

Original

Comparación de la desmopresina intranasal y oral en la determinación de la capacidad de concentración renal en la infancia

V. GARCÍA NIETO, C.L. MARRERO PÉREZ, A. MONTESDEOCA MELIÁN*, M.I. LUIS YANES, L. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**, M.S. JIMÉNEZ LÓPEZ**

*Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. *Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias. **DUE de la Unidad de Pruebas Funcionales Renales, Hospital Ntra. Sra. de Candelaria*

RESUMEN

Antecedentes: En los últimos años, se ha descrito que uno de los parámetros más sensibles para estimar la función renal es la prueba de concentración urinaria realizada con estímulo de desmopresina (DDAVP).

Objetivo: Estudiar la capacidad de concentración urinaria en un grupo de pacientes controlados en nuestro hospital comparando los resultados de la osmolalidad urinaria máxima obtenida con desmopresina administrada tanto por vía oral como nasal.

Material y métodos: Cohorte de 53 pacientes (30 niños y 32 niñas) que están en seguimiento en las consultas externas de Nefrología Pediátrica.

Resultados: La osmolalidad urinaria máxima obtenida con desmopresina intranasal fue $726,4 \pm 163,8$ mOsm/kg y con desmopresina oral $782,1 \pm 198,5$ mOsm/kg ($p = 0,003$). Se comprobó una correlación directa entre ambas variables ($r = 0,75$; $p < 0,001$). En 40 niños (75,5%) coincidían los valores de osmolalidad urinaria máxima, es decir, el que concentraba con un método lo hacía con el otro y a la inversa. 32 de ellos (80%) presentaban defecto de concentración urinaria. En 13 pacientes (24,5%) los valores no fueron coincidentes; todos ellos concentraban adecuadamente con uno u otro método, pero en 12 (92,3%) el valor máximo se alcanzó con desmopresina vía oral.

Conclusiones: Los hallazgos más significativos de este estudio radican en el hecho de que si existe defecto de concentración urinaria, éste se constata independientemente de la vía de administración de la desmopresina. En aquellos casos en los que no existió coincidencia entre ambas determinaciones, la vía oral es la que valida la prueba.

Palabras clave: Función renal; Prueba de concentración urinaria; Desmopresina.

ABSTRACT

Background: In the last few years, it has been described that one of the best renal function parameters is the renal concentrating test with desmopressin.

Objective: The aim of the present study was the evaluation of the renal function comparing the results of the urine concentration test with desmopressin administered by oral or intranasal way in a group of children followed up in our hospital.

Material and methods: A series of 53 patients (30 males and 23 females) who consulted at the hospital.

Results: The maximum urinary osmolality was $726,4 \pm 163,8$ mOsm/kg with desmopressin administered by intranasal way and $782,1 \pm 198,5$ mOsm/kg ($p = 0,003$) with desmopressin administered by oral way. It was observed a direct correlation between both parameters ($r = 0,75$; $p < 0,001$). In

Correspondencia: Víctor García Nieto. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria. Carretera del Rosario s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife. *Correo electrónico:* vgarcia@comtf.es
Recibido: Febrero 2005. *Aceptado:* Febrero 2005

40 children (75,5%) were coinciding the maximum urinary osmolality, that is, the one that he was concentrating with a method did it with the other and the other way around. 32 of them (80%) had a defect in the urinary concentration test. In 13 patients (24,5%) the values were not coincident; all of them presented a normal urinary concentration test but in 12 the maximum value was obtained with oral desmopressin.

Conclusions: The most meaning results of this study are that if there is a defect in the renal concentrating capacity, this will be present independently of the desmopressin administration method. On the other hand, in those cases where there are not coincidence between both determinations, the oral way is the reference method.

Key words: Renal Function; Urine Concentration Test; Desmopressin.

INTRODUCCIÓN

La desmopresina o 1-desamino-8-arginina vasopresina (DDAVP) es un polipéptido sintético análogo de la arginina-vasopresina (ADH) de la que difiere en la desaminación de la cisteína en posición 1 y en la sustitución de la L-arginina por D-arginina en posición 8. Tiene una potente acción antidiurética y una escasa actividad oxtócica. Administrada por vía intravenosa, aumenta los niveles sanguíneos del factor VIII (antihemofílico).

En 1975, empezó a usarse, mediante administración intranasal, en el tratamiento de la diabetes insípida de la infancia⁽¹⁾, cuya eficacia fue confirmada posteriormente^(2,3). Dos años después, se sugirió que podía ser útil en el tratamiento de la enuresis nocturna⁽⁴⁾. Su eficacia fue demostrada en niños con esta patología^(5,6) de tal modo que, actualmente, se acepta que el 70% de los niños enuréticos responden a este fármaco⁽⁷⁾. Asimismo, se empezó a utilizar en el tratamiento de adultos con incremento del número de micciones durante la noche⁽⁸⁾.

Hasta la aparición de la desmopresina intranasal, la prueba de concentración urinaria se realizaba mediante sobrecarga proteica⁽⁹⁾, dieta exenta de líquidos⁽¹⁰⁾, o bien, mediante la administración de vasopresina tanato en aceite (vía intramuscular)⁽¹¹⁾ o vasopresina acuosa (vía subcutánea)⁽¹²⁾. En 1974, se empezó a determinar la osmolalidad urinaria máxima con el empleo de desmopresina intranasal⁽¹³⁾, sus-

tituyendo pronto a los métodos previos que se empleaban para realizar la prueba de concentración⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. En nuestro país, las primeras experiencias acerca de la determinación de la osmolalidad urinaria máxima con desmopresina intranasal aparecieron en 1983⁽¹⁷⁾.

Por otra parte, a mediados de los años 80, se empezó a ensayar con la administración de desmopresina en tabletas. Inicialmente, se utilizó en el tratamiento de la diabetes insípida central, mostrándose como una buena alternativa al uso intranasal⁽¹⁸⁻²¹⁾. A partir de 1987, se utilizó la desmopresina oral en el tratamiento de la enuresis nocturna^(22,23). En el trabajo de Fjellestad-Paulsen et al., se comunicó que se consiguieron más del 50% de noches secas en el 41% de los niños tratados con desmopresina oral y en el 52% de los que usaban la vía nasal⁽²²⁾. Matthiesen et al. mostraron la eficacia del fármaco administrado por vía oral, aunque el tratamiento intranasal fue capaz de incrementar el número de noches secas en dos de siete niños con enuresis resistente a la desmopresina administrada en forma de tabletas⁽²⁴⁾. Asimismo, la vía oral se ha utilizado en el tratamiento de adultos con nicturia⁽²⁵⁾.

No conocemos ningún estudio en el que se haya utilizado la desmopresina oral para realizar la prueba de concentración renal. En este trabajo, comparamos los valores de osmolalidad urinaria máxima adquiridos con las dos formas de administración.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha determinado la osmolalidad urinaria máxima a 53 niños (30V, 23M) mayores de un año de edad, controlados en las Consulta de Nefrología Pediátrica de nuestro hospital. A todos los niños se les realizó la prueba de concentración tanto con desmopresina intranasal como oral. Los pacientes no tenían fiebre ni síntomas sugestivos de padecer infección urinaria. La desmopresina se administró, previo vaciado de la vejiga, a una dosis de 20 µg por vía intranasal y de 0,2 mg por vía oral. Se recogieron las tres orinas siguientes separadas por intervalos de 90 minutos y se dio como resultado de la prueba el valor mayor de osmolalidad de las tres muestras estudiadas. Durante la misma, se permitió la ingestión de alimentos aunque se recomendó no beber demasiados líquidos. El intervalo de tiempo transcu-

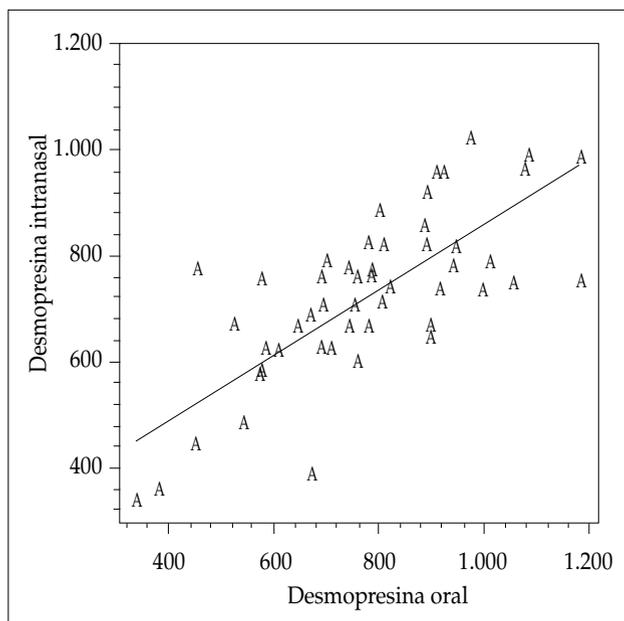


Figura 1. Relación directa entre los valores de osmolalidad urinaria obtenidos con desmopresina oral e intranasal ($r = 0,75$; $p < 0,001$)

rrido entre una determinación y otra fue de $64,06 \pm 78,50$ días (rango 3-325 días). En el tiempo transcurrido entre una y otra prueba los niños no fueron sometidos a intervención quirúrgica en la vías urinarias. Se consideró como defecto de concentración valores de osmolalidad urinaria máxima inferiores a $800 \text{ mOsm/kg}^{(26)}$.

Las variables cuantitativas fueron expresadas como valores medios más o menos la desviación estándar. Se utilizó el test de la t para datos pareados para comparar los valores de osmolalidad obtenidos con ambas formas de administración. La correlación entre variables se determinó usando el test de la r de Pearson. Valores de probabilidad inferiores a 0,05 fueron considerados como significativos.

RESULTADOS

La osmolalidad urinaria máxima obtenida con desmopresina intranasal fue $726,4 \pm 163,8 \text{ mOsm/kg}$ y con desmopresina oral $782,1 \pm 198,5 \text{ mOsm/kg}$ ($p = 0,003$). Se comprobó una correlación directa entre ambas variables ($r = 0,75$; $p < 0,001$) (Fig. 1). El valor máximo de concentración uri-

TABLA I. COINCIDENCIA EN EL VALOR DE OSMOLALIDAD URINARIA MÁXIMA OBTENIDO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE DESMOPRESINA ORAL E INTRANASAL

	Resultados coincidentes	Resultados no coincidentes
Defecto de concentración	32/53	-
Concentra bien	8/53	13/53

naria se alcanzó con desmopresina intranasal en 21 (39,6%) de los pacientes frente a los 32 restantes (60,4%) que la alcanzaron con desmopresina administrada por vía oral.

En 40 niños (75,5%) coincidían los valores de osmolalidad urinaria máxima, es decir, el que concentraba con un método lo hacía con el otro y a la inversa (Tabla I). 32 de ellos presentaban defecto de concentración urinaria, cuya etiología más frecuente fueron el reflujo vesicoureteral, las infecciones urinarias y sus consecuencias (nefropatía cicatricial) (Tabla II).

Sin embargo, en 13 pacientes (24,5%) los valores no fueron coincidentes (Tabla I). Todos ellos concentraban adecuadamente con uno u otro método, pero en 12 (92,3%), el valor máximo se alcanzó con desmopresina oral. En estos casos la etiología más frecuente fue la infección del tracto urinario (30,77%).

DISCUSIÓN

En el recién nacido, la capacidad de concentración renal aún es inmadura. Durante el primer año de edad, la osmolalidad urinaria máxima se va incrementando, de tal modo que hacia los 12 meses de vida la capacidad de concentración ya es adecuada y, a partir de ese momento, los valores de osmolalidad máxima son similares durante toda la infancia y la edad adulta^(27,28).

En la práctica diaria, en nefrología pediátrica, puede revelarse la existencia de alteraciones mínimas de la función renal mediante la utilización de exámenes complementarios que no precisan de la práctica de extracciones sanguíneas. Entre ellos, el más sensible es la determinación de la capacidad de concentración renal. Ésta, estudia, preferentemente, la función del túbulo colector renal y es el

TABLA II. ETIOLOGÍA DEL DEFECTO DE CONCENTRACIÓN URINARIA EN NUESTRA SERIE

Reflujo vesicoureteral	6 (18,75%)
Nefropatía cicatricial	3 (9,37%)
Nefrocalcinosis	2 (6,25%)
Acidosis tubular distal	2 (6,25%)
Insuficiencia renal crónica	2 (6,25%)
Hiper calciuria	2 (6,25%)
Estenosis pieloureteral	2 (6,25%)
Infección del tracto urinario (ITU)	1 (3,12%)
Estenosis ureterovesical	1 (3,12%)
Vejiga neurógena	1 (3,12%)
Enfermedad de Dent	1 (3,12%)
Oxalosis	1 (3,12%)
Riñón multiquístico + megacalosis	1 (3,12%)
ITU + hipoplasia renal	1 (3,12%)
Vejiga inestable	1 (3,12%)
Daño renal secundario a insuficiencia renal aguda neonatal	1 (3,12%)
ITU + hiper calciuria	1 (3,12%)
ITU + hipocitaturia	1 (3,12%)
Etiología no filiada	2 (6,25%)
Total	32

primer parámetro funcional que se altera en muchas nefropatías progresivas, como ocurre en las uropatías obstructivas⁽²⁹⁾. Es conocido que en los casos de reflujo vesicoureteral, más evidente en los de mayor grado, la osmolalidad urinaria máxima está reducida⁽³⁰⁻³²⁾. En nuestra serie, de los 32 pacientes que presentaban defecto de concentración urinaria seis (18,75%) eran portadores de reflujo vesicoureteral. En uropatías que precisan tratamiento quirúrgico, es muy útil la determinación de la osmolalidad urinaria máxima puesto que, si la intervención es adecuada se observa, a continuación, una recuperación de la capacidad de concentración renal. En situaciones de infección del tracto urinario superior, la capacidad de concentración se altera prácticamente siempre⁽³³⁾, por lo que se utiliza como parámetro de sospecha diagnóstica de una pielonefritis aguda. Además, es un buen marcador de la tasa de filtración glomerular, de tal modo que una capacidad de concentración renal normal garantiza que la filtración glomerular es, asimismo, normal⁽³⁴⁾.

La prueba de concentración urinaria con desmopresina es actualmente el método de elección para determinar la osmolalidad urinaria máxima dada su fiabilidad e ino-

cuidad. Tal y como se ha referido, la reciente disponibilidad en comprimidos en nuestro país nos ha llevado a realizar este estudio comparativo. En conjunto, los valores de osmolalidad conseguidos por vía oral eran significativamente superiores a los obtenidos tras administración intranasal. No obstante, se alcanzó una correlación excelente entre ambos parámetros. Los hallazgos más significativos de este estudio radican en el hecho de que si existe defecto de concentración urinaria, se constata independientemente de la vía de administración de la desmopresina. En aquellos casos en los que no existe coincidencia entre ambas determinaciones, es la ruta oral la que valida la prueba.

En resumen, la vía de elección para la realización de la prueba de concentración urinaria con desmopresina es la oral. En aquellos pacientes que presenten un defecto de concentración urinario tras la realización de una primera prueba con desmopresina realizada por vía nasal en los que no se pueda explicar la causa del mismo, debería realizarse una segunda prueba con desmopresina por vía oral antes de catalogar al paciente como portador de un defecto de concentración renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lebacqz E Jr, David L. Clinical experience with DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin), a new synthetic analogue of vasopressin, in the treatment of childhood diabetes insipidus. *Pediatrics* 1975; **30**: 265-70.
2. Lee WP, Lippe BM, La Franchi SH, Kaplan SA. Vasopressin analog DDAVP in the treatment of diabetes insipidus. *Am J Dis Child* 1976; **130**: 166-9.
3. Robinson AG. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1976; **294**: 507-11.
4. Dimson SB. Desmopressin as a treatment for enuresis. *Lancet* 1977; **1**: 1260.
5. Birkasova M, Birkas O, Flynn MJ, Cort JH. Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: a double-blind study. *Pediatrics* 1978; **62**: 970-4.
6. Dimson SB. DDAVP and urine osmolality in refractory enuresis. *Arch Dis Child* 1986; **61**: 1104-7.
7. Rodríguez Fernández LM, Marugán Miguelsanz JM, Lapeña López de Armentia S. Enuresis nocturna. En: García Nieto V, Santos F, eds. *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 239-47.

8. Hilton P, Stanton SL. The use of desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female. *Br J Urol* 1982; **54**: 252-5.
9. Poláček E, Vocel J, Neugebauerová L, Sebková M, Vechetová E. The osmotic concentrating ability in healthy infants and children. *Arch Dis Child* 1965; **40**: 291-5.
10. Broyer M. Principales pruebas funcionales. En: Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. *Nefrología Pediátrica*. Barcelona: Ediciones Toray; 1975. p. 291-302.
11. Winberg J. Determination of renal concentration capacity in infants and children without renal disease. *Acta Paediat* 1959; **48**: 318-28.
12. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DHP. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 1970; **73**: 721-9.
13. Aronson AS, Svenningsen NW. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Arch Dis Child* 1974; **49**: 654-9.
14. Nemethova V, Lichardus B, Lehotska V. A short-term test using DDAVP for determination of the renal concentration capacity. *Monatsschr Kinderheilkd* 1977; **125**: 165-7.
15. Somerfield SD, Hocken AG. Desamino arginine vasopressin (DDAVP) as a diagnostic agent. *N Z Med J* 1977; **86**: 472-3.
16. Rado JP. 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) concentration test. *Am J Med Sci* 1978; **275**: 43-52.
17. García Medina A, García Nieto V, Rodríguez Hernández JJ, Morales Elipe V, Vázquez Castro M. Utilidad de la prueba de concentración con DDAVP en los periodos de recién nacido y lactante. *An Esp Pediatr* 1983; **18**: 349-50.
18. Fjellestad A, Czernichow P. Central diabetes insipidus in children. V. Oral treatment with a vasopressin hormone analogue (DDAVP). *Acta Paediatr Scand* 1986; **75**: 605-10.
19. Rampazzo AL, Boscaro M, Mantero F, Piccitto R. Clinical evaluation of desmopressin (DDAVP) in diabetes insipidus: solution vs tablets. *Minerva Endocrinol* 1992; **17**: 37-41.
20. Lam KS, Wat MS, Choi KL, Ip TP, Pang RW, Kumana CR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus. *Br J Clin Pharmacol* 1996; **42**: 379-85.
21. Fukuda I, Hizuka N, Takano K. Oral DDAVP is a good alternative therapy for patients with central diabetes insipidus: experience of five-year treatment. *Endocr J* 2003; **50**: 437-43.
22. Fjellestad-Paulsen A, Wille S, Harris AS. Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1987; **62**: 674-7.
23. Stenberg A, Lackgren G. Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents. *Pediatrics* 1994; **94**: 841-6.
24. Matthiesen TB, Rittig S, Djurhuus JC, Norgaard JP. A dose titration, and an open 6-week efficacy and safety study of desmopressin tablets in the management of nocturnal enuresis. *J Urol* 1994; **151**: 460-3.
25. Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU Int* 2003; **91**: 642-6.
26. García-Nieto V, Monge M, Navarro-González JF, Chahin J, Rodrigo MD, Ferrández C. Differences in renal handling of water between children and adults with idiopathic hypercalciuria. En: Jungers P, Daudon M, eds. *Renal Stone Disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention*. Paris: Elsevier; 1997. p. 106.
27. Monnens L, Smulders Y, van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron* 1981; **29**: 151-4.
28. García Nieto V, Duque Hernández J, Oliva C, Ruiz Pons M, Martín Fumero L, Gómez Sirvent J et al. Determinación mediante DDAVP de los valores normales de osmolalidad urinaria máxima en el primer año de la vida. *Nefrología* 1988; **8** (Supl. 4): 37.
29. Kekomaki M, Reunanen M, Vilkki P. Desaminocysteine-D-arginine vasopressin test in the evaluation and postoperative followup of obstructed kidneys in infancy and childhood. *J Urol* 1982; **128**: 981-3.
30. Kekomaki M, Walker RD. Fractional excretion of magnesium and renal concentrating capacity in refluxing renal units. *J Urol* 1988; **140**: 1095-6.
31. García Nieto V, Erice Keppler ML, García Baez M, Gómez Sirvent J, Higuera Linares LM, Montesdeoca R. Alteración de la capacidad de concentración renal como expresión de lesión tubular en el reflujo vesicoureteral en la infancia. *An Esp Pediatr* 1989; **31**: 498-9.
32. Gobet R, Cisek LJ, Chang B, Barnewolt CE, Retik AB, Peters CA. Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage, and is associated with persistent bladder instability. *J Urol* 1999; **162**: 1090-5.
33. Berg U. Renal function in acute febrile urinary tract infection in children: pathophysiologic aspects on the reduced concentrating capacity. *Kidney Int* 1981; **20**: 753-8.
34. García Nieto V, Hernández González MJ, Luis Yanes MI, Barrios E, Sánchez Almeida E. Manejo renal del agua en la infancia: la capacidad de concentración renal como marcador de la tasa de filtración glomerular renal. *An Pediatr (Barc)* 2004; **61**: 108.