

Adaptación en español de la “Guía de enuresis monosintomática”

Adaptation of Monosymptomatic Enuresis Guide in Spanishs

Integrantes del Grupo de Desarrollo (equipo técnico interdisciplinario):

- Dr. Cristian Sager, Hospital Garrahan, Urología, Coordinador (SAU).
- Dra. Edurne Ormaechea, Hospital Italiano, Urología (SAU).
- Dra. Sandra Martin, Hospital P. de Elizalde, Nefrología, C. de Nefrología, SAP).
- Dra. Laura Alconcher, Hospital Penna, Bahía Blanca, C. de Nefrología, SAP).
- Dr. Ricardo Medel, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Urología (SAU).
- Dra. Vanina Stier, Hospital Dr. E. Tornú, Pediatría (C. de Pediatría Ambulatoria, SAP).
- Dra. Valeria Peskins, Clínica Privada, Pediatría (C. de Pediatría Ambulatoria, SAP).
- Dr. Juan Ibañez, Hospital Garrahan, Nefrología (SAP).
- Dr. Sebastián Tobia González, Hospital Sor Ludovica, La Plata, Urología (SAU).
- Dra. Graciela Demirdjian, Hospital Garrahan, Metodología en Guías (SAP).

Integrantes del Grupo Revisor Externo 1:

- Dr. Juan Carlos López, Hospital Garrahan, Urología (SAU).
- Dr. Roberto Castera, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Urología (SAU).
- Dr. Ramón Exeni, Hospital del Niño de San Justo, Nefrología (SAP).
- Lic. Guillermo Thomas, Hospital Italiano, Psicología.

SAP: Sociedad Argentina de Pediatría.

SAU: Sociedad Argentina de Urología, Subcomité de Uropediatría.

Integrantes del Grupo Revisor Externo 2:

- *International Children's Continence Society (ICCS): Dres. Israel Franco, Eliane Garcez Fonseca y Triggve Neveus.*

Integrantes del Grupo Revisor Externo 3:

- *SAP: Dres. Alejandro Pace, María Ernestina Reig, Carlos Wahren y Fabiana Molina.*

ÍNDICE

	Autores	S92
	Resumen / Abstract	S93
	Glosario/terminología/definiciones	S93
	Introducción	S93
	Metodología	S93
	Alcance del documento	S94
	Definición de enuresis monosintomática	S94
	Estado de la información	S94
	Evaluación	S96
	• General	S96
	• Historia clínica	S96
	• Examen físico	S98
	• Exámenes complementarios	S98
	Abordaje/manejo inicial de la enuresis	S99
	Opciones terapéuticas de primera línea	S100
	Otras opciones terapéuticas	S103
	Recomendaciones de estrategias de abordajes, según la complejidad del caso	S104
	Conclusiones	S106
	Agradecimientos	S106
	Referencias	S106
Correspondencia: Dr. Cristian Sager: cristian.sager@gmail.com		
Financiamiento: Ninguno.		
Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.		
Recibido: 8-8-2018 Aceptado: 9-8-2018		

RESUMEN

El objetivo general es adaptar las recomendaciones del abordaje de enuresis primaria monosintomática (EM) al contexto regional. Se utilizaron los instrumentos "Guía para la adaptación de guías de práctica clínica" y "Lineamientos para la elaboración de consensos" (Sociedad Argentina de Pediatría).

EM se denomina a la incontinencia urinaria intermitente durante el sueño en niños > 5 años de edad, sin otro síntoma urinario. Se diferencia de la enuresis no monosintomática, que se acompaña de otros síntomas del tracto urinario bajo, principalmente, durante el día. La EM es una afección transitoria y de resolución espontánea, por lo que la decisión de iniciar tratamiento debe ser consensuada con el niño y su entorno familiar.

El pediatra de atención primaria debe ser el primer contacto con un niño con EM, quien implemente las conductas generales iniciales y la eventual indicación de medicación específica de primera línea, como alarma y desmopresina.

Palabras clave: enuresis, incontinencia urinaria, alarma, desmopresina.

ABSTRACT

The general objective is to adapt recommendations on monosymptomatic primary enuresis (ME) to the regional context. The instruments used were "Guide for the Adaptation of Clinical Practice Guidelines" and "Guidelines for creation of Consensus" (Sociedad Argentina de Pediatría).

ME is called intermittent urinary incontinence during the sleep of children > 5 years of age, with no other symptoms of the urinary tract. It is differentiated from non-monosymptomatic enuresis, defined by the presence of other symptoms of the lower urinary tract, mainly during the day. The ME is a transitory condition with spontaneous resolution so the decision to start treatment must be agreed with the child and their family environment. The primary care pediatrician should be the first contact with a child with ME, who implements the initial general behaviors and eventual indication of specific first-line medication, such as alarm and desmopressin.

Key words: enuresis, urinary incontinence, alarm, desmopressin.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S92>

Cómo citar: Sager C, et al. Adaptación en español de la "Guía de enuresis monosintomática". *Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 5:S92-S108.

GLOSARIO/TERMINOLOGÍA/DEFINICIONES

- Capacidad vesical esperada (CVE): Calculada como $[30 + (\text{edad en años} \times 30)]$ en mililitros.
- Enuresis: Incontinencia urinaria intermitente durante el sueño en un niño > 5 años de edad.
- Enuresis monosintomática (EM): Incontinencia urinaria intermitente durante el sueño en un niño > 5 años de edad, sin otro síntoma del tracto urinario.
- Enuresis no monosintomática (EnoM): Enuresis con otros síntomas del tracto urinario bajo, principalmente, durante el día.
- Factores de comorbilidad: Presencia simultánea de dos afecciones en un paciente.

Ejemplo: enuresis y constipación, enuresis y enfermedades neuropsiquiátricas.

- Máximo volumen evacuado (MVE): El mayor volumen de orina eliminado en un período de 24 horas, documentado en el diario de micción, mantenido durante 2 días, excluida la primera orina de la mañana.
- Poliuria nocturna: Sobreproducción de orina a la noche, definida como la evacuación de orina que excede el 130 % de la CVE para la edad.
- Sobreactividad vesical: Urgencia urinaria, usualmente acompañada de polaquiuria, con o sin incontinencia urinaria.

Terminología y definiciones de la estandarización ICCS 2014.¹

INTRODUCCIÓN

Como objetivo general, se ha establecido adaptar las recomendaciones sobre el abordaje de la enuresis primaria monosintomática (EM) de las guías internacionales al contexto regional y en el idioma español.

La intención es crear un documento de utilidad médica práctica que aporte recomendaciones y herramientas para los médicos pediatras, nefrólogos y urólogos pediatras de habla hispana, en el ámbito de la atención primaria, secundaria y terciaria de salud.

El foco de desarrollo está puesto en el diagnóstico, la evaluación y la terapéutica de los niños mayores de 5 años de edad con EM.

Si bien existen guías internacionales, muchas conductas en torno al tema están basadas más en la experiencia que en la evidencia científica.

Este documento representa una "declaración de expertos argentinos en consenso y no una estricta revisión sistemática de medicina basada en la evidencia". La evidencia de varios aspectos, que nos orientan a tomar decisiones con los niños enuréticos, es débil. Sin embargo, se intentará presentar el documento tomando como referencia la mejor y más seria evidencia científica disponible. En casos de opiniones divergentes entre los expertos, se ha elegido presentar ambos puntos de vista.

METODOLOGÍA

Para poder ejecutar el proceso de "adaptación" de las guías, se utilizó el instrumento "Guía para la adaptación de guías de práctica clínica"² y el instrumento "Lineamientos para la elaboración de consensos" publicado por la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).³

Para la búsqueda bibliográfica computarizada,

se utilizó MEDLINE, EMBASE y COCHRANE LIBRARY, así como la base de datos de guías de práctica clínica.

Para el proceso de adaptación, se seleccionaron guías de prácticas clínicas sobre recomendaciones en enuresis, sugeridas por referentes internacionales en la materia y por la Sociedad Internacional de Continencia en Niños (*International Children's Continence Society, ICCS*). Además, se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas de los diferentes subtemas de enuresis. Para seleccionar las guías de prácticas clínicas, se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

Documentos que, en su título o resumen, contuvieran, al menos, uno de los siguientes términos *Medical Subject Headings* (MeSH): "Guideline", "Clinical Practice Guideline", "Consensus", "Recommendations", "Enuresis", para los documentos en inglés. Esta búsqueda abarcó artículos publicados hasta el año 2017 inclusive. Se excluyeron los documentos no disponibles en inglés y en español. También se excluyeron los documentos cuya versión completa no pudo ser recuperada. Se utilizó la base de datos genérica y metabuscadores: Medline/Pubmed, registros compiladores y documentos publicados por sitios web de sociedades científicas vinculadas al tema enuresis (ICCS, *European Society for Pediatric Urology* –ESPU– y Sociedad Iberoamericana de Urología Pediátrica –SIUP–). Para la búsqueda de revisiones sistemáticas, se utilizó la biblioteca de la Colaboración Cochrane y cada tema de revisión fue analizado de manera independiente por cada uno de los integrantes del grupo desarrollador primario.

Todos los integrantes del grupo desarrollador primario accedieron a la bibliografía recomendada y al documento borrador. Todos los integrantes participaron de las discusiones, debates y acuerdos de los subtemas de EM y realizaron modificaciones y correcciones del documento borrador, en forma presencial y a través de Google Drive.

El documento borrador luego fue evaluado y corregido por un grupo de revisores locales argentinos, externos al grupo desarrollador primario.

Todo el proceso fue supervisado por expertos en metodología en guías de atención pediátrica.

Alcance del documento

Este documento representa una "adaptación de la guía de recomendaciones sobre cómo evaluar y tratar a niños con EM".

La intención de la creación de este documento es facilitar a los colegas el abordaje de la EM en el nivel de atención primario, secundario y terciario de salud. Se ha propuesto presentar a los colegas nacionales recomendaciones, estrategias y abordajes terapéuticos, pero también los mínimos requerimientos necesarios para lograr una adecuada conducta médica. El espíritu de este documento es el de alentar la mirada sobre la EM o cama mojada como una situación con importante impacto familiar y consecuencias en la sociabilización del niño, que merece nuestra atención, sin el uso de herramientas sofisticadas, pero con abordajes de distintos niveles en casos refractarios. La EM tiene un importante impacto en la vida familiar y social del niño que la padece.

El signo incontinencia urinaria es el común denominador de entidades diferentes: EM y enuresis no monosintomática (EnoM).

Definición de enuresis monosintomática

EM primaria hace referencia a todo niño mayor de 5 años que presenta solamente incontinencia de orina intermitente o micción/es involuntaria/s durante el sueño y que no ha logrado permanecer seco por 6 meses consecutivos. Sin otro síntoma urinario.

La arbitrariedad de los 5 años y el imperativo cultural de controlar esfínteres debería posicionar a los colegas para la evaluación lejos de una mirada de "enfermedad".

EM secundaria se aplica a los niños mayores de 5 años quienes han tenido períodos secos previos de más de 6 meses.

Cuando la incontinencia urinaria nocturna se acompaña de incontinencia urinaria diurna y/u otros síntomas y signos urinarios diurnos, tales como urgencia miccional, polaquiuria, disuria y maniobras de retención miccional, se está frente a la EnoM.

Está fuera del alcance de este documento el desarrollo de la EnoM. Aunque el conocimiento actual de EM y de EnoM se presenta con amplias zonas grises y de superposiciones entre ambas entidades, se tratará de poner luz en los aspectos esenciales y prácticos para el abordaje de la EM.

El documento fue producido por la iniciativa de médicos especialistas urólogos, nefrólogos pediatras y pediatras que representan y/o forman parte de la Sociedad Argentina de Urología (SAU) y de la SAP.

Estado de la información

Aunque no se cuente con el dato exacto de

cuántos niños enuréticos son verdaderamente monosintomáticos, se sospecha que representan una proporción importante de todos los que mojan la cama. La enuresis es una afección socialmente disruptiva y estresante que afecta alrededor del 15-20 % de los niños mayores de 5 años y del 2 % de los adultos jóvenes.⁴

En Argentina, se realizó una encuesta sobre la prevalencia de la EM, en la que se interrogó a padres de niños que visitaron distintos hospitales de Capital Federal por condiciones no urológicas. Se encuestaron 3952 padres de niños mayores de 5 años de edad (media de 9 años) y se pudo extraer de los datos registrados que el 8,14 % (n: 322) de los encuestados mojaba la cama a una edad media de 5,5 años y el 3,7 % (n: 147) presentaba enuresis secundaria. De esta población que mojaba la cama, solo el 21,7 % (n: 70) había recibido alguna intervención por enuresis. De la encuesta, también se pudo extraer que el 29,5 % (n: 1166) presentaba incontinencia urinaria diurna (2005, datos no publicados del grupo desarrollador).

Se reconocen, tradicionalmente, tres mecanismos fisiopatológicos que están involucrados en el desarrollo de la EM: poliuria nocturna,⁵ trastornos funcionales vesicales e incremento del umbral de excitación al despertar. Aunque la poliuria nocturna es común en los chicos con EM, no todos los pacientes con poliuria tienen deficiencia de la hormona antidiurética / arginina-vasopresina.⁶⁻⁸

Las alteraciones en el ritmo circadiano intrínseco renal también parecen desempeñar un papel fisiopatológico de la enuresis, en especial, en los niños con poliuria nocturna resistente a la desmopresina. Hipotéticamente, estas alteraciones podrían causar un aumento de la presión arterial nocturna por cambios en el sistema nervioso autónomo con la posterior supresión de la vasopresina y las hormonas reguladoras del sodio, así como un aumento de filtrado renal glomerular, lo que resulta en un incremento de la excreción renal de solutos y agua.⁹

Desde el momento en que no se ha podido detectar como único responsable directo de la EM la poliuria nocturna y los trastornos funcionales vesicales, se ha puesto la atención en los mecanismos y trastornos del sueño como posibles responsables.¹⁰ Los niños enuréticos presentan una fuerte asociación con las alteraciones del sueño, como trastornos respiratorios del sueño y parasomnias.¹¹

Las condiciones de comorbilidad tienen

un papel central en la patogénesis y en la potencial resistencia a la terapia de la enuresis. Entre las condiciones más importantes, se presenta la constipación¹² y los desórdenes neuropsiquiátricos, tales como trastornos de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).¹³ Se informó que la frecuencia de TDAH entre los niños enuréticos era del 28,3 %.¹⁴ Estas condiciones pueden hacer disminuir las chances de éxito terapéutico y replantean una fisiopatología en la EM más compleja: primero, los problemas psicológicos/psiquiátricos están sobrevalorados en la enuresis y podrían, en una minoría de los casos, tener una causa o papel agravante. Segundo, la poliuria nocturna no siempre está relacionada con la deficiencia de la vasopresina. Tercero, la hiperactividad del detrusor nocturna es, en sí misma, patogenéticamente heterogénea y podría estar relacionada con el estreñimiento. Cuarto, el sueño de enuréticos puede ser "profundo", pero, posiblemente, también perturbado (por las vías aéreas obstruidas o la vejiga distendida o contraída).¹⁵

Aunque la enuresis tienda a desaparecer espontáneamente con el crecimiento del niño (resolución espontánea del 15 % por año a partir de los 6 años), una proporción significativa continúa mojando la cama en la adolescencia y, menos frecuentemente, en la etapa adulta.¹⁶ La EM no resuelta tiene un alto impacto psicológico negativo.¹⁷ Las razones del manejo proactivo están asentadas en evitar el estrés y la incomodidad causado al niño y a la familia, la dificultad en pernoctar en la casa de amigos o familiares, el aislamiento social, la reducción de la confianza en sí mismo,^{18,19} los potenciales disturbios en la armonía del sueño familiar, que puede tener un impacto sobre las funciones del día y la salud.²⁰⁻²³ Uno de los primeros pasos será desarrollar la comprensión de los padres sobre la enuresis, considerado como el enfoque más importante.²⁴

Sin embargo, la enuresis no tratada puede persistir hasta la resolución espontánea, sin edad definida en cada caso (el 10 % en niños de 6 años y el 3 % a los 12 años), con porcentajes de prevalencia en el adolescente y en el adulto del 1 % al 2 %.²⁵⁻²⁶ Una pronta terapia puede eliminar serias consecuencias para el bienestar del niño. Las razones adicionales incluyen el riesgo de que algunos padres puedan ser intolerantes al evento de la cama mojada de sus hijos^{24,27,28} y el costo asociado con el frecuente lavado de la ropa de cama y las prendas del niño.^{29,30} Algunas familias pueden preferir mantener en secreto

esta situación y esperar la resolución espontánea, más que buscar una ayuda médica.³¹ Es necesario resaltar que la EM es una condición transitoria y de resolución espontánea, por lo que la decisión de iniciar el tratamiento debe ser consensuada con el niño y su entorno familiar en función del impacto que genere para cada caso.

La percepción y actitud de los padres frente a la enuresis cobra gran importancia en el abordaje. Se informó que los adultos enojados y frustrados tuvieron una probabilidad significativamente mayor de castigar a sus hijos por la enuresis que los padres que se acercaron a la enuresis de manera positiva, con consuelo y aliento. La falta de aliento puede afectar negativamente la autoestima de los niños con EM. Por tal motivo, el asesoramiento parenteral es uno de los factores más importantes en el enfoque positivo frente a la enuresis.³²

EVALUACIÓN

General

El pediatra de atención primaria debe ser el primer contacto de los padres de un niño con EM, dado que el control de esfínteres debe ser interrogado como parte de la consulta de control. La participación del especialista urólogo y del nefrólogo pediátrico es, habitualmente, una segunda instancia. Para tener en cuenta:

- 1) Es esencial el screening de disfunción vesical (ejemplo: sobreactividad vesical, incontinencia diurna) usando preguntas de la *Tabla 1*.
- 2) Se debe identificar a los niños con enuresis secundaria a una afección médica subyacente.
- 3) Se debe identificar a los niños con enuresis que requieren mayores evaluaciones por otras razones médicas.
- 4) Se debe comenzar con la primera línea de tratamiento después de excluir los 3 primeros puntos.

Historia clínica

Una completa recopilación de la historia médica del paciente es la piedra angular de la evaluación.

Para comenzar esta evaluación, es necesario, primero, formular preguntas sobre cuestiones de la salud general y del desarrollo. En general, ¿el niño se encuentra cansado o con pérdida de peso? Esto nos lleva a pensar en enfermedad renal o diabetes. También son importantes las preguntas sobre la historia prenatal y perinatal.

Esta consulta requiere tiempo y es necesario formular las preguntas de manera específica y

detallada en cuanto a los signos y síntomas. Se deben dirigir a los hábitos del vaciado vesical e intestinal. Se puede utilizar una lista de preguntas predeterminadas para ordenar el interrogatorio, como las enumeradas en la *Tabla 1*.

El objetivo es discriminar entre la EM de incontinencia diurna, identificar comorbilidades, modalidad de hábitos evacuatorios y de hidratación. La presencia de síntomas concomitantes diurnos significa que existe EnoM,^{33,34} que no es el objeto de desarrollo de esta guía. Si se identifican los niños con signos y síntomas tales como chorro miccional débil, uso de prensa abdominal para la micción o incontinencia urinaria continua, se deberían derivar al especialista urólogo. Este subgrupo de niños queda fuera del alcance de esta guía.

Obviamente, hay que ser más específicos con el signo "cama mojada". ¿Cuál es la frecuencia en la semana? ¿Todas las noches o esporádicamente? ¿El niño siempre estuvo mojado? La cama mojada frecuente es un signo de peor pronóstico. Se deben tener en cuenta los horarios de los padres y del niño para ir a dormir y el horario del despertar.

Las comorbilidades, especialmente de la esfera del comportamiento, se presentan asociadas, con cierta frecuencia, a la EM.³⁵ Debido a que las funciones intestinales y vesicales están interrelacionadas, es importante indagar sobre los hábitos intestinales. Si la constipación no es abordada inicialmente, puede ser más dificultoso el tratamiento de la EM. La constipación funcional se define con la presencia de, al menos, 2 de las siguientes situaciones, durante un mes: si el paciente tiene dos o menos defecaciones por semana, al menos, una fuga fecal por semana, posturas retentivas, historia de dolor o dificultad al defecar y amplia masa fecal en el recto y toilette (criterios de Roma IV).³⁶ La incontinencia fecal es un signo común en los niños constipados. El interrogatorio debería dirigirse a los niños primero y luego a los padres, ya que, muchas veces, cuando existe controversia en la claridad del interrogatorio, es el niño quien aclara la respuesta.

La correcta estimación del volumen de ingesta líquida se obtiene con un diario miccional y nos aporta datos que nos hacen pensar en poliuria debido a diabetes o enfermedad renal y estas condiciones conducirán a más estudios específicos. Se resalta que la terapia con desmopresina en estos casos puede ser peligrosa, especialmente, en los niños con polidipsia.

Se debe conocer qué medidas o terapias aplicaron los padres respecto a la enuresis y determinar si fueron utilizadas correctamente.

1) *¿Es necesaria una evaluación por Salud Mental/ Psicología en la EM?*

Alrededor de un 20-30 % de todos los niños con enuresis nocturna presentan concomitantes trastornos de la conducta, de 2 a 4 veces más que los niños sin enuresis. Como esos trastornos

afectan la evaluación y el abordaje de la EM, es necesario contar con conocimientos básicos sobre la pesquisa de aspectos psicológicos con EM.

Pensando en las comorbilidades psiquiátricas, es necesario preguntar a los padres sobre el comportamiento y las conductas en general, tanto en el hogar como en el colegio. Existe una fuerte asociación entre TDAH e incontinencia urinaria y enuresis. Los niños que son tratados por su TDAH pueden asociar efectos positivos

TABLA 1: Cuestionario de pesquisa sobre la sintomatología de la enuresis, la disfunción vesical, las comorbilidades y los hábitos de ingesta de líquidos

Signos y síntomas	Presente (sí)	Ausente (no)
Enuresis nocturna		
¿Incontinencia urinaria de noche o en el sueño?		
¿Moja la cama?		
Número de noches de cama mojada por semana		
Síntomas sugestivos de disfunción vesical subyacente		
Escapes de orina durante el día		
Escapes de orina en la ropa interior		
. Apenas húmedo		
. Muy mojado		
Frecuencia de ropa interior mojada/número de episodios por día		
Fuga de orina intermitente en el día/ocurre varias veces por día con un período seco		
Fuga de orina continua en el día/nunca está seca la ropa interior		
¿Historia de fugas de orina intermitentes luego de los 3 años y medio?		
Número de micciones/frecuencia de vaciados/día (> 8/día)		
Retrasar el vaciado vesical/vaciado pospuesto (< 3/día)		
¿Urgente necesidad de orinar?		
Maniobras de retención urinaria: talón en el periné, cruzar las piernas, puntas de pie		
Pujar para orinar, usando la musculatura abdominal		
¿Flujo miccional interrumpido, varios vaciados?		
Historia de infecciones urinarias		
Enfermedad y/o malformación del tracto urinario/cordón espinal		
Comorbilidades		
• Constipación funcional (Roma IV). 2 criterios, durante, al menos, 1 mes:		
• Dos o menos defecaciones por semana/un episodio de incontinencia fecal por semana		
• Historia de posturas retentivas/excesiva retención de heces		
• Dolor/dificultad al defecar		
• Presencia de amplia masa fecal en el recto, obstrucción, toilette		
• Alteraciones psicológicas, del comportamiento o psiquiátricas		
Evidencia de TDAH*, autismo		
Discapacidad motriz o del aprendizaje o retraso del desarrollo		
Hábitos de ingesta de líquidos		
Cantidad y tipo de líquidos bebidos (en mililitros por día)		
¿Ingesta mayor a un vaso durante la noche?		
¿Ingesta durante la noche?		

* TDAH: trastornos de déficit de atención e hiperactividad.

en los resultados sobre la incontinencia (incluida la EM),³⁷ y algunos autores reportaron que los porcentajes de enuresis mejoraban en aquellos niños que eran tratados por TDAH.³⁸

Asimismo, es conveniente explorar las conductas asumidas frente al problema por el niño y sus padres, pues algunas actitudes pueden actuar como factores negativos frente a la EM y/o el cumplimiento de las indicaciones médicas (amenazas, castigos, comentarios descalificantes, etc.).

Por un lado, el niño con enuresis y concomitantes trastornos de la conducta puede requerir tratamiento psiquiátrico en paralelo a la terapia antienurética. Por otro lado, es posible que el niño que no se molesta con la cama mojada no complete el tratamiento. También se debe conocer si existió algún evento familiar importante, especialmente en niños con enuresis secundaria.

Si bien no es necesario que todos los niños con EM visiten al psicólogo, se justifica en aquellos casos en los que el clínico detecta la presencia de indicadores que podrían estar asociados, tales como ansiedad, irritabilidad, indiferencia, conducta antisocial, problemas escolares, de la comunicación, etc. Se aconseja la consulta con Salud Mental si el clínico detecta eventuales factores que inciden en la adherencia, el cumplimiento y la motivación para encarar la terapia médica. También se recomienda la consulta a Salud Mental cuando las consecuencias de la EM conllevan un grado significativo de padecimiento en el niño (vergüenza, pudor, ansiedad, angustia, baja autoestima, culpa, etc.), deterioro en su calidad de vida y/o su capacidad funcional (no quiere dormir fuera de casa y/o sin sus padres y, consecuentemente, disminuye su posibilidad de viajes, campamentos, giras, etc., existen conflictos familiares, es objeto de burlas, castigos, etc.) (opinión consensuada del psicólogo Guillermo Thomas).

La presencia o no de fuertes ronquidos y/o apnea nocturna del sueño en aquel niño que

moja la cama es una información relevante, ya que algunos resuelven la enuresis luego de la liberación de la obstrucción de la vía aérea.³⁹ La adenotonsilectomía tiene un efecto terapéutico favorable sobre la EM y puede disminuir la actividad nerviosa simpática en los niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño.⁴⁰ Las posibles causas de obstrucción de las vías respiratorias superiores y los ronquidos, incluida la hipertrofia adenoidea y la desviación septal, deben considerarse como posibles factores etiológicos en los niños con EM.⁴¹

Se debe interrogar sobre los antecedentes familiares de enuresis. Si un padre tuvo enuresis, existe un 44 % de posibilidades de que el niño la presente. Si ambos padres fueron enuréticos, este porcentaje aumenta al 77 % de posibilidades.

Examen físico

El examen físico en un niño con EM es usualmente normal. Los síntomas como chorro miccional débil e incontinencia urinaria continua y grave nos deberían alertar sobre la necesidad de un exhaustivo examen físico, especialmente en la zona lumbosacra.

El examen de la zona lumbosacra y de los genitales externos es obligatorio en todos los chicos, sobre todo, en los niños con historia de infecciones del tracto urinario o de EnoM (Tabla 2).

Exámenes complementarios

2) ¿Es de utilidad solicitar análisis de orina y ecografía renovesical para especificar el diagnóstico?

El análisis físico-químico de orina o la utilización de la tirilla reactiva es de gran utilidad y debe ser obligatorio su pedido en todos los casos de EM, ya que otras entidades pueden coexistir con la EM. La glucosuria significativa por diabetes mellitus debe ser inmediatamente excluida y la proteinuria debería alertar sobre investigaciones acerca de enfermedad renal.

TABLA 2: Examen físico

Observación	Para chequear:
Peso corporal y altura	Retardo del crecimiento
Examen genital	Hipospadia, fimosis, adherencias labiales, incontinencia fecal
Zona lumbosacra	Disrafismo oculto: hoyuelo, lipoma, hipertricotosis o agenesia sacra
Palpación del flanco y la fosa iliaca izquierda	Cuerda cólica
Examen neurológico (dedos en garra)	Síntomas sugestivos de disfunción del cordón inferior espinal
Examen neurológico (posturas y movimiento espejo)	Anormalidades del SNC

SNC: sistema nervioso central.

Si bien, en la mayoría de los casos de EM, el ultrasonido renovesical es normal, se han realizado estudios con medición del espesor de la pared vesical y no han contribuido a cambiar la conducta en la EM.⁴² Estas mediciones del espesor de la pared vesical cobran mayor importancia en la EnoM.

3) *En niños con EM, ¿es de utilidad la cartilla miccional y el calendario con registro de eventos urinarios para especificar el diagnóstico?*

Se recomienda la cartilla miccional de frecuencia / volumen porque provee datos objetivos sobre la micción, detecta a los niños con EnoM, provee información pronóstica, detecta a los niños que requieren una evaluación más exhaustiva, la polidipsia y a las familias con poca adherencia a las indicaciones médicas. Un buen registro de la cartilla miccional, con datos sobre la ingesta de líquidos, puede constar de 2 días, especialmente, los fines de semana. La enuresis, la incontinencia diurna y los movimientos intestinales deberían ser registrados, por lo menos, una semana en un calendario / almanaque / app. Puede resultar útil preguntar al niño y / o a sus padres si hubo algún evento significativo en los días con noches mojadas.

En algunos centros, se toma en cuenta la elevada producción nocturna de orina pesando

los protectores o pañales⁶ (Tabla 3 y Tabla 4). Si bien la mayoría de los niños no usa pañales, se puede medir el volumen urinario pesando los pañales o la ropa de cama. Se recomienda reconocer el volumen urinario nocturno, que incluya la primera micción de la mañana.

Para la Tabla 3: Es importante reconocer el máximo volumen evacuado de orina (MVE). Este es anormalmente menor (< 65 % de la capacidad vesical esperada -CVE-) y mayor (> 150 % de la CVE), respectivamente. CVE relacionada con la edad:

$$\text{CVE: } [30 + (\text{edad en años} \times 30)]: \text{ ml.}$$

4) *¿Las medidas generales, tales como la restricción hídrica, la protección de colchones o ropa de cama, etc., son de utilidad en el abordaje inicial?*

Abordaje/manejo inicial de la enuresis

Se ha demostrado que las conductas generales iniciales que se describirán son más efectivas que las conductas no activas o participativas.⁴³ Si bien, probablemente, no resolverán la EM de manera aislada, sí ayudarán a que mejoren las condiciones generales y la efectividad en las terapias específicas. Son las siguientes:

- Explicar al paciente y a los padres que se trata de una condición transitoria y de resolución espontánea, los tratamientos posibles con las ventajas y las desventajas.

Tabla 3: Cartilla miccional

Cartilla miccional			
Hora (h)	Vol. de la ingesta (ml)	Vol. de la orina (ml)	Fugas de orina (+/-)

Tabla 4. Calendario de eventos de fugas de orina nocturnas

	Lunes	Martes	Miér.	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Hora en que fui a la cama anoche							
Hora en que me desperté							
Noche seca							
Noche mojada							
Me levanté a orinar a la noche (ml)							
Peso de mi pañal por la mañana							
Volumen miccional de la mañana (1.ro)							
Defecación (sí/no)							
Orina nocturna: vol. de la orina + peso del pañal							

- Explorar con la familia: ¿qué piensan de la condición? ¿Qué piensa el niño? Y, si la condición requiere tratamiento, ¿qué han realizado hasta el momento? ¿Cómo reaccionan los padres frente a la condición? ¿Existen limitaciones sociales?
- Explorar la predisposición de la familia respecto a las opciones de tratamiento.
- Consejos sobre hidratación, dieta y hábitos evacuatorios:
 1. Adecuada hidratación.
 2. Eliminar el consumo de bebidas con cafeína.
 3. Evitar la leche y los productos lácteos en la cena. Evitar las bebidas con alta carga osmótica o alto contenido de azúcar (jugos y gaseosas) y sal (sopas). Cenar, al menos, una hora antes de acostarse.
 4. Orientar sobre micciones en intervalos regulares durante el día, antes de dormir y al despertar (entre 4 y 7 veces) o cada 2 horas, dos o tres veces en horas escolares. Aconsejar sobre las posturas óptimas para relajar los músculos del piso pelviano y facilitar la micción. Si bien no resolverán la EM, sí ayudarán a mejorar los hábitos diurnos, si coexisten con EM y no fueron detectados.
 5. Desaconsejar el uso de pañales / pull ups. Ofrecer alternativas para la cama mojada, tales como fundas, protectores de colchones, toallas absorbentes, etc.
 6. Despertar y levantar al niño enurético para orinar no está contraindicado, pero no representa una medida imprescindible para resolver la EM y no hay evidencia científica que apoye esta conducta.
 7. Identificar la constipación. El objetivo es generar heces blandas sin malestar al defecar, preferiblemente después del desayuno, eligiendo alimentos que sean ablandadores de las heces y, si fuera necesario, el uso de laxantes y medicamentos ablandadores de materia fecal.
 8. Alentar la actividad física.
 9. Informar sobre la posibilidad de refractariedad a las terapias y que, de responder a alguna de ellas, puede haber recaídas.

Recompensas

- Explicar que las recompensas serán por las medidas cumplidas y la adherencia para

hidratación, dieta y hábitos evacuatorios, y no para el resultado final de “cama seca”.

En términos generales, recompensar todo acto o cumplimiento de las indicaciones de una manera responsable y proactiva puede ayudar como fuerte motivador e incentivo para la remisión de la enuresis, al tiempo que puede darle al niño la sensación de que tiene algún grado de injerencia en la terapéutica (opinión consensuada de psicólogo Guillermo Thomas).

- Ingesta libre de líquidos durante el día, especialmente, durante la mañana y las primeras horas de la tarde (recomendados).
- Orinar antes de ir a dormir.
- Participar en el proceso, por ejemplo, tomando medicamentos o ayudando a cambiar las sábanas.
- Informar a los padres o cuidadores que no deben usar sistemas que penalizan o eliminan las recompensas ganadas anteriormente. Es importante no generar culpas por lo que sucede ni enojos hacia el niño.

Opciones terapéuticas de primera línea

5) ¿Cuál es el mecanismo de acción de la alarma?

¿Cuáles son los resultados de éxito?

Alarmas

La alarma es activada cuando el sensor de la ropa interior se humedece, lo que desencadena una señal auditiva o vibratoria. Esto despierta al niño, cesa la micción y lo impulsa a levantarse a vaciar la vejiga en el baño. La alarma tiene un nivel I, grado A de recomendación. Los padres deben despertar y levantar de la cama a sus niños cuando la alarma está activada, usualmente, en las primeras dos semanas de tratamiento, ya que los niños tienden a apagarla y continuar el sueño. Se presume que la terapia con alarma resuelve la enuresis por efecto del condicionamiento sobre el despertar. Esto tiene efecto en dos tercios de los niños enuréticos.⁴⁴⁻⁴⁶ Recientemente, se ha reportado un éxito de hasta el 76 %, independientemente de la edad, y una tasa de recaída del 23 %. En algunos países, la terapia con alarma es el tratamiento de primera línea para la enuresis, y la desmopresina solo se puede prescribir cuando la terapia de alarma no ha tenido éxito o se ha considerado inadecuada.⁴⁷

La constancia es crucial y la alarma debe ser usada cada noche. La respuesta no es inmediata y la terapia se continúa por dos o tres meses o hasta que el niño llegue a estar seco por 14 noches consecutivas. Existen diferencias culturales en su aceptación y pueden generarse

situaciones de disrupción familiar, por lo tanto, requiere un importante compromiso de tiempo y esfuerzo. Estas condiciones pueden estar presentes en las familias y los niños motivados y con alta adherencia a la propuesta. Se debe advertir que las primeras semanas serán las más molestas. El porcentaje de respuesta es alto en las familias que continúan la terapia por el tiempo adecuado, con bajos porcentajes de recaídas, aunque la tasa de curación duradera sigue siendo <50%.⁴⁸ La presencia de un déficit intelectual no representa una contraindicación del tratamiento. La desmopresina tiene mejor efecto inmediato que la alarma, pero esta última tiene mayor número de noches secas que la desmopresina y los antidepresivos tricíclicos.⁴⁸

Se recomienda una cita el día en que la alarma será activada para revisar los aspectos técnicos y un seguimiento después de 2 o 3 semanas. Si, luego de 2 o 3 meses, no existe un efecto positivo, la terapia debería suspenderse. De lo contrario, esta modalidad se debería continuar hasta alcanzar las 14 noches secas consecutivas.

Las recaídas después de una terapia exitosa varían del 4 % al 55 %. El riesgo de recaída disminuye por el uso del OVERLEARNING, que significa incrementar la hidratación, después del tratamiento exitoso, continuando el uso de la alarma hasta que el niño permanezca seco, a pesar del ingreso extra de líquidos. El overlearning debería ser considerado como adyuvante potencialmente útil al tratamiento con alarma.⁴⁹

El pobre cumplimiento y la retirada del tratamiento son habituales,⁵⁰⁻⁵² lo cual puede exacerbar la intolerancia paterna. Por tal motivo, la alarma puede no ser adecuada para algunas familias con pobre cumplimiento. En caso de que el niño o la familia sean reacios a la aceptación de la alarma, el acetato de desmopresina es la otra opción de primera línea.⁵³

Se ha demostrado que el tratamiento con alarmas es mejor que no hacer nada y que el uso de alarma requiere una mayor motivación y tiempo de las familias para que el tratamiento sea exitoso. Los hallazgos muestran efectos más sostenidos después del tratamiento con alarma, y, ante los riesgos de efectos adversos asociados a los fármacos, en algunos países, se sugiere que las alarmas sean la primera opción de terapia, preferibles a los medicamentos.⁴⁸

Aunque las guías para el diagnóstico y el manejo de la EM recomiendan el uso de la terapia de alarma como la opción de primera línea,

no se hace distinción con respecto al tipo de alarma que se debe usar. Recientemente, se han informado muy buenos resultados con *bell and pad conditioning alarm*.⁴⁷ Sin embargo, en algunas regiones, la aceptabilidad del paciente de estos dispositivos es una gran limitación.⁵⁴

En estas latitudes, la utilización de la alarma es de baja frecuencia, tal vez, debido a la falta de experiencia en su uso y a la falta de motivación o aceptación de los padres, quizá, por la escasa información que reciben del profesional.

6) *¿Cuál es el mecanismo de acción y farmacocinética del acetato de desmopresina? ¿Cuáles son los resultados terapéuticos?*

Acetato de desmopresina

Es un análogo sintético de la arginina vasopresina/hormona antidiurética. Una de sus principales acciones, a través de los receptores V2, es reducir el volumen de orina producido durante la noche dentro de los parámetros normales. Desde la demostración de la poliuria nocturna en los niños con EM y la falta del incremento normal en el plasma de la hormona vasopresina antidiurética, el uso de la desmopresina se ha convertido en una elección lógica.⁵⁵⁻⁵⁷ Además del efecto bien conocido sobre la reabsorción de agua libre, se ha sugerido que la desmopresina tiene efectos adicionales sobre la enuresis, tales como la acción sobre el músculo detrusor, el control central de la micción, la función del sueño y el despertar. Aunque todas estas afirmaciones están sostenidas con algunos estudios contradictorios, se ha enfatizado un posible efecto de la desmopresina sobre la excreción del sodio, un efecto tubular adicional al ya conocido.⁵⁸

Existen varias formulaciones, tales como tabletas/comprimidos de 0,1-0,2 mg orales (dosis: 0,2-0,6 mg) o como preparado liofilizado de rápida disolución sublingual de 120 ug (Melt; dosis: 120-360 ug). Esta última es la fórmula recomendada para los niños menores de 12 años.⁵⁹⁻⁶⁰ La absorción no es afectada por la congestión nasal o el tránsito gastrointestinal y no requiere la ingesta hídrica. Dado que los comprimidos requieren la ingesta de hasta 60 ml, lo que representa un 25 % de la capacidad vesical de un niño de 7 años de edad, la formulación Melt es más adecuada a la indicación antidiurética de desmopresina.⁶¹

La eficacia de la desmopresina ha sido bien documentada. En un análisis de *Cochrane Library*, de 17 estudios controlados, todos han mostrado la superioridad de la desmopresina, comparada con

el placebo.⁶² En la experiencia local documentada, Medel y col. evaluaron a 170 pacientes, de los cuales 99 fueron respondedores y, de estos, 53 recayeron luego de los 3 meses de tratamiento. El mismo trabajo afirmó lo siguiente: “Es impredecible cuántos ciclos serán necesarios hasta que la resolución del síntoma sea permanente”.⁶³

Se estimó, inicialmente, que alrededor de un 70 % de la población enurética podía obtener una “respuesta completa o parcial” a la droga⁶⁴ y esta respuesta a la desmopresina era altamente dependiente de la producción de orina nocturna y la capacidad vesical. Pero el porcentaje de “respuesta completa” ha ido decreciendo en recientes estudios, en alrededor del 20-30 %, desde que la prevalencia de sobreactividad del detrusor idiopática oculta es alta.⁶⁵

Varias consideraciones deben tenerse en cuenta cuando se prescribe la droga: 0,2-0,4 mg en comprimidos equivalen a 120-240 ug del liofilizado oral y comprenden el rango terapéutico de los chicos con EM de 7 a 18 años. Un reciente documento sugiere que podrían necesitarse altas dosis en los chicos de mayor tamaño.⁶⁰ La dosis inicial es 0,2 mg de desmopresina comprimidos y de 120 ug de desmopresina Melt. Es posible que un subgrupo de niños pueda ser respondedor a bajas dosis, tales como 60 ug, y que las niñas puedan ser más propensas a responder a estas bajas dosis.⁶⁶

La medicación debe ingerirse 1 hora antes de ir a dormir (y antes de ir a dormir, se debe insistir en orinar) para, así, permitir alcanzar una mejor concentración de orina. La ingesta de líquidos debería reducirse (o frenar) 1 hora antes de la administración de la desmopresina (hora seca) y 8 horas después para mejorar la capacidad óptima de concentración, respuesta favorable al tratamiento y también para reducir el riesgo de hiponatremia e intoxicación hídrica.⁶⁷ La toma de desmopresina Melt (sublingual) debe realizarse cuando el niño se va a dormir.

7) *Los niños que responden a la desmopresina, ¿qué tiempo deben usarla?*

La desmopresina es solo efectiva sobre la noche de administración, por lo tanto, es importante la ingesta “diaria” de la medicación. Actúa inmediatamente, pero, en opiniones de expertos, la duración inicial del tratamiento debería ser de 2 a 6 semanas, para cerciorarse del efecto antienurético. Si se comprueba un grado de mejoramiento, la terapia debería continuar por tres meses adicionales. Si el paciente permanece

seco durante el período inicial, lo recomendado es interrumpir la terapia alrededor del tercer mes y, así, corroborar si el efecto deseado es por la medicación o por resolución espontánea.

8) *¿Los niños que responden a la desmopresina recaen con frecuencia? ¿Cómo se define a un paciente desmopresina-refractario?*

Recaída: Niño sin enuresis con desmopresina, que, al interrumpirla luego del 3^{er} mes de terapia, presenta nuevamente enuresis. Se han informado recaídas del 60 % al 80 %.⁶²

Si reaparecen los escapes urinarios, luego de retirar la droga por estar seco al tercer mes, se debería reanudar o continuar la terapia. Reducir la dosis lentamente puede bajar los porcentajes de recaídas, seguidos de su discontinuación.⁶⁸ Se debería reducir la dosis a 0,2 mg por mes hasta suspender la terapia. Si, luego de la terapia inicial (2-6 semanas), no hay franca mejoría, se debe considerar aumentar la dosis de desmopresina al doble, es decir, a 0,4 mg o 240 ug. Esta dosis no es influenciada por el peso corporal o la edad y se puede optar por comenzar con altas dosis y luego ir disminuyendo la carga de medicación en caso de una respuesta terapéutica positiva. El efecto antienurético ocurre inmediatamente y no hay razón para continuar con la medicación en altas dosis si no se percibe una respuesta terapéutica dentro de una semana o por mayor tiempo.⁶⁹ Si hay respuesta terapéutica positiva, se puede elegir entre la toma de medicación diaria o solo antes de las “noches importantes”. Si esto último es lo que se elige, hay que cerciorarse de tener “vacaciones de medicación” regulares y breves para chequear si realmente es necesario tomarla.

Se debe recordar que, en aquellos casos de niños con varios años de ingesta de desmopresina, el tratar con alarmas puede ser una opción.⁶⁹ En nuestro medio, se debe considerar el alto costo que puede representar el uso de la desmopresina.

Es importante la adherencia al programa de hábitos y tratamiento, en especial, para esta medicación con acción terapéutica solo sobre la noche después de ingerirla. Se estima que alrededor del 30 % de los no respondedores no ingieren la medicación correctamente.⁷⁰⁻⁷¹ La no adherencia a las recomendaciones, tales como el horario de toma de la medicación, el vaciado vesical antes de ir a la cama y la limitación de la hidratación nocturna, puede modificar la respuesta terapéutica. Sin embargo, a veces, la adherencia a la terapia es erróneamente evaluada (subestimada o sobreestimada) y la manera

objetiva de reevaluación es documentar en un diario de registro calendario y una cartilla miccional. El contacto regular entre los padres y los pacientes es esencial para mantener una aceptable adherencia. Cuando se presenta una aparente resistencia a la terapia, se debe indagar sobre el cumplimiento de las recomendaciones iniciales y si existen o no dificultades o complicaciones para llegar a cumplirlas. Como profesionales, se debe tener en cuenta que el entorno familiar contribuye a cumplir con todas las recomendaciones.

El acetato de desmopresina es bien tolerado, pero los médicos deberían tener presente que la droga tiene un importante efecto antidiurético. Se debería educar a las familias sobre la rara posibilidad de desarrollar intoxicación hídrica, hiponatremia y convulsiones con síntomas tales como cefalea, náuseas y vómitos. A su vez, los pacientes con diarrea y vómitos no deberían tomar desmopresina. Las interacciones medicamentosas no son, usualmente, un problema, pero se debe recordar que los antiinflamatorios no esteroideos y los antidepresivos pueden causar retención adicional de agua y, frente a este hecho, se debe concientizar sobre la importancia de la restricción de líquidos.⁶⁹ La titulación de la medicación hecha por los padres debería ser evitada.

Otras opciones terapéuticas

9) *¿Los anticolinérgicos, del tipo oxibutinina, resuelven la EM? ¿Cuál es el mecanismo de acción en la EM?*

Antimuscarínicos

Las drogas anticolinérgicas con aceptable documentación de eficacia y seguridad son la oxibutinina y la tolterodina. No existe documentación basada en la evidencia científica para ser consideradas de primera línea en la terapia para EM, pero este grupo de drogas suprime la sobreactividad del detrusor, que puede estar presente en los niños con EM.⁷² Varios estudios indican efectos benéficos de los antimuscarínicos en los niños con enuresis resistente a la terapia estándar.^{73,74} Algunos de estos tienen grado I B de evidencia.⁷⁵ Varios puntos deberían tomarse en cuenta antes de considerar la terapia anticolinérgica: 1) Opciones no farmacológicas para aplacar la sobreactividad del detrusor. 2) Excluir o tratar la constipación. 3) Excluir la orina residual posvaciado, disfunción de vaciado o baja frecuencia de vaciado. Esta información se obtiene con las cartillas miccionales y de las flujometrías con medición

del residuo posmiccional por ultrasonido vesical.

Los anticolinérgicos deberían solamente indicarse en los niños con enuresis en quienes el tratamiento estándar ha fracasado. Se ha estimado que son útiles en alrededor de un 40 % de los niños y, a menudo, una combinación de tratamientos con desmopresina puede ser necesaria.⁷³ La dosis usual es de 0,2 a 0,4 mg/kg/día de oxibutinina o 0,2 mg de tolterodina a la hora de dormir, pero estas dosis pueden ser incrementadas. El efecto antienurético puede aparecer a los dos meses o antes.

10) *En caso de respuesta favorable, ¿cómo se realiza la retirada o la suspensión de las terapias combinadas, por ejemplo, desmopresina/oxibutinina?*

Existe evidencia que sugiere que la combinación de la terapia con anticolinérgicos y otras opciones, tales como desmopresina, imipramina y alarmas, reduce los porcentajes de recaídas en alrededor del 20 %, aunque resulte dificultoso identificar las características de los niños que se beneficiarán de esta combinación.⁷⁶

Uno de los efectos indeseables más frecuentes es la constipación, que puede disminuir el efecto antienurético y el residuo posmiccional y causar infecciones urinarias. Otro efecto indeseable que se puede observar es el cambio de humor, menos frecuente cuando se utilizan otros anticolinérgicos distintos a la oxibutinina.⁷⁷ Debido a que los anticolinérgicos pueden disminuir la secreción salival, se recomienda instruir al niño para que mantenga una buena higiene oral. Si existe buena respuesta terapéutica, se sugiere interrumpirla a los tres meses de terapia y evaluar si hay necesidad de volver a indicarla.

En estas latitudes, la combinación de anticolinérgicos con desmopresina es usual (expertos locales).

11) *¿Cuándo se pueden utilizar antidepresivos tricíclicos? ¿Se recomienda que el urólogo o el nefrólogo manejen ese tipo de medicación? ¿Cuál es el riesgo de su uso? ¿Por cuánto tiempo? ¿Qué chequeos se deben realizar los niños que utilizan antidepresivos tricíclicos?*

Antidepresivos tricíclicos

En varios estudios, se ha demostrado que la imipramina es mejor que el placebo en la terapia de la EM (grado I A de evidencia).⁷⁸ Aproximadamente, el 50 % de los niños con EM responden a la imipramina, independientemente de si son refractarios al tratamiento estándar. Debido a los efectos indeseables, la imipramina

se encuentra ubicada como una de las últimas opciones de terapia de la EM, en centros de atención terciaria, por su riesgo de toxicidad. La dosis antienurética es de 2-3 mg/kg a la hora de ir a dormir en los niños mayores de 9 años. El efecto puede evaluarse alrededor del mes. Se ha reportado el uso de imipramina como adyuvante en casos de respuesta parcial con desmopresina.⁷⁹ Existe riesgo de cardiotoxicidad en los casos de sobredosis en los pacientes con defectos de conducción cardíaca.⁸⁰ No se han reportado casos de cardiotoxicidad en dosis normales. Es imprescindible mantener la medicación fuera del alcance de los niños. Antes de iniciar una terapia con imipramina, se deberían considerar los antecedentes, tales como historia de palpitaciones o síncope, muerte por evento cardíaco repentino de algún familiar, y descartar un síndrome de QT prolongado. Otros efectos colaterales que pueden presentarse son cambios de humor, náuseas, insomnio o incremento de somnolencia.⁷⁸ Estos efectos pueden desaparecer gradualmente si el tratamiento es continuado. La imipramina también tiene su lugar y puede ser una opción útil en los niños con incontinencia diurna refractaria al manejo estándar, entidad que está fuera del alcance de esta guía.⁸¹

Los antidepressivos tricíclicos son tan efectivos como la desmopresina. Sin embargo, tienen más efectos secundarios importantes, como convulsiones, efectos sobre el corazón, el hígado, bajos recuentos de glóbulos blancos, especialmente, si se administran con una sobredosis, que puede ser grave. De esto surge que, en caso de llegar a su uso, la terapia debería estar monitorizada por un especialista en Salud Mental/Psiquiatría (consenso local).

La evidencia disponible sugiere que las alarmas son un tratamiento más efectivo para la enuresis que los tricíclicos y no tienen los efectos secundarios.⁸²

Otras drogas se han utilizado para tratar la EM con resultados inciertos (diclofenac, diazepam, etc.), pero la falta de evidencia disponible y los potenciales efectos tóxicos desalientan su utilización.⁷⁶ A pesar de ello, algunas publicaciones informan sobre la atomoxetina como una opción adecuada en aquellos niños con EM y concomitante TDAH.³⁸

Se ha demostrado que la combinación de indometacina y desmopresina es superior a la desmopresina como monoterapia, en lo que respecta a la reducción de producción de orina nocturna. Sin embargo, esto no ha significado

una reducción en el número de noches húmedas. Esta disociación entre efecto antidiurético y antienurético podría explicarse por la disfunción vesical.⁸³ Se ha estudiado la reboxetina en el tratamiento de los niños enuréticos que no han respondido al tratamiento estándar, pero la evidencia actual es que pocos pacientes lograron estar secos completamente.⁸⁴

12) *¿Es una opción válida enviar al niño enurético al psicólogo? ¿Con qué objetivo? ¿Es una opción de terapia? ¿En qué momento?*

Psicoterapia

Si el médico clínico, luego de brindar las recomendaciones sobre las conductas y las actitudes ya expuestas, observa que no tuvieron el efecto deseado, debe considerar la derivación psicológica. Ahora bien, en ausencia de un fundamento adecuado y preciso que aconseje esta derivación, ello puede, eventualmente, implicar un factor iatrogénico y el niño enurético puede empezar a considerar que, además, tiene problemas psicológicos (opinión consensuada por el psicólogo Guillermo Thomas).

Los aspectos psicológicos representan un importante rol para crear una relación terapéutica con el niño y sus padres. El asesoramiento, proveer información, animar y reducir el estrés son los primeros pasos del tratamiento. La observación, el automonitoreo y el registro de noches húmedas y secas pueden ayudar a algunos niños. Las técnicas de comportamiento cognitivo pueden ayudar a mejorar la efectividad de las otras terapias, tales como el uso de alarmas.⁸⁵

El concomitante abordaje por Salud Mental puede ser necesario en la EM con comorbilidades psiquiátricas,⁶⁹ tales como el TDAH, los desórdenes del espectro autista y la discapacidad intelectual. Existe evidencia de que el tratamiento específico de TDAH puede mejorar las chances de resolución de la enuresis con alarmas o con desmopresina.⁸⁵

La intervención de la psicoterapia tiene un mayor impacto en la enuresis secundaria, fuera del alcance de estas guías.

13) *¿Qué rol o fuerza tienen las terapias alternativas?*

Terapias alternativas

Existe débil evidencia disponible para apoyar el uso de la hipnosis, la acupuntura, la quiropraxia y las hierbas medicinales para la terapia de la EM. Se requieren ensayos aleatorios de mayor eficacia, relación costo-eficacia y reporte de efectos adversos informados claramente.⁸⁶

14) ¿En qué momento debe ser abordado el niño con EM por las especialidades urología y nefrología?

Recomendaciones de estrategias de abordajes, según la complejidad del caso

A: Abordaje inicial de los niños con enuresis monosintomática

Este grupo de niños puede ser efectivamente tratado por pediatras generales y las dos opciones de primera línea disponibles son la alarma y la desmopresina. La información de la cartilla miccional determinará el subtipo de EM y permitirá establecer la estrategia, sin perder de vista las preferencias y la motivación de la familia y del niño.

En algunos niveles de atención primaria nacionales, ninguna de las opciones terapéuticas de primera línea (alarmas o desmopresina) es fácilmente accesible, por lo que la detallada revisión de las medidas generales y la orientación en busca de comorbilidades o diagnóstico de EnoM serán herramientas útiles para el pediatra general.

- Los niños sin poliuria nocturna y con capacidad vesical normal pueden responder a la desmopresina o la alarma.
- Los niños con poliuria nocturna y con capacidad vesical normal pueden ser candidatos al uso de desmopresina.
- Los niños sin poliuria nocturna, capacidad vesical reducida, alteraciones del sueño y familias motivadas son mejores candidatos al uso de alarmas.⁸⁷
- En los niños con poliuria nocturna y buena adherencia que no responden a la desmopresina, se aconseja la derivación al especialista. No se recomienda incrementar la dosis de desmopresina en el primer nivel de atención.⁸⁷

15) ¿Los niños que no responden a las alarmas o a la desmopresina se deben reevaluar con estudios complementarios o pueden iniciar otras terapias directamente?

B: Abordaje de los niños resistentes a la primera línea de tratamiento/refractarios

A finales de los años noventa, se han reportado hipótesis de diferencias entre pacientes que responden o no a la desmopresina oral, en relación con los perfiles de ciertas prostaglandinas, que sugieren la existencia de subgrupos de niños con EM.⁸⁸

Independientemente de los perfiles de laboratorio, en niños enuréticos refractarios a la primera línea terapéutica (alarma y

desmopresina), es necesario reevaluar la presencia de sintomatología diurna. En este punto, el interrogatorio de los padres y del paciente es esencial para confirmar o descartar la EnoM. Las entidades más frecuentemente relacionadas en estos casos son la sobreactividad vesical y las disfunciones del vaciado. En este punto, el caso debería ser manejado por centros de mayor complejidad y/o especialistas nefrólogos y urólogos.

La sobreactividad vesical se manifiesta, frecuentemente, como urgencia miccional. Sin embargo, esta situación puede llegar a ser compensada por la disminución de la ingesta hídrica durante el día, lo que enmascara el síntoma. En algunos niños, la sobreactividad vesical no se manifiesta mientras están despiertos, pero hay marcada actividad durante el sueño.⁸⁹ Se ha reportado que casi el 50 % de EM tiene sobreactividad del detrusor.⁹⁰ Si hay sospecha de sobreactividad, se debe solicitar una cartilla miccional con adecuada hidratación. Para estos niños con sospecha de sobreactividad del detrusor, la combinación de oxibutinina y desmopresina es la indicada (nivel II, grado de recomendación B).

Los niños con disfunción del vaciado o incoordinación detrusor-esfínter (habitualmente, se contrae el esfínter uretral durante la contracción miccional) también pueden presentar infecciones urinarias y constipación. El especialista solicitará una uroflujometría con electromiografía de superficie y la evaluación del residuo posmiccional por ultrasonido para poder confirmar o descartar esta entidad. En esta instancia, es importante enfocar la evaluación de la entidad EnoM e investigar la presencia de disfunciones vesicales diurnas subyacentes a la enuresis nocturna³³ (fuera del alcance de esta guía).

Los niños con enuresis refractarios a la terapia con desmopresina conforman una población heterogénea de subtipos, pero se pueden agrupar en dos: con y sin poliuria nocturna. En aquellos niños con poliuria nocturna, se deberían excluir las siguientes posibilidades, antes de incrementar la dosis de desmopresina.

- Insuficiente cumplimiento o adherencia.⁷⁰⁻⁷¹
- No hay micción antes de dormir.
- Administración de la medicación < 1 hora antes de dormir.
- Excesiva hidratación durante la hora anterior a la administración de la desmopresina.
- Diabetes insípida.

16) ¿Se recomienda que el pediatra intervenga en la modificación de la terapia inicial en caso de respuesta parcial o sin respuesta positiva? ¿En qué momento debería derivar al especialista nefrólogo o urólogo?

Si el problema persiste a pesar de las correcciones, el paciente es “desmopresina resistente con poliuria nocturna” y debería ser derivado al especialista o al centro de referencia terciario. Presumiendo que la cartilla miccional se ha realizado correctamente y la EnoM se ha excluido, la refractariedad a la terapia puede ser debida a una dosificación inadecuada de la desmopresina, ya que la capacidad de concentración máxima necesaria puede variar entre los niños. Por lo tanto, se debe incrementar la dosis de la medicación. En este punto, se recomienda la intervención del urólogo y/o del nefrólogo.

Las comorbilidades asociadas pueden estar involucradas en la resistencia al tratamiento y, en este sentido, investigar sobre los hábitos intestinales es fundamental. La constipación es un factor de riesgo para la enuresis y para la resistencia al tratamiento, que debería indagarse en la primera consulta (Tabla 1). En muchos casos, la incontinencia fecal de pequeños volúmenes nos lleva a sospechar la constipación funcional crónica. Para encaminar la adecuada función intestinal, se aconseja incrementar la hidratación diurna, el aporte de fibras en la dieta y reforzar los hábitos de vaciado intestinal de forma regular (ejemplo: defecar diariamente después de una de las principales comidas en una postura correcta).

Otras comorbilidades asociadas a la resistencia al tratamiento son los desórdenes neuropsiquiátricos, tales como el TDAH, los trastornos del espectro autista, el retraso mental y los desórdenes del sueño. Estos subtipos necesitan ser tratados por los especialistas en Salud Mental.

CONCLUSIONES

La enuresis es una condición frecuente que, si bien es transitoria y de resolución espontánea, puede ser muy molesta para la vida familiar y perjudicial para la esfera social del niño.

Es esencial definir los tipos de hábitos evacuatorios y la presencia de síntomas concomitantes diurnos para discriminar la EnoM de la EM.

Las condiciones de comorbilidad pueden ser la causa de resistencia a la terapia inicial de la EM y, entre las más importantes, se deben identificar la constipación y los desórdenes del comportamiento y del sueño.

Se ha demostrado que las conductas generales iniciales son efectivas como adyuvantes a las terapias con opciones de primera línea, las alarmas y la desmopresina, campo en el cual el pediatra tiene un importante papel en el primer nivel de atención.

En los niños enuréticos refractarios a la primera línea terapéutica, es necesario reevaluar la presencia de sintomatología diurna y comorbilidades, lo que da lugar al urólogo o al nefrólogo para profundizar el abordaje en el segundo y en el tercer nivel de atención. ■

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo a la iniciativa y la facilitación del desarrollo a la SAP, la SAU y la ICCS.

REFERENCIAS

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2014;191(6):1863-5.e13.
2. Esandi ME, De Luca M, Chapman E, et al. Guía para la adaptación de Guías de Práctica Clínica. Buenos Aires: MISAL, Academia Nacional de Medicina; 2007.
3. Ferrario C, Califano G, Durán P, et al. Lineamientos para la elaboración de Consensos. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(2):163-7.
4. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Complex behavioural and educational interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004668.
5. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol*. 1989;256(4 Pt 2):F664-71.
6. Hunsballe JM, Hansen TK, Rittig S, et al. The efficacy of DDAVP is related to the circadian rhythm of urine output in patients with persisting nocturnal enuresis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(6):793-801.
7. Vulliamy D. The day and night urine output of urine in enuresis. *Arch Dis Child*. 1959;31(160):439-43.
8. Läckgren G, Nevéus T, Stenberg A. Diurnal plasma vasopressin and urinary output in adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Acta Paediatr*. 1997;86(4):385-90.
9. Dossche L, Walle JV, Van Herzeele C. The pathophysiology of monosymptomatic nocturnal enuresis with special emphasis on the circadian rhythm of renal physiology. *Eur J Pediatr*. 2016;175(6):747-54.
10. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr*. 1997;86(4):381-4.
11. Azevedo Soster L, Alves R, Fagundes SN, et al. Sleep disturbances associated with sleep enuresis: A questionnaire study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(2):282-5.
12. O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, Schick E. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child*. 1986;140(3):260-1.
13. Baeyens D, Roeyers H, Hoebeke P, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 2):2576-9.

14. Von Gontard A, Equit M. Comorbidity of ADHD and incontinence in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(2):127-40.
15. Nevéus T. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding. *Int J Urol*. 2017;24(3):174-82.
16. Yeung CK, Sihoe JD, Sit FK, et al. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int*. 2004;93(3):341-5.
17. Hägglöf B, Andréon O, Bergström E, et al. Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1997;183:79-82.
18. Ertan P, Yilmaz O, Caglayan M, et al. Relationship of sleep quality and quality of life in children with monosymptomatic enuresis. *Child Care Health Dev*. 2009;35(4):469-74.
19. Jönson Ring I, Nevéus T, Markström A, et al. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. *Acta Paediatr*. 2017;106(5):806-11.
20. Carskadon MA. Sleep deprivation: health consequences and societal impact. *Med Clin North Am*. 2004;88(3):767-76.
21. Culppepper L. Secondary insomnia in the primary care setting: review of diagnosis, treatment, and management. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1257-68.
22. Hislop J, Arber S. Sleepers wake! the gendered nature of sleep disruption among mid-life women. *Sociology*. 2003;37(4):695-711.
23. Yeung CK, Diaio M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2414-5.
24. Butler R, McKenna S. Overcoming parental intolerance in childhood nocturnal enuresis: a survey of professional opinion. *BJU Int*. 2002;89(3):295-7.
25. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, et al. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int*. 2006;97(5):1069-73.
26. Von Gontard A, Cardozo L, Rantell A, Djurhuus JC. Adolescents with nocturnal enuresis and daytime urinary incontinence-How can pediatric and adult care be improved-ICI-RS 2015? *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):843-9.
27. Sapi MC, Vasconcelos JS, Silva FG, et al. Assessment of domestic violence against children and adolescents with enuresis. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):433-7.
28. Von Gontard A. Psychological aspects of urinary incontinence, enuresis and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds.). Report from the 4th International Consultation on Incontinence. 4th ed. Paris: Health Publication Ltd, 2009:760-92.
29. Pugner K, Holmes J. Nocturnal enuresis: economic impacts and self-esteem preliminary research results. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1997;183:65-9.
30. Schulpen TW. The burden of nocturnal enuresis. *Acta Paediatr*. 1997;86(9):981-4.
31. Berry AK. Helping children with nocturnal enuresis: the wait-and-see approach may not be in anyone's best interests. *Am J Nurs*. 2006;106(8):56-63.
32. Tai TT, Tai BT, Chang YJ, Huang KH. Parental perception and factors associated with treatment strategies for primary nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2017;13(3):272.e1-8.
33. Franco I, Von Gontard A, De Gennaro M. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: A standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol*. 2013;9(2):234-43.
34. Robson W, Leung AK, Van Howe R. Primary and secondary nocturnal enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics*. 2005;115(4):956-9.
35. Von Gontard A, Mauer-Mucke K, Pluck J, et al. Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(8):662-7.
36. Hyams J, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-68.e2.
37. Niemczyk J, Equit M, Hoffmann L, von Gontard A. Incontinence in children with treated attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):141.e1-6.
38. Ohtomo Y. Atomoxetine ameliorates nocturnal enuresis with subclinical attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Int*. 2017;59(2):181-4.
39. Cinar U, Vural C, Cakir B, et al. Nocturnal enuresis and upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;59(2):115-8.
40. Ding H, Wang M, Hu K, et al. Adenotonsillectomy can decrease enuresis and sympathetic nervous activity in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr Urol*. 2017;13(1):41.e1-8.
41. Karakas HB, Mazlumoglu MR, Simsek E. The role of upper airway obstruction and snoring in the etiology of monosymptomatic nocturnal enuresis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(7):2959-63.
42. Cayan S, Doruk E, Bozlu M, et al. Is routine urinary tract investigation necessary for children with monosymptomatic primary nocturnal enuresis? *Urology*. 2001;58(4):598-602.
43. Caldwell PHY, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003637.
44. Glazener CM, Evans JH. Alarm Interventions for Nocturnal Enuresis in Children. Cochrane Review. The Cochrane Library. Oxford: Update Software 2007.
45. Butler RJ, Holland P, Gasson S, et al. Exploring potential mechanisms in alarm treatment for primary nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(5):407-13.
46. Oredsson AF, Jørgensen TM. Changes in nocturnal bladder capacity during treatment with the bell and pad for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*. 1998;160(1):166-9.
47. Apos E, Schuster S, Reece J, et al. Enuresis Management in Children: Retrospective Clinical Audit of 2861 Cases Treated with Practitioner-Assisted Bell-and-Pad Alarm. *J Pediatr*. 2018;193:211-6.
48. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002911.
49. Robertson B, Yap K, Schuster S. Effectiveness of an alarm intervention with overlearning for primary nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*. 2014;10(2):241-5.
50. Evans J, Malmsten B, Maddocks A, et al. Randomized comparison of long-term desmopressin and alarm treatment for bedwetting. *J Pediatr Urol*. 2011;7(1):21-9.
51. Wagner WG, Johnson JT. Childhood nocturnal enuresis: the prediction of premature withdrawal from behavioral conditioning. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;16(6):687-92.
52. Wolfish NM. Sleep/arousal and enuresis subtypes. *J Urol*. 2001;166(6):2444-7.
53. Woo SH, Park KH. Enuresis alarm treatment as a second line to pharmacotherapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 2):2615-7.
54. Reddy NM, Malve H, Nerli R, et al. Nocturnal Enuresis in India: Are We Diagnosing and Managing Correctly? *Indian J Nephrol*. 2017;27(6):417-26.
55. Mato R, López JC, Mendilaharsu H, et al. Primary Enuresis, Monitoring of Endogenous Adh Secretion, Evaluation of Response to Treatment With Oral Desmopressin. *Pediatr Res*. 1997;41:155.
56. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol*. 1989;256(4 Pt 2):F664-71.

57. Rittig S, Schaumburg HL, Siggaard C, et al. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *J Urol.* 2008;179(6):2389-95.
58. Nevéus T. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding. *Int J Urol.* 2017;24(3):174-82.
59. Vande Walle JG, Bogaert GA, Mattsson S, et al. A new fast-melting oral formulation of desmopressin: a pharmacodynamic study in children with primary nocturnal enuresis. *BJU Int.* 2006;97(3):603-9.
60. De Bruyne P, De Guchteneere A, Van Herzeele C, et al. Pharmacokinetics of desmopressin administered as Tablet and oral lyophilisate formulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Eur J Pediatr.* 2014;173(2):223-8.
61. Robson L. Bedwetting. *Parkhurst Exch.* 2007;15(12):66-7.
62. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002112.
63. Medel R, Herrera M, Castera R, Podestá M. Evaluación y tratamiento sistematizado del paciente con enuresis primaria monosintomática: tres años de experiencia con desmopresina oral. *Rev Hosp Niños (B Aires).* 2001;43(193):142-7.
64. De Guchteneere A, Van Herzeele C, Raes A, et al. Oral lyophilisate formulation of desmopressin: superior pharmacodynamics compared to tablet due to low food interaction. *J Urol.* 2011;185(6):2308-13.
65. Lottmann H, Baydala L, Eggert P, et al. Long-term desmopressin response in primary nocturnal enuresis: open-label, multinational study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(1):35-45.
66. Schroeder MK, Juul KV, Mahler B, et al. Desmopressin use in pediatric nocturnal enuresis patients: is there a sex difference in prescription patterns? *Eur J Pediatr.* 2018;177(3):389-94.
67. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, et al. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr.* 2012;171(6):971-83.
68. Marschall-Kehrel D, Harms TW. Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):2022-6.
69. Nevéus T, Eggert P, Evans J, et al. Evaluation of and treatment of monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2010;183(2):441-7.
70. Van Herzeele C, Alova I, Evans J, et al. Poor compliance with primary nocturnal enuresis therapy may contribute to insufficient desmopressin response. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):2045-9.
71. Baeyens D, Lierman A, Roeyers H, et al. Adherence in children with nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol.* 2009;5(2):105-9.
72. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1049-54.
73. Nevéus T, Läckgren G, Tuvemo T, et al. Desmopressin-resistant enuresis: pathogenetic and therapeutic considerations. *J Urol.* 1999;162(6):2136-40.
74. Koşar A, Arikian N, Dinçel C. Effectiveness of oxybutynin hydrochloride in the treatment of enuresis nocturna. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33(2):115-8.
75. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, et al. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122(5):1027-32.
76. Deshpande AV, Caldwell PHY, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children other than desmopressin and tricyclics. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002238.
77. Harvey M, Baker K, Wells GA. Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge incontinence: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):56-61.
78. Glazener CM, Evans JH. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002117.
79. Gepertz S, Nevéus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 2):2607-10.
80. Swanson JR, Jones GR, Krasselt W, et al. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci.* 1997;42(2):335-9.
81. Franco I, Arlen AM, Collett-Gardere T, Zelkovic PF. Imipramine for refractory daytime incontinence in the pediatric population. *J Pediatr Urol.* 2018;14(1):58.e1-5.
82. Caldwell PHY, Sureshkumar P, Wong WC. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD002117.
83. Kamperis K, Hagstroem S, Faerch M, et al. Combination treatment of nocturnal enuresis with desmopressin and indomethacin. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(4):627-33.
84. Lundmark E, Stenberg A, Hägglöf B, Nevéus T. Reboxetine in therapy-resistant enuresis: A randomized placebo-controlled study. *J Pediatr Urol.* 2016;12(6):397.e1-5.
85. Franco I. Nocturnal enuresis. In Franco I, Austin P, Bauer S, et al (eds). *Pediatric incontinence: evaluation and clinical management.* New York: John Wiley & Sons; 2015:207-8.
86. Huang T, Shu X, Huang YS, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD005230.
87. Vande Walle J, Rittig S, Tekgül S, et al. Enuresis: practical guidelines for primary care. *Br J Gen Pract.* 2017;67(660):328-9.
88. Medel R, Dieguez S, Brindo M, et al. Monosymptomatic primary enuresis: differences between patients responding or not responding to oral desmopressin. *Br J Urol.* 1998;81(Suppl 3):46-9.
89. Yeung CK, Sit FK, To LK, et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int.* 2002;90(3):302-7.
90. Medel R, Ruarte A, Castera R, Podestá M. Primary enuresis: a urodynamic evaluation. *Br J Urol.* 1998;81(Suppl 3):50-2.