

Las micciones involuntarias durante el sueño (sin otros problemas asociados) no son un problema en sí mismas a corta edad ya que es lo esperado por padres y entorno socio-familiar. Cuando el niño crece, se espera de él que aprenda a mantener seca la cama sin ayuda o con un suave estímulo familiar.

Si esto no ocurre, comienzan los problemas tanto del niño: vergüenza, limitaciones sociales, disminución de autoestima; como de los padres: irritación, preocupación, vergüenza, gastos, limitaciones sociales. Y es evitar estos problemas lo que motiva el tratamiento.

Revisión sistemática

Para analizar la mejor evidencia existente sobre el tratamiento de la ENPM, se han tenido en cuenta los ensayos clínicos publicados y seleccionados en la última actualización de la Revisión Cochrane. Posteriormente a esta fecha, se ha realizado una búsqueda como se indica en material y métodos.

Los ensayos clínicos en el tema de enuresis son escasos, la mayoría proceden del ámbito hospitalario y muchos son meto-

dológicamente de baja calidad, incluso varios de los seleccionados en la Revisión Cochrane. Quizá por ello para poder disponer de suficientes datos para hacer metaanálisis y comparar los distintos tratamientos, los autores de la Cochrane se han visto obligados a agrupar ensayos clínicos de niños con criterios de inclusión distintos (tipo de enuresis monosintomática y no monosintomática, con o sin otros síntomas asociados, duración del tratamiento y criterios de éxito diferentes...). Ello nos obliga a interpretar con precaución estos resultados a la hora de extrapolarlos exclusivamente a la ENPM. Por este motivo, con la finalidad de seleccionar sólo aquellos ensayos que se ajusten en la mayor medida al tema que estamos tratando, y a pesar de que con ello es posible que se haya omitido algún estudio, sólo hemos elegido aquellos artículos en los que se menciona en su metodología que cumplen las siguientes características:

1. Ensayos clínicos controlados, aleatorizados o cuasialeatorizados de tratamientos de enuresis.
2. Que trate a niños o adolescentes (ver criterios de selección).

3. Que se trate de enuresis nocturna primaria y se haya descartado causa orgánica e incontinencia urinaria diurna.
4. Que se informe de la situación basal de noches mojadas.

¿Cuál es el objetivo del tratamiento?

Los datos publicados sobre resultados de tratamiento no siempre son fáciles de comparar ya que los resultados varían en función de los criterios de éxito empleados. Como unos criterios poco exigentes mejoran mucho los resultados, comparar un tratamiento con criterios exigentes frente a otro con menos exigentes resulta engañoso. A continuación se comentan los distintos criterios de respuesta observados en la literatura:

- Éxito inicial: 14 noches consecutivas secas.
- Sequedad completa: 100% de respuesta. La única válida en niños mayores.
- Respuesta completa: > 90% de respuesta sobre su situación basal. (Ejemplos: si moja 5 noches al mes, que consiga mojar menos de 1 noche cada 2 meses. Si moja 5/días semana, que moje menos de 2 noches al mes). Clínicamente puede considerarse cerca del éxito en niños pequeños.

- Respuesta parcial: > 50-90% de respuesta sobre su situación basal. Aunque habla de una acción del tratamiento y puede servir como medida de la eficacia de un tratamiento a nivel experimental, clínicamente no es relevante ya que si un niño moja todas las noches, no nos soluciona nada que se vaya a un campamento y moje el 50% de los días, por ejemplo.
- No respuesta: < 50% de respuesta sobre su situación basal.

Los objetivos clínicamente lícitos del tratamiento son:

- Curación: que el niño, una vez finalizado el tratamiento, “no moje la cama”, ya sea porque no se levanta o porque se despierta y acude al aseo (nocturia) [éxito inicial o sequedad completa sin recaídas en el seguimiento].
- Control seguro para situaciones especiales: ante un evento como visita a un amigo, campamento... el niño precisa tener la “seguridad de no mojar la cama” durante unos días [éxito inicial o sequedad completa].
- Reducción de impacto: ante mala respuesta a tratamientos previos, mal pronóstico por motivos diversos, situaciones problemáticas que impidan la instauración de un tra-

tamiento curativo [sequedad completa sin recaídas]... nos contentaríamos con que el niño "no mojará la cama" manteniendo un tratamiento de larga duración (meses o años) para evitar las consecuencias [sequedad completa o respuesta completa].

Vemos que desde el punto de vista clínico la única respuesta aceptable sería el éxito inicial y la sequedad completa⁹² (objetivo principal del tratamiento) o la respuesta completa (aceptable en algunas situaciones, especialmente en niños pequeños, situaciones paliativas, e inaceptable en otras). La respuesta parcial y la no respuesta deben ser consideradas siempre como fracasos terapéuticos.

En nuestra revisión observamos que en casi todos los trabajos se han tomado períodos de observación antes del tratamiento cortos (habitualmente 2 semanas), lo que ha obligado a seleccionar a niños muy mojadores para poder tener suficientes noches mojadas que permitan calcular una respuesta porcentual con suficiente precisión y ello ya introduce un sesgo.

Es evidente que en los niños poco mojadores el período de observación debe ser mayor (al menos 1 mes).

10.1 ¿Cuál es la eficacia de la terapia conductual?

A. Tratamiento conductual simple

Clásicamente se trata la enuresis nocturna con terapias sencillas dirigidas a disminuir la diuresis nocturna o a provocar cambios de la conducta de eliminación urinaria nocturna, entre ellas:

- Restricción de líquidos y de bebidas diuréticas al final del día.
- Levantar al niño por la noche para orinar, incluso estando dormido.
- Despertarlo programadamente con despertador para vaciar la vejiga.
- Terapia motivacional con calendarios de símbolos positivos al tener la cama seca, por ejemplo estrellas o soles, y símbolos negativos al mojarlas, por ejemplo nubes negras.
- Entrenamiento para la retención vesical: control de la micción para incrementar la capacidad funcional de la vejiga mediante ejercicios, tales como retrasar progresivamente la micción por largos períodos de tiempo o beber grandes cantidades de líquidos.
- Técnica del corte del chorro: consiste en realizar ejercicios de cierres intermitentes del esfínter uretral estriado durante la micción. Al dificultar el vaciado vesical predispone a

la micción no coordinada. Esta técnica no se debe usar para el tratamiento de la ENPM. Se recomienda cuando se precise el entrenamiento del suelo pelviano, para tomar conciencia del mecanismo que activa dicha musculatura. Una vez aprendida la técnica el individuo debe realizar los ejercicios siempre fuera de los tiempos de micción.

No existe ningún estudio de calidad que evalúe la eficacia de la terapia conductual simple en la ENPM.

La restricción de líquidos es una intervención lógica para la enuresis nocturna que es recomendada habitualmente por los médicos pero no se ha demostrado que sea efectiva. El evitar las bebidas con cafeína, que tienen un efecto diurético, es una recomendación razonable, aunque tampoco se ha estudiado.

Únicamente encontramos 4 ensayos clínicos, de baja calidad, que sólo analizan el *entrenamiento para la retención vesical*. Uno de ellos⁹³, de muy baja calidad, sólo tiene a 9 pacientes por grupo, con un seguimiento corto, de 5 semanas, y no encuentra diferencias entre el entrenamiento para la retención vesical y la lista de espera.

El entrenamiento para la retención vesical no mejora la evolución al utilizarlo conjuntamente con alarma^{94,95} [Ib].

Esta misma técnica, utilizada como tratamiento único en niños muy mojadores, consiguió resultados similares a los obtenidos tras finalizar un tratamiento con desmopresina⁹⁶ [Ib]. Se trató durante 12 semanas a 114 niños muy mojadores con desmopresina o entrenamiento para la retención vesical, una vez al día, para incrementar los volúmenes miccionales. A pesar de que el grupo tratado con desmopresina disminuyó sustancialmente el número de noches mojadas respecto al del entrenamiento para la retención vesical, tras finalizar el tratamiento no se observaron diferencias. Ambos grupos consiguieron el objetivo de "gran mejoría" con igual frecuencia (RR = 1,25; IC95% 0,97-1,62) y no se modificó el número de recaídas en los pacientes con "gran mejoría" (RR = 0,92; IC95% 0,81-1,05).

El entrenamiento para la retención vesical no aporta ningún beneficio en la ENPM por lo que no se recomienda en Atención Primaria [B].

No existe evidencia de ensayos clínicos que evalúen las *otras técnicas conductuales simples* en la ENPM. El metaanálisis de la revisión Cochrane analiza todas las enuresis nocturnas, incluso

aquellos estudios en los que no se han descartado los escapes diurnos. Aunque considera que se requieren más estudios, sus conclusiones son: *terapia motivacional* con calendarios (estrellas, dibujos...), levantar al niño y despertarlo programadamente mejoran discretamente tanto el número de noches secas, como el número de niños que curan y disminuyen las recaídas comparadas con distintos controles.

A pesar de la ausencia de datos de calidad en la ENPM, la terapia motivacional con calendarios de estrellas, dibujos... ayuda a objetivar la situación basal del número de noches mojadas y se puede recomendar antes y junto a otros tratamientos, ya que carece de efectos adversos [D].

No existen datos que evalúen la eficacia de la técnica del corte del chorro y dado que puede predisponer a la micción no coordinada, se desaconseja su uso [D].

B. Intervenciones conductuales complejas y educacionales

No existen datos que demuestren que alguna de las intervenciones conduc-

tuales complejas sean eficaces o efectivas [IIb].

Dentro de las terapias conductuales, dirigidas a cambiar la conducta de la enuresis nocturna, existe un grupo llamado "terapias complejas". De ellas se han buscado:

- Entrenamiento de cama seca.
- Entrenamiento en casa de espectro completo.
- Otras posibles intervenciones.

Se han buscado también intervenciones educativas.

Se han encontrado muy pocos estudios y de escasa calidad en niños con ENPM.

El *entrenamiento de cama seca* fue desarrollado en la década de 1970 para uso en adultos con problemas de aprendizaje. Es una técnica muy compleja de implementar, y básicamente consiste en levantar al sujeto. La primera noche, cada hora para ir al servicio, y en caso de que moje la cama se le 'castiga' 45 minutos limpiando la cama. En las noches siguientes sólo se le despierta una vez. Se han hecho modificaciones para que sea más llevadero.

El *entrenamiento en casa de espectro completo*: combina una alarma con limpieza, entrenamiento de control vesical y refuerzo de lo aprendido mediante la ingesta de líquidos extra tras la conse-

cución del control vesical. La alarma se mantiene hasta conseguir las primeras 14 noches secas.

Otras intervenciones incluyen consejos, psicoterapia y medicinas complementarias. No hay datos que apoyen estas alternativas.

Como *intervenciones educativas* se han buscado diferentes métodos de aportar información a los niños y los padres.

Se encuentran 4 ensayos clínicos, uno de ellos cuasialeatorizado, que únicamente analizan el entrenamiento de cama seca y otro sobre intervención educativa.

Un ensayo⁹⁷ [IIb] compara tres métodos de administrar entrenamiento de cama seca frente a lista de espera. No hay datos del grupo control tras 5 semanas. El número de noches secas por semana es similar en todos los grupos. No se puede comparar la tasa de curación entre los grupos de intervención y el control.

Tres ensayos comparan el entrenamiento de cama seca como terapia adyuvante de la alarma frente a sólo alarma con tamaños muestrales bajos y resultados dispares. Azrin⁹⁸ encuentra ventajas con la terapia conductual aunque evalúa sólo 2 semanas de tratamiento, tiempo excesivamente corto para ver una res-

puesta con alarma [IIb]. Nawaz⁹⁹ en una muestra de 24 niños (12 por brazo) encuentra con entrenamiento de cama seca mejoría, no significativa, en conseguir 14 noches secas sin recaída, tras 6 meses de seguimiento (RR = 3,5; IC95% 0,95-13,54) (es destacable que en este estudio la respuesta con alarma fue sólo del 16,6%) [IIb]. Butler¹⁰⁰ observa, en 24 niños por brazo, incluso desventaja de la terapia conductual compleja respecto a la alarma en alcanzar 14 noches secas tras 16 semanas de tratamiento con alarma (RR = 0,70; IC95% 0,48-1,03) [IIb].

La información, aunque es eficaz para que los niños aprendan los conceptos sobre la enuresis, no tiene ningún efecto terapéutico independientemente de si se presenta en la forma en folletos de papel o formato multimedia [IIIB].

Un estudio con 108 niños de 8-10 años, 65 enuréticos de una clínica hospitalaria de enuresis y 43 niños controles de una escuela de primaria, mostró mediante un examen antes y 6-10 meses después de entregar un CD con información sobre la enuresis, que la presentación de la información en formato multimedia es eficaz para que aprendan los conceptos sobre la enuresis¹⁰¹ [IV].

Sin embargo, un ensayo clínico multicéntrico no ciego ni aleatorizado en 270 niños con enuresis no mostró diferencias

en las tasas de sequedad a los 4 meses de seguimiento tras realizar como única intervención presuntamente curativa la información administrada en folletos, formato multimedia o control¹⁰² [IIIb].

Dada la escasa eficacia de las intervenciones complejas y educativas, no se recomienda su utilización en Atención Primaria [B].

10.2 ¿Cuál es la eficacia del tratamiento conductual con alarma?

La alarma, un dispositivo que se activa con la humedad, es uno de los tratamientos disponibles para tratar la enuresis en Atención Primaria.

Los primeros sistemas de alarmas para la enuresis se colocaban encima del colchón donde dormía el niño a modo de red o esterilla y contenían un circuito eléctrico sensible a la humedad. Fueron desplazados ya en la década de 1980 por nuevos sistemas miniaturizados portátiles, más cómodos de utilizar, con un pequeño sensor que, situado en la ropa interior o el pijama del niño, capta la mínima humedad y dispara el sistema, habitualmente con sonido, aunque también existen alarmas con vibración o luz. La alarma se dispara tras la emisión de las primeras gotas de orina; en ese momen-

to el niño debe despertarse, desconectar el sistema, ir al baño, cambiarse la ropa si se ha mojado y volver a conectarlo antes de acostarse. Ello exige la colaboración de la familia, sobre todo al principio, además de la implicación del niño.

En España existen comercializados varios modelos de alarmas para enuresis que se pueden adquirir bien directamente a través de internet o en farmacias, ortopedias o empresas distribuidoras de material médico.

El éxito del mecanismo de la alarma se cree basado en facilitar el despertar como respuesta a la sensación de vejiga llena. Esta teoría no está probada y no explica otro de los efectos observados que es el aumento de la capacidad vesical nocturna. Al comparar los volúmenes miccionales antes y después del tratamiento, se observó un incremento de la capacidad vesical en los niños tratados, de modo que muchos de los que necesitaban orinar al menos una vez todas las noches tras el tratamiento eficaz con la alarma permanecían secos sin necesidad de levantarse para ir al baño¹⁰³ [IV].

Siguiendo los criterios de selección descritos anteriormente, se identificaron 13 ensayos aleatorizados y controlados (12 en Cochrane y otro más reciente¹⁰⁴). A continuación se analizan las opciones terapéuticas disponibles con la alarma:

A. Alarma/no intervención

En la ENPM el tratamiento con alarma es más eficaz que no tratar [I Ib].

De la revisión Cochrane, y a pesar de la heterogeneidad de los estudios, se desprende que en la EN en general, el tratamiento con alarma es más eficaz que no intervenir. Incluso después de finalizar el tratamiento, la tasa de recaídas es menor con la alarma, aproximadamente 50% frente a 99% en el grupo control¹⁰⁵.

Sólo uno de estos ensayos¹⁰⁶ reunía los criterios de ENPM. En él, tras aleatorizar la instauración de tratamiento con alarma o mantenerlos en lista de espera, se evaluó la respuesta de 24 niños de 6-12 años que mojaban más de 3 noches/semana. A las 14 semanas de iniciar el estudio el número de noches mojadas fue menor en los niños que llevaban alarma (8,5% frente a 60,83%). El riesgo relativo de conseguir curación, 14 noches secas sin recaída, es 5,56 veces mayor con la alarma que sin tratamiento (RR = 5,56; IC95% 1,54-20,00 y NNT = 3; IC95% 2-8) [I Ib].

La alarma es una opción terapéutica para la ENPM si cuentan con una familia motivada y colaboradora [B].

B. Alarma/otras intervenciones conductuales

-Tratamiento conductual simple

No existe evidencia de ensayos clínicos que comparen los resultados del tratamiento conductual simple con la alarma en niños que presenten sólo ENPM.

-Tratamiento conductual complejo

No existe suficiente evidencia de ensayos clínicos de calidad que comparen tratamientos con alarma frente a tratamiento conductual complejo en niños con ENPM.

Sólo un ensayo clínico compara los resultados de la alarma con uno de los tratamientos conductuales complejos, el entrenamiento de cama seca, en niños con ENPM⁹⁸ [I Ib]. Los autores encuentran que el porcentaje de noches secas es mayor con dicho tratamiento conductual que con la alarma, aunque estos resultados debemos interpretarlos con cautela: el tiempo de tratamiento es muy corto, sólo 2 semanas es insuficiente para evaluar la respuesta de la alarma, no hacen seguimiento de estos niños y además incluyen a niños muy pequeños (3-14 años, de los que cerca del 40% son menores de 6 años). Con estos datos y un único estudio no podemos sacar ninguna conclusión.

C. Alarma/alarma asociada a otros tratamientos conductuales

La asociación del tratamiento conductual (entrenamiento cama seca o entrenamiento para la retención vesical) a la alarma no ofrece ventajas al tratamiento con alarma sólo [IIb].

Se han seleccionado dos ensayos clínicos aleatorizados que comparan el tratamiento con alarma solo frente a la asociación de alarma con *entrenamiento de cama seca*¹⁰⁰ [IIb] o con *entrenamiento para la retención vesical*⁹⁴ [IIb]. En ambos, los niños mojaban 4-6 noches/semanas, el tamaño muestral fue muy bajo, se siguieron los pacientes 12-16 semanas y se consideró éxito 14 noches secas consecutivas. Ninguno de los dos tratamientos conductuales evaluados aportó beneficio a la alarma (RR = 0,40; IC95% 0,15-1,40 y RR = 0,56; IC95% 0,16-1,99, respectivamente).

No se recomienda asociar las técnicas de entrenamiento de retención vesical o entrenamiento de cama seca al tratamiento con alarma [B].

No existen ensayos clínicos que evalúen la asociación de alarma con otras técnicas de tratamiento conductual simple o complejo en niños con ENPM.

La revisión Cochrane valora también el tratamiento conductual de refuerzo, que consiste en mantener la alarma administrando una sobrecarga de líquidos antes de acostarse, una vez que el niño ha conseguido mantenerse seco durante al menos 14 días consecutivos. En 2 ensayos clínicos, que no excluyen a niños con escapes diurnos, concluyen que las recaídas en seguimientos de hasta 3 años fueron menores si se hizo refuerzo (25% frente a 49%, RR = 1,92; IC95% 1,27-2,92)¹⁰⁵ [Ia].

A pesar de que no se ha evaluado específicamente en niños con ENPM, la técnica de refuerzo (prolongar el tratamiento administrando líquidos extra antes de acostarse una vez conseguido el objetivo terapéutico) disminuye la tasa de recaídas en niños con enuresis nocturna [Ia].

La técnica de refuerzo debería recomendarse antes de finalizar el tratamiento con la alarma en niños con ENPM [B].

Otras técnicas conductuales como la *penalización*, asociadas a la alarma, tampoco se han evaluado en niños con ENPM sólo, pero en general se ha visto que no sólo no son beneficiosas sino

que incluso son contraproducentes, incrementando la tasa de recaídas al finalizar el tratamiento¹⁰⁵.

D. ¿Cuál es la mejor alarma?

No existe suficiente evidencia para decidir que una alarma sea mejor que otra en niños con ENPM [Ib].

Sólo dos estudios realizados por el mismo autor cumplen nuestros criterios de selección. Comparan distintos tipos de alarma (luz, sonido intermitente o con distinta intensidad de sonido) durante 6-7 semanas en niños que mojaban la cama de 3 a 7 noches/semana. No lograron evidenciar diferencias entre los diversos tipos de alarma (RR = 0,5; IC95% 0,05-4,67)¹⁰⁷ y (RR = 0,5; IC95% 0,17-1,46)¹⁰⁸.

En la revisión Cochrane, que incluye todos los tipos de EN, no se ha encontrado suficiente evidencia para sacar conclusiones de cuál es el mejor tipo de alarma¹⁰⁵.

E. Tolerabilidad

Las alarmas portátiles actuales son seguras y bien toleradas [Ia].

Los únicos efectos adversos descritos¹⁰⁵[Ia] con la alarma son:

- Fallo de la alarma: que no se dispare ante la humedad por mal funcionamiento o por agotamiento de la pila.

- Falsas alarmas ante humedad por sudor, menstruación...
- Fracaso en despertar al niño.
- Despertar a otros miembros de la familia.
- Susto o miedo en el niño.

La incapacidad para despertarse ante el sonido de la alarma es un factor a tener en cuenta una vez iniciado el tratamiento. En la serie de casos de Butler con 66 niños de 6-16 años¹⁰⁹, la incapacidad del niño para despertarse ante el sonido de la alarma fue un factor importante de fracaso del tratamiento con alarma [IV].

Se recomienda cambiar de actitud terapéutica si, una vez iniciado el tratamiento con alarma, el niño nunca logra despertarse [C]. Recomendamos evaluar esta respuesta durante un período mínimo de un mes [D].

10.3 ¿Cuál es la eficacia del tratamiento farmacológico?

Clásicamente, los fármacos utilizados para tratar la enuresis han sido los anti-depresivos tricíclicos y la desmopresina.

A pesar de que los antidepressivos tricíclicos son fármacos eficaces y han constituido durante años la terapia médica más usada, su elevada toxicidad

(17,3% efectos adversos frente a 5,3% de desmopresina)¹¹⁰ [Ia], con incluso riesgo de muerte por sobredosificación accidental, ha condicionado que no se recomienden como terapia de elección en el momento actual. Por este motivo en esta guía sólo se ha evaluado el tratamiento médico con desmopresina.

Desmopresina

La vasopresina, también denominada arginina vasopresina (AVP) u hormona antidiurética, es un polipéptido corto (cadena de 9 aminoácidos) producido por el hipotálamo y liberado por la glándula pituitaria. Su papel fisiológico es actuar como un regulador osmótico, que aumenta la reabsorción de agua por su acción periférica renal. Además es un potente vasopresor por dos mecanismos, el efecto ya citado, que aumenta el volumen sanguíneo, y un potente e independiente efecto vasoconstrictor sobre el árbol vascular, que le da su nombre. También tiene efecto sobre la musculatura lisa visceral¹¹¹.

Fisiológicamente, la liberación de la vasopresina ocurre como respuesta al estrés, la hipovolemia o la hipotensión y tiene una vida media muy corta: 5-10 minutos. Algunas situaciones patológicas pueden incrementar su nivel mientras que otras lo disminuyen.

La desmopresina (dDAVP) es un análogo polipeptídico de la vasopresina creado por la desaminación del residuo cisteína de la posición 1 y sustituyendo el residuo de la posición 8, L-arginina, por D-arginina. Estos cambios le dan a la molécula de desmopresina una serie de propiedades ventajosas: ausencia del efecto vasopresor, mayor potencia anti-diurética, mayor resistencia a la acción de las proteasas y una vida media de 1,5-3,5 horas, lo que permitió iniciar el uso de la desmopresina vía intranasal como tratamiento de la enuresis nocturna a finales de los años 1970.

Otro efecto de la desmopresina es la liberación de factores de la coagulación sanguínea como el factor VIII y la proteína de von Willebrand, por lo que se usa a altas dosis ante situaciones de riesgo en hemofílicos¹¹².

La desmopresina intranasal atraviesa la barrera hematoencefálica y ha mostrado tener también efectos centrales. Uno de ellos es que mejora la memoria de adquisición o a corto plazo¹¹³ [IIb]. También se ha observado disminución de la capacidad de despertar¹¹⁴ [IIb].

La resistencia parcial a las proteasas intestinales permite utilizar la vía oral, aunque con una absorción 10-20 veces menor (biodisponibilidad 0,1-0,2%) que con la vía intranasal (biodisponibilidad

3-5%), de manera que las preparaciones orales se consideran equipotentes a las intranasales cuando se usan a dosis 10-20 veces mayores. Por esta vía no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Los factores que influyen en la absorción son diferentes para cada vía de administración. En la *vía nasal*, las rinitis agudas disminuyen la absorción. Este efecto desaparece cuando pasan los síntomas agudos (estudiado en las agudizaciones de la rinitis alérgica a pólenes)¹¹⁵. No se observan interferencias en situaciones menos agudas como la alergia a los ácaros del polvo de la casa¹¹⁶.

Con la *vía oral* no hay diferencias en la absorción entre tomarla inmediatamente tras la cena ó 1,5 horas más tarde. En las condiciones habituales, tras la cena la absorción es más lenta que tras el ayuno de toda la noche (el pico máximo pasa de 1,5 horas tras la toma a 1 hora) y se absorbe en menor proporción (los niveles máximos descienden al 50% aproximadamente), pero estos hallazgos no son clínicamente relevantes ya que el efecto antidiurético en voluntarios sanos bien hidratados es similar en tiempo (inicio a los 30 minutos) e intensidad y permanece durante las 3 horas estudiadas¹¹⁷. Los frenadores de la motilidad intestinal, como la loperamida, aumentan 3 veces su absorción y prolon-

gan su efecto más allá de 8 horas¹¹⁸. Este efecto se especula que podría darse también en estreñimientos no farmacológicos. Los inhibidores enzimáticos de las proteasas como la aprotinina (poco usado en clínica) aumentan su absorción 5 veces¹¹⁹. Los estimulantes de la motilidad intestinal (eritromicina) no alteran la absorción intestinal¹¹⁸.

La desmopresina intranasal se recomienda administrarla al acostarse. Debido a que la desmopresina oral inicia su acción a los 30 minutos, se recomienda administrarla 30 minutos antes de realizar la última micción y acostarse [D].

¿Cuál es la eficacia de la desmopresina?

La revisión sistemática de la Cochrane que abarca hasta marzo de 2002 encontró 41 estudios aleatorizados o cuasialeatorizados que incluían desmopresina al menos en un brazo. De ellos 36 aportaban suficientes datos para ser valorados. De los 20 que permitían comparar desmopresina frente a placebo, nosotros seleccionamos sólo 10 que excluían específicamente causa orgánica o afirmaban que valoraban sólo enuresis monosintomática (ausencia de escapes diurnos) y

sólo 5 aportaban datos de curación con criterios de sequedad completa o respuesta inicial (100% de noches secas) o al menos respuesta completa (> 90% de reducción de noches mojadas).

Los análisis combinados de los datos se han realizado cuando las medidas de resultados finales fueron sequedad completa o respuesta completa y eran comparables.

A. Desmopresina frente a placebo

El análisis combinado de dos estudios^{111,120} mostró que la desmopresina es un tratamiento eficaz (comparada con placebo) en la ENPM, ya que consigue disminuir el número de noches mojadas en 1,58 noches/semana (IC95% 1,09-2,08) [Iib].

Desde el punto de vista terapéutico los resultados dependen de los objetivos. Si se busca una respuesta parcial (reducción $\geq 50\%$, por ejemplo pasar de 6-7 noches mojadas/semana a < 3 noches/mojadas semana), la probabilidad de conseguirlo es 2,44 veces mayor que con placebo (RR = 2,44; IC95% 1,47-4,12)¹²¹. Cuando el objetivo es la sequedad completa, el análisis combinado de los dos estudios^{111,122} mostró que en niños muy mojadores (más de 3 noches mojadas por semana), la dosis de 0,4 mg conseguía 14 noches secas consecutivas con una probabilidad

1,14 veces mayor que el placebo (RR = 1,14; IC95% 1,05-1,23) [Iib].

Skoog y cols realizaron un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y tres brazos de tratamiento con desmopresina oral (placebo, 0,2, 0,4 y 0,6 mg) en 148 sujetos de 7 a 17 años, con ENPM. La dosis de 0,4 mg a la 4.^a y 6.^a semana obtuvo un 12% (4/34) de sequedad completa frente a ningún caso en el grupo placebo (0/36) (RR = 1,14; IC95% 1,0-1,3) (NNT = 9; IC95% 4-500)¹²² [Iib]. Definir adecuadamente el objetivo es muy importante, ya que cuando en este mismo estudio consideraron como objetivo sólo una respuesta parcial (reducción en el número de noches mojadas hasta $\leq 2/14$ días), se obtuvieron mejores cifras, 32%(11/33) frente a 3%(1/33) en el grupo placebo (RR = 11,0; IC95% 1,5-80,4 y NNT = 3; IC95% 2-8)¹²².

Aunque en este análisis la eficacia de la desmopresina en conseguir sequedad completa no es muy alta, en la realidad clínica esto podría no ser del todo cierto ya que estos estudios seleccionan a niños muy mojadores por motivos metodológicos, para poder evaluar porcentajes de respuesta en corto tiempo, pero con ello se están seleccionando factores de mal pronóstico para la desmopresina, como luego veremos, de manera

que en enuresis más leves probablemente los resultados serían mejores.

El tratamiento farmacológico con desmopresina es una opción terapéutica en la ENPM **[B]**.

B. Dosificación

Los datos de dosis/respuesta no muestran diferencias en la reducción de noches mojadas entre las dosis de 20 µg y 40 µg vía intranasal **[Ib]**, en cambio con la vía oral esta reducción es dosis-dependiente **[Ib]**.

Si el objetivo es conseguir el éxito inicial (14 noches secas consecutivas), no existen diferencias entre las dosis orales de 0,2, 0,4 y 0,6 mg **[Ib]**, si bien el tamaño muestral de los estudios es insuficiente para confirmar diferencias de efectos entre las dosis.

El estudio más relevante que compara la eficacia de distintas dosis vía intranasal incluyó también enuresis no monosintomática. Es un estudio doble ciego, aleatorizado y cruzado de 22 niños con enuresis de larga duración y resistente a otros tratamientos. No hubo diferencias en el número de noches secas/semana durante las 4 semanas por brazo de tratamiento entre 20 µg y 40 µg¹²³ **[Ib]**. El número de casos fue insuficiente para

confirmar la no inferioridad de una dosis respecto de la otra.

El análisis combinado de dos estudios^{111,122} que analizan la respuesta a la desmopresina oral en niños muy mojadores con ENPM mostró que su eficacia en disminuir el número de noches mojadas es dosis-dependiente. La diferencia media en la reducción de noches mojadas fue de 0,5 noches/semana más con 0,4 mg que con 0,2 mg (IC95% 0,06-0,94) y entre 0,2 y 0,6 mg la diferencia fue de 0,72 noches más (IC95% 0,30-1,14) **[Ib]**.

Sin embargo, cuando el objetivo fue conseguir 14 noches secas, no hubo diferencias entre las diferentes dosis aunque el número de casos fue insuficiente para confirmar la no inferioridad de una dosis respecto de la otra^{111,122} **[Ib]**.

Ante el desconocimiento de la dosis más adecuada de desmopresina, tanto con la vía oral como con la intranasal, se recomienda individualizar el tratamiento a la mínima dosis eficaz (0,2-0,4 mg para la vía oral y 10-40 µg para la intranasal). Existen dos tendencias: iniciar el tratamiento con la mínima dosis y aumentarla si la respuesta es insuficiente, o comenzar directamente con la dosis mayor, que se puede disminuir posteriormente,

aunque no hay datos que orienten a cuándo hacerlo **[D]**.

C. Vía intranasal/oral

A pesar de que los estudios que comparan la vía oral con la intranasal no tienen suficiente potencia para confirmar la equivalencia entre ambas vías, en clínica y en investigación se usa la vía oral a dosis de 0,2-0,4 mg como equivalente a la vía intranasal a dosis de 20 µg **[Ib]**.

Sólo existe un estudio en niños con ENPM (n = 30) que no encuentra diferencias entre la eficacia de 0,2 mg de desmopresina administrada vía oral y 20 µg vía intranasal¹¹⁹ **[Ib]**. Otro estudio aleatorizado, pero en adultos y adolescentes (n = 66), comparó 20 µg intranasal con 0,2 ó 0,4 mg orales y tampoco encontró diferencias clínicas entre las distintas dosis y vías de administración¹²⁴ **[Ib]**. Sin embargo, el número de casos en ambos estudios fue insuficiente para confirmar la no inferioridad de la vía oral.

D. Inicio del efecto

En un estudio comparativo con alarma ya se observa efecto de la desmopresina en la primera semana de tratamiento¹²⁵ **[Ib]**; sin embargo, el efecto máximo de reducción de noches mojadas se observa a la 4.ª semana **[Ib]** de iniciado el trata-

miento con las dosis de 0,2 y 0,4 mg y a la 6.ª con la dosis de 0,6 mg¹²² **[Ib]**.

E. Tolerabilidad

Han sido descritos pocos efectos adversos (4,6%) en 826 niños con desmopresina oral e intranasal en 13 ensayos clínicos: anorexia (1 caso), cefalea (10), exantema/dermatitis (2), trastornos de la visión (1) y del gusto (2), vómitos (1), molestias nasales (19) y epistaxis (4), la mayoría de ellos ligados a la vía de administración intranasal⁷⁰. En estudios doble ciego frente a placebo no hubo diferencias en la tasa de efectos adversos entre ambos grupos o no fueron debidos al tratamiento⁷⁰.

A largo plazo los efectos adversos descritos con la vía oral también son escasos. En un estudio de cohorte de 25 niños, con 5-7 años de seguimiento, no se encontraron alteraciones sobre el crecimiento y sólo un paciente abandonó el tratamiento a los 6 años por náuseas¹²⁶. Una cohorte canadiense de 256 niños seguidos durante 1 año calculó un 0,8% de efectos adversos posiblemente relacionados con la desmopresina: 1 dolor abdominal + 1 dolor abdominal y cefalea. No hubo alteraciones en la tensión arterial, balance hídrico o electrolítico o frecuencia cardíaca. Tampoco se alteró la creatinina ni las enzimas hepáticas¹²⁷.

Los efectos adversos de la desmopresina son muy poco frecuentes y casi nunca requieren interrumpir el tratamiento. El efecto adverso que se puede y debe prevenir es la intoxicación acuosa. Desde 1974 se han publicado 28 casos, todos ellos con la administración intranasal^{128,129}.

Para prevenir la intoxicación acuosa, se aconseja restringir la ingesta líquida nocturna a no más de 240 ml (1 vaso de agua) cada noche que se administre la desmopresina, desde 1 hora antes hasta 8 horas después de la toma^{70,129-132} **[D]**.

La sobredosificación ha ocurrido también sin consecuencias serias, accidentalmente o cuando algún niño creyó que una dosis mayor produciría mayor efecto¹²⁵.

La desmopresina es un fármaco seguro tanto a corto como a largo plazo. Los efectos adversos se presentan con poca frecuencia y son menores cuando se utiliza la vía oral **[Ia]**.

Sin tener en cuenta estudios de coste efectividad, se recomienda la vía oral por su mayor seguridad **[A]** y comodidad de administración, que mejora el cumplimiento **[D]**.

F. Duración del tratamiento

Prolongar el tratamiento con desmopresina más de 1 mes no mejora los resultados de sequedad completa o curación **[IIb]**. Se ha observado una eficacia mantenida sin efectos secundarios durante tratamientos prologados hasta 5-7 años **[IIb]**.

Evans¹³³, en un ensayo de 55 niños con enuresis, no encontró diferencias en las tasas de sequedad completa al mes (28 niños) frente a 3 meses (27 niños) de tratamiento (RR = 0,62; IC95% 0,16-2,35). Tampoco se observaron diferencias en el número de curaciones, 1 en cada grupo (RR = 1,04; IC95% 0,07-15,76) en el seguimiento de estos pacientes **[IIb]**.

A largo plazo, los límites de la duración del tratamiento vienen impuestos por la aparición de toxicidad o por la pérdida de eficacia. Ninguno de estos hechos ha ocurrido en los estudios de cohortes con seguimientos de 6 meses (vía intranasal)¹³⁴, ó 1 año^{127,135} y 5-7 años¹²⁶ con la vía oral.

Si el objetivo es la curación, se debe iniciar la retirada al mes de conseguir el éxito inicial **[B]**. En tratamientos prolongados se recomienda retirarlos periódicamente durante 1-2 semanas para reevaluación **[D]**.

G. Recaídas tras la finalización del tratamiento

Al retirar bruscamente el tratamiento con desmopresina en niños con enuresis, la recaída es habitual [Ia].

No existen estudios realizados en niños con ENPM que evalúen las recaídas al suspender un tratamiento con desmopresina, por lo que debemos citar los resultados de la Cochrane que incluye niños con enuresis no monosintomática. Concluye que, en el seguimiento tras la finalización de los tratamientos con desmopresina, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo⁷⁰.

No se recomienda la interrupción brusca de un tratamiento con buena respuesta a la desmopresina [B].

- Retirada progresiva con dosis decrecientes

No existen estudios de calidad que demuestren que una retirada progresiva a dosis decreciente logre evitar las recaídas.

La retirada progresiva fue popularizada por un estudio de una serie de casos publicado en 1998 en el que se obtuvo un 71% de curaciones con un tiempo promedio de tratamiento de 28 semanas y un máximo de 2 años¹³⁶[IV]. Sin

embargo estos resultados no han podido ser reproducidos posteriormente.

- Retirada estructurada (progresiva intermitente a dosis completas)

Un esquema de retirada estructurada (progresiva intermitente a dosis completas) consigue una curación sin recidiva en más de la mitad de los pacientes que habían recidivado previamente sin este esquema [IIb].

Butler y cols en 2001 evaluaron a un grupo de 51 niños con ENPM, respondedores completos a la desmopresina (37 niños) o a antidepresivos tricíclicos (14 niños) que habían recidivado tras un tratamiento de más de 4 meses con dos intentos de retirada de la medicación a dosis decrecientes. Se les administró el mismo tratamiento que fracasó pero con un esquema de retirada estructurado, a dosis completas pero cada 2 semanas con mayor número de días sin medicación (Tabla I, pág 31). En los días sin medicación, los niños habían elegido previamente no tomar nada (24 casos) o usar alarma (27 casos). Con este sistema implicaban al niño para que analizara cuáles eran las claves para mantenerse seco esos días, y así interiorizaban la atribución del éxito de una fuente externa, que era el fármaco, a una interna, que era el cambio en el mismo.

Esta pauta mejoró los resultados a largo plazo ya que de nula respuesta en 2 retiradas previas del tratamiento, con el mismo fármaco consiguieron una curación sin recidiva a los 6 meses en más de la mitad de los pacientes (27/51 52,9%) independientemente de que llevaran o no alarma¹³⁷ [Ib].

Se recomienda usar el esquema de retirada estructurada (a dosis completas) en la finalización del tratamiento con desmopresina [B].

H. Asociación con otros tratamientos

- Desmopresina asociada a alarma

La asociación de desmopresina a la alarma no ofrece ninguna ventaja a largo plazo, aunque inicialmente esta asociación consigue mayor número de noches secas [Ib].

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en 93 niños de 6-14 años, con ENPM muy mojadores (≥ 6 noches/semana), se comparó el efecto de la alarma durante nueve semanas asociada a placebo o a desmopresina las 6 primeras semanas. Se observó que durante las primeras 3 semanas, hubo mejor respuesta en el grupo que asoció

desmopresina ($p = 0,014$). En las últimas 3 semanas, en las que ambos grupos sólo llevaron alarma, la respuesta fue similar. Del mismo modo, a los 6 meses de finalizar el tratamiento, siguieron sin existir diferencias entre ambos grupos (36% de curaciones) ($RR = 1,07$; $IC95\% 0,68-1,70$)¹³⁸ [Ib].

Otro ensayo clínico fue excluido por el corto tiempo de tratamiento, de sólo dos semanas, que consideramos insuficiente para un tratamiento con alarma¹³⁹.

Un ensayo español, que incluyó a 59 niños de 7-14 años que mojaban ≥ 1 noche/semana, tampoco encontró ventajas al asociar desmopresina y alarma ($RR = 1,66$; $IC95\% 0,79-3,47$)¹⁴⁰ [Ib].

Salvo en situaciones en las que interese conseguir mayor sequedad al inicio del tratamiento, de forma rutinaria no se recomienda la asociación de desmopresina y alarma [A].

En el caso de niños que mojen más de una vez cada noche, podría recomendarse el uso de desmopresina con el objetivo de reducir el número de micciones nocturnas a una sola, para hacer más tolerable el tratamiento con la alarma [D].

- Desmopresina asociada a anticolinérgicos

En la práctica urológica es muy habitual el uso de las asociaciones de fármacos como antidepresivos con anticolinérgicos, o desmopresina con anticolinérgicos o antidepresivos, especialmente ante el fracaso de la desmopresina o los anticolinérgicos usados en monoterapia. Olvidándonos de los antidepresivos por su toxicidad y ante la aparición de nuevos anticolinérgicos seguros y más específicos vesicales, se ha creído importante revisar la evidencia sobre la asociación de desmopresina con anticolinérgicos en la ENPM.

Los anticolinérgicos se han utilizado como tratamiento de base en la enuresis no monosintomática con el fin de controlar la hiperactividad del detrusor.

En la ENPM, [la asociación de desmopresina y anticolinérgicos podría obtener un mejor porcentaje de respuesta que la monoterapia con desmopresina, especialmente en pacientes con fracaso previo del tratamiento \[IV\]](#).

Cendron y cols¹⁴¹ seleccionaron una serie de 28 casos de enuresis persistente (9-18 años) en los que había fracasado la terapia médica (desmopresina, anticolinérgicos o imipramina). Asociaron un anticolinérgico de acción prolongada, hiosciamina 0,375 mg al acostarse junto con desmopresina. Los resultados mos-

traron un 57% (16 de 28) de sequedad completa a los 6 meses de tratamiento. Esta tasa de respuesta fue mayor que la esperada para la desmopresina sola en pacientes no refractarios [IV].

Neveus y cols⁸⁴ seleccionaron una serie de 28 niños con ENPM muy mojadores (≥ 6 noches/semana) que en un ensayo clínico previo no habían respondido o habían recidivado tras un tratamiento con desmopresina. Se les administró de manera no ciega una combinación de 0,4 mg de desmopresina oral y 5 mg de oxibutinina al acostarse. Hubo 13 respuestas de sequedad completa (46%). De nuevo un valor mayor del esperado para la desmopresina sola en pacientes no seleccionados previamente

Rodríguez do Forno y cols¹⁴⁰ evaluaron 25 casos de 6-7 años con ENPM en Atención Primaria, en los que se instauró un tratamiento de 6 meses de duración con desmopresina. Obtuvieron 8 (32%) respuestas de sequedad completa. En los no respondedores se asoció oxibutinina y curaron el 53% (9 de 17) (RR de curación frente a desmopresina sólo = 1,65; IC95% 0,80-3,42)¹⁴⁰ [IV].

No existe suficiente evidencia para recomendar la asociación de anticolinérgicos, aunque podría ser una al-

ternativa de tratamiento ante fracasos terapéuticos [D].

I. Actitud con la alarma ante el fracaso con desmopresina

En los niños con ENPM que no responden inicialmente (en un mes) a desmopresina, la asociación de alarma a este tratamiento no ofrece mejores resultados a largo plazo (4 meses) que el tratamiento con alarma sólo [Ib].

Sólo se ha seleccionado un ensayo clínico¹⁰⁴ con elevado nivel de evidencia [Ib] que evalúa la combinación de ambos tratamientos en niños reclutados en AP.

El estudio incluyó a 358 niños de 6-16 años (edad media 8 años), que mojaban ≥ 2 noches/semana. No se incluyó a niños con patología orgánica, pero sí a algunos con incontinencia diurna.

Tras un período de prueba terapéutica de 4 semanas con desmopresina (20 a 40 μ g) se descartó a los niños respondedores ($> 50\%$ de reducción de noches mojadas).

Los 207 niños no respondedores (19 de ellos con escapes diurnos), que mojaban una media de 6 noches/semana, fueron aleatorizados en 2 brazos: 101 niños fueron tratados con alarma + desmopresina (no dice dosis) y 106 niños con alarma + placebo.

Durante las 8 semanas que duró el tratamiento, observaron menor número de noches mojadas en el grupo que llevó desmopresina pero en el seguimiento, a las 8 semanas tras finalizar el tratamiento, observaron que la tasa de remisión (28 noches consecutivas secas) fue similar en ambos grupos (aproximadamente 50%). Tampoco hubo diferencias en el número de recaídas (mojar más de 2 noches en 2 semanas tras una remisión) entre los 2 brazos de tratamiento. Al separar el grupo de niños con síntomas diurnos los resultados no se modificaron.

Se recomienda no asociar alarma a desmopresina en niños que no han respondido a la desmopresina [A].

10.4. Ventajas/inconvenientes de los diferentes tratamientos

En niños con ENPM, la desmopresina es más rápida y eficaz que la alarma a corto plazo (1 semana) [Ib]. A largo plazo (3-6 meses) ambos tratamientos son igualmente eficaces mientras dura el tratamiento [Ia]. En cambio al suspender el tratamiento, las recaídas son menores con la alarma [Ib].

Se seleccionan dos ensayos clínicos que comparan el tratamiento con alar-

ma frente a desmopresina intranasal en niños muy mojadores (≥ 3 noches/semana). Sólo uno evalúa las recaídas al finalizar el tratamiento. En ambos trabajos los criterios de éxito son menos estrictos que los aceptados en esta guía (sólo 12 noches secas de 14). Se excluye un tercero por el elevado número de pérdidas (44%) y por el cambio de la aleatorización inicial a otro tratamiento en muchos pacientes¹⁴².

Se observó que a muy corto plazo (1 semana) la respuesta a la desmopresina fue mucho mejor que a la alarma; sin embargo, pasadas tres semanas los efectos se igualaron¹²⁵. En el análisis combinado de los dos estudios^{59,125} no se encuentran diferencias entre la alarma y la desmopresina a los 3-6 meses de tratamiento mantenido (RR = 0,76; IC95% 0,53-1,1) [Ib]. En cambio, 3 meses después de finalizar el tratamiento, las recaídas fueron casi cuatro veces menores en el grupo que llevó alarma (RR de fallo o recaída = 0,27; IC95% 0,11-0,69)¹²⁵ [Ib].

Cuando el objetivo del tratamiento sea la sequedad a corto plazo, se recomienda usar desmopresina y no alarma [A]. Si el objetivo es mantener la sequedad sin recaídas al finali-

zar el tratamiento, la alarma ofrece ventajas frente a la desmopresina [A].

Las ventajas e inconvenientes se resumen en la Tabla III, página 42.

10.5. Factores pronóstico de respuesta al tratamiento

A la hora de decidir el tratamiento, es importante conocer si existen factores pronóstico de buena o mala respuesta a las terapias disponibles, ya que pueden ser decisivos en el éxito del tratamiento. Los estudios que evalúan estos factores pretratamiento son escasos y en ocasiones de baja calidad. Cuando ha sido posible se han evaluado independientemente para cada uno de los tratamientos disponibles, alarma (Tabla IV, página 43) o desmopresina (Tabla V, página 44). **No existen estudios de factores pronóstico para otros tratamientos conductuales diferentes de la alarma.**

A. Sexo

Existe evidencia de que el sexo no influye en el éxito de los diferentes tratamientos [Ib], aunque se sabe que la proporción de noches húmedas en las niñas enuréticas tiende a ser mayor que en los niños¹⁴³.

Alarma

Varios estudios han demostrado que el sexo no influye en la respuesta al tratamiento con alarma^{109,143-145} [Ib].

Desmopresina

Todos los estudios evaluados muestran que los niños de ambos sexos responden por igual al tratamiento con desmopresina¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ [Ib].

El sexo no es un factor pronóstico a tener en cuenta a la hora de instaurar el tratamiento con alarma o desmopresina [A].

B. Edad

Alarma

La edad no es un factor influyente en la respuesta al tratamiento con alarma [Ib].

Los estudios de niños con ENPM que han evaluado la edad muestran que ésta no influye en el éxito o fracaso del tratamiento con alarma^{109,143-145} [Ib].

Desmopresina

No existen estudios con criterios clínicos de respuesta adecuados que evalúen la influencia de la edad como factor pronóstico de respuesta a la desmopresina.

Sólo se han encontrado 2 ensayos clínicos de suficiente calidad^{146,147} [Ib] que tratan el factor edad. Sin embargo ninguno hace un análisis multifactorial que incluya factores de confusión como la frecuencia basal de noches mojadas, ya que se sabe que en general la frecuencia de noches mojadas desciende más allá de los 10 años¹⁴³ [IV]. Otra consideración a estos trabajos es el criterio de respuesta. Tanto Rushton¹⁴⁷ como Kruse¹⁴⁶ definen como "respondedor" al niño con una reducción > 50% de las noches mojadas, que no es un criterio clínico de respuesta válido. Aunque observan que los niños mayores responden mejor, estas consideraciones previas hacen que estos hallazgos no nos sean útiles para la toma de decisiones y no podemos sugerir recomendaciones por la edad.

La edad no se considera un criterio de decisión en la elección del tratamiento [A].

C. Herencia de enuresis

Alarma

No existen estudios que valoren la influencia del factor hereditario en el tratamiento con la alarma.

Desmopresina

La historia familiar de enuresis no interviene en el éxito o fracaso del tratamiento con desmopresina [Ib].

Kruse, en un estudio de 399 niños con ENPM en Atención Primaria, evaluó un tratamiento de 4 semanas de duración (precedidas de 2 de ajuste de dosis) con desmopresina intranasal. En el análisis univariante no encontró asociación entre "herencia de enuresis" y peor pronóstico de respuesta para desmopresina (con criterio de respuesta parcial, > 50% de noches secas)¹⁴⁶ [Ib].

Rushton realizó un estudio doble ciego con desmopresina intranasal frente a placebo en 96 niños y tampoco encontró diferencias en la historia familiar de enuresis entre los respondedores y no respondedores (con un criterio de respuesta parcial)¹⁴⁷ [Ib].

La historia familiar de enuresis no interviene en la elección del tratamiento [B].

D. Tratamientos previos

En general se puede afirmar que los tratamientos previos para la enuresis no influyen en la respuesta a un nuevo tratamiento instaurado con alarma o desmopresina. No obstante, los trabajos que evalúan este factor no informan sobre la

cumplimentación de los tratamientos previos, su duración, ni del tiempo que hace que finalizaron, por lo que hay que ser prudente al interpretar estos datos [Ib].

Alarma

Devlin y cols¹⁴⁵ investigaron, entre otros factores, la influencia de tratamientos previos en la respuesta al nuevo tratamiento con alarma en 96 pacientes. Con objetivo de respuesta parcial, concluyeron que la existencia de tratamientos previos no modifica la tasa de éxito o fracaso del tratamiento con alarma [Ib].

Desmopresina

Sólo Kruse y cols¹⁴⁶ evaluaron este factor en un estudio de 399 niños con ENPM en Atención Primaria. Realizaron un tratamiento de 4 semanas de duración (precedidas de 2 de ajuste de dosis) con desmopresina intranasal y con criterio de respuesta completa ($\geq 90\%$ de reducción de noches mojadas). El análisis univariante no encontró asociación entre antecedentes de fracasos a diferentes tratamientos previos (alarma, desmopresina, combinación de ambos o ningún tratamiento) y mala respuesta a la desmopresina [Ib].

E. Número de noches mojadas

La gravedad de la enuresis, usualmente valorada como el número de noches

mojadas por semana, es uno de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento. Desafortunadamente los trabajos encontrados relacionados con el pronóstico evalúan sólo a niños que mojaban más de tres noches/semana y sólo existe un estudio con desmopresina que valore las situaciones leves o moderadas.

Alarma

La frecuencia elevada de noches mojadas/semana es un factor pronóstico de buena respuesta al tratamiento con alarma [IIa].

Un estudio danés¹⁴³ concluyó que la probabilidad de mantenerse seco al año de finalizar el tratamiento con alarma aumentaba en función del mayor número de noches mojadas antes de iniciar el tratamiento, es decir, que aquellos niños que mojaban todas las noches tuvieron mejor pronóstico [IV]. Los autores evaluaron, al año de finalizar el tratamiento, la situación de los niños con enuresis nocturna mayores de 5 años que habían sido tratados exitosamente con alarma. Todos mojaban la cama ≥ 3 noches/semana antes del tratamiento y se consideró éxito ≥ 21 días consecutivos de noches secas en 6 semanas de tratamiento.

Un metaanálisis de 35 estudios de cohortes¹⁴⁹ desde que se empezó a utilizar

la alarma en 1939 mostró que en todas las épocas a mayor número de noches mojadas por semana, mayor es el éxito de la alarma. El número de noches secas consecutivas para considerar éxito del tratamiento osciló entre 7 y 56 noches según estudios y épocas. Se observó que el porcentaje de éxito era mayor en las publicaciones más antiguas y ello probablemente guarde relación con la rigurosidad y seguimiento de los trabajos publicados (fallos, pérdidas, factores de confusión) y la definición de éxito más estricta (mayor número de noches secas seguidas) en los últimos años [IIa].

La alarma es una buena opción terapéutica cuando la frecuencia de noches mojadas es elevada [B]. Con los datos publicados no se puede establecer el número que define "frecuencia elevada de noches mojadas", pero se ha observado que a mayor número de noches mojadas mejor es la respuesta.

Desmopresina

Hamano y cols en su grupo de 132 niños con enuresis nocturna monosintomática trataron a 54 muy mojadores (6-7 noches mojadas/semana) con desmopresina y no encontraron diferencias de respuesta entre los que mojaban 6 ó 7

noches/semana⁹⁶ [Ib]. Sin embargo Butler y cols¹⁴⁸, en un estudio con 66 niños de 8 a 14 años con ENPM, que mojaban ≥ 4 noches/semana, encontraron mejor respuesta a la 4.^a semana de tratamiento con desmopresina, oral o intranasal, en aquellos que mojaban menos noches/semana [Ib]. A pesar del buen nivel de evidencia de este trabajo es una lástima que no ofrezca datos numéricos que permitan tomar decisiones en base a evaluaciones de estos factores previamente al tratamiento.

Rushton y cols.¹⁴⁷ con criterios de respuesta poco exigentes encontraron resultados similares. Evaluaron a 96 niños de 8-14 años con ENPM que mojaban al menos 6 noches en una semana. Analizaron los resultados de respuesta parcial ($\geq 50\%$ de reducción de noches mojadas) a las 4 semanas de tratamiento con 20-40 μg de desmopresina intranasal. Obtuvieron datos evaluables de 95 niños y mediante un análisis univariante también observaron que los menos mojadores respondieron mejor que los más mojadores [Ib]. Por tanto, **al contrario de lo que ocurría con la alarma, un menor número de noches mojadas antes de iniciar el tratamiento es un factor de buen pronóstico para el tratamiento con desmopresina [Ib].**

Un dato a tener en cuenta es que la

mayoría de los estudios sobre tratamiento tienen un sesgo de selección para evaluar la frecuencia de noches mojadas, ya que seleccionan siempre a niños muy mojadores. Sólo existe un trabajo que evalúa a niños poco mojadores (1-2 noches/semana) con 25 niños de corta edad (6-7 años) a los que se les administró 20-40 μg de desmopresina intranasal¹⁴⁰. Cuando fue eficaz se mantuvo 6 meses y se procedió a la retirada progresiva (dosis decreciente). De ellos, 6 eran poco mojadores y curaron todos (al año permanecían secos) y de los muy mojadores sólo curaron 2 de 19 y 1 recidivó al retirar la desmopresina (RR = 9,50; IC95% 2,56-35,24). De este estudio se desprende que **los niños pequeños (6-7 años) con ENPM poco mojadores (1-2 veces/semana) tienen una excelente respuesta a la desmopresina [Iib].**

La desmopresina es una buena opción terapéutica cuando la frecuencia de noches mojadas es baja [B], incluso en niños pequeños [B].

F. Número de episodios por noche

Alarma

No existen estudios que evalúen este factor para el tratamiento con alarma.

Desmopresina

El número de episodios enuréticos por noche no influye en el tratamiento con desmopresina [Ib].

La influencia del número de episodios enuréticos por noche se ha estudiado sólo para el tratamiento con desmopresina y fue considerado como un factor pronóstico para este tratamiento. Kruse y cols¹⁴⁶, observaron que aquellos niños que mojaban sólo una vez/noche tenían mejor respuesta al tratamiento con desmopresina que los que lo hacían más de una vez, aunque en el trabajo original consideraban éxito del tratamiento una reducción > 50% de noches mojadas y éste es un criterio clínicamente irrelevante. Con los datos de este mismo estudio, si se considera como criterio de respuesta la reducción > 90% de noches mojadas, que el niño moje una sola vez cada noche frente a más de una no influyó en este tratamiento (RR = 0,65; IC95% 0,34-1,25) [Ib].

G. Volumen miccional máximo diurno

Alarma

El VMMD < 45% del predicho para su edad según la fórmula de Koff es un factor de mal pronóstico para el tratamiento con alarma [IV].

El VMMD también se ha mencionado como factor pronóstico de respuesta al tratamiento con la alarma, aunque los datos existentes hasta ahora son de baja calidad. La mejor evidencia encontrada ha sido la serie de Butler¹⁰⁹ de 66 niños con ENPM, que mojaban con una frecuencia de al menos 4 noches/semana. En este estudio, el 75% de los niños en los que fracasa el tratamiento, tienen una VMMD menor del 50% del esperado para su edad (menor del 45% usando la fórmula de Koff⁸⁹) [IV].

Desmopresina

Cuando el VMMD es $\leq 75\%$ del predicho para su edad, la probabilidad de respuesta a la desmopresina es 3,54 veces menor (RR = 3,54; IC95% 1,81-6,90) [Ib].

Sólo 2 ensayos clínicos evalúan el VMMD como factor pronóstico de la respuesta a la desmopresina.

Hamano y cols⁹⁶ evaluaron la respuesta al tratamiento de 132 niños con ENPM que mojaban ≥ 4 noches semana. Se aleatorizó un brazo de 54 niños a los que se les administró desmopresina intranasal durante 12 semanas: inicialmente 5 μg /noche, subiendo progresivamente hasta 20 μg /noche intentando mantener al paciente con la mínima dosis eficaz. Los criterios de respuesta se

acercaron bastante a la respuesta completa (reducción $\geq 87,5\%$ de noches mojadas). Determinaron el VMMD antes del tratamiento como el máximo valor de los volúmenes recogidos al orinar durante 5 días. Observaron que las tasas de respuesta al tratamiento con desmopresina eran distintas en función de si su VMMD era mayor o menor del 75% del predicho para su edad, con la fórmula de Koff. El RR de fracaso cuando el VMMD era $\leq 75\%$ fue 3,54 veces mayor (RR = 3,54; IC95% 1,81-6,90) que cuando era $> 75\%$) [Ib]. Con los datos de este estudio se puede estimar que cuando el VMMD es $> 75\%$ del teórico, la respuesta completa se obtendrá en el 76,5% de los pacientes (IC95% 52,7-90,5) frente al 21,6% (IC95% 11,4-37,2) en caso contrario.

Otro estudio¹⁴⁷ también evaluó la respuesta a desmopresina en función del VMMD. Incluyó a 96 niños de 8-14 años con ENPM que mojaban al menos 6 noches/semana. A pesar de que los criterios de respuesta fueron sólo de respuesta parcial (clínicamente irrelevante), sus resultados concuerdan con el estudio anterior [Ib].

Se recomienda la determinación del VMMD mediante la realización de

diarios miccionales **[A]**, no tratar con desmopresina a aquellos niños con VMMD menor de 75% del calculado por la fórmula de Koff⁸⁹ **[B]** y remitir al urólogo si dicho volumen es menor del 45% **[C]** ya que es un factor de mal pronóstico de respuesta a ambos tratamientos, desmopresina y alarma.

H. Volumen miccional máximo nocturno

No existen trabajos que valoren la importancia del volumen miccional máximo nocturno (primera micción de la mañana). Creemos que serían datos muy interesantes porque este parámetro refleja el comportamiento vesical durante el sueño.

I. Actitud familiar y del niño

El tratamiento con alarma exige gran esfuerzo y colaboración del niño y su familia. La preocupación y motivación de los padres o el niño por la enuresis son factores de buen pronóstico para instaurar un tratamiento con alarma, mientras que la intolerancia de los padres predice una alta tasa de abandonos con alarma pero no influye en el tratamiento farmacológico **[Ib]**.

Alarma

La actitud de los padres frente a la enuresis constituye un factor relevante en el éxito del tratamiento con alarma. En este sentido es interesante el estudio de Morgan y Young¹⁵⁰, que evaluó, mediante una encuesta con 20 preguntas que pasó a las madres en la visita inicial, los factores asociados a la intolerancia y el fastidio que originó la enuresis de sus hijos. Detectaron que las tasas de abandono del tratamiento con alarma fueron mayores en madres intolerantes y que madres de clase socioeconómica más baja fueron menos tolerantes y sintieron con más fastidio la enuresis de sus hijos. En cambio, ni la edad del niño, el sexo, la gravedad de la enuresis, el tipo de enuresis (primaria o secundaria) o la historia familiar de enuresis se asociaron con intolerancia o fastidio [IV].

Otros estudios también han demostrado que niveles elevados de intolerancia de los padres hacia la enuresis de sus hijos, valorados mediante la escala de Morgan y Young, predicen una alta probabilidad de abandono del tratamiento con alarma pero no del farmacológico^{106,144} [Ib]. Por otra parte se ha observado que tanto la preocupación de los padres por el problema de su hijo como la del niño por su enuresis crean un ambiente de motivación y colaboración y por ello son facto-

res de buen pronóstico para instaurar un tratamiento con alarma¹⁴⁵ [Ib]. También aquellos niños vistos por sus padres como menos retraídos y más adaptados socialmente tienen más probabilidad de conseguir éxito con la alarma¹⁰⁶ [Ib].

Desmopresina

A diferencia de lo que ocurre con la alarma, la intolerancia de los padres hacia la enuresis no influye en el tratamiento con desmopresina^{106,144} [Ib].

Se recomienda no instaurar tratamiento con alarma si se detecta una escasa motivación familiar o del niño [B]. En este caso el tratamiento con desmopresina es de elección [B].

J. Problemas neuropsicológicos/psiquiátricos

El TDAH se comporta como factor de mal pronóstico para el tratamiento con alarma, sin embargo no influye en el tratamiento farmacológico [IIb].

Alarma

Las situaciones estresantes en el niño o en su familia, el retraso en el desarrollo y algún problema psiquiátrico en el niño son factores pronóstico de mala respuesta al tratamiento con alarma¹⁴⁵ [Ib].

Un diagnóstico a tener muy en cuenta en los niños enuréticos a la hora de instaurar un tratamiento es el TDAH. En este tema resulta interesante un estudio caso-control, publicado recientemente, que compara el tratamiento farmacológico y la alarma en niños enuréticos con TDAH. Se trata de un estudio retrospectivo de 16 años, en el que se evaluó la respuesta de distintos tratamientos para la enuresis, al año de iniciarlos, en niños con enuresis y TDAH que estaban siendo tratados por este trastorno. Se comparó a 113 niños con ENPM + TDAH frente a 113 controles con ENPM sin TDAH. Observaron que la tasa de respuesta al tratamiento conductual con alarma era significativamente menor en los niños con TDAH que en el grupo control (RR = 0,3; IC95% 0,17-0,51). Ya a las 3 semanas de iniciar el tratamiento con alarma, la cumplimentación de los niños con TDAH fue menor (RR = 0,55; IC95% 0,30-0,99). En cambio, cuando se evaluó el tratamiento con desmopresina, la respuesta fue similar al grupo control. (RR = 1,05; IC95% 0,73-1,53).¹⁵¹ [Ib].

Desmopresina

Al evaluar la repercusión de los factores psicológicos/psiquiátricos en la respuesta al tratamiento con desmopresina, sólo se ha encontrado el estudio de

Crimmins y cols¹⁵¹ ya mencionado. En él concluyen que la comorbilidad del TDAH en niños con enuresis no es un factor de mal pronóstico para el tratamiento farmacológico cuando se compara con un grupo control, a diferencia de lo que ocurría con la alarma (RR = 1,05; IC95% 0,73-1,53)¹⁵¹ [Ib].

En los niños con enuresis y sospecha o diagnóstico de TDAH o algún trastorno psiquiátrico se recomienda iniciar el tratamiento con desmopresina y no con alarma **[B]**.

K. Prueba de la Figura de Rey-Osterrieth

Alarma

No existen estudios que evalúen esta prueba como factor pronóstico para el tratamiento de alarma.

Desmopresina

La prueba de la "Figura de Rey-Osterrieth" ha sido usada por los neurofisiólogos y psicólogos clínicos para valorar diferentes habilidades cognitivas: habilidades organizativas y de planificación, estrategias para resolver problemas y funciones de memoria, motoras y perceptivas. En relación con los cambios en

el desarrollo del niño, se han estudiado las alteraciones en la copia y el recuerdo de esta figura.

Andronikof-Sanglade y cols¹⁵² observaron que los "errores de los bordes" de la figura estaban altamente correlacionados con el síndrome de disfunción neurosecretora de la hormona del crecimiento (niños que tienen niveles adecuados de esta hormona pero con una secreción endógena nocturna baja). El cometer estos "errores de los bordes" fue un hallazgo también en niños con estatura baja y no eran características que formaban parte de los cambios normales del desarrollo del niño o el coeficiente de inteligencia.

Bosson y cols¹⁵³ estudiaron el valor pronóstico de esta prueba sobre 34 niños en Atención Primaria (clínica de enfermería) con criterios de inclusión: edad ≥ 7 años, ENPM, intensidad promedio mayor de 4 noches mojadas/semana y sin problemas educacionales.

La prueba se realizó en dos partes: primero se le pidió al niño, sin límite de tiempo, que copiara la figura en una hoja de papel blanco. Una vez finalizada, se retiraron ambas (el modelo y la reproducción del niño) de la vista del niño durante 3 minutos aproximadamente. Luego, segunda parte, se le pidió al niño que reprodujera la figura de memoria .

La observación de errores al realizar la prueba de la figura de Rey-Osterrieth se comporta como factor de mal pronóstico de respuesta a la desmopresina. Dos o más errores entre la copia y la reproducción memorística (RR de éxito = 0,35; IC95% 0,20-0,61) o más de 1 error cuando se realiza sólo la reproducción memorística (RR de éxito = 0,44; IC95% 0,29-0,66)¹⁵³ [Ic].

Dada la complejidad de la prueba (exigencia de tiempo para su realización y dificultad de interpretación) no consideramos que sea útil en clínica y por lo tanto no recomendamos su uso en Atención Primaria [D].

L. Hipercalciuria

Alarma

No existen estudios que evalúen esta prueba como factor pronóstico para el tratamiento de alarma.

Desmopresina

Además del déficit de hormona anti-diurética o adiuretina, una de las causas de poliuria nocturna descritas en la enuresis monosintomática es la hipercalciuria nocturna, que se cree relacionada con los mismos mecanismos bioquími-

cos que la adiuretina y que **podría ser un factor de mal pronóstico de respuesta a desmopresina**¹⁵⁴ [IV].

Pace y cols¹⁵⁵ en su serie de 406 niños con ENPM, comparan 21 casos refractarios a desmopresina frente a 385 que habían respondido al tratamiento. Los 21 casos tenían poliuria nocturna e hipercalciuria nocturna, etiquetada de absorbiva. El tratamiento de la hipercalciuria (dieta pobre en calcio y sodio) se consideró un factor importante en el éxito terapéutico de la enuresis, aunque 12 de los 21 niños precisaron también desmopresina [IV].

En su discusión, los autores sugieren que se debería realizar un estudio del cociente Ca/creatinina urinarios a todos los pacientes con enuresis monosintomática y poliuria nocturna. El bajo nivel de la evidencia [IV] de este único estudio sólo nos permitiría recomendarlo ante los fracasos terapéuticos en un entorno hospitalario donde probablemente lleguen los casos más refractarios.

No existe suficiente evidencia para recomendar el estudio del cociente Ca/creatinina urinarios en niños con ENPM y poliuria nocturna en Atención Primaria, aunque podría deter-

minarse en estos niños ante los fracasos con desmopresina [D].

M. Factores estudiados que no influyen en el pronóstico

Alarma

Además de la edad o el sexo, tampoco influyen en el éxito/fracaso del tratamiento con alarma, el lugar de residencia (rural/urbano), la clase social, la situación laboral de los padres, efectos arquitectónicos adversos en la casa, tamaño de la familia y orden de nacimiento¹⁴⁵ [Ib].

Desmopresina

No influyen los factores demográficos, la preocupación de los padres, la tolerancia de los padres a la enuresis (valorada mediante la escala de Morgan y Young), la autoestima de los padres¹⁴⁸ [Ib] ni la osmolaridad urinaria¹⁴⁷ [Ib].

N. Otros factores estudiados pero no medibles cuantitativamente

En un trabajo se han descrito otros factores pronóstico de mala respuesta a la desmopresina que son difíciles de interpretar: un menor peso al nacer y que los padres hagan esfuerzo para que el niño beba más¹⁴⁸ [Ib].