

Estudio de la morfología y la función renal en niños diagnosticados de enuresis nocturna. Su relación con la sensibilidad o la resistencia a la desmopresina

C.L. Marrero Pérez, V. García Nieto y M.I. Luis Yanes

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España.

Antecedentes

En los últimos años, se ha descrito que, con frecuencia, los niños con enuresis nocturna presentan hipercalciuria. Así mismo, se acaba de comunicar que los niños con enuresis nocturna resistente a desmopresina tienen una capacidad de concentración renal superior a la de aquellos pacientes con enuresis sensible a ese fármaco.

Objetivos

Estudiar la función renal y la eliminación urinaria de calcio y registrar los antecedentes familiares de enuresis y de litiasis en un grupo de niños enuréticos respondedores y resistentes a desmopresina controlados en nuestro hospital.

Material y métodos

Cohorte de 60 pacientes, 42 varones y 18 mujeres, que fueron remitidos al hospital por padecer enuresis nocturna.

Resultados

Se detectó hipercalciuria en 26 niños (43,3%) e hipocitraturia en ocho (13,3%). La frecuencia de hipercalciuria fue superior en los pacientes resistentes con respecto a los sensibles a desmopresina, sin diferencias estadísticamente significativas. En 11 niños se detectaron anomalías morfológicas ecográficas renales. No se comprobaron diferencias en el manejo renal del agua al distribuir a los pacientes según el grado de sensibilidad a la desmopresina.

Conclusiones

En nuestra serie se demuestra la elevada frecuencia de hipercalciuria en niños con enuresis nocturna. No observamos diferencias en la osmolalidad urinaria máxi-

ma entre los niños sensibles y los resistentes a la desmopresina.

Palabras clave:

Enuresis nocturna. Hipercalciuria. Urolitiasis. Herencia. Desmopresina.

STUDY OF RENAL MORPHOLOGY AND FUNCTION IN CHILDREN WITH NOCTURNAL ENURESIS. RELATIONSHIP WITH SENSITIVITY OR RESISTANCE TO DESMOPRESSIN

Background

In the last few years, there have been reports that children with nocturnal enuresis frequently have hypercalciuria. Likewise, children with desmopressin-resistant enuresis have recently been reported to have a higher renal concentration capacity than patients with desmopressin-sensitive enuresis.

Objectives

To study renal function and urinary calcium excretion and to register familial history of enuresis and urolithiasis in a group of children with enuresis, whether responders or nonresponders to desmopressin, followed-up in our hospital.

Material and methods

A cohort of 60 patients (42 boys and 18 girls) who were referred to the hospital because of nocturnal enuresis.

Results

Hypercalciuria was detected in 26 children (43.3%) and hypocitraturia in eight (13.3%). The frequency of hyper-

Correspondencia: Dr. V. García Nieto.
Unidad de Nefrología Pediátrica.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
Ctra. del Rosario, s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: vgarcia@comtf.es

Recibido en septiembre de 2004.
Aceptado para su publicación en septiembre de 2005.

calciuria was higher in desmopressin-resistant patients than in desmopressin-sensitive patients, but this difference was not statistically significant. Sonographic renal morphological anomalies were detected in 11 children (18.3%). No differences in renal handling of water were detected when the patients were distributed according to the grade of sensitivity to desmopressin.

Conclusions

In our cohort we found a high frequency of hypercalciuria in children with nocturnal enuresis. No differences were observed in maximal urinary osmolality among desmopressin-resistant and desmopressin-sensitive children.

Key words:

Nocturnal enuresis. Hypercalciuria. Urolithiasis. Inheritance. Desmopressin.

INTRODUCCIÓN

La enuresis, en su conjunto, no se puede considerar un trastorno atribuible a un único factor etiológico, ya que ninguno de los implicados hasta el momento puede explicar, por sí mismo, lo que sucede en cada uno de los niños enuréticos. Debe, pues, considerarse como un síndrome originado por diversos factores etiopatogénicos distintos, tales como los factores genéticos, psicológicos, conductuales, socioeconómicos, ambientales, los trastornos del sueño, el retraso en la maduración de la función vesical, la obstrucción de la vía aérea superior o la alteración del ritmo circadiano en la liberación de la hormona antidiurética, entre otros¹.

La enuresis se puede clasificar en enuresis primaria (nunca se ha conseguido la continencia de noche) o secundaria (se produce una recaída tras un período de continencia de, al menos, 6 meses). Otra forma de clasificarla es atendiendo a la respuesta del niño enurético a la desmopresina (DDAVP) que, en muchos trabajos, es el primer fármaco que se utiliza en su tratamiento. En este caso, los pacientes se tipifican como sensibles o resistentes a la acción de DDAVP.

La razón por la que unos niños responden y otros no, ha sido objeto, hasta el momento, de escasos estudios. Se ha comunicado que los niños sensibles serían aquellos con una liberación reducida de hormona antidiurética durante la noche. En cambio, los resistentes a DDAVP tendrían inestabilidad vesical nocturna² junto con una menor capacidad vesical³ y un menor volumen urinario⁴.

En este trabajo, se ha estudiado la función renal y la eliminación urinaria de calcio. Además, se ha realizado una encuesta acerca de los antecedentes familiares de enuresis y de litiasis en un grupo de niños enuréticos respondedores y resistentes a DDAVP, que habían sido remitidos a las consultas externas de nefrología pediátrica de nuestro hospital.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 60 niños (42 varones, 18 niñas). Se excluyeron del estudio cinco pacientes con nefropatía cicatrizal asociada a reflujo vesicoureteral, que eran resistentes a DDAVP. La edad a la que fueron estudiados los niños sensibles a DDAVP fue de $10,26 \pm 2,33$ años y en el caso de los resistentes, fue de $9,53 \pm 2,84$ años. De las historias se recogió si habían sido diagnosticados de infección urinaria, así como los hallazgos ecográficos renales y si tenían antecedentes familiares de enuresis nocturna y de urolitiasis. Los procedimientos utilizados en los pacientes se realizaron tras la obtención de un consentimiento informado de los padres.

Definiciones

Enuresis. La enuresis se definió como la micción, funcionalmente normal, inconsciente e involuntaria que acontece durante el sueño, en niños con edad superior a los 5 años y con una frecuencia superior a cinco veces al mes¹.

Resistencia a DDAVP. Se consideró que un paciente era resistente a DDAVP cuando persistía la enuresis después de recibir 40 µg por vía nasal o 0,4 mg por vía oral durante, al menos, 2 meses.

Procedimientos analíticos

Las determinaciones de *creatinina, calcio y citrato* se realizaron mediante técnicas estándares (usando un autoanalizador Roche/Hitachi Modular®).

Estudio de la función renal

Se calculó el *cociente entre las concentraciones urinarias de calcio y de citrato* con respecto a la de creatinina, en una muestra aislada de la segunda orina del día.

En niños mayores de 2 años se consideró hipercalciuria cuando los valores de Uca/Ucr (calcio en orina/creatinina en orina) eran superiores a 0,2 mg/mg en dos muestras consecutivas de orina no recogidas en ayunas. Este valor se corresponde con el percentil 95 del grupo control de nuestro hospital, formado por 100 niños sanos estudiados cuando tenían entre 4 y 15,3 años⁵. La eliminación de citrato en orina se definió como normal cuando las cifras del cociente citrato en orina/creatinina en orina (Cit/Cr) eran iguales o superiores a 400 mg/g^{6,7}.

El *volumen urinario* correspondiente a 100 ml del filtrado glomerular renal (GFR) (V/GFR) se calculó mediante la siguiente fórmula⁸:

$$V/GFR = \text{creatinina plasmática} \times 100 / \text{creatinina urinaria.}$$

donde V/GFR representa los ml de orina que se forman por cada 100 ml de GFR. El valor normal en adultos es

de $0,73 \pm 0,26\%$ y en niños mayores de un año es de $0,59 \pm 0,22\%$ ^{8,9}.

La *capacidad de concentración urinaria* fue determinada mediante la administración de 20 µg de DDAVP por vía nasal. Las muestras urinarias fueron recogidas durante intervalos de 90 min. Se dio como resultado de la prueba el valor mayor de osmolalidad urinaria. Ésta se determinó midiendo el punto de congelación en un osmómetro Osmotation® OM-6050 (Menarini®). En nuestro hospital, en niños sanos por encima del año de edad, los valores de normalidad son de 1.060 ± 107 mOsm/kg. Hemos considerado en nuestro estudio valores superiores a 835 mOsm/kg como normales ⁸⁻¹⁰.

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas fueron expresados como valores medios más o menos la desviación estándar. El test de la t de Student se utilizó para comparar dos variables cuantitativas independientes. La asociación entre variables cualitativas se determinó mediante la prueba exacta de Fisher. Valores de probabilidad inferiores a 0,05 fueron considerados como significativos.

RESULTADOS

De los 60 niños enuréticos estudiados, 21 (35%) eran sensibles al tratamiento con DDAVP, mientras que el resto (n = 39; 65%), eran resistentes.

Al comparar los niños respondedores con los resistentes a DDAVP, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de la consulta, la frecuencia de infección urinaria, la presencia de alteraciones ecográficas o los antecedentes familiares de enuresis o de litiasis (tabla 1). No obstante, la frecuencia de anomalías ecográficas era de algo más del doble en los resistentes, con respecto a los sensibles a DDAVP.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los cocientes calculados entre las concentraciones de calcio y citrato con respecto a la de creatinina en ambos grupos (tabla 2). Se detectó hipercalcemia en 26 niños (43,3%) e hipocitraturia en ocho (13,3%). La frecuencia de hipercalcemia fue superior en los pacientes resistentes con respecto a los sensibles a DDAVP, sin diferencias estadísticamente significativas. Se comprobó hipocitraturia en cinco niños resistentes y en tres sensibles. Con respecto al manejo renal del agua (volumen y osmolalidad urinaria máxima) tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos de pacientes (tabla 2). Tres de los pacientes tenían defecto de concentración (dos resistentes y uno sensible).

De los niños respondedores a DDAVP (n = 21), 11 (52,4%) tenían algún tipo de alteración morfológica o funcional renal (hipercalcemia, hipocitraturia, defecto de concentración o alteraciones ecográficas). Entre los resistentes (n = 39), 30 (76,9%) tenían algún tipo de dichas alteraciones (p = 0,08).

TABLA 1. Datos generales, anomalías ecográficas y antecedentes familiares de enuresis nocturna y de litiasis distribuidos según la sensibilidad a la desmopresina

	DDAVP sensible (n = 21)	DDAVP resistente (n = 39)	P
Sexo	15 V, 6 M	27 V, 12 M	
Edad de la consulta	10,26 ± 2,33	9,53 ± 2,84	0,29
Anomalías ecográficas	2 (9,5)*	9 (23,1)**	0,34
Infección urinaria	0	5 (12,8%)	—
AF enuresis	10 (47,6%)	16 (41,0%)	0,83
AF litiasis	12 (57,1%)	24 (61,5%)	0,95

*Microcálculos (n = 2).

**Hiperecogenicidad de la corteza renal (n = 4), microcálculos (n = 2), ectasia piélica (n = 2), doble sistema pielocalicial (n = 1).

DDAVP: desmopresina; V: varón; M: mujer; AF: antecedentes familiares.

TABLA 2. Eliminación urinaria de calcio y de citrato y tratamiento renal del agua, distribuidos según la sensibilidad a la desmopresina

	DDAVP sensible (n = 21)	DDAVP resistente (n = 39)	P
Ca/Cr (mg/mg)	0,16 ± 0,09	0,19 ± 0,10	0,27
Hipercalcemia	7 (33,3%)	19 (48,7%)	0,38
Cit/Cr (mg/g)	701,3 ± 297,3	819,38 ± 395,2	0,20
Vol (ml/100 ml GFR)	0,67 ± 0,22	0,73 ± 0,37	0,46
Uosm (mOsm/kg)	1003,9 ± 130,0	1034,6 ± 125,9	0,50

DDAVP: desmopresina; Ca/Cr: cociente calculado entre las concentraciones urinarias de calcio y de creatinina; Cit/Cr: cociente calculado entre las concentraciones urinarias de citrato y de creatinina; Vol (ml/100 ml GFR): volumen urinario corregido por 100 ml de GFR; GFR: filtrado glomerular; Uosm (mOsm/kg): osmolalidad urinaria máxima obtenida tras estímulo con desmopresina.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se han incluido menos niños enuréticos sensibles a DDAVP que resistentes, debido a que la mayoría de los que se remiten a las consultas de nuestro hospital suelen ser de este último subgrupo. La muestra no es significativa, por tanto, para analizar la frecuencia en la práctica diaria de los casos sensibles y resistentes que, por otra parte, ya se conoce. Es decir, 7 de cada 10 niños enuréticos son sensibles a DDAVP¹. Por esa razón, quizá, la cifra de antecedentes familiares de enuresis en nuestra serie es algo reducida, ya que la mayoría de los pacientes sensibles tienen antecedentes familiares de enuresis¹¹. Con respecto a este aspecto, no obstante, en un artículo recientemente publicado, no se observaron esas diferencias¹².

DDAVP actúa reduciendo la producción nocturna de orina por debajo de la capacidad funcional vesical. Es, por tanto, básicamente efectiva en los enuréticos que no manifiestan variación circadiana de las concentraciones de la hormona antidiurética (incremento ausen-

te o mínimo de esas concentraciones durante la noche)^{13,14}.

Sólo desde hace muy pocos años se está intentando conocer las razones por las que el 30% de los pacientes no responden a DDAVP.

En 1997, se comunicó que existía una relación significativa entre la capacidad funcional vesical máxima y la respuesta a DDAVP, o lo que es lo mismo, los no respondedores tendrían una menor capacidad funcional vesical³. Nevéus et al² notificaron 2 años después que 20 de 28 niños con enuresis resistente a DDAVP respondieron a oxibutinina. Por tanto, este comportamiento es indicativo de estar afectados de inestabilidad vesical nocturna. Unificando ambos trabajos, el mismo grupo publicó, poco después, que los niños que respondían a oxibutinina tenían vejigas de menor tamaño que los controles⁴.

Salvo que tengan una nefropatía de base importante o diabetes mellitus, los niños que no responden a DDAVP concentran adecuadamente la orina¹⁵. En cambio, se ha notificado que los que responden a DDAVP o a DDAVP más oxibutinina, concentran peor y tienen volúmenes urinarios más elevados^{2,4}. Sin embargo, en nuestra serie no se observaron diferencias significativas respecto al volumen urinario y a la osmolalidad máxima al comparar los datos de los niños enuréticos sensibles y los de los resistentes a DDAVP.

La hiper calciuria idiopática se define como aquella situación clínica en la que se comprueba un aumento mantenido en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hiper calcemia y de otros desencadenantes conocidos de hiper calciuria. Es la causa más frecuente de litiasis renal tanto en la edad pediátrica como en la adulta (alrededor del 40% en series de niños y del 60% en las de adultos). Es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el ser humano, de tal modo que se han descrito tasas de prevalencia en población sana, según los países, entre el 2,9 y el 6,5%^{5,16}.

Se sabe que la hiper calciuria idiopática puede empezar, en niños, con síntomas muy diversos, antes de que se formen los cálculos. En tres trabajos publicados de forma independiente en 1981 se describió, al mismo tiempo, que la hematuria macroscópica indolora podía ser una forma de presentación de la hiper calciuria idiopática en niños¹⁷⁻¹⁹. En una de estas publicaciones, la de Moore¹⁹, se mencionaron otros nuevos síntomas y signos de inicio de este trastorno hasta entonces no reconocidos, como disuria, polaquiuria, urgencia miccional, enuresis nocturna y leucocituria estéril.

A partir de entonces, síntomas miccionales como polaquiuria²⁰⁻²³, incontinencia^{24,25}, disuria^{20,21,23,26} o enuresis nocturna^{27,28} han servido para diagnosticar muchos nuevos casos de niños portadores de esa alteración metabólica. Estos síntomas se han relacionado con el hecho de que muchos niños con hiper calciuria idiopática tienen contracciones vesicales^{25,29} (inestabilidad vesical) du-

rante todo el día o, únicamente por las noches⁴. En fin, la frecuencia de enuresis nocturna en series de niños con hiper calciuria idiopática oscila entre el 6,1²⁷ y el 11,1%²⁸.

A la inversa, en las series en las que únicamente se incluían niños enuréticos, la determinación de la excreción urinaria de calcio empezó a considerarse más tarde. En 1994, Wille³⁰ observó qué niños, que eran antiguos enuréticos, tenían incrementada la calciuria en la orina de la mañana, dato del que no se pudo encontrar una interpretación adecuada. Néveus et al³¹, 8 años después, no observaron diferencias en la calciuria al comparar niños enuréticos y niños controles. En los últimos años, un grupo multicéntrico italiano ha insistido en la relación existente entre hiper calciuria y enuresis nocturna^{29,32-34}. Siguiendo a Valenti et al³³, cuando se indicó una dieta baja en calcio, el 80% de los episodios enuréticos se resolvieron, la calciuria se normalizó y las concentraciones plasmáticas de vasopresina retornaron a la normalidad. Aceto et al³⁴ han notificado una frecuencia de hiper calciuria nocturna en su serie, del orden de 42%. Así mismo, esos autores observaron una relación directa entre las concentraciones de vasopresina y las concentraciones de calciuria nocturna³⁴.

Nuestro estudio confirma los datos del grupo multicéntrico italiano al encontrar en nuestros pacientes una prevalencia de hiper calciuria del 43,3%, prevalencia que es mucho más elevada que la observada en población sana (2,9-6,5%)^{5,16}.

La relación entre enuresis nocturna y la predisposición genética a tener cálculos renales en algún momento de la vida se amplía, si tenemos en cuenta que, en nuestra serie, siete niños más tenían hipocitruuria y tres, microcálculos. Entre los niños resistentes a DDAVP, en relación con los sensibles, eran más frecuentes las alteraciones morfológicas o funcionales renales, aunque sin significación estadística.

En fin, dado que también existen alteraciones renales entre los enuréticos sensibles a DDAVP, los resultados apoyan que la delimitación entre enuresis sensible y resistente, no debe ser drástica. La complejidad del cuadro queda de manifiesto al encontrar niños enuréticos sensibles con problemas renales y, en cambio, resistentes carentes de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nevéus T, Läckgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis. Background and treatment. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; Suppl 206:1-44.
2. Nevéus T, Läckgren G, Tuvemo T, Olsson U, Stenberg A. Desmopressin resistant enuresis: Pathogenetic and therapeutic considerations. *J Urol*. 1999;162:2136-40.
3. Eller DA, Homsy YL, Austin PF, Tanguay S, Cantor A. Spot urine osmolality, age and bladder capacity as predictors of response to desmopressin in nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol*. 1997;183 Suppl:41-5.

4. Nevéus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol.* 2001;166:2459-62.
5. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología* 2000;20:510-6.
6. Stapleton FB, Kroovand RL. Stones in childhood. En: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney stones. Medical and surgical management.* Philadelphia: Lipincot-Raven; 1996. p. 1065-80.
7. Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:1001-15.
8. García Nieto V, Santos F. Pruebas funcionales renales. En: García Nieto V, Santos F, editores. *Nefrología pediátrica.* Madrid: Aula Médica; 2000. p. 15-25.
9. García Nieto V, Monge Zamorano M, Luis Yanes MI. Polidipsia y poliuria en la infancia. En: Málaga Guerrero S, editor. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Nefrología. Urología.* Bilbao: Asociación Española de Pediatría; 2001. p. 201-7.
10. García A, Morera A, Muros M, García V. Incidencia del defecto de la capacidad de concentración en la infancia. *An Esp Pediatr.* 1984;21 Supl 20:160-1.
11. Mark SD, Frank JD. Nocturnal enuresis. *Br J Urol.* 1995;75:427-34.
12. Schaumburg HK, Ritig S, Djurhuus JC. No relationship hipercalciuria between family hipercalciuria history of enuresis and response to desmopressin. *J Urol.* 2001;166:2435-7.
13. Norgaard JP, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturnal enuresis: an approach to treatment based on pathogenesis. *J Pediatr.* 1989; 114:705-10.
14. Wille S, Aili M, Harris A, Aronson S. Plasma and urinary levels of vasopressin in enuretic and non-enuretic children. *Scand J Urol Nephrol.* 1994;28:119-22.
15. Nevéus T, Tuvemo T, Lackgren G, Stenberg A. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis: pathogenic implications. *J Urol.* 2001;165:2002-5.
16. Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristic. *J Pediatr.* 1978;92:906-10.
17. Roy S, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr.* 1981;99:712-5.
18. Kalia A, Travis LB. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr.* 1981;99:716-9.
19. Moore ES. Hypercalciuria un children. En: *Contr Nephrol.* Vol. 27. Basel: Karger; 1981. p. 20-32.
20. Alon U, Warady BA, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr.* 1990;116: 103-5.
21. Brock JW 3rd. The frequency and frequency dysuria syndromes of childhood: Hypercalciuria as a possible etiology. *Urology.* 1994;44:411-2.
22. García Nieto V, Monge Zamorano M, Sánchez Almeida E, García García M, Castro Díaz D. Polaquiuria e hipercalciuria idiopática de la infancia. *Arch Esp Urol.* 1995;48:1017-21.
23. Parekh DJ, Pope JC IV, Adams MC, Brock JW 3rd. The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *J Urol.* 2000;164:1008-10.
24. Vachvanichsanong P, Malagon MC, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol.* 1994;152:1226-8.
25. García Nieto V, Castro Díaz D, Gómez de la Rosa JL. Urodynamic and hypercalciuria. *J Pediatr.* 1990;117:838.
26. Fivush B. Irritability and dysuria in infants with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 1990;4:262-3.
27. Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, De Lecea AM, Luque A, López Gómez JM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76:271-8.
28. García Nieto V, Muros de Fuentes M, Quintero Quintero M, Gómez de la Rosa JL. Estudio de la clínica de presentación de la hipercalciuria idiopática en la infancia. *Act Pediatr Esp.* 1991;49:413-6.
29. Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, Tempesta A, Lospalluti ML, et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol.* 1999; 33:111-4.
30. Wille S. Functional bladder capacity and calcium-creatinine quota in enuretic patients, former enuretic and non enuretic controls. *Scand J Urol Nephrol.* 1994;28:353-7.
31. Nevéus T, Hansell P, Stenberg A. Vasopressin and hypercalciuria in enuresis: A reappraisal. *BJU Int.* 2002;90:725-9.
32. Valenti G, Laera A, Pace G, Aceto G, Lospalluti ML, Penza R, et al. Urinary aquaporin 2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1873-81.
33. Valenti G, Laera A, Gouraud S, Pace G, Aceto G, Penza R, et al. Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children restores AQP2 excretion and improves clinical symptoms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283:F895-903.
34. Aceto G, Penza R, Coccioli MS, Palumbo F, Cresta L, Cimador M, et al. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: A multicenter study. *J Urol.* 2003;170: 1670-3.