax con ruidos cardiacos claros disminuidos de tono, taquicárdica; no se auscultaron soplos.

Entre los paraclínicos ordenados destacan: Sodio de 170 meq/L y niveles de litio séricos dentro de la normalidad, pruebas de función renal, hemograma, electrocardiograma, Rx de tórax, niveles séricos de potasio, cloro y magnesio dentro de la normalidad.

La paciente es hospitalizada con diagnósticos probables de 1) ACV isquémico Vs. 2) Intoxicación por litio. El neurólogo descarta patología de sistema nervioso central; ordenó la realización de una Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral y punción lumbar con cultivo, los cuales no reportaron hallazgos de importancia; estudios subsecuentes (osmolaridad sérica aumentada, osmolaridad urinaria disminuida) sugieren que la hipernatremia es por una diabetes insípida nefrogénica, la cual es tratada con reposición de agua libre y suspensión del litio.

La paciente tiene una evolución lenta pero satisfactoria, con fluctuación en los niveles de sodio plasmático, hasta llegar a la normalidad (en las figuras 1 y 2 se puede observar la progresión hacia la mejoría de la paciente); aunque inicialmente no se presenta mejoría, hacia el tercer día de tratamiento los niveles de sodio y las pruebas de función renal regresan a sus valores normales.

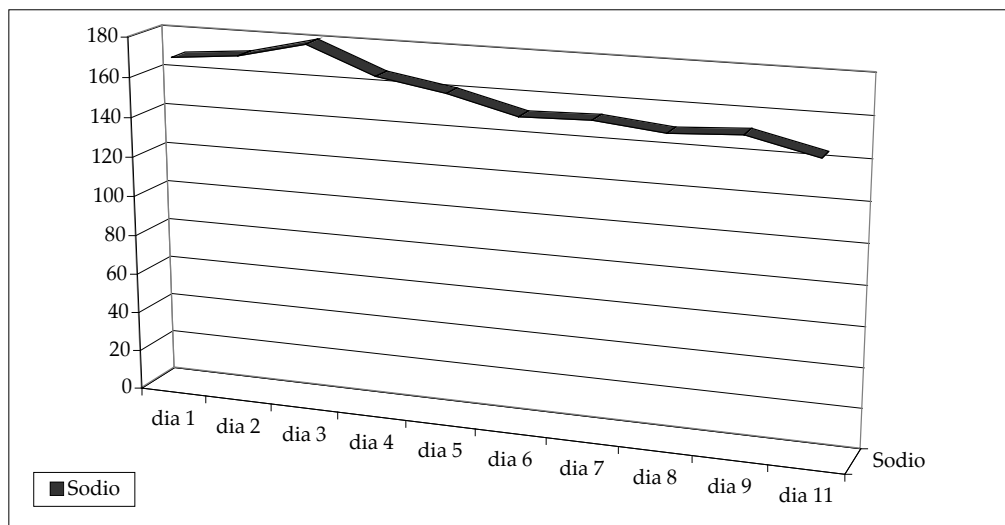


Figura 1. Tendencia de los niveles de sodio sérico

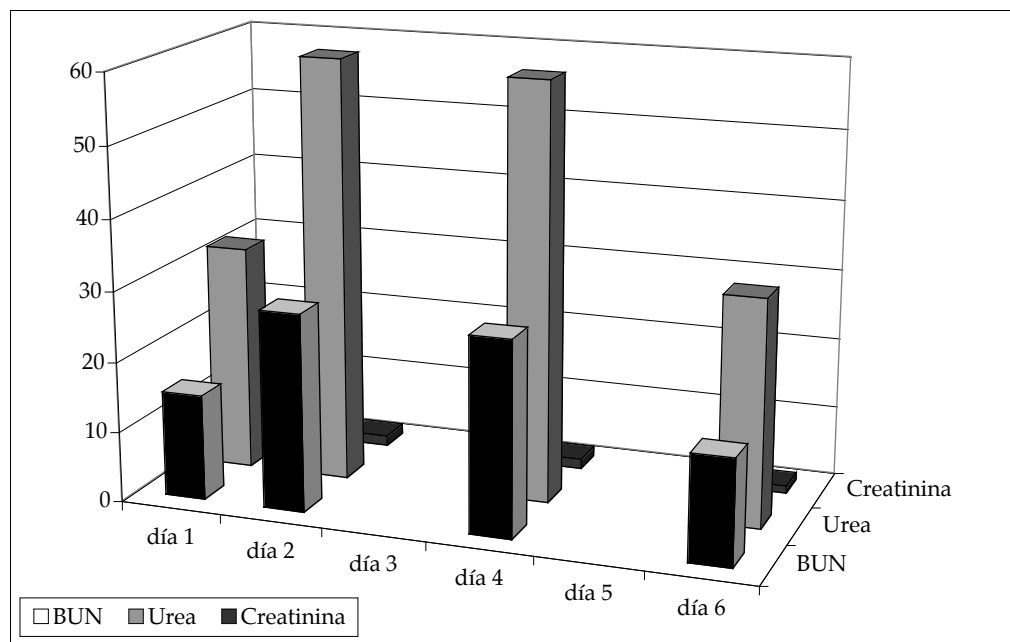


Figura 2. Tendencia de las pruebas de función renal

DISCUSIÓN

La diabetes insípida nefrogénica puede ser de dos tipos: hereditaria o adquirida; esta última es la forma más frecuente y la menos severa.

En esta patología, los núcleos hipotalámicos son capaces de producir vasopresina en cantidad y calidad normal, y ésta se libera normalmente por parte de la neurohipófisis, pero el receptor tubular en la nefrona sensible a la acción de la vasopresina se torna insensible a la acción de la hormona; el riñón pierde así su capacidad concentradora, en condiciones normales, en presencia de vasopresina y de un gradiente osmótico medular (obtenido por el mecanismo de contracorriente), se reabsorbe agua en el túbulo colector, pudiendo así el riñón concentrar la orina.

El cuadro clínico consta de sintomatología dependiente del estado de hipertonicidad y contracción del líquido intracelular: polidipsia, poliuria, orina hipotónica y clara. El diagnóstico se hace con una prueba de deprivación de agua y administración de vasopresina endógena; en nuestro caso no fue necesaria, ya que la paciente cursaba con una osmolaridad sérica aumentada, osmolaridad urinaria disminuida, uso de una droga conocida como nefrotóxica, y remisión del cuadro con la corrección del déficit de agua libre, y el retiro del agente que está produciendo el daño. En el caso específico del litio, cuando no se puede retirar la droga, se puede administrar amilorida consecutivamente, ya que el litio se metaboliza a nivel renal por medio de los canales dependientes de amilorida.

El litio es una sustancia blanquecina, inodora, en forma de polvo, se le encuentra en forma de carbonato de litio y es un metal alcalino en la tabla periódica; se sabe que altera el transporte de sodio en la neurona y el miocito, disminuye la concentración, almacenamiento y liberación de las catecolaminas endógenas y produce aumento en la síntesis de serotonina, aunque actualmente no se conoce con certeza su mecanismo de acción en la manía. Es la droga de elección en trastorno bipolar y episodio maniaco agudo; la dosis idealmente debe ser titulada hasta obtener niveles de litemia de 0.6 – 1.0 meq/L; esto usualmente se obtiene con 600 mg./día. Desde hace mucho tiempo se conoce el potencial nefrotóxico del litio, el cual en caso de intoxicación aguda produce un cuadro de manifestaciones clínicas muy parecido al de la paciente referida: diarrea, vómitos, dolor abdominal, disartria, somnolencia, irritabilidad, confusión, incoherencia, distonias e hiperreflexias. Hasta hace poco se pensaba que su potencial tóxico se debía a mecanismos inhibitorios sobre el fosfoinositol celular, pero investigaciones recientes han demostrado que el verdadero daño es a nivel de una proteína encargada del paso del agua del intersticio al espacio intracelular: las aquoporinas (AQP). Se ha demostrado que el litio produce una regulación negativa de las AQP, y por lo tanto una respuesta disminuida a la vasopresina en el túbulo colector, con la consecuente pérdida de agua libre; se ha constatado que esta disminución es reversible una vez se discontinúa la droga, y que la capacidad concentradora se recupera casi en su totalidad.

Las aquoporinas fueron descubiertas en 1991 por Peter Agre y colaboradores en la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, y desde su aparición se han descrito más de 10 de estos canales en el ser humano. El descubrimiento de las AQP contestó

una de las preguntas más importantes que se han hecho los fisiólogos: ¿Cómo pasa el agua específicamente a través de las membranas?, y arrojo luces sobre lo que sucedía a nivel molecular en algunas patologías; entre las cuales se encuentran: insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo, DINA y diabetes insípida nefrogénica congénita (DINC).

Desde su descubrimiento se han realizado múltiples estudios para elucidar la estructura de las AQP, los cuales han dado resultados. Hoy se sabe que siguen un modelo en «reloj de arena», en la cual tiene una puerta de entrada y otra de salida ancha, con un estrechamiento central, y que las AQP son proteínas intramembranas que forman estructuras tetraméricas homólogas, es decir, cada canal está compuesto por cuatro subunidades exactamente iguales. Cada una de las subunidades de 28 Kda está compuesta por 6 hélices alfa (los cilindros de colores) (figura 3) que atraviesan la membrana en su totalidad unidades por varias asas (A, B, C, D, E), dos de las cuales (B y E), llamadas hemiporos, se unen y forman un poro en el centro del canal. La conformación final depende del plegamiento de las seis unidades, y los dos hemiporos forman un canal central al juntarse en el centro; una vez establecida la estructura terciaria, ésta es llevada del espacio intracelular por estructuras especializadas al extremo apical de la célula y expresada en su superficie.

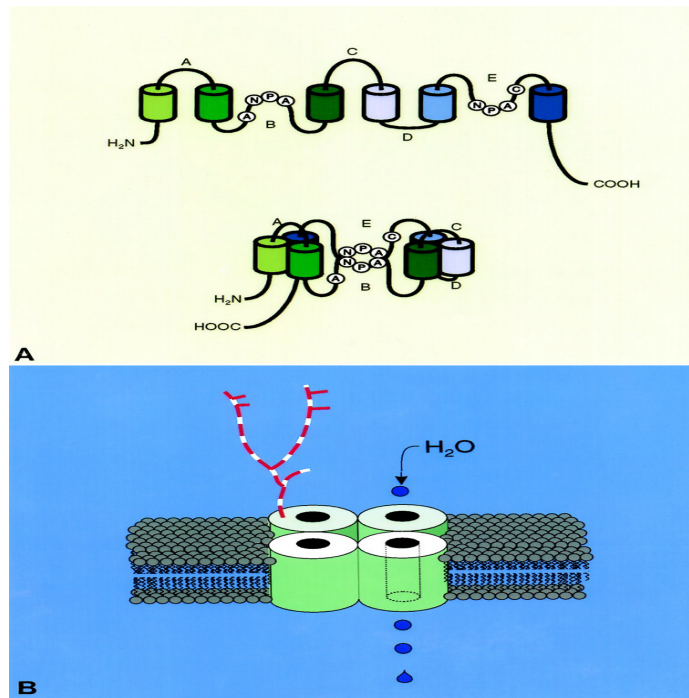


Figura 3. Diagrama de la estructura básica de una aquaporina

De importancia para el caso es la AQP-2, la cual es la encargada del mecanismo concentrador renal dependiente de vasopresina en el túbulo colector en la neurona; en presencia de esta hormona se produce una estimulación en la producción y expresión de la AQP-2 en la membrana apical de las células principales del túbulo colector. Una vez expresadas, el agua pasa a través de ella guiada por gradiente osmótico a una

velocidad 400 veces mayor que si pasara solo por la bicapa lipídica, produciendo así su efecto concentrador. El mecanismo fisiopatológico descubierto para el litio es una inhibición en el proceso de ensamblaje de la proteína a nivel citoplasmático por inhibición de un mecanismo ADP dependiente, evitando así su expresión renal y, por lo tanto, pérdida de la capacidad concentradora.

El diagnóstico final de esta paciente fue DINA inducida por litio con el correspondiente daño a la capacidad concentradora renal por bloqueo en la síntesis de AQP-2.

En vista de que esta paciente presentó un cuadro con signos de compromiso de sistema nervioso central, el diagnóstico de intoxicación por litio se hacía aun más probable, el diagnóstico de ACV isquémico fue descartado tomográficamente y por evaluación neurológica. La importancia del caso estriba en tener en cuenta el diagnóstico en pacientes con consumo crónico de litio que llegan a la urgencia con un cuadro de afectación neurológica y niveles de litemia normales.

AGRADECIMIENTOS

Por su constante apoyo y aseoramiento científico, quiero agradecer al Dr. Elías Forero y la colaboración del Dr. Carlo V. Caballero, quien contribuyó con la revisión de estilo.

Referencias

1. Baton, T., Gaviria, M. & Battle, D. Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Ann Intern Med* 1987; 79:679.
2. Walker, R.G. Lithium nephrotoxicity. *Kidney Int* 1993; 42:593-598.
3. Cogan, E. & Abramow, M. Inhibition by lithium of the hydroosmotic action of vasopressin in the isolated perfused cortical collecting tubule of the rabbit. *J Clin Invest* 1986; 77:1507-1514.
4. Marples, D., Christensen, S., Christensen, E.I. *et al.* Lithium- induced downregulation of aquaporin -2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest* 1995; 95:1838-1845.
5. Tae-Hwan, Kwon, Ulla, H. Laursen, David Marples, *et. al.* Altered expression of renal AQPs and Na⁺ transporters in rats with Lithium-induced NDI. *Am J Physiol* 2000; 279:552-564.
6. Yasui, M. Marples, D., Belusa, R. *et al.* Development of urinary concentrating capacity: role of aquaporin-2. *Am J Physiol* 1996; 271:461-468.
7. Tamarappoo B.K. & Verkman, A.S. Defective Aquaporin-2 Trafficking in Nephrogenic Diabetes Insipidus and Correction by Chemical Chaperones. *J Clin Invest* 1998; Vol. 101 (10): 2257-2267.
8. Christensen, S., Kusano, E. *et al.* Pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus due to chronic administration of lithium in rats. *J Clin Invest* 1985; 75(6):1869-79.
9. Søren, N. & Frøkiær, J. *et al.* Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol. Rev* 2002; 82: 205-244.
10. Kozono, D., Yasui, M. *et. al.* Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* 2002; 109:1395-1399.