

Cirugía y Cirujanos

Volumen
Volume 70

Número
Number 2

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Tratamiento con tabletas de
desmopresina a pacientes con
diabetes insípida central

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Tratamiento con tabletas de desmopresina a pacientes con diabetes insípida central[§]

Acad. Dr. Fernando Mendoza-Morfín,* Dr. Héctor Cárdenas-Tirado,** Dra. Patricia Montero-González,**
Dra. Luz Elena Bravo-Ríos,** Dra. Cecilia Gutiérrez-Ávila,** Dra. Margarita Torres-Tamayo,**
QBP María Victoria Pérez-Olea***

Resumen

Objetivo: valorar la eficacia y seguridad de la desmopresina administrada en forma de tabletas por vía bucal comparándola con la de vía endonasal (EN) en pacientes con diabetes insípida central (DIC).

Material y método: se estudiaron 25 pacientes con DIC, 20 varones y 5 mujeres con edad promedio de 12.7 ± 3.8 y 9.6 ± 3.6 años, respectivamente. Todos recibían desmopresina por vía EN y posterior a un periodo de lavado de 24 horas, se instaló la dosis por vía bucal con una equivalencia de 20 veces la EN, cada 8 ó 12 horas, con base a los volúmenes urinarios. La fase inicial tuvo una duración de seis meses. Participaron en una segunda fase 21 pacientes, posterior al reinicio del medicamento por vía EN, los pacientes recibieron nuevamente la desmopresina en tabletas a una equivalencia de 30 veces la EN, pero los ajustes se realizaron en las primeras 72 horas y las evaluaciones en las semanas 2, 4, 6 y 8 de seguimiento.

Resultados: los volúmenes urinarios aumentaron cuando se utilizó la vía bucal con dosis promedio de 440 ± 170.8 µg/día comparado con la vía EN, (927.7 ± 267.3 vs 1085.4 ± 450.2 ml/m² sc) y la osmolaridad urinaria disminuyó discretamente (508.32 ± 263.6 vs 333.3 ± 162.2 mOsm/kg) pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el segundo periodo, la dosis promedio de desmopresina en tabletas fue de 530.9 ± 212.4 µg/día. Los volúmenes urinarios se incrementaron discretamente (1012.7 ± 461.4 vs 1254.7 ± 732.7 ml/m² sc) y la osmolaridad urinaria aumentó 340.7 ± 161.6 vs 365.3 ± 194.5 ml/m² sc), sin embargo, ninguno de los cambios fue estadísticamente significativo.

La presentación en tabletas de la desmopresina demostró

Summary

Objective: To assess desmopressin tablet efficiency and safety related to treatment of central diabetes insipidus patients compared with intranasal administration.

Material and methods: Twenty five central diabetes insipidus patients were included, 20 men and five women, with age mean of 12.7 ± 3.8 years standard deviation (SD) and 9.6 ± 3.6 years, respectively. All were treated with intranasal desmopressin. After 24 h of desensitization, desmopressin tablets at a proportion of 1:20 with respect to intranasal presentation was begun every 8 or 12h depending on urinary volumes. This phase was continued during 6 months. Twenty one patients proceeded into a second phase of tablet treatment after intranasal desmopressin reinstallation. This time, tablet doses were adjusted after 72 h of knowing urinary volume and osmolarity, with follow-up at 2, 4, 6, and 8 weeks of treatment.

Results: On comparing urinary volumes of oral against intranasal doses an increase was observed (927.7 ± 267.3 vs $1,085.4 \pm 450.2$ ml/m² BS, $p = Ns$), with urinary osmolarity showing a slight decrease (508.3 ± 263.6 vs 333.3 ± 162.2 mOsm/kg, $p = Ns$).

However, neither difference was statistically significant. In the second phase, mean desmopressin tablet doses were 530.9 ± 212.4 µg/day. Urinary volumes had a slight increase ($1,012.7 \pm 461.4$ vs $1,254.7 \pm 732.7$ ml/m² BS, $p = Ns$), with urinary osmolarity increasing to 340.7 ± 161.6 vs 365.3 ± 194.5 ml/m² Bs, $p = Ns$). As before, neither difference was statistically significant.

The desmopressin tablet preparation showed to be effective and safe. This is a good alternative to treat central diabetes insipidus in patients when specifically compared to intrana-

* Jefe.

** Médico de Base, del Servicio de Endocrinología Pediátrica.

*** Jefa del Laboratorio de Urgencias.

Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", del Centro Médico Nacional "La Raza", del Instituto Mexicano del Seguro Social.

§ Trabajo de ingreso a la Academia Mexicana de Cirugía del Dr. Fernando Mendoza Morfín.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Fernando Mendoza Morfín
Zacatecas 165, Colonia Roma, C.P. 06700,
México, D.F. Teléfono y Fax: 55 84-0938.
E-mail: fememmor@servidor.unam.mx

Recibido para publicación: 15-01-2002.

Aceptado para publicación: 25-02-2002.

ser efectiva y segura. El tratamiento con tabletas ofrece una alternativa eficaz a la vía EN, particularmente en pacientes muy pequeños, o con rinitis ya sea aguda o crónica. Sin embargo, no se demostró con la dosis administrada por vía bucal una mayor eficacia que con la administración nasal.

Palabras clave: diabetes insípida central, desmopresina tabletas.

sal solution in patients with acute or chronic nasal mucous inflammation.

Key words: Central diabetes insipidus, Desmopressin tablets.

Introducción

La diabetes insípida central o neurógena (DIC) es una de las causas de poliuria y polidipsia y se produce por la secreción deficiente de la hormona antidiurética (HAD) o vasopresina arginina que se presenta en cualquier etapa de la vida del ser humano. En el niño tiene mayor repercusión porque interfiere con una buena ingesta alimentaria, que junto con los grandes volúmenes de líquidos que beben, afecta en forma notable el crecimiento. Bajo la influencia de la HAD los riñones pueden elaborar orina concentrada con osmolaridad cercana a 1,000 mOsm/kg. En ausencia total de HAD, los riñones llegan a producir una orina con osmolaridad tan baja como de 50 mOsm/kg.

El tratamiento de elección para la DIC es la administración del análogo de la hormona conocido como 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP)^(1,2). Dos modificaciones a la estructura de la molécula la hacen insensible a la degradación aminoterminal, por lo que su vida media es de 12 a 24 horas, además de que tiene una acción vasopresora mínima. Este análogo ha sido desaminado en la porción N-terminal de la cisteína y tiene una sustitución del aminoácido número 8, L-arginina por su isómero la D-arginina, lo que le confiere mayor actividad que la HAD original⁽¹⁾. Este análogo actúa sobre los mismos receptores V2 de la membrana del túbulo colector de la nefrona lo que favorece la reabsorción selectiva de agua libre de solutos. Este efecto se logra mediante la estimulación de la adenilciclasa y la síntesis de AMPc⁽²⁾, que activa a proteincinasas intracelulares, seguidas de fosforilaciones proteínicas⁽³⁾. Las acciones clínicas más notables son la disminución de los volúmenes urinarios y la elevación de la osmolaridad urinaria. Posterior a la distribución y eliminación de un bolo de DDAVP intravenoso, se han establecido los siguientes parámetros farmacocinéticos: depuración total de 11.7 a 28.9 ml/min/kg; depuración metabólica de 2.6 ml/min/kg; vida media plasmática de 55 minutos, volumen aparente de distribución de 0.206 l/kg; biodisponibilidad por vía endonasal (EN) de 10%⁽⁴⁻⁶⁾.

La respuesta clínica con el análogo DDAVP en solución nasal utilizada en pacientes con DIC ha demostrado que es un medicamento eficaz, con buena tolerancia y prácticamente sin efectos colaterales, cuando se individualiza la dosis en función

de la respuesta clínica. Los efectos colaterales informados en la literatura con dosis superiores a las necesarias son el riesgo de producir retención hídrica, cefalea, náusea, vómito, dolor abdominal, fatiga, e hiponatremia dilucional cuando no se restringen líquidos durante las primeras 8 horas del tratamiento; disminución transitoria de la presión arterial y eritema facial al momento de la administración del medicamento y mareo en muy raras ocasiones⁽⁷⁾. En los últimos 20 años se ha demostrado en forma experimental la eficacia de la DDAVP al administrarse en forma de tabletas por vía bucal⁽⁸⁻²¹⁾. Se ha propuesto que este péptido conserva su actividad biológica por vía bucal, tomando en cuenta su tamaño, a diferencia, por ejemplo de la insulina que es más grande y tiene dos cadenas polipeptídicas y que es inactiva por vía bucal; por otro lado, por su transporte pasivo a través de la barrera intestinal, se reduce el riesgo de una ruptura entre las uniones peptídicas y las modificaciones en su estructura, le permiten una mejor absorción⁽⁸⁻¹⁴⁾. Sin embargo, al utilizarse en forma de tabletas la dosis tiene que incrementarse de 15 a 30 veces en relación a la dosis EN^(13,14). La dosis que se preconiza por medio de las tabletas de la DDAVP en DIC es de 0.1 mg tres veces al día, que deberá ser ajustada de acuerdo a la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes requieren de 0.1 a 0.2 mg tres veces al día. La administración de tabletas representa una ventaja indudable sobre la EN ya que elimina la posibilidad de que enfermedades intercurrentes de la mucosa nasal impidan la absorción de la hormona⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

El objetivo del presente trabajo fue valorar la eficacia y la seguridad de la DDAVP administrada por vía bucal en pacientes con DIC.

Material y método

Población de estudio: 25 pacientes, 20 varones y 5 mujeres con edad promedio y desviación estándar (DE) de 12.7 ± 3.8 y 9.6 ± 3.6 años, respectivamente, que acuden regularmente a la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Todos ellos con diagnóstico documentado de DIC mediante cuadro clínico, prueba de supresión acuosa y respuesta a la DDAVP por vía EN durante la prueba, además también contaban con tomografía computada de silla turca y en algunos de cráneo. La causa de la

DIC fue idiopática en 6, postquirúrgica en 8 (6 por craneofaringioma y 2 por germinoma pineal), aracnoidocele 3, histiocitosis 1, postinfección neural 1, postraumatismo craneoencefálico 1 y otras causas 5, todos ellos tratados con dosis EN de DDAVP. Se excluyeron pacientes con enfermedades renales, los que cursaran con procesos infecciosos intercurrentes de las vías respiratorias o gastrointestinales y los que no contaran con expediente clínico completo. No se eliminaron pacientes durante el periodo de estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Hospital y los padres y los pacientes estuvieron de acuerdo en participar. Los padres firmaron el consentimiento informado previo a la inclusión de los pacientes.

Descripción del estudio. El estudio fue dividido en dos periodos. El primero comprendió cuatro fases y tuvo una duración de 6 meses; el segundo tuvo una duración de 2 meses. Los pacientes permanecieron hospitalizados durante las fases 1 a 3. La alimentación fue isocalórica y la ingesta de líquidos a libre demanda.

Periodo I. Fase 1. En los dos primeros días de estudio no se modificó la dosis habitual EN de la DDAVP en ninguno de los pacientes y se corroboró que ésta fuera la óptima por datos clínicos y de laboratorio. Esta fase sirvió para la determinación basal de las variables estudiadas.

Fase 2. Después de la fase 1, se suspendió la DDAVP por un lapso de 36 horas, durante el cual se mantuvo vigilancia estrecha de los pacientes con mediciones de los volúmenes urinarios y de su osmolaridad, de su peso y de la cantidad de los líquidos ingeridos. Así mismo se extrajo una muestra sanguínea para la determinación de biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática y renal.

Fase 3. Posterior a las 36 horas de suspensión de la DDAVP EN, se inició la administración de tabletas de la DDAVP, a intervalos regulares y respetando el horario. La proporción de la dosis EN con la vía bucal fue de 1:20. Se realizaron los estudios clínicos y de laboratorio para evaluar la respuesta. La dosis de la DDAVP en tabletas se modificó dependiendo de la respuesta clínica. Esta fase se prolongó hasta encontrar la dosis adecuada en los pacientes.

Fase 4. El estudio se prolongó por 6 meses con el objeto de evaluar los efectos colaterales o secundarios o bien frac-

sos en el control crónico de la DIC y los ajustes se realizaron a los 7 días de obtenerse los resultados de los volúmenes y osmolaridad urinarios.

Periodo II. Como en algunos pacientes no se consiguió ajustar una dosis óptima durante el lapso de 6 meses de tratamiento previo, en este segundo periodo, posterior al reinicio del medicamento por vía EN, los pacientes recibieron de nueva cuenta la DDAVP en tabletas pero los ajustes en la dosis se realizaron en las primeras 72 horas de conocidos los resultados de los volúmenes urinarios y de la osmolaridad urinaria, llevándose a cabo estas evaluaciones subsecuentes en las semanas 2, 4, 6 y 8 del seguimiento.

La respuesta al tratamiento con tabletas fue valorada mediante los volúmenes urinarios de 24 horas y las osmolaridades urinarias y séricas. El apego al tratamiento fue evaluado por el conteo de tabletas y se consiguió una adherencia de 90% aproximadamente. Se instruyó a los pacientes para que consumieran su alimentación habitual a lo largo de los dos periodos de estudio y a no modificar su estilo de vida. El día de las evaluaciones, los pacientes se presentaban en ayuno, con la orina recolectada en las últimas 24 horas; se obtuvo una muestra sanguínea de una vena periférica para la cuantificación de sodio, potasio, cloro, glucosa, creatinina y biometría hemática completa, que se realizaron en el Laboratorio de Urgencias del Hospital. La osmolaridad urinaria y sérica fueron realizadas con un osmómetro automático marca Osmette A modelo 5002 de Precision Systems Inc (Natick MA), en una alícuota de la orina de 24 horas, cuyo volumen se determinó previamente con una probeta graduada y la segunda con una muestra sanguínea para este fin.

A todos los pacientes se les determinó el peso corporal en una báscula de pie, vestidos con una ropa ligera y sin calzado y la estatura se midió utilizando un estadímetro fijo a la pared.

Análisis estadístico. La respuesta a la DDAVP en tabletas se comparó mediante la prueba de ANOVA no paramétrica (Friedman), en los diferentes periodos evaluados. Para evaluar el significado estadístico de los valores basales con el resto de las mediciones subsecuentes se utilizó la prueba de Dunnet (a posteriori). Se estableció un valor α de $p < 0.05$ como significativo. Las pruebas estadísticas se realizaron con el programa estadístico SPSS V 9, (SPSS, Chicago, IL, USA) para PC.

Cuadro I. Características generales de los 25 pacientes con DIC antes de iniciar la DDAVP por vía bucal

	Media \pm DE	Límites
Edad (años)	12.1 \pm 3.9	5.9 - 24
Peso (kg)	43.5 \pm 18.1	18.0 - 84.8
Estatura (cm)	139.8 \pm 17.5	106.0 - 174.0
Volumen urinario (ml/m ² sc/24h)	927.7 \pm 267.3	482.0 - 1583.0
Osmolaridad sérica (mOsm/kg)	291.2 \pm 16.0	275.0 - 307.0
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)	508.3 \pm 263.6	93.0 - 935.0
DDAVP dosis EN (μ g/día)	16.5 \pm 6.9	5.0 - 30.0

Resultados

En el cuadro I se muestran las características generales de los pacientes incluidos antes de iniciar la administración por vía bucal de la DDAVP. La edad promedio del grupo inicial ($n = 25$) fue de 12.1 ± 3.9 , con límites de 5.9 a 24 años de edad. La dosis promedio EN fue de 16.5 ± 6.9 $\mu\text{g}/\text{día}$ y fue sustituida por una dosis con tabletas promedio de 400 ± 126.7 $\mu\text{g}/\text{día}$. Al final de la primera fase del estudio la dosis promedio de la DDAVP por vía bucal era de 440 ± 170.8 $\mu\text{g}/\text{día}$. Los volúmenes urinarios aumentaron cuando se utilizó la vía bucal en comparación con la EN, sin alcanzar significado estadístico (927.7 ± 267.3 vs 1085.4 ± 450.2 ml/m^2 sc) y la osmolaridad urinaria disminuyó discretamente (508.3 ± 263.6 vs 333.3 ± 162.2 mOsm/kg) sin diferencia estadísticamente significativa (Figura 1). Al terminar el primer periodo los pacientes se cambiaron a la vía de administración EN. Al inicio del segundo periodo, sólo aceptaron participar 21 pacientes que estaban recibiendo una dosis promedio de DDAVP por vía EN de 15.2 ± 6.6 $\mu\text{g}/\text{día}$; la decisión de los 4 pacientes que no continuaron en el estudio se basó en que, al continuar se requería de persistir acudiendo con la frecuencia señalada a las consultas subsecuentes y a la toma y colecta de muestras sanguíneas y urinarias. En el segundo periodo, durante las primeras 72 horas de haberse obtenido los resultados de los volúmenes y de la osmolaridad urinarios, se realizaron los ajustes a la DDAVP en tabletas iniciando con una dosis promedio de 461.9 ± 170.2 y al terminar era de 530.9 ± 212.4 $\mu\text{g}/\text{día}$. Los volúmenes urinarios aumentaron discretamente (1012.7 ± 461.4 vs 1254.7 ± 732.7 ml/m^2 sc) y la osmolaridad urinaria aumentó (340.7 ± 161.6 vs 365.3 ± 194.5 mOsm/kg), sin embargo, ninguno de los cambios fue estadísticamente significativo (Figura 2). No

se modificaron los parámetros bioquímicos ni hubo manifestaciones colaterales por el medicamento. La adaptación de los pacientes a la presentación en tabletas de la DDAVP resultó tan adecuada como a la EN.

Discusión

No se ha logrado establecer la dosis útil de DDAVP en los diferentes estudios involucrados con pacientes con DIC^(12,21,22). La dosis con tabletas requerida para lograr el control de la DIC ha mostrado gran variabilidad^(12,14) siendo ésta muy superior a la necesaria por vía EN y los resultados que se refieren en este estudio no corresponden a la proporción señalada en estudios iniciales en los que se indicaba que la equivalencia era de 1:20⁽⁴⁾. En el grupo motivo de esta comunicación, esa fue la proporción con la que se inició, pero como se señaló en la figura 1, los resultados de los volúmenes urinarios y de la osmolaridad urinaria que fueron oscilantes, no evidenciaron que dicha proporción entre la endonasal y la vía bucal fuera suficiente para lograr el control total de la DIC. Por esta razón, en la prolongación del estudio se decidió aumentar la proporción de la misma y a pesar de ello no se logró obtener una diferencia significativa en los parámetros fundamentales: volúmenes urinarios y osmolaridad urinaria (Figura 2), que permitieran sostener que las últimas dosis que se utilizaron en los 21 pacientes que aceptaron continuar con el tratamiento por vía bucal, hayan provocado una disminución importante del primero y una elevación de mayor cuantía del segundo.

Es cierto que se puede afirmar que la presentación en tabletas se absorbe por vía intestinal, pero se vuelve a insistir que no se logró un control aceptable a pesar de la individualización de la dosis por vía bucal en cada paciente, sin encon-

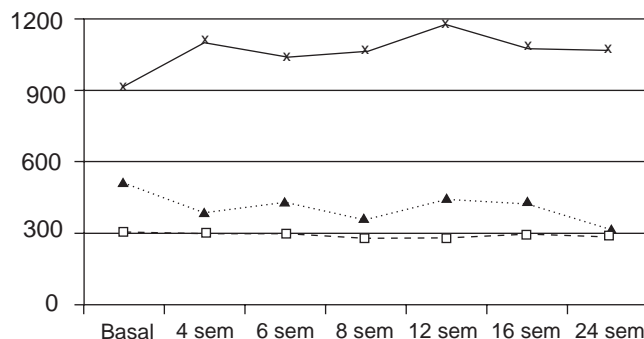


Figura 1. Variaciones de los volúmenes urinarios (X) en ml/m^2 de SC, de la osmolaridad sérica (□) en mOsm/kg y de la osmolaridad urinaria (▲) en mOsm/kg . A partir de los valores basales con la administración de la desmopresina en solución nasal y luego con la desmopresina en tabletas durante el periodo I del estudio en los 25 pacientes. Sem = semana.

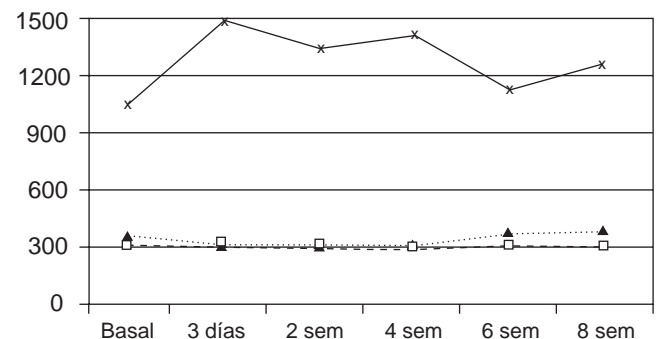


Figura 2. Variaciones de los volúmenes urinarios (X) en ml/m^2 de SC, de la osmolaridad sérica (□) en mOsm/kg y de la osmolaridad urinaria (▲) en mOsm/kg . A partir de los valores basales con la administración de la desmopresina en solución nasal y luego con la desmopresina en tabletas durante el periodo II del estudio en 21 pacientes. Sem = semana.

trarse una correlación entre la dosis y la superficie corporal, como se ha informado por otro autor⁽¹⁴⁾. Sin embargo, el resultado aun cuando no óptimo se puede juzgar satisfactorio, como igualmente ha sido comentado en otro trabajo⁽⁹⁾.

En relación al apego al tratamiento que se señaló fue de alrededor de 90%, lo atribuimos a que al haber sido necesario aumentar la frecuencia de la administración o el número de las tabletas, resultaba incómodo para el paciente y esporádicamente dejaba de ingerir una o varias de las tomas; no obstante, nuestra impresión fue que, tomando en cuenta el impacto del síndrome poliúrico polidípico en los pacientes, ellos de motu propio o a insistencia de los padres trataron de ser más formales en la ingestión de la dosis prescrita y por ello sólo se apreció 10% de fallas en el cumplimiento estricto, que ya había sido referido por otros autores⁽⁸⁾.

No se apreció ninguna correlación entre el efecto de la forma en tabletas de la DDAVP y la etiología de la DIC, coincidiendo con lo referido en otro trabajo en el que se prolongó el tratamiento oral por 36 meses⁽¹⁶⁾.

Es conveniente enfatizar que las manifestaciones colaterales referidas que obligaron a suspender el tratamiento en 4/13 pacientes en otro estudio⁽¹⁷⁾, no se apreciaron en el grupo de pacientes que se refieren en esta comunicación. Tampoco se encontraron alteraciones de los parámetros de laboratorio que obligaran a la suspensión de la presentación en tabletas.

La vía de administración bucal de la DDAVP puede ser una alternativa en lugar de la endonasal en aquellos pacientes con alteraciones agudas o crónicas de la mucosa nasal, en niños muy pequeños, o bien, en quienes por las secuelas neurológicas presenten afectación visual, que les impida aplicarse correctamente la dosis nasal, pero iniciándola a una proporción en relación a la dosis endonasal superior a 1:30 e ir adaptándola de acuerdo a la respuesta individual para evitar dosis insuficientes, siempre y que el costo de la presentación en tabletas no se magnifique en relación al costo de la nasal. Dado que con el uso de la DDAVP por vía bucal no se lograron parámetros de control totalmente satisfactorios, su uso debe considerarse como una alternativa para casos específicos (ya mencionados) y no conceptuarla como la primera elección, la cual debe continuar siendo la prescripción de la DDAVP por vía EN.

Agradecimientos

Al Laboratorio Ferring S.A. de C.V. por la donación de las tabletas de DDAVP (Minirin®).

Referencias

1. Zaoral M, Kolc J, Sorm S. Aminoacids and peptides LXXI. Synthesis of 1-desamino-8-D-y-amino-uterine vasopressin, 1-deamino-8-D-

- lysine-vasopressin and 1-deamino-8-D-arginine vasopressin. Collect Czech Chem Commun 1967;32:1250-7.
2. Seif SM, Zenser TV, Ciarochi FF, Davis BB, Robinson AG. DDA VP (1-desamino-8-D-arginine-vasopressin) treatment of central diabetes insipidus-mechanism of prolonged antidiuresis. J Clin Endocrinol Metab 1978;46:381-8.
3. Schlondorff D, Franki N. Effect of vasopressin on cyclic AMP-dependent protein kinase in toad urinary bladder. Biochem Biophys Acta 1980;628:1-12.
4. Fjellestad-Paulsen A, Tubiana-Ruffi N, Harris A, Czernichow P. Central diabetes insipidus in children. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of intranasal and peroral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin. Acta Endocrinol (Copenh) 1987;115:307-12.
5. Lethagen S, Harris AS, Sjörin E, Nilsson IM. Intranasal and intravenous administration of desmopressin: effect of F VIII/v WF, pharmacokinetics and reproducibility. Thrombo Haemost 1987;58:1033-6.
6. Harris AS, Hedner P, Vilhardt H. Nasal administration by spray and drops. J Pharm Pharmacol 1987;39:932-4.
7. Williams TDM, Lightman SL, Leadbeater MJ. Hormonal and cardiovascular responses to DDAVP in man. Clin Endocrinol 1986;24:89-96.
8. Hammer M, Vilhardt H. Peroral treatment of diabetes insipidus with a polypeptide hormone analogue, desmopressin. J Pharmacol Exp Ther 1985;234:754-60.
9. Cunnah D, Ross G, Besser GM. Management of cranial diabetes insipidus with oral desmopressin (DDAVP). Clin Endocrinol 1986;24:253-7.
10. 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.
11. Williams TDM, Dunger DB, Lyon CC, Lewis RJ, Taylor F, Lightman SL. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of oral 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. 1. Studies in adults and children. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:129-32.
12. Westgren U, Wittstrom C, Harris AS. Oral desmopressin in central diabetes insipidus. Arch Dis Child 1986;61:247-50.
13. Vilhardt H, Bie P. Antidiuretic effect of perorally administered DDAVP in hydrated humans. Acta Endocrinol (Copenh) 1984;105:474-6.
14. Carraro A, Fano M, Porcella E, Bernareggi J, Giusti M. Trattamento del diabete insipido centrale con DDAVP per via orale. Confronto con il trattamento per via endonasale. Minerva Endocrinol 1991;16:141-5.
15. Rampazzo AL, Boscaro M, Mantero F, Piccoto R. Valutazione clinica della desmopressina (DDAVP) nel diabete insipido: soluzione vs compresse. Minerva Endocrinol 1992;17:37-41.
16. Carrero A, Fano M, Cuttica M, Bernareggi V, Giusti M, Giordano G. Trattamento a lungo termine del diabete insipido centrale con DDAVP per via orale. Minerva Endocrinol 1992;17:189-93.
17. Merola B, Caruso E, Chiara G, et al. Efficacia e tollerabilità della desmopressina in formulazione orale nel trattamento del diabete insipido centrale. Minerva Med 1992;83:805-13.
18. Carrero A, Giusti M. Desmopressina orale nel trattamento del diabete insipido centrale. Minerva Med 1993;84:563.
19. Fjellestad PA, Paulsen O, Abensour d'Agay L, Lundin S, Czernichow P. Central diabetes insipidus oral treatment with DDAVP. Regulatory Peptides 1993;45:303-7.
20. Lam KS, Wat MS, Cho 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. Boulgourdjian EM, Martínez AS, Ropelato MG, Heinrich JJ, Bergada C. Oral desmopressin treatment of central diabetes insipidus in children. Acta Paediatr 1997;86:1261-2.
22. Fjellestad-Paulsen A, Laborde K, Kindermans C, Czernichow P. Water-balance hormones during long-term follow-up or oral DDAVP treatment in diabetes insipidus. Acta Paediatr 1993;82:752-7.