

Originales | V. García Nieto¹, E. M. Mendoza Gómez², M. Mateos Durán³, L. Hernández Hernández¹, M. I. Luis Yanes¹, C. Peralta Aros⁴

1. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. 2. Servicio de Nefrología Pediátrica, Centro Médico Nacional La Raza IMSS, México. 3. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. 4. Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital de Niños Jorge Lizarraga, Valencia, Venezuela.

Comparación de la osmolalidad urinaria máxima obtenida en niños tras estímulo con Desmopresina administrada tanto en forma de tabletas orales como de liofilizado

RESUMEN

Objetivo. Diseñamos este estudio con el fin de estudiar la capacidad de concentrar la orina en un grupo de pacientes de nuestro hospital, comparando los valores de osmolalidad urinaria máxima obtenidos tras estímulo con desmopresina (DDAVP) cuando se administró por vía oral, a los mismos pacientes, tanto en comprimidos como en forma de liofilizado (MELT).

Pacientes y métodos. Cohorte de 47 pacientes (24 varones y 23 niñas) afectados de anomalías del tracto urinario, infecciones del tracto urinario u otras enfermedades renales que acuden a las consultas externas de nuestra Unidad.

Resultados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la osmolalidad urinaria obtenida tras la administración de cada una de las dos formas farmacológicas de desmopresina. La osmolalidad urinaria máxima obtenida con desmopresina en forma de liofilizado oral (MELT) fue $807,4 \pm 166,4$ mOsm/kg y con los comprimidos orales, $773,7 \pm 181,1$ mOsm/kg ($p=0,07$). Se observó una correlación directa entre las dos variables ($r=0,72$, $p < 0,001$). En 33 niños (70,2%) los valores de osmolalidad urinaria máxima concordaron; 21 ellos (63,6%) mostraron un defecto en la capacidad de concentración. En los 14 pacientes restantes (29,7%) los valores no eran coincidentes; todos ellos concentraban correctamente con uno u otro de los dos métodos, aunque en 10 de ellos, el valor máximo se alcanzó con la desmopresina administrada en forma de liofilizado oral.

Conclusiones. La prueba de concentración urinaria se puede efectuar en la edad pediátrica con liofilizado de desmopresina oral con buenos resultados. En los casos en los que existía defecto de la capacidad de concentración renal, éste se observó independientemente de la presentación utilizada de desmopresina. En la mayoría de los casos en que se observó discordancia entre las dos determinaciones, el liofilizado oral de desmopresina validó la prueba.

Palabras clave: Función renal, prueba de concentración renal, desmopresina.

SUMMARY Comparison of Desmopressin administered as oral tablets and lyophilisate in the determination of the maximum urinary osmolality in children

Aim. It has long been known that one of the most sensitive parameters to study the renal concentrating capacity is carried out with desmopressin stimulus (DDAVP). This study was conducted to study the ability to concentrate urine in a group of patients in our hospital by comparing the results obtained of the maximum urinary osmolality with desmopressin administered orally in tablets or in lyophilized (MELT) repeatedly in the same patients.

Methods. Cohort of 47 patients (24 boys and 23 girls) with abnormalities of the urinary tract or renal diseases who are on track in the outpatient Pediatric Nephrology Unit.

Results. There were no statistically significant differences between the values of urinary osmolality obtained after administration of desmopressin in the form of tablets or oral lyophilisate MELT. Maximum urinary osmolality obtained with oral desmopressin lyophilisate was 807.4 ± 166.4 mOsm/kg and with oral desmopressin tablets 773.7 ± 181.1 mOsm/kg ($p=0.07$). A direct correlation was found between the two variables ($r=0.72$, $p < 0.001$). In 33 children (70.2%) the values of maximum urinary osmolality agreed; in total, urinary concentrating defect was present in 21 children (63.6%). In the remaining 14 patients (29.8%) the values were not coincident; all of them did concentrate properly with either method, but in 10 of them the maximum value was reached with oral desmopressin lyophilisate.

Conclusions. Urinary concentrating test can be performed in children with oral desmopressin lyophilisate achieving good results. When renal concentrating defect existed, it was found regardless of the presentation of oral desmopressin. In most cases in which no overlap was observed between the two determinations, the oral desmopressin lyophilisate validated the test.

Key words: Renal function, renal concentrating test, desmopressin.

Can Pediatr 2010; 34 (1) : 25-29

Correspondencia: Víctor García-Nieto
Unidad de Nefrología Pediátrica / Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Carretera del Rosario s/n. 38010-S/C de Tenerife, España. E-mail: vgarcianieto@gmail.com
Teléfono: +34 922600537. Fax: +34 922600562

INTRODUCCIÓN

La desmopresina o 1-desamino 8 arginina vasopresina (DDAVP) es un análogo sintético del polipéptido fisiológico arginina vasopresina (ADH), que tiene una potente acción antidiurética y escasa actividad oxitocina. En 1975, comenzó a ser utilizada mediante administración intranasal en el tratamiento de la diabetes insípida en niños¹. Su efectividad fue confirmada ulteriormente^{2, 3}. Más tarde, se sugirió que podría ser útil en el tratamiento de la enuresis nocturna⁴. Su eficacia fue demostrada en niños con esta patología^{5, 6}, de tal modo que alrededor del 70% de los niños enuréticos responden a este medicamento⁷.

Entre otros factores, la elevación de la osmolalidad urinaria se consigue a través de la acción de la arginina vasopresina en los túbulos colectores renales. Cuando este mecanismo se altera existe un defecto en la capacidad de concentración. La osmolalidad urinaria es un buen marcador indirecto de la tasa de filtración glomerular⁸. Así, unos valores normales de osmolalidad garantizan una función renal glomerular normal. La capacidad de concentración renal se incrementa desde el nacimiento hasta el primer año de vida⁹. Desde entonces, los valores máximos de osmolalidad son similares durante la infancia y edad adulta¹⁰. Se ha demostrado que es el primer parámetro funcional que se afecta en muchas nefropatías progresivas, como la uropatía obstructiva^{11, 12}. En los casos de reflujo vesicoureteral, especialmente en los grados superiores, la osmolalidad urinaria máxima también está reducida^{13, 14}.

Previamente, la prueba de la concentración se realizaba mediante el uso de sobrecarga de proteínas¹⁵, restricción de agua¹⁶ o con la administración de tanato pitresina en aceite (intramuscular)¹⁷ o vasopresina acuosa (vía subcutánea)¹⁸. A mediados de los años 70, se empezó a utilizar la desmopresina intranasal¹⁹ que sustituyó a los métodos anteriores utilizados en la determinación de la osmolalidad urinaria máxima^{20, 21}.

A mediados de los años 80, se dispuso de la desmopresina oral. Inicialmente, fue empleada en el tratamiento de la diabetes insípida central, mostrándose como una buena alternativa al uso intranasal^{22, 23}. Desde 1987, se utilizó la desmopresina oral en el tratamiento de la enuresis nocturna^{24, 25}. Igualmente, se ha demostrado la eficacia de la utilización de la desmopresina oral para estudiar la capacidad de concentración renal^{26, 27}.

Recientemente, se ha ensayado el uso de liofilizado oral de desmopresina (MELT) en el tratamiento de la enuresis en la edad pediátrica^{28, 29}. Sin embargo, no existen estudios que comparen el efecto en la determinación de la ca-

pacidad de concentración renal en relación a la disponibilidad de otras formulaciones. En este artículo, se estudian los valores de osmolalidad urinaria máxima lograda tras la administración oral de comprimidos y de liofilizado de desmopresina.

PACIENTES Y MÉTODOS

La prueba de concentración renal se realizó en 47 niños mayores de un año de edad (24 niños, 23 niñas) seguidos en las consultas externas de Nefrología Pediátrica de nuestro hospital. Todos los niños fueron sometidos a dos pruebas determinando la osmolalidad urinaria máxima tras la administración de desmopresina administrada oral tanto en tabletas como en forma de liofilizado (MELT). Los pacientes no tenían fiebre o síntomas sugestivos de infección del tracto urinario. Asimismo, no tenían enfermedad renal crónica y su tasa de filtración glomerular era normal. Tras vaciar la vejiga, se administraron 0,2 mg (200 microgramos) de desmopresina en tabletas o bien 0,12 mg (120 microgramos) del liofilizado oral que se disuelve instantáneamente en la boca. Se recogieron tres muestras de orina a intervalos de 90 minutos. Se dio como resultado en la prueba, el valor mayor de osmolalidad de las tres muestras estudiadas. Durante ese período, se permitió la ingestión de alimentos aunque se recomendó no beber muchos líquidos. El intervalo de tiempo entre una y otra determinación fue $176,27 \pm 152,31$ días (rango 3-484 días). En el tiempo entre las dos pruebas, los niños no se sometieron a cirugía del tracto urinario. Según estudios previos de nuestro grupo, valores de la osmolalidad urinaria máxima inferior a 835mOsm/Kg fueron considerados como defecto en la capacidad de concentración urinaria^{30, 31}. La osmolalidad urinaria fue determinada mediante la medición de la depresión del punto de congelación en un osmómetro Osmo Station OM-6050 (Menarini Diagnostics, Florencia, Italia).

Las variables cuantitativas se expresaron como valores medios más o menos la desviación estándar. Se utilizó la prueba t para datos pareados para comparar los valores de osmolalidad obtenidos con ambas formas de administración. La correlación entre las variables se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Los valores de probabilidad por debajo de 0,05 fueron considerados significativos.

RESULTADOS

No se comprobaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la osmolalidad urinaria obtenida tras la administración de la desmopresina en ambas formas farmacológicas. La osmolalidad urinaria máxima obtenida con desmopresina liofilizado (MELT) fue $807,48 \pm 166,45$ mOsm/kg y con los comprimidos de desmopresina $773,46 \pm 181,12$ mOsm/kg ($p=0,07$). Se observó una correlación directa entre las dos variables ($r=0,72$, $p<0,001$) (figura 1).

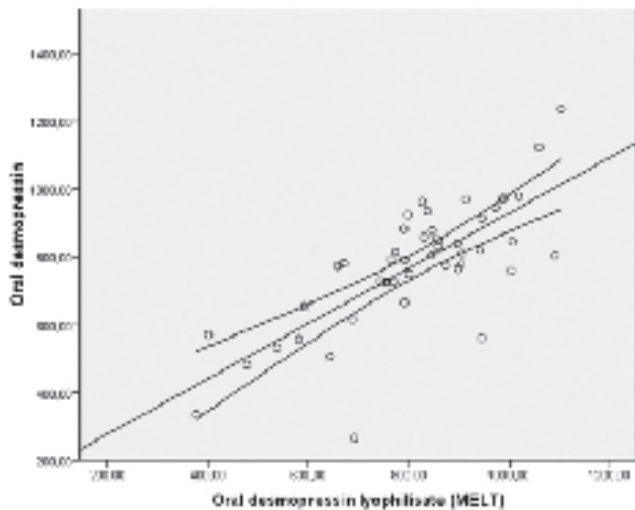


Figura 1. Relación directa entre los valores de osmolalidad urinaria (mOsm/kg) obtenidos con desmopresina oral y con liofilizado MELT ($r=0,721$; $p<0,001$)

El valor mayor de osmolalidad urinaria se alcanzó con desmopresina liofilizado en 30 pacientes (63,8%) y en 16 (34%) de los que recibieron desmopresina oral. En un caso, el valor fue similar (2,1%).

El diagnóstico más frecuente fue el reflujo vesicoureteral, seguido por la hipercalciuria idiopática y la estenosis de la unión pieloureteral. En la tabla 1 se muestran los diagnósticos principales de los niños estudiados.

En 33 niños (70,21%), los valores de osmolalidad urinaria máxima concordaron, es decir, el que concentraba con un estímulo hacia lo mismo con el otro y a la inversa (tabla 2). Sin embargo, en 14 pacientes (29,78%), los valores no coincidieron (tabla 2); todos ellos concentraban bien con uno u otro estímulo aunque en 10 pacientes, el valor máximo se alcanzó con desmopresina administrada en forma de liofilizado. En estos casos no coincidentes, la causa más frecuente fue el reflujo vesicoureteral (28,57%).

		Frecuencia	Porcentaje
Diagnósticos	Reflujo vesicoureteral	11	23,4
	Nefropatía cicatrizal	3	6,4
	Hipercalciuria idiopática	4	8,5
	Estenosis pieloureteral	4	8,5
	Infección del tracto urinario	2	4,3
	Vejiga neurógena	2	4,3
	Displasia renal multiquística	3	6,4
	Vejiga hiperactiva	3	6,4
	Infección urinaria + hipercalciuria	2	4,3
	Hidronefrosis	2	4,3
	Válvulas de uretra posterior	3	6,4
	Enuresis nocturna	1	2,1
	Ectasia piélica	3	6,4
	Poliquistosis renal	2	4,3
	Riñones en herradura	1	2,1
	Bacteriuria asintomática	1	2,1
	Total	47	100,0

Tabla 1. Diagnósticos de los pacientes incluidos en nuestra serie.

	Resultados coincidentes	Resultados no coincidentes
Defecto de concentración	21/33	0
Concentración adecuada	12/33	14/14

Tabla 2. Coincidencia en el valor de osmolalidad urinaria máxima obtenido después de la administración de desmopresina oral y de liofilizado (MELT).

En el 44,6% de la muestra ($n=21$) se encontró un defecto en la capacidad de concentración. En estos casos, el diagnóstico más frecuente fue el reflujo vesicoureteral seguido de la estenosis pieloureteral y de las válvulas de uretra posterior (tabla 3).

Reflujo vesicoureteral	4 (19%)
Estenosis pieloureteral	3 (14,2%)
Válvulas de uretra posterior	3 (14,2%)
Infección urinaria + hipercalciuria	2 (9,5%)
Nefropatía cicatrizal	2 (9,5%)
Hipercalciuria idiopática	2 (9,5%)
Vejiga neurógena	2 (9,5%)
Displasia renal multiquística	1 (4,7%)
Vejiga hiperactiva	1 (4,7%)
Ectasia piélica	1 (4,7%)
Total	21

Tabla 3. Diagnósticos de los pacientes en los que observó un defecto en la capacidad de concentración renal.

DISCUSIÓN

La presentación de desmopresina liofilizada (MELT) aparece como una alternativa en el tratamiento de la enuresis nocturna y la diabetes insípida central desde 2006^{28, 29}. Cuando se presenta como una formulación oral, la dispersión oral ofrece ventajas para su uso en comparación a otras preparaciones comerciales (comprimidos o spray nasal) debido a que su absorción es rápida y no requiere la ingesta de agua. En el estudio de Lottmann et al. en el que se evaluó la preferencia de la presentación MELT en comparación con los comprimidos orales de desmopresina en el tratamiento de la enuresis nocturna en niños y adolescentes, se comprobó una mayor aceptación por parte del primero, y una eficacia clínica y seguridad similar²⁹.

La dosis de liofilizado utilizado en nuestro estudio es comparable, aparentemente, en cuanto a potencia del efecto farmacológico a la que llevan las tabletas orales. Van de Valle et al. determinaron las propiedades farmacodinámicas del liofilizado indicado para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria mediante la administración de diferentes dosis; observaron la respuesta clínica y la osmolalidad urinaria determinada en comparación con placebo. Los resultados mostraron que la dosis óptima era de 120-240 µg para alcanzar una respuesta terapéutica adecuada. Asimismo, con estas dosis, los niveles máximos de osmolalidad urinaria que se alcanzaron después de una hora de su administración fueron 899mOsm/kg y 957mOsm/kg, respectivamente²⁸.

En resumen, en nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de osmolalidad urinaria obtenida tras la administración de los comprimidos de liofilizado oral de desmopresina MELT versus desmopresina oral, aunque el resultado fue más alto con el liofilizado. Puesto que existen pocos trabajos referentes a este tema en la literatura médica, nuestro trabajo confirma que la desmopresina en forma de liofilizado tiene el mismo poder de acción o más que el de una presentación oral, lo cual es importante para lograr una alta eficacia en el tratamiento de la diabetes insípida y de la enuresis nocturna. En fin, se concluye que la prueba de concentración urinaria se puede realizar en niños con desmopresina liofilizado oral con buenos resultados.

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; 30:265-270.
2. Lee WP, Lippe BM, La Franchi SH, Kaplan SA. Vasopressin analog DDAVP in the treatment of diabetes insipidus. *Am J Dis Child* 1976; 130:166-169.
3. Robinson AG. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1976; 294:507-511.
4. Dimson SB. Desmopressin as a treatment for enuresis. *Lancet* 1977; 1:1.260.
5. Birkasova M, Birkas O, Flynn MJ, Cort JH. Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: a double-blind study. *Pediatrics* 1978; 62:970-974.
6. Dimson SB. DDAVP and urine osmolality in refractory enuresis. *Arch Dis Child* 1986; 61:1.104-1.107.
7. Skoog SJ, Stokes A, Turner KL. Oral desmopressin: a randomized double-blind placebo controlled study of effectiveness in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1997; 158:1.035-1.040.
8. García-Nieto VM, Luis Yanes MI, Monge Zamorano MM, Hernández González MJ, Peralta Aros C, Garin EH. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr* 2008; 97:96-99.
9. 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 (Suppl 4):37.
10. Monnens L, Smulders Y, van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron* 1981; 29:151-154.
11. Eknoyan G, Suki WN, Martinez-Maldonado M, Anhalt MA. Chronic hydronephrosis: observations on the mechanism of the defect in urine concentration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970; 134:634-639.
12. Kekomaki M, Reunanen M, Vilkki P. Desaminocysteine-D-arginine vasopressin test in the evaluation and postoperative follow up of obstructed kidneys in infancy and childhood. *J Urol* 1982; 128 : 981-983.
13. Walker RD 3rd, Richard GA, Fennell RS, Iravani A, Garin E. Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect. *J Urol* 1983; 129:784-786.
14. Ibáñez Alonso A, Luis Yanes MI, Carmona Cedrés N, Antón Hernández L, García Nieto V. Determinación de la función renal al final del período de seguimiento en niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral. *Arch Esp Urol* 2008; 61:167-172.
15. Poláček E, Vocel J, Neugebauerová L, Sebková M, Vechetová E. The osmotic concentrating ability in healthy infants and children. *Arch Dis Child* 1965; 40:291-295.
16. Edelmann CM Jr, Barnett HL, Stark H, Boichis H, Soriano JR. A standardized test of renal concentrating capacity in children. *Am J Dis Child* 1967; 114:639-644.
17. Winberg J. Determination of renal concentration capacity in infants and children without renal disease. *Acta Paediatr* 1959; 48:318-328.

18. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DHP. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 1970; 73:721-729.
19. Aronson AS, Svenningsen NW. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Arch Dis Child* 1974; 49:654-659.
20. Somerfield SD, Hocken AG. Desamino arginine vasopressin (DDAVP) as a diagnostic agent. *N Z Med J* 1977; 86:472-473.
21. Rado JP. 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) concentration test. *Am J Med Sci* 1978; 275:43-52.
22. Fjellestad A, Czernichow P. Central diabetes insipidus in children. V. Oral treatment with a vasopressin hormone analogue (DDAVP). *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:605-610.
23. 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; 50:437-443.
24. Fjellestad-Paulsen A, Wille S, Harris AS. Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1987; 62:674-677.
25. Stenberg A, Lackgren G. Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents. *Pediatrics* 1994; 94:841-846.
26. García-Nieto V, Marrero Pérez CL, Montedeoca Melián A, Luis Yanes MI, Hernández Hernández L, Jiménez López MS. Comparación de la desmopresina intranasal y oral en la determinación de la capacidad de concentración renal en la infancia. *Bol Pediatr* 2005; 45:65-69.
27. Rembratt A, Jensen JK, Tullus K, Mårild S, Renal Concentrating Capacity Test (RCCT) study group. Overnight testing of renal concentrating capacity in children using desmopressin tablets: sensitivity, repeatability and non-inferiority versus intranasal spray. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42:274-277.
28. Van de Walle J, Bogaert GA, Mattsson S, Schurmans T, Hoebeke P, Deboe V, Norgaard JP. A new fast-melting oral formulation of desmopressin: a pharmacodynamic study in children with primary nocturnal enuresis. *BJU Int* 2006; 97:603-609.
29. Lottman H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Rittig S, Riis A, Persson BE. A randomised comparison oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract* 2007; 61:1454-1460.
30. 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. In: Jungers P, Daudon M, editors. *Renal Stone Disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention*. Paris: Elsevier, 1977. p.106.
31. García-Nieto V, Navarro JF, Luis-Yanes MI, López-Méndez M, García-Rodríguez V. Hypercalciuria in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction is of genetic origin. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41:144-148.