

# Resultados de una estrategia terapéutica frente a la enuresis nocturna monosintomática

A. Rodríguez do Forno<sup>a</sup> y G. Ariceta Iraola<sup>b</sup>

Unidades de Nefrología Pediátrica. Departamentos de Pediatría.

<sup>a</sup>Complejo Hospitalario Cristal-Piñor. Orense.

<sup>b</sup>Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 38-43)

## Antecedentes

Las opciones terapéuticas frente a la enuresis son múltiples.

## Objetivo

Evaluar diferentes terapias aplicadas de manera progresiva en la enuresis nocturna monosintomática.

## Pacientes y métodos

Se estudiaron 84 pacientes enuréticos de 6 a 14 años de edad. Los niños de 6 a 7 años recibieron tratamiento con desmopresina, asociando en los no respondedores oxibutinina y posteriormente si continuaban mojando alarma. Los mayores de 7 años recibieron aleatoriamente tratamiento con alarma o con alarma más desmopresina; a los no respondedores se les trató con desmopresina.

## Resultados

En los niños de 6-7 años el porcentaje acumulado de respuesta fue del 72%. Los menos mojadores fueron los que respondieron a desmopresina. En los niños con edad superior a 7 años, la respuesta con alarma fue del 73,3% y del 58,6% en los tratados con alarma y desmopresina; la respuesta acumulada, tras la aplicación de desmopresina a los no respondedores, pasó a ser del 80 y 62%, respectivamente.

## Conclusión

En el grupo de 6-7 años la desmopresina está indicada como terapia inicial. La asociación con oxibutinina aumentó la eficacia del tratamiento, sobre todo en los niños más mojadores. En los mayores de 7 años es la alarma la terapia más efectiva y con menor número de recaídas, sin observarse una mejor respuesta al asociar desmopresina y alarma según nuestro protocolo.

## Palabras clave:

*Enuresis nocturna monosintomática. Desmopresina. Oxibutinina. Alarma.*

## RESULTS OF A THERAPEUTIC STRATEGY AGAINST MONOSYMPTOMATIC NOCTURNAL ENURESIS

### Background

There are many therapeutic options against enuresis.

### Objective

To evaluate several therapies introduced progressively to treat monosymptomatic nocturnal enuresis.

### Methods

Eighty-four patients, aged 6 to 14 years old, were studied. The 6-7 year olds were treated with desmopressin and oxybutynin was added in non-responders. If enuresis persisted, Alarm was given. Children over 7 years of age were randomly divided and treated with Alarm or Alarm plus desmopressin. Non-responders were treated with desmopressin alone.

### Results

In children aged 6-7 years the cumulative response was 72%. Those who wetted themselves less responded to desmopressin. In children over 7 years of age, response to Alarm was 73.3% and response to Alarm plus desmopressin was 58.6%. In non-responders the cumulative response after desmopressin treatment increased to 80% and 62% respectively.

Financiado por la I Beca de Investigación Terapéutica de la Academia Médico-Quirúrgica de Orense.

**Correspondencia:** A. Rodríguez do Forno.  
Unidad de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría.  
Complejo Hospitalario Cristal-Piñor. Rua Ramón Puga, 54. 32005 Orense.

Recibido en junio de 2000.

Aceptado para su publicación en octubre de 2000.

## Conclusions

**In the group of 6 to 7-year-olds desmopressin was indicated as first line therapy. Treatment efficacy was increased by adding oxybutynin especially in the children who wetted themselves the most. In children over 7 years of age Alarm was the most effective treatment and relapses were fewer. No advantages were observed with the combination of Alarm and desmopressin in our protocol.**

## Key words:

*Monosymptomatic nocturnal enuresis. Desmopressin. Oxybutynin. Alarm.*

## INTRODUCCIÓN

La enuresis nocturna monosintomática se define como la emisión involuntaria de orina al menos dos noches por mes a partir de los 5 años de edad, límite establecido para la obtención del control vesical en ausencia de defectos congénitos o adquiridos del tracto urinario<sup>1</sup>. La frecuencia estimada de la enuresis nocturna monosintomática en la población es del 15 y 10% de los niños de 5 y 7 años, respectivamente, con una resolución espontánea del 15% anual. A partir de los 15 años aún existe un 1% de enuréticos. Significa que el 10% de los que mojan a los 7 años serán adultos con el trastorno si no se tratan<sup>2</sup>.

Este proceso no es siempre algo banal que se solucione con el tiempo. Frustrante para niños y padres, puede afectar la autoestima<sup>3,4</sup> y aunque con implicaciones diferentes, la economía familiar<sup>5</sup>. A pesar de su baja gravedad, la alta frecuencia y su imprevisible duración, obligan

a mantener informados a paciente y familia, iniciando la terapia en cuanto el niño quiera permanecer seco.

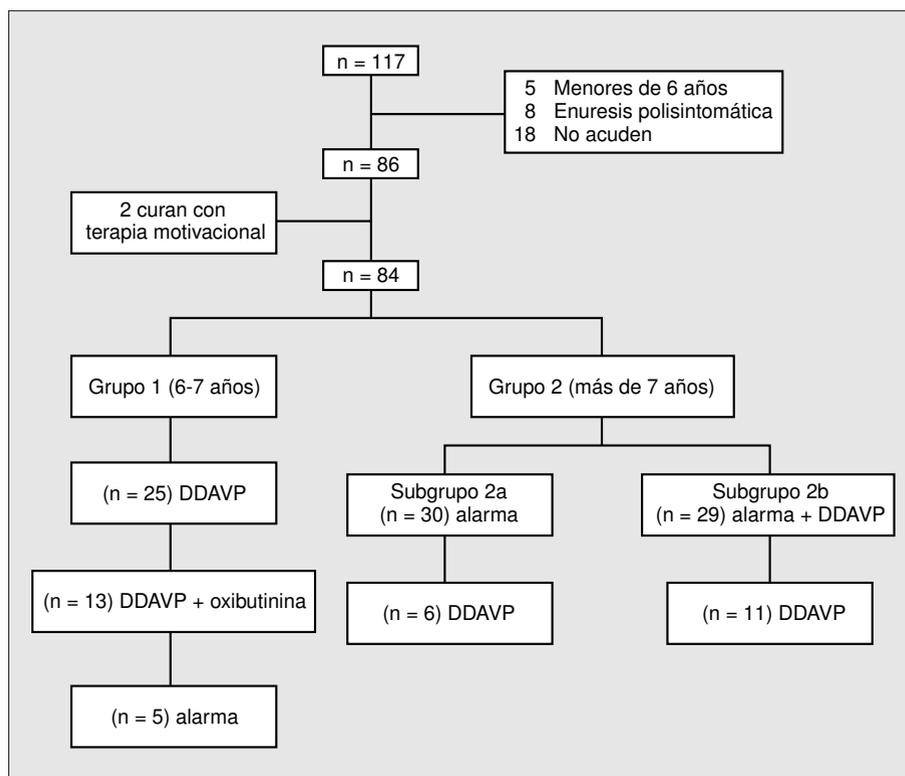
Considerada como multifactorial<sup>6</sup> la constante es el no reconocimiento durante la noche de la vejiga llena y la incapacidad para despertar durante el episodio enurético. El objetivo del trabajo es analizar la eficacia de una estrategia terapéutica progresiva frente a la enuresis nocturna asociando desmopresina, oxibutinina y alarma.

## PACIENTES Y MÉTODOS

De un total de 117 niños que acudieron por enuresis a la consulta externa del hospital, con una frecuencia de noches mojadas superior a una por semana, se estudiaron 86 pacientes con el consentimiento familiar. Se excluyeron 18 niños cuyos padres rehusaron participar en el estudio y otros 13 más por edad inferior a los 6 años (5 casos) o asociación de síntomas miccionales diurnos (exceptuando la urgencia miccional aislada), encopresis y/o anomalías nefrourológicas o neurológicas (8 casos) (fig. 1).

De acuerdo con la frecuencia de la enuresis se clasificaron en poco mojadores (11 pacientes, 13%) o muy mojadores (75 pacientes, 87%) según mojaran menos de tres o tres o más noches semanales, respectivamente.

La edad media de los pacientes era de 8,6 años (intervalo, 6-14 años), 59 niños (70,2%) y 25 niñas (29,8%). En los niños con edad inferior a 7 años se observó una relación varón:mujer de 1:1, mientras que en los mayores de 7 años fue 4:1. La actitud familiar frente al proble-



**Figura 1.** Evolución de los pacientes en los diferentes grupos. DDAVP: desmopresina; n: número de pacientes.

ma al acudir a la primera visita era: levantarlo durante la noche para intentar que permaneciera seco, en el 81%; utilizar pañales durante la noche, el 48,8%, y reñir al niño por mojarse, el 38,1%. Habían sido tratados previamente por enuresis el 38,1%. El antecedente de enuresis en algún familiar de primer grado se comprobó en el 79,8%.

En todos ellos se realizó una anamnesis y exploración física detallada y un estudio general que incluía hemograma, bioquímica general, análisis sistemático de orina y sedimento y urocultivo, cuyos resultados fueron normales. No se procedió a realizar estudios de imagen.

El protocolo terapéutico incluía una primera visita en la que se iniciaba la terapia motivacional. Consistía en la información detallada del problema (carácter familiar, involuntariedad del niño, resolución espontánea habitual) y en la explicación de las pautas de actuación en el hogar: evitar conductas de castigo y reproche, eliminar el uso de pañales, restringir la ingesta de líquidos 2 horas antes de acostarse, micción previa a iniciar el sueño y elaboración de un calendario de noches con/sin enuresis.

En la segunda visita un mes después, la población enurética se dividió arbitrariamente en dos grupos según la edad (fig. 1):

**Grupo 1.** Entre los 6-7 años. Se incluyeron 25 pacientes, de los que seis eran poco mojadores y los 19 restantes muy mojadores. Recibieron tratamiento con desmopresina por vía nasal (Minurin®, Ferring S.A.) en dosis inicial de 20 µg, que se aumentaba según valoración semanal hasta 40 µg si presentaba enuresis en dos o más noches. Si persistía la enuresis, en el control del mes se asociaba oxibutinina, 5 mg cada 12 horas por vía oral (Ditropan®, Alonga). El tratamiento se suspendía en el siguiente control si no se observaba respuesta manteniéndose 6 meses si la respuesta era positiva. El tratamiento se suspendía en el siguiente control si no se observaba respuesta, manteniéndose 6 meses si ésta era positiva. Concluido este período se procedía a la retirada progresiva, primero de 10 µg de desmopresina cada 15 días y luego de 5 mg de oxibutinina asimismo cada 15 días.

Para la administración de desmopresina se dieron instrucciones escritas: limpieza nasal, aplicación 30 min antes de dormir y una ingesta nocturna máxima de 250 ml de líquidos (para minimizar el riesgo de hiponatremia)<sup>7</sup>.

**Grupo 2.** Entre 7 y 14 años. Se dividieron aleatoriamente en dos subgrupos: grupo 2a que incluía a 30 pacientes que fueron tratados con alarma (Wet Stop®, Palco Lab) y 2b, integrado por 29 niños, que eran tratados con la misma alarma, asociando desmopresina durante el primer mes en dosis baja y retirada progresiva (10 µg diariamente durante 10 noches consecutivas, 10 µg otras 10 noches, cada 48 h y 10 µg durante otras 10 noches cada 72 h). En el 2a, 7 niños eran poco mojadores y 23 muy mojadores, en el 2b, 10 eran poco mojadores y 19 muy mojadores.

Tras explicar en detalle cómo utilizar la alarma y sus expectativas, se hacía entrega de normas por escrito, con los puntos que se consideran más destacables: tiempo de adaptación de hasta 4-6 semanas; curación probable entre 4-6 meses; no suspenderla hasta mantener la cama seca durante 4 semanas consecutivas; proceso preferentemente a cargo del niño, supervisado por los padres. Se mantuvo el dispositivo, sin establecer un tiempo máximo para su empleo, en niños con respuesta parcial y bien adaptados a éste.

De acuerdo con los criterios adaptados de la ERIC<sup>8</sup> se consideró "éxito inicial" a la obtención de 14 noches secas consecutivas; "recaída" a la aparición dos o más noches mojadas en un período de 2 semanas; "éxito continuado" a la ausencia de recaída tras 6 meses de éxito inicial; "no respuesta" cuando no se alcanzó el éxito inicial; "retirada" al incumplimiento de dos citas consecutivas y/o la suspensión del tratamiento. Se clasificaban como respondedores cuando mojaban menos de dos noches al mes.

Los pacientes se controlaron a los 15 días y a los 1, 2, 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento. Con el cambio de terapia se reiniciaban los controles.

El análisis estadístico univariante se basó en los test de  $\chi^2$  y en la t de Student-Fisher utilizando el programa SPSS 7.5®.

## RESULTADOS

Antes de iniciar ningún otro tratamiento la terapia motivacional obtuvo una respuesta significativa en la disminución del número de noches mojadas/semana (de 5,81 a 4,48,  $p < 0,001$ ). Al final del mes con terapia motivacional dos curaron, pasaron a ser poco mojadores 23 casos (27,3%) y muy mojadores 61 casos (72,6%).

En la población hasta los 7 años (grupo 1) se obtuvo respuesta a la desmopresina en el 32% de los casos (8 pacientes), manteniéndose secos siete al año (28%). Se curaron los seis poco mojadores (100%). Entre los muy mojadores respondieron únicamente 2 de 19 casos, manteniéndose seco sólo uno tras la supresión de la terapia. En 13 de los no respondedores, tras la retirada de 4 pacientes, la asociación de oxibutinina obtuvo respuesta en nueve (36% del total del grupo) y éxito continuado en siete (28%) al año. Posteriormente, 5 pacientes recibieron tratamiento con alarma, uno de ellos el que recayó tras responder a desmopresina, observándose respuesta en cuatro (16%) al año. En total, 20 de 25 niños respondieron mientras recibían tratamiento (porcentaje acumulado del 80% a los 6 meses) y mantienen la respuesta al año 18 (72%), ya sin terapia (tabla 1).

El análisis comparativo entre los respondedores y no respondedores a la desmopresina del grupo 1 demostró que el número previo de noches mojadas semanales durante el mes con terapia motivacional (comprobado con el calendario), era significativamente inferior en los res-

TABLA 1. Resultados según la estrategia terapéutica progresiva

Grupo	Terapia inicial	Respuesta (%)		Segundo tratamiento	Respuesta (%)		Tercer tratamiento	Respuesta (%)		Total (%)	
		6 meses	12 meses		6 meses	12 meses		6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
1	DDAVP (n = 25)	8 (32)	7 (28)	D + O* (n = 13)	9 (36)	7 (28)	Alarma (n = 5)	4 (16)	4 (16)	20/25 (80)**	18/25 (72)
2a	Alarma (n = 30)	22 (73,3)	22 (73,3)	DDAVP (n = 6)	4 (13,3)	2 (6,6)				26/30 (86,6)	24/30 (80)
2b	Alarma + DDAVP (n = 29)	17 (58,6)	17 (58,6)	DDAVP (n = 11)	8 (27,6)	1 (3,4)				25/29 (86,2)	18/29 (62)

\*D + O = desmopresina + oxibutinina. \*\*Un mismo paciente respondió a la desmopresina y tras recaer a la alarma. DDAVP: desmopresina; n: número de pacientes.

pondedores (1,87 frente a 6,37  $p < 0,001$ ). Los muy mojadores mejoraban la respuesta al añadir oxibutinina. No había diferencias significativas en antecedentes familiares de enuresis, infecciones de vías urinarias, sensación de urgencia y estreñimiento.

En el subgrupo 2a: 30 pacientes mayores de 7 años tratados con alarma, se objetivó respuesta al sexto mes en 22 niños (73,3%), permaneciendo secos al año los 22. Presentaron recaída 4 pacientes (13,3%), respondiendo de nuevo a la reintroducción de alarma. El porcentaje de respuesta fue mejor en los niños poco mojadores (de 7 curan 6; 85%) que en los muy mojadores (de 23 se curaron 16; 69,5%). En 6 niños no respondedores, tras la retirada de 2 casos, se obtuvo respuesta con desmopresina en cuatro permaneciendo secos al año dos. El porcentaje acumulado de respuesta en este subgrupo fue del 86,6% a los 6 meses (26 niños) y del 80% al año (24 niños) (tabla 1).

En el subgrupo 2b: 29 pacientes mayores de 7 años tratados con alarma y desmopresina, se objetivó respuesta al sexto mes en 17 niños (58,6%) manteniéndose la respuesta al año. También se obtuvo mejor respuesta en los poco mojadores permaneciendo secos 8 de 10 (80%) mientras que entre los muy mojadores de 19 se curaron nueve (47,3%). Presentaron recaída 3 pacientes (10,3%) no respondiendo uno de ellos al nuevo tratamiento con alarma. Se retiró un caso. De 11 niños no respondedores se curaron más tarde con desmopresina ocho, si bien sólo en uno de ellos se mantuvo la respuesta al año. El porcentaje acumulado de respuesta en este subgrupo fue del 86,2% a los 6 meses (25 niños) y del 62% al año (18 niños) (tabla 1).

En los pacientes en los que se observó respuesta con la alarma el tiempo transcurrido hasta la aparición del criterio de éxito inicial (2 semanas consecutivas secas) fue inferior a 30 días en el 46,1% de los casos y de 30-60 días en el 28,2%.

De los 17 pacientes de los subgrupos 2a y 2b no respondedores a la alarma y por lo tanto tratados luego con desmopresina, 12 respondieron durante la terapia (70,5%) y sólo 3 permanecían secos al año (17,6%).

Del global de pacientes tratados con distintas estrategias, se consiguió respuesta positiva en 71 niños (84,5%)

de los cuales 60 (71,4%) mantuvieron la respuesta tras la supresión de todo tipo de terapia.

## DISCUSIÓN

Entre los pacientes que acudieron para solucionar su trastorno, la mayoría no había recibido ningún tipo de terapia. De manera habitual la familia levantaba al niño y casi la mitad optaba por el pañal mientras llega el ansiado momento del "ya se le pasará" que con frecuencia continúa siendo parte del consejo médico.

Observamos en nuestra serie el antecedente de enuresis en familiares de primer grado en el 79,8%, similar a lo reflejado en otras publicaciones<sup>9</sup>. Es evidente el componente genético y se ha comprobado la relación del problema con los cromosomas 8, 12 y 13<sup>10</sup>, pudiendo explicar dicha heterogenicidad la naturaleza multifactorial de éste.

Tras el mes con terapia motivacional se produjo una disminución significativa en el número de noches mojadas. La actitud informadora, tranquilizando y motivando al paciente, produce un efecto terapéutico.

En el grupo de pacientes de menos de 7 años se han demostrado ciertas particularidades. Sólo uno de los siete que se curaron con la administración de desmopresina mojaba más de 3 noches por semana. Respondieron a desmopresina los pocos mojadores. Por el porcentaje de respuesta (28%) y no existiendo grupo control, es difícil establecer si la tasa de curación hubiera diferido de la evolución espontánea. Por otro lado, sólo con terapia motivacional, dos pacientes dejaron de mojar y entre los ocho que respondieron inicialmente a la desmopresina, cuatro utilizaban pañal por ser en teoría grandes mojadores, pasando tres de ellos a mojar de una a dos noches por semana. En la práctica debe esperarse en aquellos que van bien, hasta comprobar la evolución en un período más amplio. Es probable que algunos dejen de mojar sin necesitar más tratamientos que el motivacional.

Los muy mojadores respondieron de manera significativa ( $p < 0,001$ ) a desmopresina más oxibutinina. A pesar del número limitado de pacientes, el alto porcentaje de curación obtenido respalda, en los no respondedores a la desmopresina, la asociación con la oxibutinina aun en ausencia de síntomas vesicales que nos alerten. Aunque

esta actitud ya ha sido apuntada por otros autores<sup>11</sup> el papel del anticolinérgico en la enuresis nocturna monosintomática no está bien establecido. La poliuria, una menor capacidad vesical funcional y/o una inestabilidad vesical nocturnas pueden ser factores que se sumen, aumentando la respuesta al aplicar la terapia combinada. En el momento de la redacción de nuestro estudio han aparecido publicaciones en este sentido utilizando esta terapia combinada para la enuresis nocturna monosintomática en pacientes con malos resultados a terapias previas y sin límite de edad<sup>12,13</sup>.

Demostrada la mayor efectividad de la alarma<sup>14-16</sup> era ésta la primera opción, aunque se excluye a los menores de 7 años por no considerarlos susceptibles de terapia inicial con el dispositivo. En los pacientes mayores de siete años tratados con alarma el éxito continuado obtenido en nuestro estudio no muestra diferencias significativas con lo publicado que se sitúa en el entorno del 70%. Monda et al<sup>17</sup> en un estudio reciente obtiene una respuesta con la alarma del 63% a los 6 meses manteniéndose el 56% al año. En nuestro país se ha publicado una respuesta eficaz en el 63,6%<sup>18</sup>.

El porcentaje de pacientes que se retiró fue bajo y la causa era siempre el rechazo al dispositivo. El apoyo familiar es indispensable. No oír la alarma o que suene sin relación a la micción, fueron las principales quejas. La mayoría de los respondedores aguantaban toda la noche sin levantarse.

En el grupo de alarma más desmopresina, esta última se aplicó a dosis baja (10 µg = 1 insuflación) y retirada programada al mes sin relación con la evolución. La finalidad era comprobar si la adaptación al dispositivo mejoraba al disminuir la frecuencia y/o intensidad de los episodios enuréticos al inicio del tratamiento. La respuesta fue peor que con la alarma sola. Observamos en contra de lo esperado una mala adaptación, ya que aunque en el con-

trol de los 15 días el porcentaje de noches secas era mayor, la reaparición de la enuresis al suspender la desmopresina interfería probablemente con la motivación, siendo el resultado final peor. Los malos resultados afectaron de forma particular a los muy mojadores. La combinación de esta terapia se ha comunicado como eficaz<sup>19</sup> aplicando además de la alarma, 40 µg de desmopresina hasta lograr 14 noches consecutivas secas. El método por nosotros empleado no invalida la utilización posterior de desmopresina en terapia única y en dosis mayores.

En los mayores de 7 años no respondedores a alarma y tratados con desmopresina, la curación durante la terapia fue alta, lo cual refuerza el concepto de mejor respuesta a desmopresina con la edad<sup>11</sup> pero con un alto índice de recaídas tras su supresión<sup>20,21</sup>. Sin embargo, es importante reconocer a estos pacientes sensibles a desmopresina, ya que aunque dependan del fármaco para permanecer secos, su utilización en situaciones puntuales o de forma prolongada, les permitirá una actividad social normal. Cualquiera que sea el tipo de actitud siempre respondieron mejor los menos mojadores.

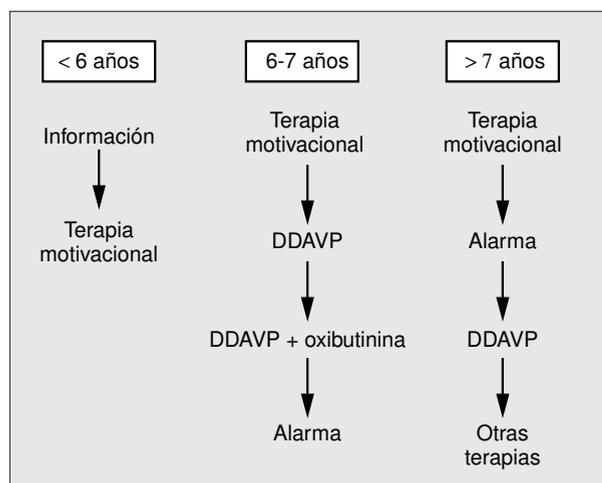
Una de las justificaciones del presente estudio fue el poco uso de la alarma en nuestro medio, aunque sea teóricamente la mejor forma de terapia. Los temores para no utilizarla no están justificados. En casi la mitad se logra el éxito inicial dentro del primer mes. La adecuada información y el hábito en su uso minimizan los problemas teóricos. El esfuerzo debe realizarse no sólo sobre la base de estos buenos resultados, también por economía la alarma es la elección<sup>17,22</sup>. Nuestro país debe articular la manera de ofrecer su prestación gratuita.

Los resultados obtenidos son adecuados pudiendo ser esta estrategia una alternativa válida frente a la enuresis nocturna monosintomática (fig. 2) a pesar de ser insuficiente el número de pacientes para establecer un valor estadístico. Es importante la propia experiencia y valorar el entorno social del niño antes de iniciar la terapia.

En conclusión:

1. La terapia motivacional puede curar la enuresis y debe valorarse continuar con ella antes de iniciar otro tipo de tratamiento en los niños en los que se observe una clara mejoría.
2. En los menores de 7 años la respuesta a desmopresina es limitada.
3. En los niños menores de 7 años muy mojadores la asociación de desmopresina y oxibutinina es eficaz aun en ausencia de síntomas de disfunción vesical.
4. En los mayores de 7 años la alarma es la modalidad terapéutica más eficaz y duradera. Si no responden o rechazan la alarma la opción preferente es la desmopresina.

Por los resultados obtenidos esta estrategia terapéutica podría ser una alternativa adecuada frente a la enuresis nocturna monosintomática.



**Figura 2.** Propuesta de actitud terapéutica. DDAVP: desmopresina.

## Agradecimientos

Al Dr. M. Martín Morales y a la Dra. C. Tomé Nestal, Médicos Residentes del Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario Cristal-Piñor de Orense por su ayuda durante la fase inicial de exploración; al Dr. A. García por la supervisión estadística y a la Puericultora Srta. Belén Simón, por su desinteresada colaboración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Butler RJ. Establishment of working definitions in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 267-271.
2. Hjalmas K. Pathophysiology and impact of nocturnal enuresis. *Acta-Paediatr* 1997; 86: 919-922.
3. Moffat MEK, Kato C, Pless IB. Improvements in self-concept after treatment of nocturnal enuresis: Randomised controlled trial. *J Pediatr* 1987; 110: 647-652.
4. Hagglof B, Andren O, Bergstrom E, Marklund L, Wendelius M. Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1997; (Suppl) 183: 79-82.
5. Pagner K, Holmes J. Nocturnal enuresis: Economic impacts and self-esteem. Preliminary research results. *Scand J Urol Nephrol* 1977; (Suppl) 183: 65-69.
6. Skoog JS. Editorial: Primary nocturnal enuresis. An analysis of factors related to its etiology. *J Urol* 1998; 159: 1338-1339.
7. Robson WL, Norgaard JP, Leung AK. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 959-962.
8. Hunt S. The Concept of Outcome. *Scand J Urol Nephrol* 1997; (Suppl) 183: 71-74.
9. Bakwin H. The genetics of enuresis. En: Kolvin I, Mackeith RC, Meadow SR, eds. *Bladder control and enuresis*. London: William Heinemann Medical Books, 1973; 73-77.
10. Von Gontard A, Hollmann E, Eiberg H, Benden B, Rittig S, Lehmkuhl G. Clinical enuresis phenotypes in familial nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1997; (Suppl) 183: 11-16.
11. Rushton HG, Belman AB, Zaontz MR, Skoog SJ, Sihelnik S. The influence of small functional bladder capacity and others predictors on the response to desmopressine in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996; 156: 651-655.
12. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Olsson U, Stenberg A. Desmopressin resistant enuresis: Pathogenetics and therapeutics considerations. *J Urol* 1999; 162: 2136-2140.
13. Yeung CK, Chiu HN, Sit FKY. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999; 162: 1049-1055.
14. Wille S. Comparison of desmopressin and enuresis alarm for nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1986; 61: 31-33.
15. Young CG. Conditioning treatment of enuresis. *Dev Med Child Neuro* 1965; 17: 557-562.
16. Rappaport L. Prognostic factors for alarm treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1997; (Suppl) 183: 55-57.
17. Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: A comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems. *J Urol* 1995; 154: 745-748.
18. Pérez de Bustamante I. Enuresis nocturna primaria monosintomática. Tratamiento con el aparato de alarma. *Urol Integr Invest* 1996; 1: 87-89.
19. Bradbury M. Combination Therapy for nocturnal enuresis with desmopressin and an alarm device. *Scand J Urol Nephrol* 1997; (Suppl) 183: 61-63.
20. Moffatt MEK, Harlos S, Kirshen AJ, Burd L. Acetato de desmopresina (DDAVP) y enuresis nocturna: ¿Qué es lo que sabemos? *Pediatrics* (ed. esp.) 1993; 36: 127-132.
21. Aladjem M, Whol R, Boichis H, Orda S, Lotan D, Freedman S. Desmopressin in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1982; 57: 137-140.
22. Evans J. Nocturnal enuresis. *The Practitioner* 1992; 236: 780-782.