

11237

2ej

1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Hospital Infantil de México
"FEDERICO GOMEZ"

Ensayo Clínico Aleatorio Utilizando
Doxazosín vs. Desmopresina vs. Placebo
para el Manejo de la Enuresis Primaria

TESIS DE POSGRADO
Que para obtener el título de:
PEDIATRIA MEDICA
p r e s e n t a
YOLANDA ABRAHAM GOMEZ



Asesores:

Dr. Luis E. Eraña Guerra
Dra. Atlántida M. Raya Rivera
Dr. Luis M. Dorantes Alvarez

México D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11237



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**

**Hospital Infantil de México
“Federico Gómez”**

**ENSAYO CLINICO ALEATORIO
UTILIZANDO DOXAZOSIN VS.
DESMOPRESINA VS. PLACEBO PARA EL
MANEJO DE LA ENURESIS PRIMARIA**

Tesis que para obtener el título
de Pediatría presenta

YOLANDA ABRAHAM GOMEZ

Asesores:

Dr. Luis H. Eraña Guerra

Dra. Atlántida M. Raya Rivera

Dr. Luis Dorantes Alvarez

México, D.F.

1998

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la maravillosa oportunidad de la vida
y el privilegio de ser tan feliz.

A mis padres, por el gran ejemplo de amor
y por el impulso cotidiano de ser para llegar a alcanzar.

A mis hermanas Angélica, Marylupe y Mónica,
por estar siempre conmigo.

A Omar por ayudarme a buscar y encontrar un equilibrio.

A mis maestros, por brindarme la posibilidad
de aprender de su más grande experiencia.

A todos mis amigos, por compartir todos los momentos
con la mejor expresión de amor, su amistad.

INDICE

I.	Resumen	1
II.	Antecedentes	2
III.	Justificación	22
IV.	Objetivos	22
V.	Hipótesis	22
VI.	Material y métodos	
	Diseño	23
	Criterios de inclusión y exclusión	23
	Variables de estudio	24
	Tamaño de la muestra	24
	Metodología	25
VII.	Análisis estadístico	26
VIII.	Resultados	27
IX.	Discusión	36
X.	Conclusiones	38
XI.	Referencias	39
XII.	Apéndices	42

I. RESUMEN

I

Las alteraciones miccionales constituyen un 5% de las consultas urológicas, por lo que decidimos estudiar a los niños que consultaban por enuresis. Se captaron los pacientes con dicho diagnóstico en la consulta externa de urología durante los meses de mayo a junio de 1998, y se les realizó un análisis clínico mediante una historia clínica completa, con interrogatorio y examen físico. Por otro lado, se le practicó a cada niño: examen general de orina, electrolitos urinarios y estudio urodinámico. Se asignó el tratamiento a los pacientes mediante una tabla de números aleatorios: desmopresina, doxazosin o un placebo (vitamina C). Se administró el tratamiento durante un mes y se evaluó a los pacientes al final del mismo.

Se obtuvieron resultados significativos del estudio urodinámico, y mediante las mediciones de presión, flujo y análisis de las curvas, se encontró en un 22.5% un trazo normal, en un 40% hiperreflexia del detrusor, 35% con obstrucción del cuello vesical y vejiga pequeña normal en el restante 2.5%. Después de un mes de tratamiento (siendo éste independiente de las alteraciones urodinámicas), se encontró una respuesta satisfactoria con control miccional completo en sólo cuatro pacientes con desmopresina, en tres pacientes con doxazosin, y en ningún paciente con placebo; el resto de los pacientes presentaron una respuesta parcial considerada ésta como una disminución de 10-15 noches secas por mes.

Concluimos que todos los niños enuréticos deberían ser estudiados de una manera integral, incluyendo un análisis clínico además de un estudio de urodinamia, examen general de orina y osmolaridades urinarias. Mediante esta evaluación previa será posible una buena elección del tratamiento ya que los pacientes que presenten hiperreflexia del detrusor difícilmente responderán a una terapia con desmopresina, de igual manera en los pacientes con obstrucción del cuello vesical, o vejigas pequeñas, la terapia con doxazosin no será efectiva

II. ANTECEDENTES

2

INTRODUCCION

La orina inicia su formación con el ultrafiltrado del plasma a través de los capilares medulares. El término ultrafiltración alude al movimiento pasivo de un líquido sin proteínas desde los capilares glomerulares hasta el espacio de Bowman, para continuar por los túbulos colectores hacia la pelvícula renal. La orina alcanza la pelvis renal al descender por los ureteres, hacia la vejiga, donde es almacenada. Los uréteres son tubos musculares de 30 cm. de longitud, que llegan a la cara posterior de la vejiga, cerca de su base y del meato uretral interno. La región triangular de la pared vesical posterior, que se encuentra por encima de la entrada de la uretra posterior (denominada meato interno) y por debajo de los puntos por donde los uréteres entran en la vejiga, se denomina trigono. La vejiga se compone de dos partes: el fundus, o cuerpo donde se almacena la orina, y el cuello, con forma de embudo y se conecta con la uretra. El cuello vesical, de 2-3 cm de largo, también es denominada uretra posterior (1).

En las mujeres la uretra posterior es el final del tracto urinario y el punto por donde la orina sale del organismo. En los varones la orina sale de la uretra posterior, para alcanzar la uretra anterior, que se extiende por el pene. La orina sale de la uretra atravesando el meato externo (2)

La pelvis renal, el uréter, la vejiga y la uretra posterior están revestidos por un epitelio de transición rodeado de varias capas de músculo liso. La uretra anterior está revestida por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado que está rodeado por varias capas de músculo liso. En los uréteres las capas musculares adoptan una disposición espiral excepto cuando penetran en la

vejiga La pared de los uréteres dentro de la vejiga se compone de tres capas que desde la luz hacia afuera, son: longitudinal y circular. El músculo liso de la vejiga es conocido como músculo detrusor. Estas células de músculo liso forman un plexo en forma de cesta compuesta por fibras interconectadas que no se disponen en capas. Las fibras convergen en el cuello de la vejiga para formar un patrón más longitudinal. Las células musculares de esta área dominan el esfínter interno, que no está bajo control consciente. Su tono inherente evita el vaciado de la vejiga hasta que un estímulo adecuado inicia la micción (1-5)

La uretra atraviesa el diafragma urogenital, que contiene una capa de músculo esquelético llamado esfínter externo. Este músculo es controlado voluntariamente y puede utilizarse para evitar e incluso interrumpir la micción sobre todo en varones. En las mujeres el esfínter externo está escasamente desarrollado, por lo que es menos importante su control voluntario de la vejiga.

Las células musculares lisas del tracto urinario inferior están acopladas eléctricamente, muestran potenciales de acción, se contraen cuando algo las distiende, y responden a los neurotransmisores. Estas células del músculo liso son similares a las células cardíacas en que regeneran potenciales de acción espontáneos: en la pared muscular de la pelvis renal existen regiones de células especializadas que poseen una actividad de marcapaso. Las paredes de los ureteres, la vejiga y la uretra están muy plegadas y por lo tanto, son muy distensibles. Los pliegues de la vejiga y la uretra se denominan rugas (rugas). A medida que la vejiga se va llenando las rugas se van aplanando, de forma que el volumen vesical aumenta con un aumento muy pequeño de presión en su interior. El volumen de esta estructura puede pasar de un mínimo

de 10 mL (después de la micción) hasta 400 mL, con un cambio de presión de sólo cinco cm de H2O. Esto ilustra la gran capacidad de distensión de la vejiga

Inervación del tracto urinario inferior.- Tanto en la fase continencia como la fase de micción, intervienen dos estructuras fundamentales que se sincronizan entre sí: el reservorio vesical propiamente dicho (detrusor) y el sistema esfinteriano que reside en la uretra (6).

Los receptores beta-adrenérgicos, localizados principalmente en el fundus de la vejiga, produce relajación. Los receptores alfa-adrenérgicos localizados fundamentalmente en el cuello vesical y en la uretra producen contracción. La estimulación de estos receptores facilita el almacenamiento de la orina al producir la relajación del fundus o facilitar el cierre de la uretra.

Inervación Vesical

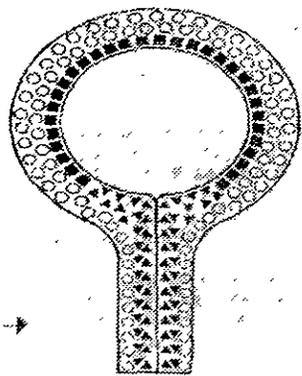


Fig. 1-50
Receptores neurovegetativos
Fase de continencia
○ ~ Receptores colinérgicos.
▲ ~ Receptores α -adrenérgicos
■ ~ Receptores β -adrenérgicos.

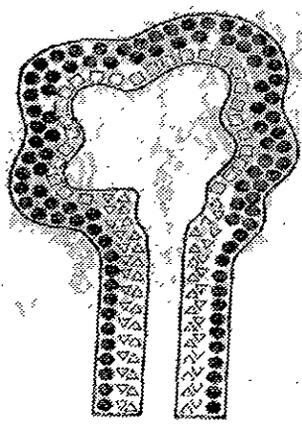


Fig. 1-51
Receptores neurovegetativos.
Fase de micción.
● ~ Receptores colinérgicos.
▲ ~ Receptores α -adrenérgicos.
■ ~ Receptores β -adrenérgicos.

La inervación del detrusor es fundamentalmente de dos tipos.

a) Parasimpática (la más importante), que depende del nervio pélvico, con sus núcleos medulares a nivel de los segmentos S2-S3-S4 y con receptores colinérgicos en el cuerpo de la vejiga, cuya estimulación provoca contracción del detrusor.

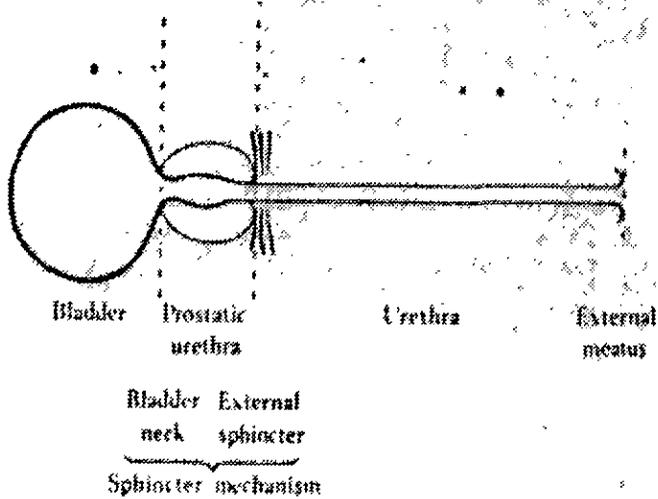
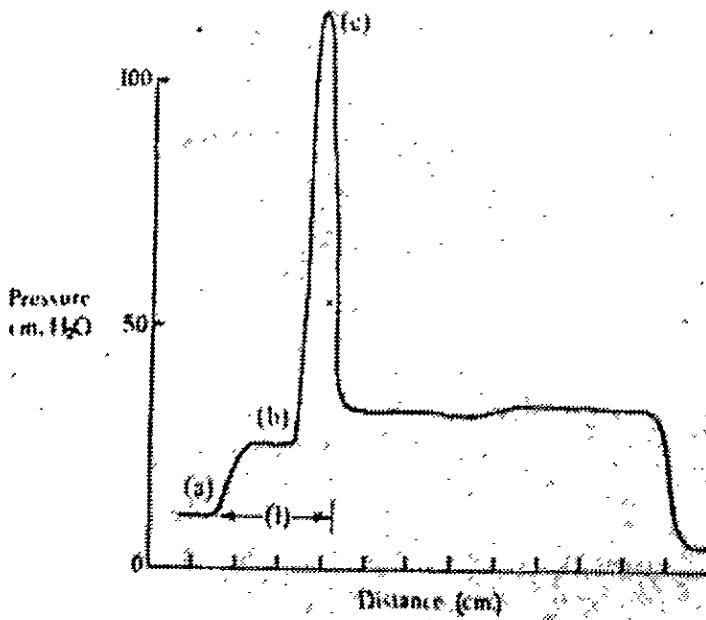
b) Simpática, que depende del nervio hipogástrico, con sus núcleos medulares a nivel de los segmentos D11-D12-L1-L2 y con receptores B adrenérgicos en el cuerpo de la vejiga cuya estimulación provoca relajación del detrusor

El sistema esfinteriano esta compuesto de dos partes, con variaciones según en sexo. la proximal (uretra supramontanal en el hombre) y la distal (uretra inframontanal en el hombre) (7).

a) Uretra proximal (junto con el cuello vesical) Está constituida por musculatura lisa (prolongación de las capas musculares del detrusor) y por consiguiente, inervada por el sistema nervioso vegetativo, sin control voluntario y a cargo fundamentalmente del sistema simpático (n hipogástrico), con receptores alfa adrenérgicos, cuya estimulación provoca contracción del este segmento uretral.

b) Uretra distal consta de una capa interna de musculatura lisa que va disminuyendo distalmente y una capa de musculatura estriada, que va aumentando distalmente hasta agruparse alrededor de la uretra a nivel del suelo perineal y prolongándose sin solución de continuidad con el La inervación será, consecuentemente, mixta 1) vegetativa (involuntaria, simpática); 2) somática (voluntaria, a cargo del nervio pudendo interno), con sus núcleos medulares a nivel de los segmentos S2-S3-S4.

Uretra Masculina y Presiones Vesico-uretrales



Micción Es el proceso de vaciamiento de la vejiga, mismo que responde a dos fases

- a) Llenado progresivo de la vejiga hasta que la presión alcanza un valor decisivo, y
- b) Un reflejo neuronal llamado reflejo de micción, que va hacia la vejiga.

El reflejo de micción es un reflejo medular automático, sin embargo, puede ser inhibido o facilitado por centros de tallo y la corteza cerebrales. El llenado de la vejiga distiende la pared y provoca su contracción. Las contracciones son el resultado de un reflejo que se inicia en los receptores de estiramiento de la vejiga. Las señales sensitivas procedentes de la vejiga llegan a la médula espinal a través de los nervios pélvicos y vuelven directamente a la vejiga a través de las fibras parasimpáticas de los mismos nervios. La estimulación de las fibras parasimpáticas produce un intenso estímulo del músculo detrusor. Como el músculo liso de la vejiga es sincitial, la estimulación del detrusor también provoca la contracción de las células musculares del cuello vesical. Las células del cuello de la vejiga, en la región del meato interno, se encuentran orientadas longitudinalmente y radialmente.

Cuando se contraen, abren el meato interno y permiten que la orina atraviese el esfínter interno. La relajación voluntaria del esfínter externo a través de la inhibición cortical del nervio pudendo, permite que la orina fluya a través del meato externo. Es necesario que se produzca la relajación voluntaria del esfínter externo, quizá sea éste el acontecimiento que inicia la micción.

Maduración funcional.- Siendo que la micción es un acto reflejo medular cuyo estímulo desencadenante es la distensión de la vejiga de la orina y en especial del trigono vesical. Este estímulo llega a los centros de la médula espinal situados, en el cono terminal de la misma y

se refleja por las vías vegetativas eferentes determinando una contracción tónica del músculo detrusor de la vejiga al propio tiempo que una relajación del esfínter vesical. Ya alrededor del primer año de la vida y en la inmensa mayoría de los niños hacia el año y medio de edad, la sensación de distensión urinaria comienza a hacerse consciente

Entre los 18 y 24 meses una gran parte de los pequeños comienzan a controlar la vejiga, primero unos instantes los suficientes para avisar de lo perentorio de la necesidad y cada vez con más tiempo hasta alcanzar un control efectivo que les permite acudir por sí mismo al retrete y efectuar allí la micción. Entre los 3 y 4 años el niño suele tener ya madurez suficiente para inhibir el reflejo miccional mientras juega, abandonar el juego un momento, cuando la necesidad se intensifica y volver de nuevo al juego sin más preocupaciones (8).

La secreción urinaria no sólo persiste durante la noche, sino que incluso aumenta relativamente durante el descanso nocturno y ello por diversas causas: primeramente el flujo renal sanguíneo es mayor que la sangre, no es requerida en otros territorios del organismo porque se encuentran en reposo. especial la masa muscular. Por otra parte, así como los riñones funcionalmente maduros, como en el adulto han eliminado por completo una cantidad determinada de líquido ingerido, incluso con exceso a las 4 horas de la ingesta. En el lactante y niño pequeño esta capacidad renal no es tan efectiva lo que se refleja en que a veces tardan siete y ocho horas y aún más en eliminar la cantidad de líquido ingerido

Cuando se rompen los mecanismos naturales mencionados es que se puede hablar de trastornos de la micción. La definición más aceptada para la enuresis es la siguiente: "micción involuntaria a una edad en la que el control debería haberse alcanzado", lo que es sinónimo de

enuresis nocturna, ya que la diurna no suele ser una micción, sino pequeños escapes intermiccionales. La enuresis **no es una enfermedad**, sino un síntoma, y como tal, sus causas pueden ser variadas.

La edad límite para considerar “fisiológicos” los escapes nocturnos oscila entre los 4 y 5 años, según los diferentes autores. La incidencia de enuresis varía mucho según que población (geográfica y social) se toma en cuenta, aunque se estima que globalmente se encuentra entre el 15 y 20% de los niños a los 5 años; 5% a los 10 años y 1% a los 15 años, siendo entre el 1 y 2% la cifra de adultos enuréticos. En las edades tempranas, el número de niñas es superior al de varones, mientras que éstos son mayoría cerca de la pubertad (2).

Se considera como enuréticos primarios a los niños que nunca adquirieron el control nocturno, y secundarios a los que han pasado un periodo variable de noches sin escapes. Éstos últimos representan entre el 25 y 30% del total. El 75% se mojan sólo de noche (enuresis nocturna). Alrededor del 15% tienen también encopresis, que se asocia más frecuentemente a escapes diurnos y a trastornos psicológicos. A los 3 o 4 años aparece el mecanismo inhibitorio de la micción inconsciente y el consciente. Esto le permite al niño comenzar la micción aún cuando la vejiga no esté completamente llena (3).

Ahora bien, una vez contemplados los niveles de control orgánicos de acuerdo a las edades, es que consideramos la enuresis como la alteración que cursa con la persistencia de vaciamientos involuntarios vesicales, una vez que se supone se debería alcanzar el control. La enuresis nocturna se refiere a una falta de control que ocurre por la noche durante el periodo de

sueño, y enuresis diurna se refiere a la falta de control durante el día. Así, la enuresis llega a ser la anormalidad de vaciamiento más común en los niños.

Es evidente que para la adquisición del control urinario diurno, influyen poderosamente los factores educacionales y también los ambientales, sociales, familiares, psicológicos y hereditarios. Estas influencias parecen ser mucho menos notorias en el control nocturno. Este control aparecería espontáneamente y difícilmente puede ser acelerado. Sin embargo existen numerosos factores que pueden retardarlo. Hemos de tomar también alteraciones funcionales intrínsecas como un retraso en la maduración y/o en el desarrollo de la dilatación del esfínter vesical, o recientemente de la secreción de hormona antidiurética.

Desde el punto de vista fisiológico la micción es el acto reflejo que responde al estímulo *neurógeno*, *presión intravesical* y *señales nerviosas*, para relajar el esfínter externo en coordinación con contracción del detrusor para dar lugar al vaciamiento vesical. Se han observado varias etapas en el desarrollo del control urinario. En recién nacidos la micción ocurre por vaciamiento reflejo, desde este momento existe *coordinación detrusor esfínter*. Después de los seis meses de edad se desarrolla la inhibición inconsciente de los reflejos de micción, lo que da como consecuencia incremento de volumen urinario y disminución de la frecuencia de la micción. Entre el año y los dos años de edad, se completa el desarrollo de la sensación consciente. A los cuatro años la mayoría de los niños han adquirido un patrón de control urinario semejante al adulto (2).

Con base a estos hallazgos iniciamos el manejo médico de los pacientes con enuresis *primaria con medicamentos que bloquean selectivamente el cuello vesical (Doxazosin)* y se

obtuvo buena respuesta, por lo que consideramos que deberíamos realizar un ensayo clínico controlado utilizando un medicamento alfa bloqueador vs placebo para determinar si es real la mejoría que se tiene con este medicamento. Sin embargo debido a que varios pacientes refirieron síntomas adversos tales como la cefalea, astenia, sueño, que obligaron a suspender el tratamiento, decidimos que deberíamos utilizar otro alfa bloqueador que ha mostrado ser mejor tolerado (6,7) y que presenta los mismos efectos terapéuticos que el terazosin.

d) Alteración del ciclo circadiano de la hormona antidiurética: El 1980, Norgaard, Puri y Ritig difundió con gran entusiasmo, que en el paciente enurético existe disminución en la producción de la Hormona Antidiurética (ADH), planteando que un alto porcentaje de los casos de niños enuréticos estudiados no existía la elevación nocturna normal de la secreción hormonal y por el contrario sólo se elevaría levemente, permanecería igual o incluso disminuiría. Más categóricamente señaló la presencia de inversión en el gradiente de osmolaridad urinaria durante la noche en estos niños (8,9). Sin embargo estudios posteriores como el realizado por Eggert y Kuhn, donde compararon la producción urinaria diurna y nocturna, secreción de ADH un grupo de 10 niños con enuresis primaria, con su correspondiente grupo control de ocho niños, no mostraron las diferencias estudiadas en los estudios anteriormente propuestos (10).

Sin embargo la desmopresina se ha utilizado para el manejo de la enuresis primaria, los estudios que han utilizado este medicamento reportan el porcentaje de respuesta más alto en comparación con otras modalidades de tratamiento que hasta el momento se han utilizado para este fin Hernández concluye que un 45% de los niños de dicho grupo consiguieron más de 90% de noches secas durante el tratamiento, frente a un 18% en el grupo placebo, habiendo un 36% de casos no respondedores. La medicación se retiró de forma gradual, consiguiéndose un 31% de

curación a lo largo del plazo (11). Morton reporta el 57% de respuesta favorable después de un ciclo de cuatro meses con desmopresina intranasal (12)

En el departamento de Urología se han utilizado en los últimos dos años medicamentos alfa bloqueadores (primero Terazosin, ahora Doxazosin) para el manejo de la enuresis con respuesta satisfactoria, sin embargo para poder recomendarlo ante la comunidad médica es necesario demostrar su eficacia a través de un ensayo clínico aleatorio.

Conjuntamente, la enuresis y la disfunción miccional representan las alteraciones urológicas más comunes en niños (2). Debido a que las alteraciones urodinámicas son muy frecuentes en los pacientes con enuresis primaria, es importante evaluar si existe relación entre el patrón urodinámico encontrado y la respuesta a determinado medicamento.

Por consiguiente el objetivo de este protocolo fue comparar con base a hallazgos etiopatogénicos las dos modalidades de tratamiento que han demostrado ser efectivas así como valorar el papel del estudio de urodinamia para decidir el manejo de estos pacientes.

COMO SE LOGRA EL CONTROL MICCIONAL

El mecanismo neurofisiológico encargado de lograr un almacenamiento y vaciamiento vesical normal, incluye una integración altamente compleja y aún no bien entendida de los sistemas simpático, parasimpático e inervación somática que es finalmente controlada por una

interacción igualmente compleja entre el centro de micción de la médula espinal, tallo cerebral, cerebro medio y estructuras corticales altas. Aunque los detalles de los procesos fisiológicos por medio de los cuales los niños adquieren control urinario no están completamente comprendidos, se han observado varias etapas de desarrollo. En el recién nacido, la micción ocurre por micción refleja, a intervalos frecuentes, un promedio aproximado de 20 por día. (2). Después de los seis meses de edad, incrementan los volúmenes micciones y la frecuencia de las micciones disminuye. Estos cambios han sido atribuidos al desarrollo de la inhibición inconsciente del los reflejos miccionales (13).

Entre 1 y 2 años de edad, se desarrolla la sensación de llenado vesical, estableciendo la etapa de control voluntario. La habilidad para miccionar o inhibir voluntariamente la micción a cualquier grado de llenado vesical comúnmente se desarrolla en el segundo y tercer años de vida (6) Por la edad de 4 años, la mayoría de los niños han adquirido un patrón adulto de control urinario. La secuencia típica de desarrollo del control vesical e intestinal han sido descritas como sigue: 1) control intestinal nocturno. 2) control intestinal diurno. 3) control miccional diurno. 4) control miccional nocturno.

Sin embargo existe una considerable variación individual y cultural en este esquema de eventos (13)

ETIOLOGIA

Diversos factores han sido reportados que causan o tienen influencia en la manifestación de enuresis nocturna, los cuales incluyen: retraso en el desarrollo, patrones de sueño anormales, psicopatología, estrés ambiental, enfermedad orgánica y/o funcional del tracto urinario y

recientemente anormalidades del ritmo circadiano de secreción normal de la hormona antidiurética (ADH) (2). El entender cada una de estas etiologías es un factor fundamental para entender las bases de varias opciones de tratamiento disponible.

POLIURIA NOCTURNA Y SECRECIÓN DE HORMONA ANTIDIURÉTICA.

Estudios efectuados a partir de 1975 en niños con enuresis primaria han sugerido la existencia de un ciclo de variación circadiana para la secreción de ADH resultando en una disminución de ésta, durante la noche, dando lugar a un mayor volumen urinario. Sin embargo la influencia del factor hormonal en la población enurética aún está por confirmarse, ya que los reportes al respecto sólo incluyeron un pequeño y selecto grupo de niños enuréticos (2,14). Años más tarde otros investigadores han retomado el estudio de dicha alteración sin poder confirmar la propuesta anteriormente mencionada, encontrándose que la secreción y función de la ADH y la osmolaridad plasmática no tiene variación circadiana.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Una impresión común manifestada por la mayoría de los padres de niños enuréticos es que el niño afectado usualmente duerma profundamente. Recientes reportes de estudios electroencefalográficos realizados en niños enuréticos sugirieron que existe una relación entre el patrón de sueño y la enuresis, sin embargo, en los últimos estudios del sueño mas sofisticados, los investigadores notaron que el evento enurético ocurre aleatoriamente a través de la noche en proporción a la cantidad de tiempo dedicado a cada etapa de sueño, sin embargo dado que los estudios electroencefalográficos del sueño no evalúan el umbral para despertar, no puede excluirse la posibilidad de que exista en estos niños una alteración relacionada con la habilidad para despertar al estímulo de un vejiga llena (2,13).

FACTORES PSICOLOGICOS

El papel de los trastornos emocionales y la psicopatología en los niños enuréticos ha sido estudiado por numerosos investigadores. La conclusión de varias grandes revisiones es que, aunque una alta proporción de enuréticos tiene desajustes y exhiben síntomas conductuales medibles, solo una minoría de los niños enuréticos tienen psicopatología significativa subyacente (2,13)

INFECCION DE VIAS URINARIAS

La infección de vías urinarias puede ser encontrada más comúnmente en niños con manifestaciones importantes de disinergia vesico esfínter, vejigas con vaciamiento incompleto (14)

MADURACION RETARDADA O RETRASO EN EL DESARROLLO

El retraso en el desarrollo ha prevalecido como una causa popular de enuresis aunque no universalmente aceptada. El argumento más convincente para sostener esta hipótesis del retardo en la maduración es el hecho que aún sin tratamiento, la basta mayoría de pacientes enuréticos eventualmente desarrollarán un control miccional completo (2,13).

Los hallazgos urodinámicos de vejigas con pequeña capacidad e inestabilidad vesical persistente, reportan que ocurren en 35-90% de los enuréticos, lo cual también refuerza el concepto de retraso en la maduración (2).

Otros autores sostienen que la enuresis representa un retraso en el desarrollo, como resultado de un aprendizaje deficiente de un patrón habitual. La respuesta exitosa a terapia condicionante ha sido citada por los terapeutas de conducta como evidencia de que el control de la enuresis puede ser "aprendido" y por lo tanto no necesariamente depende de la maduración del sistema nervioso central. Sin embargo, esta respuesta exitosa "al aprendizaje de la micción", puede relacionarse con disminución de la inestabilidad vesical al tratar de disminuir la alteración uretral funcional presente en estos niños como consecuencia de una incoordinación del detrusor del esfínter (2,13).

ESTUDIOS URODINAMICOS EN PACIENTES ENURETICOS

Partiendo del término conceptual de la urodinamia como el estudio del funcionamiento de las vías urinarias superiores e inferiores y su sistema de control nervioso central y periférico, y a través del cual es posible la comprensión de la fisiología o fisiopatología de las vías urinarias con el registro simultáneo de 1) presión abdominal, 2) presión intravesical, 3) presión diferencial, 4) flujo y 5) electromiografía del esfínter esquelético.

Por otro lado los parámetros que se registran son los siguientes. a) volumen emitido, 2) flujo máximo 3) tiempo de flujo y de micción 4) flujo medio 5) morfología de la curva. Es importante puntualizar que la curva de flujo normal debe ser rápida (sobre todo al inicio) y constante. La curva con disminución del flujo máximo y medio y alargamiento del tiempo de flujo, con morfología constante y en "meseta", es típica de obstrucción infravesical orgánica. La curva intermitente, con disminución del flujo máximo y medio y con micción en varios tiempos, aparece en las obstrucciones funcionales y en la micción abdominal

Numerosos reportes de estudios urodinámicos de pacientes enuréticos (3,15,16) describen una frecuencia importante de alteraciones urodinámicas, estas alteraciones las han relacionado con trastornos del detrusor Khan y asociados(1993) (3) encontraron patrón urodinámico de inestabilidad del detrusor en el 74% de sus pacientes y concluyen que la inestabilidad del detrusor es el factor causal más importante de enuresis en niños, además debido a que la mayoría de los niños enuréticos dejan de serlo con la edad, ellos tienden a considerar que la vejiga inestable refleja una "inmadurez neurofisiológica" y que con los años la vejiga se vuelve estable

Mahony (1981) denomina a la inestabilidad vesical como hiperreflexia del detrusor, y lo considera un hallazgo extremadamente común en niños con incontinencia de urgencia. A su vez considera que este patrón hiperrefléxico se origina por una sobrefascilitación o pobre inhibición del centro reflejo sacro de la micción por parte del sistema nervioso central, o periférico (de los músculos del perineo, del propio detrusor y de la uretra) (15). Bauer (1980) define a la vejiga del paciente enurético como una vejiga primariamente inestable caracterizada por una vejiga pequeña, hipertónica y con hiperreflexia del detrusor, durante la micción se pueden encontrar dos patrones diferentes: a) relajación incompleta o intermitente del esfínter externo que produce obstrucción a flujo urinario y vaciamiento incompleto. b) contracción normal del detrusor asociada a relajación completa del detrusor sin orina residual (16)

TRATAMIENTO DE LA ENURESIS

La enuresis puede ser clasificada en enuresis complicada y enuresis no complicada (2). La enuresis complicada se refiere a pacientes con enuresis mas historia de infección urinaria, examen neurológico anormal, historia de disfunción miccional severa caracterizada por micción

infrecuente o severa frecuencia asociada con urgencia e incontinencia de urgencia, chorro urinario pobre, y/o constipación crónica o encopresis

La enuresis no complicada se refiere a niños con enuresis aislada, hallazgos físicos normales. Algunos pacientes presentan frecuencia urinaria diurna leve, historia familiar positiva para enuresis, y la incidencia de uropatología orgánica no parece ser mas alta que la población normal.

Tratamiento de enuresis no complicada.

Aunque es un padecimiento que se resuelve espontáneamente, debido a las consecuencias sociales un gran porcentaje de pacientes afectados acude para atención médica.

Se han utilizado varias modalidades de tratamiento a saber.

- a) **Terapia motivacional o terapia de responsabilidad reforzada:** promueve una relación positiva entre los padres y el niño e incluye una serie de entrevistas concertadas durante las cuales el niño es alentado a asumir la responsabilidad de su enuresis de esta manera lograr una participación activa en el programa de tratamiento. El porcentaje de cura con este tratamiento se ha estimado en un 25% (17) y mejoría en 70% (18). Se requiere un periodo de tratamiento mayor para lograr noches secas; sin embargo existe menor tasa de recaídas que con el uso de farmacoterapia (18).
- b) **Alarma nocturna:** Esta terapia esta reservada para niños mayores de 7 años debida a que su éxito depende de cooperación y motivación del niño y la familia (19). La alarma se activa al contacto con orina cuando el niño miccional. Inicialmente el niño se despierta después o

durante la micción, gradualmente por asociación repetitiva se despierta una respuesta condicionada. Numerosos estudios han reportado una tasa de cura inicial del 65 al 100% después de 4-6 meses de tratamiento (20). La recaída ocurre en 30% de los pacientes, sin embargo Monda y Husmann reportaron una tasa de recaída del 15%, menor que con cualquier otra modalidad de tratamiento (21).

- c) Imipramina. Es un antidepresivo tricíclico que ha sido previamente utilizado en el manejo de la enuresis nocturna. Aunque la eficacia ha sido verificada en varios ensayos clínicos controlados, con un porcentaje de éxito que varía de 24 - 47%, el mecanismo de acción en el tratamiento de la enuresis no ha sido identificado, los mecanismos atribuidos son los siguientes. Acción anticolinérgica, acción bloqueadora de liberación de norepinefrina, acción local sobre el músculo liso al abolir toda la actividad contractual (22) y efecto antidiurético independiente (23).

Sin embargo estudios doble ciego han revelado un porcentaje de cura del 16-25% (21,24). La imipramina parece actuar mejor en niños mayores y en aquellos no tienen síntomas miccionales diurnos severos. Efectos adversos por el tratamiento con imipramina son bastante comunes e incluyen ansiedad, insomnio, resequedad de mucosas, náusea, y cambios adversos en la personalidad. (25). Sobredosis causan toxicidad fatal con arritmias cardíacas y bloqueos de conducción, hipotensión y convulsiones.

- d) Anticolinérgicos: Específicamente la oxibutinina, reduce o anula las contracciones no inhibidas de la vejiga e incrementan la capacidad vesical. Por lo tanto, la oxibutinina puede ser particularmente benéfica para pacientes que tienen frecuencia diurna o enuresis asociada

a contracciones no inhibidas y/o capacidad disminuida (26). Sin embargo es raramente benéfica para los niños con enuresis exclusivamente nocturna (27).

e) Desmopresina. La desmopresina, un derivado sintético de la vasopresina natural, con menor acción vascular y con una vida media más prolongada en el organismo (8 a 10 horas) (9), se diseñó inicialmente para tratamiento de la diabetes insípida, y actualmente se ha dado extensión para el manejo de enuresis primaria (monosintomática), con resultados favorables, Hernández (11).

f) Alfa-bloqueadores. En 1976 Caine y cols. demostraron que la fenoxibenzamina, un alfa 1 bloqueador no selectivo, podría ser efectivo para el tratamiento de pacientes con hiperplasia benigna de próstata (28). Sin embargo, su uso se vio limitado por la alta incidencia de efectos secundarios. Con la introducción del prazosin, un agente alfa 1 bloqueador no selectivo, similar en eficacia pero con menos efectos secundarios, a partir de entonces varios reportes han documentado los efectos benéficos de nuevos alfa 1 bloqueadores en pacientes sintomáticos con hiperplasia prostática benigna (24).

El Terazosin es un agente alfa 1 bloqueador de acción prolongada que fue originalmente utilizado en el tratamiento de pacientes con hipertensión. Las ventajas del terazosin sobre el prazosin es su larga vida media que permite un régimen de administración diaria. Se ha utilizado para el manejo de hiperplasia benigna de próstata, así como para el manejo de obstrucción primaria de cuello vesical en adultos jóvenes (29)

El Doxazosin es un selectivo alfa 1- adrenorreceptor antagonista con una acción balanceada sobre todos los subtipos de alfa 1 adrenorreceptores. Está bien establecida como un tratamiento seguro, efectivo de acción prolongada, con una vida media de 22 horas (21). La seguridad del doxazosin también ha mostrado en estudios controlados con placebo para manejo de hiperplasia benigna de próstata en los cuales produce disminución efectiva clínicamente en la presión sanguínea en pacientes hipertensos pero solo cambios mínimos en pacientes normotensos.

III. JUSTIFICACION

La trascendencia de este trabajo, será probar un nuevo medicamento (Doxazosin) para el manejo de la enuresis no complicada, así como adquirir experiencia en el manejo de la Desmopresina y comparar su eficacia con el nuevo medicamento que hemos estado utilizando y finalmente evaluar el valor del estudio de urodinamia como pauta para elegir el manejo del paciente enurético

IV. OBJETIVOS

- 1) Determinar cual es la mejor alternativa de manejo en los pacientes con enuresis no complicada: Doxazosin vs. Desmopresina vs Placebo.
- 2) Correlacionar el patrón urodinámico con la respuesta a Doxazosin, Desmopresina y Placebo en los pacientes con enuresis no complicada

V. HIPOTESIS

- 1) El Doxazosin es tan efectivo como la Desmopresina para el manejo de la enuresis no complicada
- 2) El Doxazosin y la Desmopresina son más efectivos que el Placebo para el manejo de la enuresis no complicada.
- 3) El patrón urodinámico tiene asociación con la respuesta de Doxazosin y Desmopresina

VI. MATERIAL Y METODO

DISEÑO

Se realizó un ensayo clínico aleatorio utilizando doxazosin vs. desmopresina vs placebo para el manejo de los pacientes con enuresis primaria no complicada que acudieron a la consulta externa de Urología del Hospital Infantil de México, durante el periodo comprendido entre mayo y junio de 1998

A cada paciente se le abordó con historia clínica, urodinamia, electrolitos urinarios y examen general de orina. Posteriormente se eligió un tratamiento de manera aleatoria: Doxazosin, Desmopresina, o Placebo (vitamina C)

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico clínico de enuresis primaria que no hayan recibido tratamiento médico a base de doxazosin vs desmopresina

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con enuresis secundaria, enuresis complicada, pacientes que no acepten participar en el estudio, pacientes que ya recibieron los medicamentos antes propuestos.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes con enuresis primaria que no tengan todos los estudios de diagnóstico y/o que suspendan el tratamiento

II. JUSTIFICACION

La trascendencia de este trabajo, será probar un nuevo medicamento (Doxazosin) para el manejo de la enuresis no complicada, así como adquirir experiencia en el manejo de la Desmopresina y comparar su eficacia con el nuevo medicamento que hemos estado utilizando y finalmente evaluar el valor del estudio de urodinamia como pauta para elegir el manejo del paciente enurético.

IV. OBJETIVOS

- 1) Determinar cual es la mejor alternativa de manejo en los pacientes con enuresis no complicada: Doxazosin vs. Desmopresina vs Placebo.
- 2) Correlacionar el patrón urodinámico con la respuesta a Doxazosin, Desmopresina y Placebo en los pacientes con enuresis no complicada.

V. HIPOTESIS

- 1) El Doxazosin es tan efectivo como la Desmopresina para el manejo de la enuresis no complicada
- 2) El Doxazosin y la Desmopresina son más efectivos que el Placebo para el manejo de la enuresis no complicada.
- 3) El patrón urodinámico tiene asociación con la respuesta de Doxazosin y Desmopresina.

VARIABLES DE ESTUDIO

- * Universales: Edad, sexo.
- * Dependientes: Historia clínica completa que incluye cuestionario urológico y endocrinológico, estudio de urodinamia, examen general de orina, electrolitos urinarios
Respuesta al tratamiento en número de noches secas al Doxazosin vs Desmopresina vs Placebo
- * Independientes: Enuresis primaria

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para estimación de promedio: $n = \frac{(2 DE)^2}{P}$

P

Para estimación de porcentaje: $N = \frac{4 p q}{2}$

2

Se consideró que de un total de 160 consultas de Urología al mes en el Hospital Infantil de México, acuden ocho pacientes por enuresis, lo cual equivale al 5%.

$$P=0.05$$

$$Q=0.95 \quad n=\underline{S2}$$

$$S^2= 0.0475 \quad v$$

$$EIE=0.03$$

$$V=0.0009 \quad n = \underline{0.0475} = 0.0009$$

$n=17.59$ 18 pacientes por cada grupo.

Se formaron grupos de nueve pacientes donde se incluyó el medicamento que le corresponde a cada número de paciente de acuerdo a la utilización de la tabla de números aleatorios (apéndice 1).

METODOLOGIA

Los pacientes con diagnóstico de enuresis primaria que aceptaron participar en el estudio, por medio de una hoja de consentimiento, firmada por el padre o tutor (apéndice 2) Se asignó el tratamiento y a todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa que incluía antecedentes hereditarios de enuresis, antecedentes de asfixia perinatal o daño al sistema nervioso central. Se les realizó un cuestionario urológico y endocrinológico, en busca de datos de disfunción miccional (apéndice 3).

Se solicitaron estudios de gabinete que incluyeron, estudio de urodinamia, examen general de orina, electrolitos urinarios.

El medicamento fue proporcionado como donación por las casas comerciales:

- a) FERRING. fabricante de la desmopresina con nombre comercial "Minirin" y
- b) PFIZER. fabricante del doxazosin con nombre comercial "Cardura".

El tratamiento se dio a los paciente una vez realizados sus estudios preliminares y se eligió indistintamente al tipo de alteración identificada. El manejo tuvo duración de un mes. A los resultados obtenidos se les dio un valor numérico con el cual fue posible estadificar y dar respuesta a las hipótesis planteadas, dando una correlación a las alteraciones encontradas y la respuesta al tratamiento.

Se formaron grupos de nueve pacientes donde se incluyó el medicamento que le corresponde a cada número de paciente de acuerdo a la utilización de la tabla de números aleatorios (apéndice 1)

METODOLOGIA

Los pacientes con diagnóstico de enuresis primaria que aceptaron participar en el estudio, por medio de una hoja de consentimiento, firmada por el padre o tutor (apéndice 2) Se asignó el tratamiento y a todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa que incluía antecedentes hereditarios de enuresis, antecedentes de asfixia perinatal o daño al sistema nervioso central Se les realizó un cuestionario urológico y endocrinológico, en busca de datos de disfunción miccional (apéndice 3).

Se solicitaron estudios de gabinete que incluyeron, estudio de urodinamia, examen general de orina, electrolitos urinarios.

El medicamento fue proporcionado como donación por las casas comerciales:

- a) FERRING: fabricante de la desmopresina con nombre comercial "Minirin" y
- b) PFIZER: fabricante del doxazosin con nombre comercial "Cardura".

El tratamiento se dio a los paciente una vez realizados sus estudios preliminares y se eligió indistintamente al tipo de alteración identificada El manejo tuvo duración de un mes. A los resultados obtenidos se les dio un valor numérico con el cual fue posible estadificar y dar respuesta a las hipótesis planteadas, dando una correlación a las alteraciones encontradas y la respuesta al tratamiento.

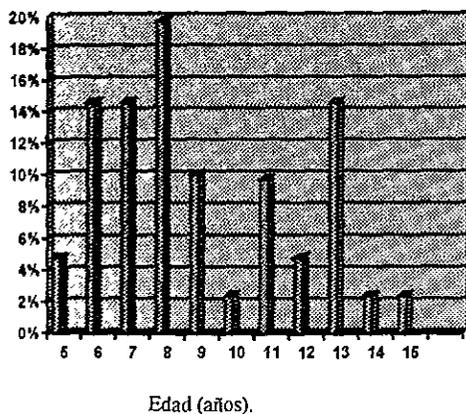
VII. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos se capturaron en un archivo del programa dbase IV. Posteriormente esta información fue analizada en el programa mediante una base de datos. Se realizó una correlación y evaluación estadística con herramientas como medidas de tendencia central, frecuencias simples y estadística descriptiva.

VIII. RESULTADOS

Considerando que la población estudiada correspondió a los niños que acudieron a la consulta externa del Hospital Infantil de México, consultando por una incontinencia involuntaria, se realizó un análisis clínico, paraclínico iniciando tratamiento, y los resultados que obtuvimos fueron los siguientes.

En cuanto a la prevalencia y epidemiología, de los 41 niños estudiados, nueve fueron mujeres (22%) y 32 hombres (78%), teniendo una prevalencia en nuestra serie de 1:3. Por edad, los grupos quedaron distribuidos según se muestra en la Tabla 1, en la cual se puede apreciar que la mayor frecuencia ocurrió en pacientes de ocho años (19.7%), seguido de los niños de seis, siete y trece años, en donde el porcentaje fue el mismo (14.6%), siendo la edad promedio de 9.2 años



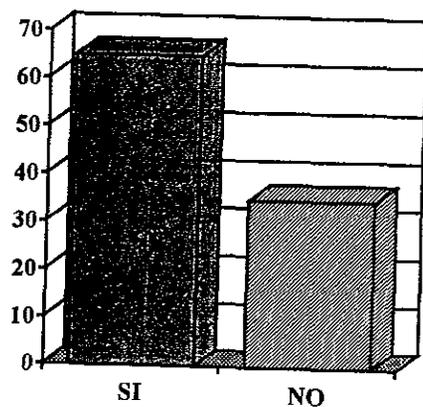
Edad	No. de casos	%
5 años	2	4.8
6 años	6	14.6
7 años	6	14.6
8 años	8	19.7
9 años	4	10.0
10 años	1	2.4
11 años	4	9.7
12 años	2	4.8
13 años	6	14.6
14 años	1	2.4
15 años	1	2.4

En los niños estudiados, se logró el control diurno de esfínteres entre los 2 y 3 años al 100%, no encontrando ninguna relación significativa con la presentación de la enuresis. Sin embargo, en el 78% de los paciente nunca se logró el control de esfínteres, considerándose enuréticos primarios.

Encontramos retraso en el desarrollo psicomotor en tres pacientes correspondiente al 7.3% del total de niños estudiados, esto se determinó mediante una evaluación clínica de crecimiento y desarrollo de la N.C.H.S. Y el antecedente de hipoxia neonatal existió sólo en uno de estos pacientes, correspondiendo al 2.4%

A pesar de lo anterior el control de esfínteres diurno en esto niños no rebasó la edad promedio en la que el resto de los niños enuréticos estudiados logró dicho control (2-3 años).

Un 65% de los casos, registraron antecedentes heredofamiliares de enuresis (en su mayoría padres o tíos), siendo en su mayoría correspondientes a la línea paterna:



Antecedentes heredofamiliares de enuresis

En cuanto a los factores etiológicos pudimos catalogar al 19.5 % de los niños estudiados como una enuresis polisintomática, al encontrar

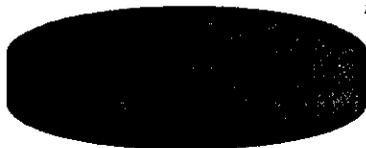
A) En 7 niños, la coexistencia con constipación, lo cual corresponde al 17%. Este aspecto toma un valor significativo, ya que en la literatura se señala que la constipación es capaz de inducir espasmo sobre la vejiga y figurar entonces como factor predisponente, para la presentación de Enuresis (12)



b) En un sólo niño, la coexistencia con encopresis, lo cual corresponde al 2.5%, y aunque por sí sólo no toma valor significativo de correlación como factor etiológico.

Por otra parte, aunque no se realizó una evaluación psicológica en cada niño, mediante la historia clínica pudimos detectar que en un 17% de los niños (7 casos), se detectó algún tipo de trastorno psicofamiliar o psicosocial, encontrando familias desintegradas, bajo rendimiento escolar, personalidades introvertidas, hijos únicos sobreprotegidos y falta de autoestima, lo cual podría apoyar, lo que algunos autores proponen en razón de que las circunstancias externas desfavorables contribuyendo a fijar un síntoma, en este caso la enuresis, pero nunca a crearlo; o bien para otros autores, para quienes la enuresis es un trastorno de la conducta debido a condicionamientos negativos, a causa de actitudes erróneas de su entorno familiar y social, y para estos niños el control de esfínteres representa la manera como el individuo afronta las exigencias sociales, y como constituye su "yo interno", su propia personalidad y su forma de relacionarse con los otros

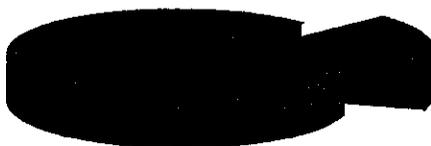
Monosintomático
97.5%



Polisintomático:
Encopresis
2.5 %

Sin embargo de este grupo de 7 niños enuréticos con trastornos psicósomáticos, se encontró que en el estudio de urodinamia mostraba algún tipo de trastorno del tipo de obstrucción del cuello vesical, o hiperreflexia del detrusor, y en sólo dos de los niños se entró un patrón normal.

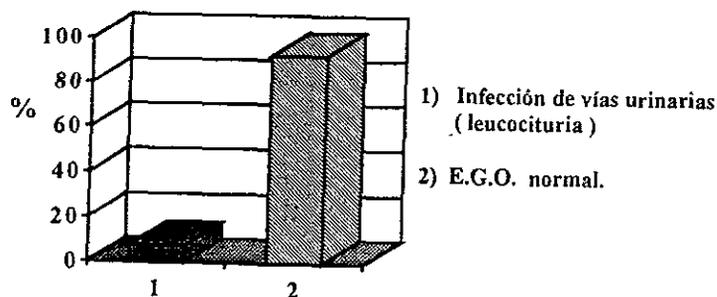
Sin alteraciones
psicósomáticas
83 %



Trastornos
psicósomáticos.
17 %

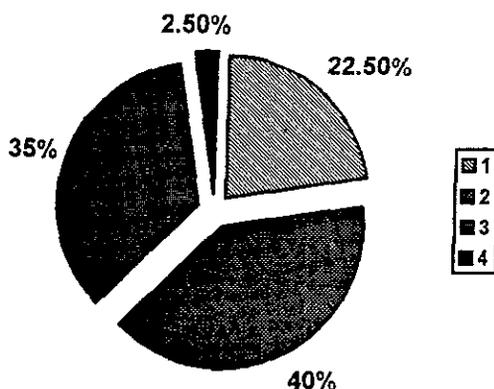
Sólo en tres de los niños estudiados, (7.3%), encontramos un examen general de orina patológico, a pesar de no haber encontrado sintomatología de irritación vesical. Este hecho se ha descrito ya como factor predisponente a la presentación de enuresis, ya que se ha señalado que los niños con irritación vesical pueden cursar con urgencia vesical al perder la habilidad de inhibir las contracciones de la musculatura del detrusor, y con ello contribuir a la enuresis

Finalmente, llama la atención que los pacientes en los que se detectó leucocituria, correspondieron al sexo femenino, y que a pesar de la indicación de macrodantina como tratamiento la enuresis persistió



De los estudios de Urodinamia se observó que la gran mayoría de los pacientes registraban un trazo anormal correspondiendo a las alteraciones anatomofuncionales bien definidas. En la siguiente tabla se aprecia la relación de los diagnósticos sobre el número de casos, en donde sólo un 22.5% mostró un patrón urodinámico normal y el resto anormal.

Diagnóstico normal	Numero de casos	%
1.- Normal	9	22,5
2 - Hiperreflexia detrusor	16	40
3 - Obstrucción del cuello	14	35
4 - Vejiga pequeña normal	1	2,5



Cabe señalar que el más alto porcentaje fue el de los niños con Hiperreflexia del detrusor con un 40% y en seguida a una Obstrucción primaria del cuello vesical con un 35%, además de estos pacientes 12 de ellos compartieron un doble diagnóstico, en su mayoría con un trazo de hiperreflexia del detrusor seguida por un patrón obstructivo distal. Con lo anterior podemos inferir que la mayoría de los niños con una enuresis clínica muestra un patrón patológico urodinámico o bien una combinación de alteraciones.

Por otro lado en el registro de presiones de flujo máximo sólo en 9 niños (22%), se registraron presiones por debajo del rango considerado como normal y estos coinciden a su vez con los diagnósticos ya antes reportados de hiperreflexia del detrusor y vejiga con capacidad disminuida. Esto se explica en razón de presiones variables en un músculo inestable.

En cuanto al volumen vesical medido, tomamos como referencia de valor normal el obtenido mediante la fórmula de $\text{Edad} + 2 \times 30$, y con ello encontramos que 23 estudios (58%), registraron un volumen inferior al normal para la edad, situación que al igual que el flujo máximo corresponde con los diagnósticos establecidos de hiperreflexia de detrusor, obstrucción primaria del cuello vesical y vejigas con capacidad disminuida, situaciones todas que se relacionan con volumen urinario bajo.

DESMOPRESINA:

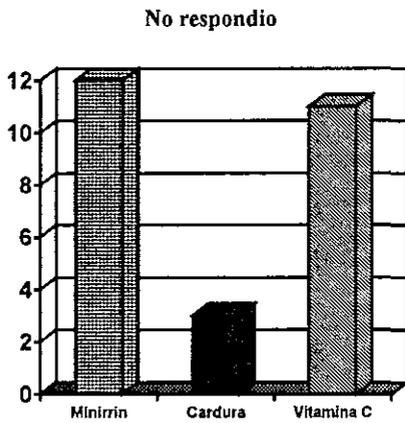
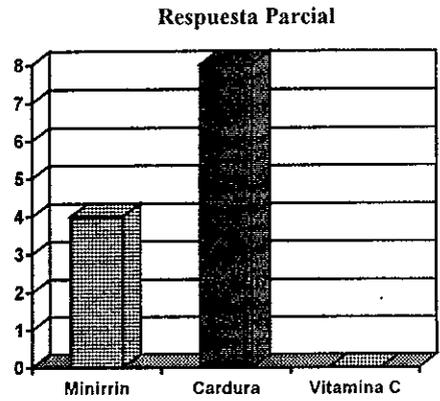
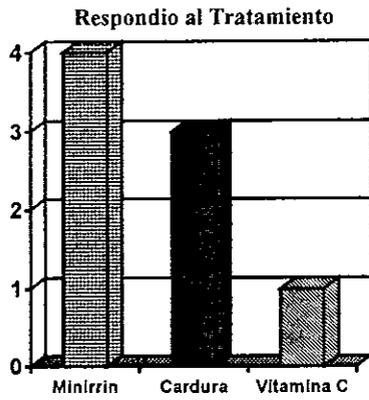
Diagnóstico urodinámico	Capacidad vesical		Respuesta a Tratamiento		
	Normal	Anormal	Total	Parcial	Nula
1 Normal	3	1	1	2	1
2 Hiperreflexia del detrusor	2	3	1	1	3
3 Obstrucción del cuello	2	3	2	1	2
4 Vejiga pequeña normal	0	0	0	1	0

DOXAZOSIN:

Diagnóstico urodinámico	Capacidad vesical		Respuesta a Tratamiento		
	Normal	Anormal	Total	Parcial	Nula
1 Normal	2	1	0	3	0
2 Hiperreflexia del detrusor	3	5	3	2	2
3 Obstrucción del cuello	1	2	0	2	1
4 Vejiga pequeña normal	0	0	0	0	0

VITAMINA C

Diagnóstico urodinámico	Capacidad vesical		Respuesta a Tratamiento		
	Normal	Anormal	Total	Parcial	Nula
1 Normal	1	0	0	0	0
2 Hiperreflexia del detrusor	1	4	0	0	5
3 Obstrucción del cuello	1	4	1	1	4
4 Vejiga pequeña normal	0	1	0	0	1



IX. DISCUSION

De los niños que pudimos incluir en el estudio de enuresis, tuvimos puntos importantes a discutir. La más alta incidencia por edad ocurrió a los ocho años y la media encontrada fue a los nueve años lo que nos pone en diferencia sobre las series americanas reportadas en donde la más alta incidencia es entre los cinco y seis años, situación que nos hace pensar que los niños mexicanos probablemente reciben atención a una edad mayor.

En un 65% de los pacientes que estudiamos, encontramos antecedentes heredofamiliares y este alto porcentaje puede apoyar, aunque no afirmar lo ya antes reportado por otros autores que plantean que aunque no se conocen las características de su transmisión, se ha señalado un factor hereditario, genético como determinante para la presentación de la enuresis, y a partir de su mayor frecuencia en gemelos homocigotos (sobre el doble de los heterocigotos) Así mismo se han encontrado casos repetitivos de enuresis en determinadas familias estudiadas por Bakwin, con una proporción realmente significativa con ambos padres o uno de ellos como enuréticos., y para el la herencia aparece más cargada hacia la línea materna a diferencia de nuestros niños en los que la inclinación fue hacia la línea paterna.

La enuresis no tuvo relación significativa con los antecedentes de hipoxia neonatal y retaso en el desarrollo psicomotor, ya que en ellos encontramos alteración en el trazo urodinámico.

Aunque los porcentajes de constipación y encopresis fueron bajos no pueden pasar por alto, ya que se ha mencionado que estos factores son capaces de inducir espasmo sobre la vejiga y estar de alguna manera relacionados como factores predisponentes en la enuresis.

Encontramos una baja incidencia de infección urinaria en los niños enuréticos y llama la atención que todos los casos correspondieron al sexo femenino, situación bien puntualizada en la patología de vías urinarias en donde por la situación anatómica de la uretra femenina muestra mayor susceptibilidad a infecciones del tracto urinario. Por otro lado las pacientes con

leucocituria recibieron tratamiento con macrodantina y a pesar de ello la enuresis persistió sin modificaciones.

La urodinamia aportó resultados significativos ya que sólo el 22.5% de los estudios mostraron un trazo normal y el resto demostró algún tipo de alteración correspondiente a hiperreflexia del detrusor, obstrucción primaria del cuello vesical y vejiga con capacidad disminuida, diagnósticos que van en correlación con las mediciones en las capacidades urinarias bajas y flujos máximos deficientes.

Por otro lado la respuesta al tratamiento fue satisfactoria en muy pocos casos, quedando la mayoría de estas dentro del rango de respuesta parcial con disminuciones de 10-15 noches secas por mes. Lo anterior nos habla de que todos los niños enuréticos deberían contar con un estudio funcional y que la indicación de un tratamiento debería estar avalada por un estudio integral. Por último la respuesta satisfactoria para cualquiera de los medicamentos estudiados fue independiente del hallazgo urológico ya que las respuestas con disminución hasta de 20 noches secas por mes fueron para pacientes con hiperreflexia del detrusor, obstrucción primaria del cuello y vejiga con capacidad disminuida

X. CONCLUSIONES

Todos los niños enuréticos deberían de ser estudiados en forma integral mediante un abordaje clínico y paraclínico que incluya un estudio de Urodinamia , examen general de orina y osmolaridades urinarias.

El patrón urodinámico de la mayoría de los niños estudiados como enuréticos presentó algún tipo de alteración correspondientes a hiperreflexia del detrusor, obstrucción primaria del cuello vesical y vejigas con capacidad disminuida.

Los medicamentos empleados como opciones de tratamiento a niños enuréticos tuvieron en su mayoría respuestas parciales con una disminución de noches secas de sólo 10-15 en promedio.

La diferencia de resultados entre el doxazosín vs desmopresina para tratamiento de niños enuréticos fue mínima obteniendo sólo una mayor respuesta parcial con el doxazosin sobre la respuesta parcial de la desmopresina.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Hrair George J. Mesrobian, M.D. Enuresis: A practical Approach to a common problem. *Urology* 1995, 45 (6). 245-48.
- 2) H Gil Rushton, MD Wetting and functional voiding disorders. *Urologic Clinics of North America.* 1995,22 (1): 75-84
- 3) Zafar Khan, M.D Perry Starer, M.D. Vinod K. Singh, M.D., Nuzhat Zaman, M.D. Role of Detrusor instability in primary Enuresis. *Urology* 1993,41 (2)
- 4) Eraña Luis H. Raya Atlántida M. Comparación de hallazgos urodinamicos entre paciente con reflujo vesicoureteral primario y paciente con enuresis primaria. *Bol Col.Mex Urol.*,1997; 14:127.
- 5) The fifth report of the Joint National Committee on Deteccion, Evaluacion, and Treatment of High Blood Pressure. Jooint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure *Arch Intern Med.*, 1993,153:154
- 6) Memorandum from a Wold Health Organization/International Society of Hypertension meeting Guidelines Sub Committee and the 1993 Guidelines for the Management of Mild Hypertension. *J.Hypertens* 1993, 11:905.
- 7) Hjalms, K Micturition in infants and children with normal lower urinary tract. A urodynamic study *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10 Suppl 37.
- 8) Norgaard JP., Jonle M, Riis Jorgensen J.C.Christensens Ritting S and Diurhuus, J.C. pharmacokinetics of DDAVP in treatmet of nocturnal enuresis *L.Urol* 1990, p(2), 143.218-220
- 9) Norgaard JP.Jonler M. Rittig S.Djurhuus JC. A pharmacodynamic study of desmopressin in patients with nocturnal enuresis. *Journal of Urology*, 1995; 153 (6): 1984-6.
- 10) P Eggert, B Kuhn Antidiuretic hormone regulation in patients whith primary nocturnal enuresis *Archives of Disease in Childhood* ,995; 73. 508-511.
- 11) E Martin Hernandez y cols Eficacia clínica y seguridad de la desmopresina en el tratamiento de la enuresis infantil. *Rev Esp Medica* 49,6 (497-501),1993
- 12) R Bath, R Morton, A Uing and C Willims. Nocturnal enuresis and the use of desmopressin: is it helpful ? *Child: care, health and development*; 1996, 22(2), 73-83.
- 13) Garat J M, Gosálbez R Enuresis e infección de vías urinarias. En: *Urología Pediátrica.* Edit Salvat, Barcelona España. 1987,353-364.

- 14) Lapidés J. Enuresis. En: *Urología*, Edit. Interamericana. México D.F 1979: 239-243.
- 15) David T Mahony, Roland O. Laferte and Denis J. Blais. Studies of Enuresis IX evidence of a mild form of compensated detrusor hyperreflexia in enuretic children. *The Journal of Urology* 1980, 126:520-523.
- 16) Bauer SB Retik AB. Colodny AH et al: The unstable bladder of childhood. *Urol Clin Am* 1980 7: 321.
- 17) Rudi A. Jankney y cols Oral Desmopresin as a New treatment modality for primary nocturnal enuresis in adolescents and adults: a Double-blind, randomized, multicenter study. *The Journal of Urology* vol 157, 513,517, February 1997.
- 18) R Bath et al. Nocturnal enuresis and the use of desmopresin is it helpful ?. Blackwell science Ltd. Vol 22,2. 1996
- 19) Mc Quire EJ and savastano JA. Uradinamic studies in enuresis and the nonneurgenic bladder. *J Urol* 132, 299-302, 1984.
- 20) Bauer S.B. Urodynamic evaluation and neuromuscular dysfunction. En Kelalis P; King L y Belman, B. (dirs). *Clinical Pediatric Urology*, 283. W.B. Saunders. Filadelfia, 1985.
- 21) Jeffrey M Monda and Douglas A. Husmn. Primary Nocturnal Enuresis : A comparison among observation, Imipramine, desmopresisin acetate and Bedwetting alarm systems *Jornal of Urology*, 1995, 154,748.
- 22) P.Labay and S.Boyarsky. The action of Imipramine on the Bladder Musculature *Journal of Urology*. 1973., 109: 385387.
- 23) J.M Hunsballe, S.Rittig, E.B Pederse, O.V. Olesen and J.C. Djurhuus Single dose Imipramine reduces Nocturnal urine output in patients with nocturnal enuresis and nocturnal polyuria *Journal of Urology*, 1997. 158 830-836.
- 24) Caine, M., Pfau, A. and Perlberg, S.: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction *Brit J.Urol* , 1976, 48:255
- 25) Kirby, R S. Copinger, S.W.C. Corcoran, M O., Chapplle C.R. Flannagan, M and Milroy, E.J.G.: Prazosin in the treatment of prostatic obstruction , a placebo-controlled study. *Brit J.Urol.*, 60: 136, 1987.

- 26) Chapple, C.R Carter, P , Christmas, T. J. Kirby, R.S , Bryan J , Milroy, E L.G. and Abrams, P : A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction Brit J. Urol , 1994,74: 50.
- 27) Kirby, R.S , Chapple, C.R. and Christmas, T.J.: Doxazosin minimal blood pressure effects on hypertensive BPH patients. J.Urol., part 2, 149: 434 A, abstract 1993,886.
- 28) Young, R A and Brogden, R.N.: Doxazosin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild to moderate hypertension. Drugs, 35: 525,1988.
- 29) Hebert Lepor, Steven A Kaplan, Ira Klimberg Doxazosin for Benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients Journal of Urology,1997., 157, 525-530.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "DR FEDERICO GOMEZ".

ENSAYO CLINICA ALEATORIO UTILIZANDO DOXAZOSIN VS DESMOPRESINA VS PLACEBO PARA EL TRATAMIENTO DE ENURESIS PRIMARIA.

TABLA DE NUMEROS ALEATORIOS:

Utilizando: DOXAZOSIN (D), HORMONA ANTIDIURETICA (HD), VITAMINA C (VC):

GRUPO I

D	VC	HAD
8	5	9
1	2	3
7	4	4

GRUPO II

D	VC	HAD
6	1	7
2	8	6
3	4	9

GRUPO III

D	VC	HAD
4	2	9
8	7	6
1	4	5

GRUPO IV

D	VC	HAD
7	5	8
6	1	3
4	2	9

GRUPO V

D	VC	HAD
9	4	6
3	8	2
1	5	7

GRUPO VI

D	VC	HAD
1	2	7
8	5	3
6	9	4

APÉNDICE 2

**ENSAYO CLINICO ALEATORIO UTILIZANDO DOXAZOSIN VS PLACEBO
PARA EL MANEJO DE LA ENURESIS PRIMARIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

A QUIEN CORRESPONDA

Yo _____ (Padre o tutor) declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo (a) participe en el estudio " **ENSAYO CLINICO ALEATORIO UTILIZANDO DOXAZOSIN VS DESMOPRESINA VS PLACEBO PARA EL MANEJO DE LA ENURESIS PRIMARIA** " cuyos objetivos son: 1) *Demostrar la utilidad terapéutica* al hacer del uso de alfabloqueadores y sustituto de la hormona antidiurética como es una alternativa eficaz de manejo en el paciente enurético.

Se me ha informado de que los procedimientos y pruebas consistirán en: 1 - Realización de historia clínica completa y contestar un cuestionario para detectar disfunción miccional. 2) Llenar el calendario urológico durante un mes previo al inicio de tratamiento 3) Realización de estudio de Urodinamia, 4) Determinación de EGO, Electrolitos urinarios, 5) Iniciar tratamiento de la enuresis primaria con placebo o doxazosin o desmopresina, su asignación será en forma aleatoria

Es de mi conocimiento que estoy en libertad de retirar a mi hijo de la presente investigación en el momento que lo desee, también sé que puedo solicitar información adicional y que en caso de que decida retirarlo (a) la atención que como paciente recibe en esta institución no se verá afectada

Nombre del paciente: _____ firma _____

Registro _____ Dirección _____

teléfono _____

Testigo

Testigo
