

# Eficacia clínica y seguridad de la desmopresina en el tratamiento de la enuresis infantil

CARMEN DE LUCAS<sup>a</sup> Y JESÚS SAN ROMÁN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología Infantil. Hospital La Zarzuela. Madrid. España.

<sup>b</sup>Área de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.

medelucas@yahoo.es; jesussrm@yahoo.es



Áxel Oliveres

## Puntos clave

- La enuresis nocturna monosintomática se considera una situación benigna que tiende a la remisión espontánea. Sin embargo, para los enuréticos y sus familias es causa de angustias y contratiempos.
- La desmopresina reduce rápidamente el número de noches húmedas a la semana, comparada con placebo, en niños con enuresis nocturna monosintomática.
- Los datos disponibles no permiten afirmar que el efecto de la desmopresina se mantenga tras su retirada.
- Hay que informar a los pacientes y a sus familiares de los posibles efectos secundarios asociados a la desmopresina, y debe recomendarse la restricción hídrica nocturna durante el tratamiento para evitar el posible riesgo de intoxicación hídrica.
- La desmopresina podría ayudar, por su efecto rápido, en el tratamiento de la enuresis complementando al sistema de alarma.

Se denomina enuresis al vaciado involuntario de la vejiga a partir de una edad en la que cabe esperar un control voluntario de la micción<sup>1</sup>. Éste aparece a partir de los 2-4 años durante el día y antes de los 5 años durante la noche<sup>2</sup>. En general, para unificar criterios, suele establecerse el límite de los 5 años de edad a partir del cual puede emitirse el diagnóstico de enuresis<sup>3</sup>.

La enuresis nocturna monosintomática obliga a la ausencia de otros síntomas miccionales. Representa el 80% de los trastornos de la continencia urinaria y debe diferenciarse claramente de otras alteraciones miccionales que ocurren durante el día y de la enuresis nocturna que acompaña a otros síntomas urinarios<sup>1</sup>.

La enuresis nocturna monosintomática se considera una situación benigna, con un índice de remisión espontánea del 15%. Sin embargo, es origen para los enuréticos y sus familias de angustias y contratiempos.

La prevalencia de la enuresis nocturna varía en función de los criterios diagnósticos utilizados, del método de estudio o de la localización geográfica del grupo analizado<sup>1</sup>. Algunos autores encuentran una prevalencia de niños de 5 a 13 años de edad que mojan la cama al menos una vez en 3 meses, del 16% en los niños y del 12% en las niñas<sup>4</sup>. Sin embargo, cuando se define la enuresis de una manera más estricta –mojar la cama al menos una vez a la semana–, la prevalencia disminuye a la mitad (un 7% en los niños y un 6% en las niñas)<sup>4</sup>.

No existe un plan terapéutico ideal que valga para todos los enuréticos, el pediatra que los trata debe estar familiarizado con una variedad de posibilidades. Es aconsejable estudiar cada caso, diferenciar el tipo de enuresis y diseñar un tratamiento individualizado, a la medida de cada niño, su entorno y sus circunstancias<sup>5</sup>. Algunos padres y pacientes pueden decidir no realizar ningún tratamiento después de que el caso sea evaluado, aunque siempre se debe ofrecer si el paciente está incómodo con sus síntomas<sup>1</sup>.

## Desmopresina en el tratamiento de la enuresis nocturna

El acetato de desmopresina es un análogo de síntesis de la hormona antidiurética (1-desamino-8-D-arginina vasopresina). Actúa reduciendo la producción nocturna de orina por debajo de la capacidad funcional vesical, por lo que debe recomendarse la restricción de líquidos nocturnos durante el tratamiento para evitar el posible riesgo de intoxicación hídrica. Desde que en 1960 Dimson introdujera la desmopresina para el tratamiento de la enuresis<sup>6</sup>, se han realizado múltiples ensayos clínicos para valorar su eficacia y seguridad.

### Desmopresina comparada con placebo

Se han seleccionado 8 ensayos clínicos, todos estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados que comparan la eficacia de la desmopresina frente a placebo. Sus características y resultados se resumen en la tabla 17-15. Todos excluyen causas orgánicas de la enuresis, realizan una valoración previa al tratamiento del trastorno e incluyen la disminución del número de noches húmedas como resultado de interés.

En todos ellos la desmopresina fue más eficaz que el placebo en la reducción del número de noches húmedas y en la curación de un mayor número de niños (> 14 noches secas consecutivas)

durante el tratamiento. En los diferentes ensayos clínicos la desmopresina fue más eficaz que el placebo a dosis de 10, 20 o 40 µg. Sin embargo, con los datos de que disponemos en este momento, no se puede afirmar que esta mejoría se mantenga a largo plazo después de finalizar el tratamiento.

### Desmopresina comparada con sistema de alarma

Wille<sup>16</sup> publicó un estudio con 50 niños mayores de 6 años y más de 3 noches húmedas a la semana. Se trató a 25 niños con desmopresina intranasal (i.n.), a dosis de 20 µg, y a otros 25 con alarma. El tratamiento se mantuvo durante 3 meses. Durante la primera semana, el número medio de noches secas fue de 4,2 con desmopresina y de 2,5 con alarma ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, en la semana 11 de tratamiento la media de noches secas fue de 4,9 con desmopresina y de 6,3 con alarma ( $p < 0,02$ ). En los 2 meses siguientes se produjeron 10 recaídas en los pacientes tratados con desmopresina y una en el otro grupo. Como conclusión, el riesgo de recaída fue significativamente menor tras finalizar el tratamiento con alarma (riesgo relativo: 9,17; intervalo de confianza del 95%, 1,28-65,9).

En el estudio publicado por Longstaffe et al<sup>17</sup> el número de niños que no consiguieron alcanzar las 14 noches secas durante el tratamiento con alarma fue menor que durante el tratamiento con desmopresina, aunque no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (riesgo relativo: 1,21; intervalo de confianza del 95%, 0,83-1,77). Realizaron un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego en los grupos con farmacoterapia. Se incluyó a 182 pacientes mayores de 7 años y se mantuvo el tratamiento durante 6 meses. Los pacientes se distribuyeron en 3 grupos: alarma (61 pacientes), desmopresina i.n. (60 pacientes) y placebo (61 pacientes). El 43% de los pacientes asignados al sistema de alarma no consiguieron 14 noches secas después del tratamiento, al igual que el 52% de los pacientes con desmopresina. El porcentaje se elevó hasta el 62% en el grupo con placebo. No se conocen las tasas de recaídas dado que no hay seguimiento y que a los pacientes que no respondieron al tratamiento se les asignó un tratamiento alternativo otros 6 meses.

Sukhai et al<sup>18</sup> publicaron en 1989 un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego con 28 pacientes que se distribuyeron en 2 grupos de tratamiento: A, al que se aplicó el sistema de alarma más 20 µg de desmopresina i.n., y B, con sistema de alarma más placebo. El tratamiento se mantuvo durante 2 semanas y posteriormente se cambió de grupo. La media de noches secas durante el tratamiento fue de 5,1 en el grupo A y de 4,1 en el grupo B. Tanto la alarma como la combinación con acetato de desmopresina fueron eficaces. Sin embargo, la combinación fue significativamente más eficaz que la alarma sola ( $p < 0,05$ ). Pese a todo, no se pudieron valorar las diferencias ni sacar conclusiones de sus posibles efectos beneficiosos a largo plazo dados el escaso período de seguimiento y el método del estudio.

En 2001 Leebeek et al<sup>19</sup> publicaron un estudio doble ciego en paralelo, en 2 grupos de tratamiento en los que se añadía desmopresina o placebo al sistema de alarma. Se incluyó en él a 93 pacientes de 6 a 14 años, de los cuales 47 (grupo I) fueron tratados con alarma más desmopresina a dosis de 40 µg i.n. durante 3 semanas, tras lo cual la dosis se redujo a 20 µg en las siguientes 3 semanas y se dejó sólo la alarma en las últimas 3 semanas. Los otros 46 pacientes (grupo II) estuvieron con alarma durante las 9 semanas, acompañada de placebo durante las 6 primeras.

Se realizó un seguimiento de 6 meses tras finalizar el tratamiento. La media de noches húmedas en las 3 primeras semanas fue de 2,9 en el grupo I y de 3,8 en el grupo II ( $p = 0,01$ ). En las 3 últimas semanas con sistema de alarma de forma exclusiva, la media de noches húmedas fue de 2,7 en el grupo I y 2,2 en el grupo II (no significativo). Tras un seguimiento de 6 meses, la media de noches húmedas fue de 2,7 en el grupo I y de 1,9 en el grupo II (no significativa). Se definió la curación del paciente

como una reducción del número de noches húmedas mayor o igual al 90%. Tras los 6 meses de seguimiento se consideró curados al 36,2% de los pacientes del grupo I y al 37% del grupo II (no significativo). No hubo efectos secundarios.

En resumen, los resultados de este estudio muestran una disminución significativa, aunque temporal, del número de noches húmedas durante el tratamiento combinado, comparado con el sistema de alarma en monoterapia. Los resultados al final del

**Tabla 1.** Ensayos clínicos relevantes en la comparación de la desmopresina frente a placebo

Estudio	Método	Participantes
Birkasova et al <sup>7</sup> , 1978	Estudio cruzado y doble ciego. Seguimiento: 4-6 semanas	N.º: 22 (14 V, 8 M) Edad: 4-12 años (media: 6,6 años) Tratamiento previo: fallo a psicoterapia, restricción de líquidos y alguno también tratado con imipramina sin mejoría NH previas: 10,6/15
Aladjem et al <sup>8</sup> , 1982	Estudio doble ciego Seguimiento: 30 días	N.º: 32 (15 V, 17 M) Edad: 7-15 años Tratamiento previo: 5/23 habían respondido a clorimipramina NH previas: A (DDVP): 18,7/30; B (placebo): 21,3/30
Dimson <sup>9</sup> , 1986	Estudio cruzado y doble ciego. Seguimiento: 30 días	N.º: 17 (14 V, 3 M) Edad: 6-13 años Tratamiento previo: fracaso de tricíclicos o alarma NH previas > 50%/15 días de observación
Janknegt y Smans <sup>10</sup> , 1990	Estudio cruzado, doble ciego y aleatorizado Seguimiento: 4 semanas	N.º: 22 (18 V, 4 M) Edad: 6-16 años (media: 10 años) Tratamiento previo: fracaso de psicoterapia (1), tricíclicos (22), acupuntura (1), alarma (8) NH previas > 3/semana; media: 5,7/7
Terho <sup>11</sup> , 1991	Estudio cruzado, doble ciego y aleatorizado Asignados a 2 períodos de DDVP y 2 de placebo Cada período: 3 semanas Seguimiento: 3 semanas	N.º: 52 (35 V, 17 M) Edad: 5-13 años Tratamiento previo: fracaso de restricción hídrica (52), tricíclicos (29), alarma (25) NH previas: media de 6,4/semana
Martín et al <sup>12</sup> , 1993	Estudio doble ciego y aleatorizado Seguimiento a 7 pacientes que mejoraron con DDVP	N.º: 44 (21 V, 23 M) Edad: 6-17 años (media: 9 años) Tratamiento previo: fracaso de psicoterapia y entrenamiento vesical NH previas: A: 75,5%; B: 80,1%
Folwell et al <sup>13</sup> , 1997	Estudio cruzado, doble ciego y aleatorizado	N.º: 31 (22 V, 9 M) Edad: > 6 años (media: 11,2 años) Tratamiento previo: alarma y anticolinérgicos
Muller et al <sup>14</sup> , 2001	Estudio cruzado, doble ciego y aleatorizado	N.º: 40 (29 V, 11 M) Edad: 6-13 años (media: 8,7 años) Tratamiento previo: ninguno NH previas > 3 /semana, media 5,3

V: varón; M: mujer; i.n.: intranasal; NH: noches húmedas; DDVP: desmopresina. Modificada de Glazener y Evans<sup>15</sup>.

seguimiento son comparables en ambos grupos, lo que indica que añadir desmopresina al tratamiento con alarma no aumenta los índices de curación a largo plazo. En este sentido, los autores apuntan que la combinación del tratamiento y el uso inicial de desmopresina podría ser útil para garantizar la fidelidad del paciente en el tratamiento a largo plazo, ya que en este grupo fue menor el número de pacientes que abandonaron el tratamiento, quizá debido a una mejor respuesta inicial.

## Valoración dosis-respuesta

Janknegt y Smans<sup>10</sup> distribuyeron a 22 pacientes al azar para recibir tratamiento con 20 o 40 µg de acetato de desmopresina durante 4 semanas. Ambas dosis disminuyeron el número de noches húmedas respecto al placebo, pero no se observó ninguna diferencia en el porcentaje. De hecho, la dosis más baja tuvo un efecto mayor.

Tratamiento	Resultados	Comentarios
Grupo A: 17 pacientes, 10 µg i.n. Grupo B: 5 pacientes, 40 µg i.n. tras los 10 µg Grupo C: 22 pacientes, placebo i.n. Tiempo de tratamiento: 15 días en cada grupo	Media NH durante tratamiento: A + B: 4,2/15; C: 11/15 Efectos secundarios: ninguno 5 pacientes con dosis altas totalmente secos 9 pacientes continuaron con DDVP simple ciego 4-6 semanas y después placebo: 7 permanecieron secos sin tratamiento	No menciona incontinencia diurna No se hace período de lavado No menciona pérdidas de seguimiento Pacientes muy jóvenes Combina dosis altas y bajas en el análisis
Grupo A: 15 pacientes, 10 µg i.n. Grupo B: 17 pacientes, placebo i.n.	Media NH durante tratamiento: A: 3,4/7; B: 5/7 Grupo A: 2 curados, 10 mejoraron, 5 fracasos Grupo B: 5 mejoraron discretamente, 12 fracasos N.º de fracasos o recaídas: A: 17; B: 17 Efectos secundarios: ninguno	No menciona incontinencia diurna Seguimiento corto No menciona pérdidas de seguimiento
Grupo A: 17 pacientes, 20 µg i.n. Grupo B: 17 pacientes, placebo i.n. Tiempo de tratamiento: 15 días en cada grupo	Media NH durante tratamiento: A: 6,5/30; B: 18,8/30 Media NH en seguimiento: A: 15,7/30; B: 16,9/30 N.º total secos: A: 6; B: 1 Diferente respuesta según edad Efectos secundarios: ninguno	No se hace período de lavado Todos recaen después del ensayo
Grupo A: placebo Grupo B: 20 µg i.n. Grupo C: 40 µg i.n. Tiempo de tratamiento: 1 mes en cada grupo	Media NH durante tratamiento: A: 5,3/7; B: 3,4/7; C: 3,8/7 Media NH durante el seguimiento: 4,8/7 Efectos secundarios: cefalea (3), abdominalgia (3) Sin diferencia con placebo	No menciona incontinencia diurna
Grupo A: 20 µg i.m, para aumentar hasta 40 µg si no responde Grupo B: placebo 2 períodos de 3 semanas en cada grupo	Media NH a la semana: Período 1: A: 2,6; B: 4,9 Período 2: A: 2,4; B: 4,5 15 totalmente secos durante el tratamiento con DDVP. 5 permanecieron secos después del tratamiento Efectos secundarios: ninguno	No se hace período de lavado Seguimiento corto
Grupo A: 22 pacientes, placebo Grupo B: 22 pacientes, 40 µg i.n. Tiempo de tratamiento: 2 meses	Media NH durante tratamiento por mes: A: 52,6% B: 30,8% > 90% noches secas: A: 18,1%; B: 45,4% N.º totalmente secos: A: 5,4%; B: 27,2% Diferente respuesta según edad y noches secas previas Efectos secundarios: anorexia (1)	No menciona incontinencia diurna Muestra pequeña No menciona pérdidas de seguimiento No explica criterios de inclusión/exclusión
Grupo A: 20 µg i.n. Grupo B: placebo Tiempo de tratamiento: 21 días, después cruzados	Media NH durante tratamiento a la semana: A: 3,24; B: 4,86 Efectos secundarios: A: náuseas (1); B: somnolencia y vómitos (1)	No se hace período de lavado Seguimiento corto
Grupo A: 19 pacientes, 20 µg i.n. Grupo B: 21 pacientes, placebo i.n. Tiempo de tratamiento: 2 semanas, se cruzan tras 2 semanas	Media NH durante tratamiento: A: 3,2 B: 4,9 Responden a DDVP: 27/40 (67,5%)	

Sin embargo, Schulman et al<sup>20</sup> publicaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado en el que se reclutó a 193 pacientes con la colaboración de 16 centros de Estados Unidos. En él se valoró la eficacia del placebo frente a diferentes dosis orales de desmopresina: 0,2, 0,4 y 0,6 mg. Hubo una disminución lineal en el número de noches húmedas con las diferentes dosis de desmopresina: se objetivó una mejoría respecto a la situación basal en un 10, un 27, un 30 y un 40%, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Ninguno de los 47 niños tratados con placebo permaneció completamente seco, mientras que 11 de los 141 (8%) tratados con desmopresina se consideraron curados.

Tras 2 semanas de lavado con placebo, el grupo de pacientes que continuaban mojando la cama más de 3 noches a la semana ( $n = 99$ ) se distribuyó de manera aleatorizada a recibir 0,2 mg de desmopresina o placebo durante 2 semanas. La dosis de desmopresina podía aumentarse cada 15 días a 0,4 y 0,6 mg sucesivamente si no permanecían totalmente secos los 15 días previos. Cincuenta y un pacientes (52%) alcanzaron una reducción del 50% de noches húmedas respecto a su nivel basal. De ellos, 28 (28%) lo hicieron con 0,2 mg de acetato de desmopresina, mientras que 16 (16%) necesitaron 0,4 mg y 8 pacientes (9%) requirieron 0,6 mg. En el grupo que fue tratado con placebo, 7 de los 35 niños (20%) alcanzaron la misma mejoría.

En el estudio se concluye, por tanto, que todas las dosis orales de desmopresina disminuyeron de manera significativa respecto al placebo el número de noches húmedas en comparación con la basal ( $p < 0,05$ ). La respuesta al tratamiento mejoró de manera lineal durante el rango de dosis de 0,2 a 0,6 mg. En algunos casos no fue necesaria la dosis máxima de tratamiento para conseguir una respuesta aceptable, y en algunos pacientes se pudo disminuir la dosis para alcanzar una respuesta igual a la conseguida con dosis mayores. Los efectos secundarios descritos (rinitis, faringitis, cefalea y tos) no se relacionaron o asociaron con el tratamiento con desmopresina. Ningún paciente requirió tratamiento específico, suspensión o modificación de las dosis por

este motivo. No hubo ningún caso de hiponatremia ni intoxicación hídrica manteniendo los consejos de restricción de líquidos según el protocolo.

## Conclusiones

En general, los estudios están realizados con pocos pacientes y con poco tiempo de seguimiento. Sin embargo, podemos concluir que la desmopresina, si se compara con placebo, reduce el número de noches húmedas en aproximadamente 1 o 2 noches a la semana, y tiene casi el doble de posibilidades de conseguir 14 noches secas consecutivas. Por tanto, su eficacia queda bien contrastada<sup>15</sup>.

El rápido inicio de acción de la desmopresina podría combinarse con el sistema de alarma, que tiene un efecto más gradual, para mantener la motivación del paciente y evitar abandonos prematuros del tratamiento. Además, utilizando dosis bajas de desmopresina de manera complementaria al sistema de alarma se podría disminuir el número de micciones nocturnas y, por tanto, el número de cambios de cama nocturnos. Esta combinación puede ayudar al paciente y a su familia, especialmente en las primeras semanas del tratamiento.

No se puede precisar, sin embargo, en qué medida se mantienen estos beneficios, puesto que en los estudios no se aporta información sobre el seguimiento a largo plazo.

Para minimizar los costes y los efectos secundarios se debe utilizar la mínima dosis eficaz. En la práctica, se deberá aumentar la dosis paulatinamente hasta alcanzar la mínima dosis efectiva, y si dosis más altas no son efectivas para mejorar los resultados, se deberá volver a bajar a la dosis eficaz menor.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Epidemiología
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Rodríguez Fernández LM, Marugán Miguelsanz JM, Lapeña López de Armentia S. Enuresis nocturna. En: Nieto VG, Santos F, editor. Nefrología pediátrica. Madrid: Editorial Aula Médica; 2000. p. 239-47.
2. Gordillo Paniagua G. Estudio de la enfermedad renal. En: Gordillo Paniagua G. Nefrología pediátrica. México: Editorial Mosby/Doyma Libros; 1995. p. 68-71.
3. Conejero Sugranes J. Enuresis. En: Salinas Casado J, Romero Maroto J, Perales Cabanas L, editores. Urodinámica clínica. Madrid: Editorial Vector; 1989; p. 233.
4. Foxman B, Valdez RB, Brook RH. Childhood enuresis: prevalence, perceived impact, and prescribed treatments. *Pediatrics*. 1986;77:482-7.
5. Miguélez Lago C, García Mérida M, Galiano Duro E. Tratamientos actuales de la enuresis. Serie Monográfica. Drug Farma S.L., 1998.
6. Dimson SB. Desmopressin as a treatment for enuresis. *Lancet*. 1977;11:1260.
7. Birkasova M, Birkas O, Flynn MJ, Cort JH. Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: a double-blind study. *Pediatrics*. 1978;62:970-4.
8. Aladjem M, Wohl R, Boichis H, Orda S, Lotan D, Freedman S. Desmopressin in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 1982;57:137-40.
9. Dimson SB. DDAVP and urine osmolality in refractory enuresis. *Arch Dis Child*. 1986;61:1104-7.
10. Janknegt RA, Smans AJ. Treatment with desmopressin in severe nocturnal enuresis in childhood. *Br J Urol*. 1990;66:535-7.
11. Terho P. Desmopressin in nocturnal enuresis. *J Urol*. 1991;145:818-20.
12. Martín Hernández E, Fernández Ovies JM, Guzmán-Guzmán A, Álvarez Aldeán J, Barrio Corrales F. Eficacia clínica y seguridad de la desmopresina en el tratamiento de enuresis infantil. *Rev Esp Pediatr*. 1993;49:497-501.
13. Folwell AJ, Macdiarmid SA, Crowder HJ, Lord AD, Arnold EP. Desmopressin for nocturnal enuresis: urinary osmolality and response. *Br J Urol*. 1997;80:480-4.
14. Muller D, Florkowski H, Chavez-Kattau K, Carlsson G, Eggert P. The effect of desmopressin on short-term memory in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol*. 2001;166:2432-4.
15. ●● Glazener CMA, Evans JHC. Desmopressin for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2004. Disponible en: <http://www.update-software.com/clubng/clublogon.htm>
16. Wille S. Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 1986;61:30-3.
17. ● Longstaffe S, Moffatt ME, Whalen JC. Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2000;105:935-40.
18. Sukhai RN, Mol J, Harris AS. Combined therapy of enuresis alarm and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *Eur J Pediatr*. 1989;148:465-7.
19. ● Leebeck-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, Van Der Heijden B. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*. 2001;166:2456-8.
20. ● Schulman SL, Stokes A, Salzman PM. The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol*. 2001;166:2427-31.