

## ORIGINALES

# Efectos cardiovasculares y sobre las hormonas vasorreguladoras del DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) en el hombre

A. Cases, X. M. Lens, A. Botey, J. Gaya \*, F. Rivera \* y L. Revert

Servicio de Nefrología y \*Laboratorio e Hormonal. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

### RESUMEN

Se han estudiado los efectos de la administración endovenosa de DDAVP sobre la hemodinámica y sobre las hormonas vasorreguladoras en un grupo de sujetos sanos. El DDAVP fue administrado a dosis crecientes de 5, 10, 20 y 40 ng/(kg. min.), en períodos de veinte minutos. La infusión de DDAVP indujo un descenso significativo de la tensión arterial media (de  $85,4 \pm 7,3$  a  $80,1 \pm 7$  mmHg,  $p < 0,02$ ) y diastólica (de  $70,3 \pm 4,9$  a  $63,3 \pm 6,5$  mmHg,  $p < 0,02$ ), así como un aumento de la frecuencia cardíaca (de  $64,4 \pm 5,7$  a  $91,3 \pm 6$  p.p.m.,  $p < 0,02$ ). También se observó un aumento de la actividad renina plasmática (de  $0,8 \pm 0,36$  a  $3,4 \pm 2,5$  ng/(ml. hora),  $p < 0,02$ ), angiotensina II (de  $3,9 \pm 2,8$  a  $21,3 \pm 15$  pg/ml.,  $p < 0,02$ ), aldosterona (de  $13,4 \pm 4,9$  a  $19,8 \pm 8$  ng/dl.,  $p < 0,02$ ) y noradrenalina (de  $353 \pm 92$  a  $628 \pm 270$  pg/ml.,  $p < 0,05$ ), así como un descenso de los niveles de prostaciclina, medido como su metabolito estable 6-keto-prostaglandina F1 $\alpha$  ( $38,3 \pm 23$  a  $17,6 \pm 12$  pg/ml.,  $p < 0,05$ ). No se observaron cambios en los niveles plasmáticos de adrenalina o factor natriurético atrial.

En conclusión, la infusión endovenosa de DDAVP induce una vasodilatación sistémica y unos cambios reactivos en las hormonas vasorreguladoras que merecen ser objeto de atención.

Palabras clave: **DDAVP. Efectos hemodinámicos. Eje renina-angiotensina. Catecolaminas. Factor natriurético atrial. Prostaciclina.**

### CARDIOVASCULAR AND HORMONAL EFFECTS OF DDAVP (1-DESAMINO-8-D-ARGININE VASOPRESSIN) IN MAN

### SUMMARY

The hemodynamic and hormonal effects of intravenous administration of DDAVP were studied in 7 normal subjects. DDAVP was administered in increasing doses of 5, 10, 20 and 40 ng/(kg. min.) in 20 minutes periods. DDAVP infusion induced a decrease in mean blood pressure (from  $85.4 \pm 7.3$  to  $80.1 \pm 7$  mmHg,  $p < 0.02$ ) and diastolic blood pressure (from  $70.3 \pm 4.9$  to  $63.3 \pm 6.5$ ,  $p < 0.02$ ), as well as an increase in heart rate (from  $64.4 \pm 5.7$  to  $91.3 \pm 6$  b.p.m.,  $p < 0.02$ ). Furthermore, an increase in plasma renin activity (from  $0.8 \pm 0.36$  to  $3.4 \pm 2.5$  ng/(ml. hr.),  $p < 0.02$ ), angiotensin II (from  $3.9 \pm 2.8$  to  $21.3 \pm 15$  pg/ml.,  $p < 0.02$ ), aldosterone (from  $13.4 \pm 4.9$  to  $19.8 \pm 8$ ,

Recibido: 10-III-88.

En versión definitiva: 27-VII-88.

Aceptado: 17-VIII-88.

Correspondencia: Dr. A. Cases Amenós.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Clínic i Provincial.  
Villarroel, 170.  
08036 Barcelona.

$p < 0.02$ ) and norepinephrine (from  $353 \pm 92$  to  $628 \pm 270$  pg/ml.,  $p < 0.05$ ) were observed, as well as a decrease in plasma prostacyclin level, measured as its stable metabolite 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$  (from  $38.3 \pm 23$  to  $17.6 \pm 12$  pg/ml.,  $p < 0.05$ ). No changes in plasma levels of epinephrine or atrial natriuretic factor were observed.

In summary, DDAVP infusion induces important haemodynamic and hormonal changes which have to be taken into account.

**Key words: DDAVP. Hemodynamic effects. Renin-angiotensin axis. Catecholamines. Atrial natriuretic factor. Prostacyclin.**

## Introducción

El 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la hormona antidiurética natural con una potente y prolongada acción antidiurética y constituye el tratamiento de elección de la diabetes insípida central<sup>1</sup>. Asimismo, este fármaco es capaz de aumentar las actividades plasmáticas del complejo factor VIII-factor von Willebrand y se ha empleado con éxito en el tratamiento de diversas alteraciones de la hemostasia, como la enfermedad de von Willebrand y la hemofilia moderadas<sup>2</sup>, o la trombopatía urémica<sup>3</sup>. Este fármaco, a diferencia de la hormona natural, carece de efecto vasoconstrictor, efecto mediado por los receptores V1 (vasculares)<sup>4</sup>, por lo que se le considera un agonista puro de los receptores V2 (renales)<sup>1</sup>.

A pesar de su uso cada vez más generalizado, existe escasa información sobre sus efectos cardiovasculares y sus efectos potenciales sobre las hormonas vasorreguladoras.

El objetivo de este estudio ha sido investigar los efectos de la infusión de DDAVP sobre la hemodinamia y sobre las hormonas vasorreguladoras en el hombre.

## Material y métodos

### A) Sujetos

Se estudiaron siete sujetos sanos, cuatro varones y tres mujeres, con una edad media de  $34,2 \pm 6$  años (media  $\pm$  DS, intervalo entre veinticuatro y cuarenta y tres años). Todos los sujetos dieron su consentimiento por escrito y el estudio fue aprobado por el comité de investigación de nuestro hospital.

Los sujetos seguían una dieta libre en sal y no recibían ningún tipo de medicación. Tras un ayuno desde la noche previa, los sujetos se colocaban en decúbito supino y se les insertaba un catéter en una vena antero-cubital de cada brazo para extracción de muestras de sangre y para la infusión de DDAVP. La tensión arterial y frecuencia cardíaca se midieron cada cinco minutos mediante un aparato de registro au-

tomático de la tensión arterial por pletismografía (Critikon Dinamap 845, Tampa, FLA).

Tras una hora en reposo se inició la infusión de DDAVP (Minirin, Ferring, Malmö, Suecia) a una concentración de 4  $\mu$ g/ml., a dosis crecientes de 5, 10, 20 y 40 ng/(kg. min.), en períodos de veinte minutos cada uno, con una bomba de infusión continua previamente calibrada (Labotrón, Barcelona, España).

Inmediatamente antes de iniciar la perfusión y al final del último período de infusión se extrajeron muestras de sangre para las determinaciones hormonales.

### B) Determinaciones analíticas

La osmolalidad plasmática se determinó mediante la depresión del punto de congelación (Osmómetro 3MO, Advanced Instruments, MA). Los niveles plasmáticos de vasopresina basales se determinaron por radioinmunoensayo (RIA), tras una extracción del plasma en etanol<sup>5</sup>. La actividad renina plasmática (ARP) se determinó por RIA de la angiotensina I (Gamma-Coat, Clinical Assays, Cambridge, MA) generada por la incubación del plasma durante tres horas a 37° C y a pH 7,4. La angiotensina II se determinó por RIA, previa extracción del plasma en columnas de octadecilsilíce (Bühlmann Lab. AG, Bassel, Suiza). La aldosterona plasmática se determinó por RIA (Coat-a-Count, Diagnostic Prods. Corp., Los Angeles, CA). Las catecolaminas plasmáticas se determinaron mediante un método radioenzimático (CAT-A-KIT, Amersham, UK) seguido por una cromatografía en capa fina<sup>6</sup>. El factor natriurético atrial se determinó por RIA según un método previamente desarrollado en nuestro laboratorio<sup>7</sup>. La prostaciclina plasmática se estimó mediante la determinación de su metabolito estable 6-keto-prostaglandina F1 $\alpha$  (kPGF1 $\alpha$ ) por cromatografía líquida de alta resolución y RIA de las fracciones correspondientes (Amersham).

Los niveles alcanzados de DDAVP no se pudieron determinar mediante radioinmunoensayo de vasopresina, ya que en nuestro sistema mostraba una reactividad cruzada con la AVP en forma bifásica que no permitía una determinación fidedigna.

## C) Análisis estadístico

Los valores se expresan como media ( $\bar{x}$ )  $\pm$  DS. Para los valores de tensión arterial y frecuencia cardíaca en cada período se consideró la mediana de las cuatro determinaciones. Los resultados se analizaron por el test no paramétrico de Wilcoxon. Los coeficientes de correlación se calcularon por el método de los mínimos cuadrados. Los resultados se consideraron como estadísticamente significativos para valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Los valores basales medios de los sujetos eran: tensión arterial sistólica,  $120,7 \pm 12$  mmHg; media,  $85,4 \pm 7,3$  mmHg, y diastólica,  $70,3 \pm 4,9$  mmHg; la frecuencia cardíaca era de  $64,4 \pm 5,7$  p.p.m. Los valores medios de vasopresina eran de  $3,5 \pm 1,7$  pg/ml., y los de osmolalidad eran de  $289,6 \pm 1,3$  mOsm/l. Los valores basales medios de las restantes hormonas se muestran en la tabla I.

La infusión de DDAVP indujo la aparición de rubor facial en todos los sujetos ya desde las primeras dosis de infusión. Asimismo, indujo un descenso significativo de la tensión arterial diastólica ( $p < 0,02$ ) y media ( $p < 0,02$ ) desde la dosis de 10 ng/(kg. min.), mientras que la tensión arterial sistólica no se modificó. Asimismo se observó un aumento significativo de la frecuencia cardíaca desde la dosis de 10 ng/(kg. min.) ( $p < 0,02$ ) (fig. 1).

Al final de la infusión se objetivó un aumento en los niveles de ARP ( $p < 0,02$ ), angiotensina II ( $p < 0,02$ ), aldosterona plasmática ( $p < 0,02$ ) y noradrenalina ( $p < 0,05$ ), mientras que los niveles de epinefrina y factor natriurético atrial se mantuvieron estables. Asimismo se observó un descenso significativo de los niveles de 6kPGF1 $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) (tabla I). No se observaron cambios significativos de la osmolalidad plasmática (de  $289,6 \pm 1,3$  a  $288,9 \pm 1$  mOsm/l.,  $p = \text{NS}$ ).

No se observó ninguna correlación entre los descensos tensionales y los niveles tensionales basales o los valores basales de vasopresina.

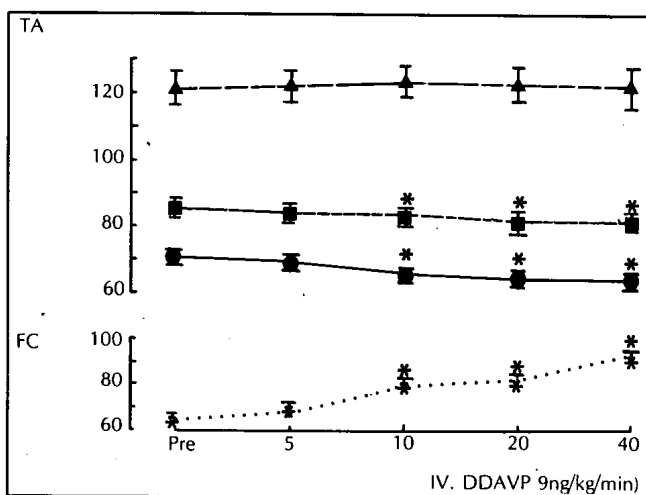


Fig. 1.—Efectos hemodinámicos de la administración endovenosa de DDAVP en sujetos normales. TA: tensión arterial en mmHg. (▲) TA sistólica. (■) TA media. (●) TA diastólica. FC: frecuencia cardíaca en pulsaciones por minuto.  $\bar{x} \pm \text{ESM}$ . \*  $p < 0,02$ .

## Discusión

El DDAVP produjo la aparición de rubor facial, así como un descenso de la tensión arterial diastólica y media, acompañado de un marcado aumento en la frecuencia cardíaca, confirmando resultados previos<sup>8,9</sup>. La combinación de rubor facial y de los cambios hemodinámicos sugieren un mecanismo vasodilatador sistémico del DDAVP; este efecto contrasta con el efecto vasoconstrictor inducido por la arginina vasopresina<sup>10</sup>. Aunque el papel de la vasopresina endógena circulante en la regulación del tono vascular es todavía un tema a debate<sup>11</sup>, algunos autores han propuesto que el efecto vasodilatador del DDAVP es debido al antagonismo competitivo a nivel del receptor vascular (V1) con la vasopresina endógena<sup>8</sup>. Sin embargo, recientes estudios han demostrado que los efectos hemodinámicos del DDAVP no son debidos al bloqueo V1, sino que es una respuesta asociada a la actividad V2 (receptores renales). Así, Williams y cols.<sup>9</sup> demostraron que el descenso de la tensión arterial y el aumento del gasto

Tabla I. Efecto de la administración endovenosa de DDAVP sobre las diversas hormonas vasorreguladoras

	Basal	Postinfusión	p
ARP (ng/ml. h.)	0,8 $\pm$ 0,36	3,4 $\pm$ 2,5	< 0,02
Angiotensina II (pg/ml.)	3,9 $\pm$ 2,8	21,3 $\pm$ 15	< 0,02
Aldosterona (ng/dl.)	13,4 $\pm$ 4,9	19,8 $\pm$ 8	< 0,02
Noradrenalina (pg/ml.)	353 $\pm$ 92	628 $\pm$ 270	< 0,05
Adrenalina (pg/ml.)	133 $\pm$ 100	101 $\pm$ 63	N.S.
FNA (pg/ml.)	0,99 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,8	N.S.
6kPGF1 $\alpha$ (pg/ml.)	38,3 $\pm$ 23	17,6 $\pm$ 12	< 0,05

$\bar{x} \pm \text{ESM}$ . ARP: Actividad renina plasmática. FNA: Factor natriurético atrial. 6kPGF1 $\alpha$ : 6-keto-prostaglandina F1 $\alpha$ .

cardíaco observados tras la infusión de DDAVP en sujetos normales también se manifestaba en pacientes con diabetes insípida central, excluyendo por lo tanto un efecto antagonista del DDAVP sobre la vasopresina endógena circulante. Asimismo, diversos estudios realizados en perros<sup>12, 13</sup> han demostrado que los agonistas de la vasopresina con acción anti-diurética aumentan el gasto cardíaco y disminuyen las resistencias vasculares periféricas, independientemente de sus efectos sobre el balance hídrico. Esta acción vasodilatadora del DDAVP durante su administración endovenosa puede ser causa de hipotensiones sintomáticas, especialmente en pacientes con disfunción autonómica<sup>14, 15</sup>.

La infusión de DDAVP indujo asimismo una marcada activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, demostrada por el aumento de los niveles de actividad renina plasmática, de angiotensina II y de aldosterona. Este aumento de la actividad renina plasmática está de acuerdo con los hallazgos de autores previos<sup>8</sup> y en contraste con la disminución de la actividad renina plasmática observada tras la infusión de arginina vasopresina<sup>16</sup>.

Asimismo se observó una activación del sistema nervioso simpático, reflejada por el aumento de los niveles de noradrenalina circulantes y el incremento de la frecuencia cardíaca, también en contraste con la inhibición de este sistema inducida por la arginina vasopresina<sup>17</sup>.

No se observaron cambios significativos en los niveles de factor natriurético atrial al final de la perfusión, hecho que no hemos encontrado descrito en la literatura. Este hallazgo apoya los resultados observados «in vitro» de que el DDAVP no inducía la liberación de factor natriurético atrial, a diferencia de la vasopresina, ya que la liberación del mismo estaba en relación con el receptor V1 y mediada a través de la activación del sistema inositol fosfato<sup>18</sup>.

La prostaciclina es el principal eicosanoide sintetizado por los vasos sanguíneos y es un potente vasodilatador. Se ha demostrado que su síntesis es estimulada «in vitro» por diversos péptidos vasoactivos, como la angiotensina II o vasopresina<sup>19</sup>. Sin embargo, existe controversia respecto al efecto del DDAVP sobre los niveles plasmáticos de prostaciclina. Así, mientras unos autores han encontrado un aumento en los niveles de kPGF1 $\alpha$ <sup>20, 21</sup>, otros que han utilizado ensayos más sensibles y específicos no han hallado cambios<sup>22, 23</sup>. Nuestros resultados, obtenidos con un método altamente selectivo, son contrarios a lo descrito hasta la fecha, lo que podría explicarse por las mayores dosis administradas y el mayor tiempo de perfusión.

Los cambios observados en el conjunto de hormonas vasorreguladoras parece que tienden a compensar las alteraciones hemodinámicas producidas por la infusión de DDAVP, lo que apoya que los efectos

cardiovasculares de este fármaco se deban a un efecto directo y no mediado por otros sistemas vasorreguladores.

Aunque la dosis acumulativa utilizada en este estudio fue superior a las dosis utilizadas habitualmente en la diabetes insípida o en la hemostasia, es de destacar que los efectos hemodinámicos aparecieron ya desde la segunda dosis, dentro de niveles considerados farmacológicos.

En resumen, nuestros resultados demuestran que el DDAVP, en contra de lo que se había postulado inicialmente<sup>1</sup>, tiene un efecto vasodilatador sistémico y produce unos cambios reactivos sobre las hormonas vasorreguladoras que deben ser tenidos en cuenta.

### Agradecimiento

Este trabajo ha sido financiado en parte gracias a una beca de la CIRIT (AR 64/87). Agradecemos al personal de enfermería del Servicio de Nefrología la valiosa ayuda técnica prestada en la realización del trabajo.

### Bibliografía

- Richardson DW y Robinson AG: Desmopressin. *Ann Intern Med* 103:228-239, 1985.
- Mannucci PM: Desmopressin (DDAVP) for treatment of disorders of hemostasis. *Prog Hemost Thromb* 8:19-45, 1986.
- Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, Lombardi R, Valsecchi C, Mecca G y Zimmermann T: Desamino 8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 308:8-12, 1983.
- Jard S: Vasopressin isoreceptors in mammals: relation to cyclic AMP-dependent and cyclic AMP-independent transduction mechanisms. En *Membrane receptors*. Kleinzeller A, Martin BR eds. Academic Press. New York, 1983, pp. 255-280.
- Camps J, Martínez Veja A, Pérez Ayuso R, Arroyo V, Gaya J y Rivera F: Radioimmunoassay of arginine vasopressin in cold ethanol extracts of plasma. *Clin Chem* 29:882-884, 1983.
- Peuler JD y Johnson GA: Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci* 21:625-636, 1977.
- Giné P, Jiménez W, Arroyo V, Navasa M, López C, Titó L, Serra A, Bosch J, Sanz G, Rivera F y Rodés J: Atrial natriuretic factor in cirrhotics with ascitis: plasma levels, cardiac release and plasmatic extraction. *Hepatology* 1988 (en prensa).
- Derkx FH, Mán IN, Veld AJ, Jones R, Reid JL y Schalekamp MADH: DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopresin): an antagonist of the pressor action of endogenous vasopressin? *J Hypertension* 1:58-61, 1983.
- Williams TDM, Lightman SL y Leadbeater MJ: Hormonal and cardiovascular responses to DDAVP in man. *Clin Endocrinol* 24:89-96, 1986.
- Heyndrickx GR, Boettcher DH y Vatner SF: Effects of angiotensin, vasopressin and methoxamine on cardiac function and blood flow distribution in conscious dogs. *Am J Physiol* 231:1579-1587, 1976.
- Johnston CI, Newman M y Woods R: Role of vasopressin in cardiovascular homeostasis and hypertension. *Clin Sci* 61:129S-139S, 1981.
- Schwartz J, Liard JF, Ott C y Cowley AW: Hemodynamic ef-

A. CASES y cols.

- fects of neurohypophyseal peptides with antidiuretic activity in dogs. *Am J Physiol* 249:H1001-1008, 1985.
13. Liard JF: Vasopressin in cardiovascular control: role of circulating vasopressin. *Clin Sci* 67:473-481, 1984.
  14. Brommer EJP, Van Brummelen P y Derkx FHM: Desmopressin and hypotension. *Ann Intern Med* 103:962, 1985.
  15. Cases A, Escolar G, Campistol JM, Monteagudo J, López J, Ordinas A, Castillo R y Revert L: Estudio sobre el DDAVP en el tratamiento de la trombopatía urémica. *Nefrología* 1988 (en prensa).
  16. Khokkar AM, Slater JDH, Forsling ML y Payne NM: Effects of vasopressin on plasma volume and renin release in man. *Clin Sci Mol Med* 50:415-424, 1976.
  17. Unger T, Rohmeiss P, Demmert G, Ganten D, Lang RE y Luft FC: Differential modulation of the baroreceptor reflex by brain and plasma vasopressin. *Hypertension* 8:11157-11162, 1986.
  18. Sonnenberg H y Veres AT: Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Comm* 124:443-449, 1984.
  19. Hassid A y Williams C: Vasoconstrictor-evoked prostaglandin synthesis in cultured vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 245:C271-C282, 1983.
  20. Greaves M y Preston FE: Plasma 6-ketoprostaglandin F1 $\alpha$ : fact or fiction. *Thromb Res* 26:145-157, 1982.
  21. Belch JF, Small M, McKenzie F, Hill PA, Lowe GDO, McIntyre DE, Forbes CD y Prentice CRH: DDAVP stimulates prostacyclin production. *Thromb Haemost* 47:122-123, 1982.
  22. D'Angelo A, Capitanio A, Smith JB, Valsecchia C y Mannucci PM: Effect of Desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP) on plasma levels of platelet and endothelial cell release products. *Thromb Haemost* 49:64-69, 1983.
  23. Barrow SE, Dollery CT, Heavey DJ, Hickling NE, Ritter JM y Vial J: Effect of vasoactive peptides on prostacyclin synthesis in man. *Br J Pharmacol* 87:243-247, 1986.