

**DIRECCIÓN DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
EQUIPO DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS**

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento Solicitado	Desmopresina acetato 0.1mcg
Institución:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Diabetes Insípida, craneofaringioma, adenoma de hipófisis
Alternativas del PNME 2005:	No se consigna en la solicitud
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME Necesidad de una vía de administración alterna no considerada en el PNME Inexistencia comprobada en el mercado farmacéutico de algún medicamento, concentración o forma farmacéutica considerada en el PNME Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa terapéuticamente aceptable, de una diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNME.
Dosificación Diaria:	10mcg/día
Vía de administración:	Nasal
Costo diario S/.	No consigna en la solicitud
Otros datos de la Solicitud:	

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad Adquirida
Nov-Dic 2005	No disponible	10	20
TOTAL	No disponible	10	20

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TÉCNICO Nº 14– 2006

Desmopresina acetato 0.1mcg

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Ninguna
ATC/DCI:	H Preparaciones hormonales sistémicas, excluye hormonas sexuales e insulina. H01 Hormonas hipotalámicas y de la pituitaria y análogos H01B Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis H01BA Vasopresina y análogos.
DDD:	-----
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Abril 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Diabetes Insípida, craneofaringioma, adenoma de hipófisis

INTRODUCCION

- La diabetes insípida es una enfermedad infrecuente, afectando aproximadamente a 3 de cada 100,000 personas; caracterizada por poliuria y polidipsia. Los síntomas y los cambios bioquímicos son resultado de la ausencia de la hormona antidiurética o insensibilidad renal a la misma. La falta de producción de la hormona antidiurética puede ser resultado de una patología intracraneal, como tumoraciones, trauma o una cirugía. La falta de respuesta a la hormona antidiurética ocurre en pacientes con diabetes insípida nefrogénica que puede ser a consecuencia de factores genéticos, drogas (como litio) u otras enfermedades específicas. Los pacientes pueden compensar la poliuria y nicturia mediante un aumento en la ingesta de agua pero muestra una disminución marcada de la gravedad específica y osmolaridad de la orina. Los pacientes descompensados y con síntomas severos desarrollan una deshidratación marcada, síntomas neurológicos y encefalopatía. El test de restricción

"Año de la Consolidación democrática"

de agua es útil para el diagnóstico de diabetes insípida y su diferenciación entre la causa neurogénica de la nefrogénica. La diabetes insípida neurogénica responde a la administración nasal de la desmopresina. La diabetes insípida nefrogénica requiere buena hidratación y monitoreo de los exámenes bioquímicos corporales; además la utilización de tiazidas y amilorida pueden aliviar los síntomas.

- La diabetes insípida central o neurogénica es la más frecuente y se clasifica como idiopática o secundaria a un evento intracraneal, el 25% de los casos son idiopáticos, 30% se relacionan a tumores cerebrales benignos (craneofaringiomas, adenomas e hipófisis), las causas menos comunes son por trauma craneal, neurocirugía, isquemia o injuria cerebral o metástasis; y son raros los casos de histiocitosis y granulomatosis (8,9,12).

FARMACOLOGIA

- Desmopresina es un agente metabólico-endocrino, hemostático, y de la clase de la vasopresina (7). La Desmopresina es la 1-desamina-8-D arginina vasopresina o DDAVP, es un análogo sintético de la vasopresina. Se diferencia de la vasopresina por la desaminación de la vasopresina en la posición 1 de la fracción cisteína y la sustitución de la L-arginina por la D-arginina de la posición 8. Esto disminuye la actividad vasopresora, realiza la actividad antidiurética y prolonga la duración de acción del compuesto. La proporción de la actividad antidiurética y vasopresora es de 1 para la vasopresina. Esta proporción para la desmopresina es 2000 a 4000:1 y la duración de acción es entre 6 a 24 horas. Esto es mucho mayor comparado con la vasopresina, cuya duración de acción es de 2 a 6 horas (5,6,7).
- Luego de la administración intranasal el efecto antidiurético es de 1 hora, la duración de la actividad antidiurética con múltiples dosis es de 5 a 24 horas. El tiempo pico de concentración es de 30 minutos a 4 horas. La biodisponibilidad es 3.3% a 4.1% comparado con la administración IV o SC, la absorción desde la mucosa nasal es indirectamente proporcional a la dosis administrada (7). La vida media de distribución es de 7.8 minutos. La vía de excreción es renal, la vida media de eliminación es de 0.4 a 4 horas (media 106 ±35 minutos).
- Desmopresina es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005) (1). El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente no incluye dicho medicamento (2).
- Las indicaciones formalmente aprobadas por la FDA son: Diabetes insípida neurohipofisaria, hemofilia A, con niveles de factor VIII mayores al 5%, enuresis nocturna primaria, enfermedad de Von Willebrand tipo 1 (leve a moderada), con niveles de factor VIII mayores al 5% (7).

"Año de la Consolidación democrática"

- La dosis recomendada para la diabetes insípida neurohipofiseal para adultos es:
 - 10-40mcg/día (0.1-0.4mL) vía intranasal, administrado como una dosis simple o 2-3 dosis divididas.
 - 2-4mcg/día IV o subcutáneo dividido en 2 dosis.
 - Iniciar con 0.05mg (media tableta de 0.1mg) vía oral dos veces al día, mantenimiento con 0.1-0.8 mg/día en dosis divididas.
- En pediatría, la dosis para la diabetes insípida neurohipofiseal es:
 - De 3 meses a 12 años: 5-30mcg (0.05-0.3mL) vía intranasal, administrado como una dosis simple o dividido en 2-3 dosis.
 - Mayores de 12 años: 10-40 mcg/día (0.1-0.4mL) vía intranasal, administrado como una dosis simple o dividido en 2-3 dosis
 - Mayores de 12 años: 2-4mcg/día IV o subcutánea dividida en 2 dosis.
 - Mayores de 4 años: iniciar 0.05mg (media tableta de 0.1mg) vía oral dos veces al día; mantenimiento, 0.1-0.8 mg/día en dosis divididas.
- Durante el tratamiento de la diabetes insípida con Desmopresina acetato se deben monitorear los siguientes parámetros: duración adecuada del sueño, osmolaridad urinaria, volumen urinario (menos de 2litros por día), reducción de la polidipsia (7).
- Según el British National Formulary (17), las indicaciones para Desmopresina por vía intranasal son: para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes insípida, enuresis nocturna primaria, nicturia asociada con esclerosis múltiple (cuando hay fracaso con otros tratamientos), test de la función renal, hemofilia leve a moderada y enfermedad de Von Willebrand, test de respuesta a fibrinolíticos.
- En el Perú, existen 2 productos de Desmopresina 0.1mcg spray nasal, registrados en la base de datos de Registros Sanitarios (PERUDIS) vigentes a mayo del presente año (3).

Número de Productos con Registros Sanitarios Vigentes

Medicamento	Registros Sanitarios vigentes		
a) Medicamento solicitado:			
Desmopresina acetato	0.1mcg	Spray nasal	2 R. S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio :			
No hay	-----	-----	-----

EFICACIA CLINICA

- La Desmopresina esta indicada como terapia de reemplazo antidiurético en el tratamiento de la diabetes insípida craneal central y es considerada el medicamento de elección para la mayoría de estos pacientes (7).
- En la revisión sobre la evaluación y manejo de la Diabetes Insípida (8), se menciona que los pacientes con diabetes insípida central son tratados con desmopresina intranasal (DDAVP), un análogo de la vasopresina sin efectos uterinos o presores. DDAVP es la formulación de la hormona antidiurética que es bien tolerada, fácil de administrar y es más potente en su efecto antidiurético. Se empieza con una dosis de 10mcg en la noche que es suficiente para aliviar la nicturia y se puede agregar una dosis en la mañana si los síntomas persisten durante el día. DDVAP es segura y efectiva durante el embarazo.
- En las revisiones (9,10) para el manejo de la Diabetes Insípida en adultos y niños, refieren los autores que la desmopresina tiene una vida media mucho mas larga que la vasopresina arginina y casi no tiene la actividad presora. En individuos sanos, DDAVP puede incrementar la presión sanguínea, incrementando la activación de la renina plasmática y liberar el factor de coagulación VIIIc y el factor de von Willwbrand. Debido a su potencia, especificidad, duración de acción y seguridad DDVAP es el medicamento de elección para el tratamiento a largo plazo de la diabetes insípida central.
- Numerosos estudios han demostrado la efectividad de la desmopresina en el tratamiento de la diabetes insípida neurogénica (Streeten et al, 1987; Boyd, 1980; Filipponi et al, 1979; Ziai, 1978; Cobb et al, 1978; Graham, 1977; Kikugawa, 1977; Rado et al, 1975; Parkin, 1975; Kauli & Laron, 1974; Irmscher et al, 1974b). La dosis efectiva es de 10 a 20 microgramos intranasal ó 1 a 4 microgramos subcutáneo, con persistencia de sus efectos por 12 a 24 horas (Streeten et al, 1987). Desmopresina es inefectiva para el tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica (7).
- En la década de los 70, empezó a usarse mediante administración intranasal, en el tratamiento de la diabetes insípida de la infancia (12), cuya eficacia fue confirmada posteriormente en diversos estudios (13,14,15,16). Años después, se sugirió que podía ser útil en el tratamiento de la enuresis nocturna (11).
- Lugar en la terapia de la desmopresina: el principal uso de la desmopresina es la prevención o control de la diabetes insípida neurohipofisaria y el manejo temporal de la poliuria y polidipsia asociada con trauma o cirugía en la región pituitaria. Se prefiere la administración intranasal generalmente cuando el tratamiento es crónico (7).

SEGURIDAD

- Los efectos adversos son: retención hídrica e hiponatremia (en los casos mas severos con convulsiones) con la administración sin restricción de la ingesta de líquidos; dolor abdominal, cefalea, nauseas, vómitos, reacciones alérgicas y disturbios emocionales en niños; con el spray nasal se ha reportado epistaxis, congestión nasal y rinitis (17).
- Los efectos adversos serios reportados son: alteración de la presión sanguínea, anafilaxia, hiponatremia, palpitaciones, convulsiones, taquiarritmias y desordenes trombóticos (7).
- La FDA establece categoría B para el riesgo durante el embarazo para todos los trimestres (estudios en animales no han demostrado un riesgo fetal pero no en estudios controlados en mujeres, estudios de reproducción animal mostraron disminución de la fertilidad, el cual no ha sido demostrado en mujeres gestantes en estudios controlados). Se desconoce si atraviesa la barrera placentaria, o si se excreta por la leche materna. Sin embargo, hasta que no se tenga mayor información disponible, la desmopresina solo debe ser usada durante el embarazo si la condición materna justifica el potencial riesgo para el feto. (7).
- Las contraindicaciones del uso de Desmopresina son: hipersensibilidad a la Desmopresina o a alguno de sus componentes; pacientes con falla renal severa a moderada (clearance de creatinina menor de 50mL/min) (7); la insuficiencia cardiaca y otras condiciones tratadas con diuréticos, polidipsia psicógena y polidipsia por dependencia de alcohol (17).
- Las precauciones a tener en cuenta son: Anafilaxia, se ha reportado solo con la administración intranasal e intravenosa. En enfermedad cardiovascular hipertensiva, y/o insuficiencia arterial coronaria, por posibles cambios en la presión arterial y/o la frecuencia cardiaca. En fibrosis quística y otras condiciones que puedan causar desbalances de electrolitos y líquidos, por el riesgo de hiponatremia. Disminución excesiva de la osmolaridad plasmática, raro, puede causar convulsiones y coma. La ingesta de líquidos debe ser ajustada, sobretudo en niños y ancianos, para disminuir la posibilidad de intoxicación por agua. Pacientes con predisposición de formar trombos. Pacientes con anticuerpos al factor VIII. Pacientes con niveles de factor VIII menor a 5%. Enfermedad de Von Willebrand, tipo IIB, podría inducir agregación plaquetaria (7,17).

COSTOS DE LA DESMOPRESINA 0.1mcg spray nasal

- El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reporta un precio de adquisición de 195 nuevos soles (18).

III. CONCLUSIONES

- La diabetes insípida es una enfermedad infrecuente, afectando aproximadamente a 3 de cada 100,000 personas; caracterizada por poliuria y polidipsia. Los síntomas y los cambios bioquímicos son resultado de la ausencia de la hormona antidiurética o insensibilidad renal a la misma. La falta de producción de la hormona antidiurética puede ser resultado de una patología intracraneal, como tumoraciones, trauma o una cirugía. Los pacientes descompensados y con síntomas severos desarrollan una deshidratación marcada, síntomas neurológicos y encefalopatía.
- La diabetes insípida neurogénica responde a la administración nasal de la Desmopresina. La diabetes insípida nefrogénica requiere buena hidratación y monitoreo de los exámenes bioquímicos corporales; además de la utilización de tiazidas y amilorida que pueden aliviar los síntomas.
- La Desmopresina es la 1-desamina-8-D arginina vasopresina o DDAVP, es un análogo sintético de la vasopresina. Se diferencia de la vasopresina por la desaminación de la vasopresina en la posición 1 de la fracción cisteína y la sustitución de la L-arginina por la D-arginina de la posición 8. Esto disminuye la actividad vasopresora, realza la actividad antidiurética y prolonga la duración de acción del medicamento. La proporción de la actividad antidiurética y vasopresora es de 1 para la vasopresina. Esta proporción para la Desmopresina es 2000 a 4000:1 y la duración de acción es entre 6 a 24 horas.
- Desmopresina es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005). El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente no incluye dicho medicamento.
- Las indicaciones formalmente aprobadas por la FDA son: Diabetes insípida neurohipofisiaria, hemofilia A, con niveles de factor VIII mayores al 5%, enuresis nocturno primario, enfermedad de Von Willebrand tipo 1 (leve a moderada), con niveles de factor VIII mayores al 5%.

"Año de la Consolidación democrática"

- En el Perú, existen 2 productos de desmopresina 0.1mcg spray nasal, registrados en la base de datos de Registros Sanitarios (PERUDIS) vigentes a mayo del presente año.
- La efectividad de la desmopresina en el tratamiento de la diabetes insípida central es indiscutible. Es el tratamiento de elección. Diferentes estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.
- En cuanto al perfil de seguridad, se debe tener en cuenta los efectos adversos serios reportados como alteración de la presión sanguínea, anafilaxia, hiponatremia, palpitaciones, convulsiones, taquiarritmias y desordenes trombóticos y se debe tener en cuenta las precauciones anteriormente descritas.
- Por lo antes expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Desmopresina acetato 0.1mcg intranasal, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas **se encuentra justificada** para la indicación solicitada.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. World Health Organization 2003. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
5. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005. Desmopressin.
6. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Desmopressin. Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
7. Drugdex Evaluations. Desmopressin. Micromedex. Accesado Abril 2006.
8. Patricia Adam. Evaluation and Management of Diabetes Insipidus. American Family Physician May 1, 1997, Vol 55, number 6, 2146-53.
9. Irwin Singer, James R. Oster, Lawrence M. Fishman. The Management of Diabetes Insipidus in Adults. Arch Intern Med. 1997; 157:1293-1301.
10. Tim Cheetham and Peter H. Baylis. Diabetes Insipidus in Children Pathophysiology, Diagnosis and Management. Pediatr Drugs 2002; 4 (12): 785-796.
11. V. GARCÍA NIETO, C.L. MARRERO PÉREZ, A. MONTESDEOCA MELIÁN, M.I. LUIS YANES,

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

12. L. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, M.S. JIMÉNEZ LÓPEZ. 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.
13. 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. Pediatría 1975; 30: 265-70.
14. 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.
15. Robinson AG. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. N Engl J Med 1976; 294: 507-11.
16. Alan S Harris. Clinical experience with desmopressin: Efficacy and safety in central diabetes insipidus and other conditions. J. Pediatr. 114,711-8 (1989).
17. British National Formulary. BNF No. 51 (Marzo 2006). (Acceso en Mayo del 2006). Desmopressin.
18. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DAUM.

Lima, 22 de Mayo del 2006

SVL/RRS/rrs