

Acetato de desmopresina en niños enuréticos resistentes a terapias convencionales

Eugenio Rodríguez S.¹; M. Angela Delucchi B.¹;
Francisco Cano Sch.¹; Eduardo Wolff P.¹

Desmopressin acetate treatment for nocturnal enuresis

Twenty nine children (15 males) aged 8 to 10 years with enuresis, free of neurological or nephrourological abnormalities, who did not respond to imipramine and oxibutinin acid, were treated with intranasal desmopressin acetate 10 µg • day followed by weekly increments of 10 µg per dose when needed to achieve one wet episode or less per week till a final maximal daily dose of 40 µg. After three months under desmopressin, 65% of patient had one or less wet episodes per week and 62.2% of them did the same one month after the end of therapy. No important side effects were detected except by headache in a patient with antecedent migraine and normal neurological examination.

Key words: enuresis, desmopressin.

Enuresis es la emisión de orina durante el sueño una vez por semana en niños mayores de cinco años, a lo largo de por lo menos un mes. Incontinencia es el escape de orina durante la vigilia, en el niño mayor de cuatro años, al menos una vez por día a lo largo de un mes.

El control miccional se desarrolla a partir de complejos mecanismos que involucran todo el sistema nervioso central. En su primera etapa aumenta la capacidad vesical en relación al volumen urinario (1 a 2 años), luego se adquiere la capacidad de contraer el esfínter externo voluntario (3 a 4 años) y finalmente la de detener la contracción del detrusor, manejándose así, voluntariamente, una víscera controlada por el sistema neurovegetativo^{1, 2}.

Aproximadamente 15% de los niños de 5 años sufren enuresis y 15% mejoran espontáneamente por cada año de edad, de tal forma que 5 años después sólo 2% seguirán con el síntoma. La enuresis no es una enfermedad sino un manifestación de múltiples causas, entre otras las genéticas y es dos veces más frecuente en varones. Los factores psicológicos han sido exten-

samente estudiados, aunque los niños con enuresis primarias no sufren trastornos emocionales importantes. Las disfunciones vesicales, que suelen asociarse a otros síntomas (incontinencia, encopresis, infecciones urinarias) son causas frecuentes de enuresis secundaria. Se ha discutido también el rol patogénico de algunos trastornos del sueño en el síntoma³⁻⁶.

La producción de hormona antidiurética se caracteriza por un ritmo circadiano en que ésta aumenta significativamente a partir de las 20 horas del día y desciende en la madrugada. El flujo de orina disminuye en la noche por dicha razón. En los pacientes con enuresis no se produce la elevación nocturna de la hormona y la enuresis ocurre cuando la capacidad vesical llega al máximo⁷.

De los diferentes tratamientos empíricos utilizados en el manejo de este trastorno, se han empleado por mucho tiempo, y continúan haciéndolo, anticolinérgicos y antidepressivos tricíclicos, con relativo buen éxito, aunque con efectos colaterales importantes y recaídas de alrededor de 30% o más. En algunos países la desmopresina intranasal, un análogo sintético de la hormona antidiurética arginina vasopresina, se ha convertido –recientemente– en el medicamento preferido para manejar niños con enu-

1. Unidad de Nefrología y Diálisis, Hospital Luis Calvo Mackenna.

resis primaria, especialmente los mayores de 10 años, dados sus escasos efectos colaterales y buenos resultados (que superan 70%)⁸. Sin embargo su alto coste y el importante porcentaje de recaídas al suspender su aplicación han limitado su uso.

El propósito de esta investigación fue estudiar la respuesta a la desmopresina intranasal, de pacientes con enuresis nocturna (cuyos exámenes anatómo-funcionales renales y vesicales eran normales), refractarios a los tratamientos convencionales, para evaluar los resultados de dicho medicamento sobre el síntoma, estimar las dosis útiles, pesquisar efectos colaterales y describir la proporción de recaídas a corto plazo después de suspenderlo.

Pacientes y Método

Se estudiaron 29 pacientes (15 varones), cuyos datos biodemográficos se detallan en la tabla 1. Todos sufrían enuresis refractaria a tratamiento con imipramina en monoterapia o en asociación a ácido oxibutinino o habían tenido efectos colaterales intolerables a ellos. Se consideró que el paciente era resistente a la imipramina cuando, estando con 3 mg • kg • día (máximo 75 mg • día) por el mínimo de un mes, presentaba más de cuatro episodios de enuresis en el mismo largo de tiempo. Se calificó de resistente a terapia asociada a los pacientes que, estando con hasta 2 mg • kg de imipramina, recibieron, además, hasta 0.3 mg • kg • día de ácido oxibutinino por un mes, a pesar de lo cual sufrieron cuatro o más episodios de enuresis en el mismo tiempo. Veinte pacientes habían sido tratados primero con imipramina y a continuación con ambos fármacos; los nueve restantes habían recibido sólo tratamiento asociado.

Al comenzar el estudio se realizó a todos los pacientes examen completo de orina, urocultivo, creatininemia, ecotomografía renal y vesical y evaluación urodinámica. En 15 niños se midieron, en muestras aisladas simultáneas, electrolitos urinarios y plasmáticos, al inicio y término del período de observación. El examen neurológico fue normal en todos los casos, excepto en uno que sufría retardo moderado del desarrollo psicomotor de causa no precisada. En un paciente se detectó, mediante ultrasonografía, un riñón en herradura de ubicación pelviana, sin dilatación del árbol urinario. En todos los casos la cistografía era normal. El estudio urodinámico previo a la terapia dio resultados normales, sin embargo nueve pacientes habían sido tratados -a lo menos un año antes- por disfunciones vesicales (vejigas hiperactivas) con ácido oxibutinino y no presentaban síntomas. Un paciente había sido operado 5 años antes, con buen éxito, de reflujo vésico ureteral. El seguimiento fue hecho de acuerdo a una tabla precodificada donde se registró el número de episodios de enuresis en los últimos 30 días al ingresar al protocolo. El tratamiento se inició con 10 µg (una bocanada) de acetato de desmopresina acuosa en aerosol no presurizado (TDS) para inhalación

intranasal, al acostarse. La respuesta se anotó diariamente y fue evaluada por un médico cada 7 días el primer mes y luego cada 30 días, hasta completar 90 días de tratamiento. Estos controles clínicos incluían examen físico completo y registro de la presión arterial. Las dosis de desmopresina fueron aumentadas en 10 µg cada semana el primer mes (fase de titulación), en los niños que continuaban registrando más de un episodio semanal de enuresis, de tal manera que los que no respondieron recibieron un máximo de 40 µg por noche (cuatro bocanadas), mientras los más sensibles fueron tratados con 10 µg por noche. Las dosis exitosas se mantuvieron como máximo por 90 días, al cabo de los cuales se redujeron paulatinamente en 10 µg por semana hasta suspender el medicamento, a partir de lo cual el seguimiento del paciente se prolongó por un máximo de 30 días. Se definió como buen éxito hasta un episodio de enuresis por semana. Antes de la admisión de los pacientes se informó a los padres sobre el tratamiento y se les solicitó su consentimiento para incluirlos. La investigación fue aprobada por la comisión de investigación y ética del hospital Luis Calvo Mackenna.

Resultados

En la tabla 2 puede observarse que 48,2% de los pacientes respondieron a 10 o 20 µg del medicamento. La proporción de buenos éxitos aumentó en sólo 3,4% al subir la dosis a 30 µg y en 13,7% adicionales con 40 µg. No se observaron cambios significativos en la frecuencia de respuestas favorables, durante las siguientes fases del tratamiento y, si bien éstas fueron algo mejores en las niñas a las dosis de 10 a 20 µg, las diferencias por sexo no eran significativas. La frecuencia de noches secas antes del tratamiento era 11%, durante éste fue 71% y después del mismo 67% (p < 0,01). Los electrolitos plasmáticos y urinarios, así como las presiones

Tabla 1

Información biodemográfica de 29 niños con enuresis, tratados con desmopresina

	Varones (n: 15)	Mujeres (n: 14)	Total (n: 29)
Edad (años)	8,4 ± 2,0	8,1 ± 2,1	
Peso/Edad (z)*	0,2 ± 0,7	0,3 ± 0,8	0,3 ± 0,8
Talla/Edad (z)*	-0,3 ± 0,9	-0,5 ± 0,9	-0,4 ± 0,9
Peso/Talla (z)*	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,8	0,2 ± 0,2
PAS	96,0 ± 9,0	100,0 ± 6,0	
PAD	58,0 ± 4,0	60,0 ± 9,0	

* : puntaje zeta

PAS : presión arterial sistólica (mmHg)

PAD : presión arterial diastólica (mmHg)

Tabla 2

Proporción de resultados favorables con desmopresina en 29 niños con enuresis en las fases de ajuste de dosis (titulación, días 0 a 30), mantención (tratamiento, días 31 a 120) y después de suspender el medicamento (seguimiento, días 121 a 150)

Dosis (ug)	Titulación (n: 29) %	Tratamiento (n: 29) %	Seguimiento (n: 28) %
10-20	48,2	44,9	46,4
30	3,4	3,4	3,6
40	13,7	17,2	14,2
Total	65,3	65,5	62,2

arteriales sistólica y diastólica fueron normales al comienzo, durante y después del término del estudio, sin sufrir modificaciones con el uso de desmopresina. Un paciente con antecedentes previos de jaqueca, presentó cefalea importante durante el tratamiento y hasta más de dos semanas después de suspenderlo, pero la investigación neurológica, incluida tomografía axial computadorizada cerebral, resultó normal.

Comentario

La enuresis es frecuente. Treinta por ciento de los niños en los Estados Unidos de Norteamérica reciben castigo por este motivo. De los numerosos tratamientos que se han intentado, incluyendo ejercicios de agrandamiento vesical, alarmas y medicamentos, los antidepresivos tricíclicos, en especial la imipramina, han tenido algún éxito en 25 a 70% de los casos, pero a costa de efectos colaterales importantes en más de 40% de los pacientes y con gran porcentaje de recaídas^{9,11}.

Al calificar a un niño con enuresis, debe exigirse que el paciente tenga más de 5 años, el síntoma sea sólo nocturno, no se asocie a infecciones urinarias, trastornos miccionales o de la evacuación. Los niños con incontinencia diurna, enuresis nocturna y otros síntomas asociados a las anteriores, suelen tener causas orgánicas (malformaciones o tumores de la médula espinal) o alteraciones funcionales severas del músculo detrusor que explican el trastorno.

En esta experiencia se obtuvo buena respuesta a la desmopresina intranasal en dosis bajas (10 a 20 µg), lo que mejoró muy poco al aumentarla a 30 µg y algo más con 40 µg. Los resultados que se obtienen con este medicamento pueden variar significativamente según la definición de buen éxito. Cuando se mide el número de noches secas éste puede ser de hasta 82%¹². La proporción de pacientes con uno o menos episodios semanales de enuresis, una vez alcanzado el buen éxito, se mantuvo durante el tratamiento y con muy pocas recaídas durante el mes en que se procedió a su suspensión. Los efectos colaterales producidos por el fármaco son escasos¹³. Ningún niño presentó síntomas o alteraciones de laboratorio que hicieran sospechar intoxicación hídrica. Los controles de peso y presión arterial no se modificaron durante la prueba. La desmopresina intranasal parece ser una buena opción terapéutica en pacientes con enuresis nocturna que no han respondido a imipramina sola o asociada con ácido oxibutinino. La respuesta es rápida con dosis bajas, escasos efectos colaterales y pocas recaídas a corto plazo, sin embargo la verdadera proporción de estas últimas debe ser valorada en seguimientos más prolongados.

Resumen

Se describen los resultados obtenidos con acetato de desmopresina en aerosol por inhalación nasal en 29 niños (15 varones) entre 8 y 10 años de edad, que sufrían enuresis nocturna resistente a tratamiento con imipramina sola y, o, asociada a ácido oxibutinino. En todos ellos la anatomía y función vesical eran normales y ninguno sufría enfermedades neurológicas o renales. La desmopresina se suministró en dosis diarias de 10 µg que fueron aumentadas semanalmente —si era necesario— en igual proporción, hasta obtener uno o ningún episodio semanal de enuresis o un máximo de 40 µg diarios del fármaco. La dosis así titulada se mantuvo por tres meses, al cabo de los cuales se redujo progresivamente en 10 µg semanales hasta suspenderla. Los pacientes fueron seguidos hasta un mes después de la supresión del tratamiento. Se obtuvo buen éxito (uno o menos episodios de enuresis por semana) en 65% de los casos. Un mes después de suspender la desmopresina aún

se registraban 62,2% de niños con uno o menos episodios semanales de enuresis, sugiriendo una baja proporción de recaídas en plazos cortos. No se anotaron efectos colaterales importantes durante el estudio en este grupo de niños, salvo cefalea persistente en un paciente con antecedentes de jaqueca.

(Palabras clave: enuresis, desmopresina.)

Agradecimientos

A Laboratorios Recalcine, que aportó el acetato de desmopresina para uso intranasal. A Angel Fuentes Z., quien colaboró en el análisis estadístico de los resultados.

Referencias

1. *Rodríguez E.*: Enuresis en Manual de Nefrourología Pediátrica. Ed. Mediterráneo. 1993; 88-90.
2. *Barraquer BLL.*: Control neural de la micción, erección y eyaculación. En: Editor J. Conejeros Sagrañes. Urodinámica aplicada. Ed. M.C.R. S.A., Barcelona, España. 1987; 3-20.
3. *Gorodzinsky PF.*: Symptom or disease? Dialogues in Pediatric Urology. 1992; 15: 3-5.
4. *Moffatt ME.*: Psychological impact of treatment or not treatment of nocturnal enuresis. Dialogues in Pediatric Urology 1992; 15: 2-3.
5. *Rodríguez E, Delucchi MA, Holzer J, Valdés B, Valenzuela C.*: Urodinamia en niños con infección urinaria recurrente, enuresis e incontinencia. Rev Chil Pediatr 1989; 60: 283-286.
6. *Norgaard JP.*: A pathogenesis-based approach to treatment. Dialogues in Pediatric Urology 1992; 15: 5-6.
7. *Norgaard JP, Rittig S, Knudsen UB.*: Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. Am J Physiol 1989; 25: 664-671.
8. *Steele BT.*: Permanent cure or symptom relief? Dialogues in Pediatric Urology. 1992; 15: 2-3.
9. *Moffatt M.*: Psychologic implications of treatment and non treatment. J Pediatr 1989; 114: 697-704.
10. *Rushton HG.*: Nocturnal enuresis: Epidemiology, evaluation and currently available treatment options. J Pediatr 1989; 114: 691-696.
11. *Miller K, Goldberg S, Atkin B.*: Nocturnal enuresis: Experience with long-term use of intranasally administered desmopressin. J Pediatr 1989; 114: 723-726.
12. *Pedersen PS, Hejl M, Kjoller SS.*: Desamino-D- Arginine vasopressin in childhood nocturnal enuresis. J Urol 1985; 113: 65-66.
13. *Klauber GT.*: Clinical efficacy and safety of desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. J Pediatr 1989; 114: 719-722.