

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS del estudio:

“Los efectos de **Sinorina Jarabe** en el tratamiento de la
enuresis nocturna en la infancia”

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	6
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	6
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	6
METODOLOGÍA.....	6
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	7

PARA CADA PACIENTE:

ANEXO I.

- Información al paciente.
- Consentimiento informado.
- Carta de compromiso del investigador principal.

ANEXO II. DOCUMENTOS A CUMPLIMENTAR EN EL ESTUDIO.

- Hoja 1. Hoja general de recogida de datos.
- Hoja 2-1. Calendario antes del tratamiento.
- Hoja 2-2. Calendario después del tratamiento.
- Hoja 3. EVA: valoración global subjetiva del estado del paciente respecto a su incontinencia.
- Hoja 4. Hoja RESUMEN.

INTRODUCCIÓN.

Existen varias definiciones de enuresis. Según el DSM-V¹, se encuentra clasificado en los trastornos de eliminación, siendo definida como la evacuación de orina en la cama o en la ropa (involuntaria o no) al menos dos veces por semana, durante 3 meses consecutivos, o bien representar un malestar en los diversos aspectos de la vida, en personas con una edad cronológica o de desarrollo de 5 años. Los síntomas no se deberán a la ingesta de fármacos, incontinencia no resuelta debida a poliuria o durante una pérdida de conciencia. En general, no debe ser debida a ninguna patología médica. Según Abrams² significa cualquier pérdida involuntaria de orina. Si se utiliza para denotar la incontinencia durante el sueño, siempre debe ser calificado con el adjetivo 'nocturna'². Por último, para la ICCS (International Children's Continence Society)³, incontinencia intermitente es la pérdida de orina en cantidades discretas. Puede ocurrir durante el día y / o por la noche, y es aplicable a los niños que tienen al menos 5 años de edad. Enuresis significa incontinencia intermitente mientras se duerme. Nótese que, en contraste con la terminología anterior, los términos incontinencia nocturna y enuresis ahora son sinónimos. Por lo tanto, cualquier tipo de episodio de pérdida urinaria que se produce en cantidades discretas durante el sueño se llama enuresis. El síntoma de mojar la cama se denomina enuresis o incontinencia nocturna intermitente, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas diurnos concomitantes.

La enuresis monosintomática es la que se presenta en un niño que no tiene ningún otro síntoma del Tracto Urinario Inferior. Con el término enuresis primaria se designa la circunstancia de un niño que nunca ha permanecido seco por la noche durante un periodo de al menos 6 meses.

Según la literatura, la enuresis nocturna afecta entre el 15% y el 20% de los niños de 5 años de edad, al 5% de los niños de 10 años, y del 1% al 2% de las personas mayores de 15 años. Cada año, sin tratamiento, el 15% de los niños afectados permanecerán secos. Por su propia definición, la enuresis nocturna no se diagnostica en niños menores de 5 años, dependiendo el tratamiento de la repercusión en la calidad de vida y los aspectos psicosociales⁴. La enuresis afecta en nuestro medio aproximadamente a un 10% de los niños de 7 años⁵, pudiendo causar una importante alteración en la autoestima del niño y en la vida familiar.

Los mecanismos patogénicos implicados pueden ser:

- La poliuria nocturna
- La hiperactividad del detrusor vesical
- La elevación del umbral de despertar.

La evaluación inicial del niño enurético solo precisa de una historia clínica detallada, exploración física y un análisis de sedimento de orina, con o sin valoración de la calciuria. En algunos casos de enuresis se han demostrado datos de hipercalciuria. La exploración física es habitualmente normal, pero debe realizarse. Sin embargo, debe realizarse para descartar la presencia de alteraciones anatómicas o neurológicas responsables de la enuresis. Debe incluir talla, peso y presión arterial, así como exploración genital y de la región lumbosacra, junto con una exploración neurológica básica. El diario miccional también puede ser útil.

Es importante descartar desde un primer momento la posibilidad de una enuresis nocturna no monosintomática o secundaria. Así los niños con enuresis no monosintomática o con problemas de evacuación fecal deben ser tratados de estos problemas antes de abordar el tratamiento de la enuresis en sí.

La primera medida a tomar es informar a la familia sobre el funcionamiento del tracto urinario y recomendar unos adecuados hábitos miccionales y de ingesta líquida.

En la elección del tratamiento dependerá del mecanismo patogénico predominante y de la motivación familiar. En caso de enuresis no monosintomática o sospecha de patología orgánica urológica, el niño debe ser sometido a una investigación más detallada en un centro especializado.

En el sistema nervioso central, el glutamato es uno de los principales aminoácidos excitatorios mientras que la glicina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) son los principales neurotransmisores, inhibidores y actúan para inhibir el reflejo de la micción en localización supraespinal y medular. Dado que, en la composición de Sinorina Jarabe encontramos precursores gabaérgicos, se trata de estudiar la eficacia de este fármaco en la enuresis nocturna monosintomática.

OBJETIVO.

Valorar la eficacia de **Sinorina Jarabe** en el **tratamiento de la enuresis nocturna en 30 pacientes en edades comprendidas entre 5 y 12 años. Una toma antes de acostarse, durante 3 meses.**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes con enuresis nocturna modo sintomático.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Negativa por parte de la paciente a entrar en el estudio o imposibilidad de completar el tratamiento por alguna contraindicación.

METODOLOGÍA.

Se valorará tanto el grado de incontinencia como su relación con la calidad de vida antes y después del tratamiento, para poder establecer, en su caso, si existe alguna variación significativa.

Se recogerá un calendario mensual con los días con episodios de enuresis, antes y después del tratamiento.

Se realizará también un resumen con los datos obtenidos de cada paciente, así como una valoración subjetiva global del estado del paciente respecto a su incontinencia pre y post-tratamiento, mediante una Escala Visual Analógica.

En el **anexo I**, figuran la información al paciente, el consentimiento informado por parte de los padres y la carta de compromiso del investigador principal.

Mientras que en el **anexo II**, se pueden encontrar la hoja general de recogida de datos, calendarios antes y después de tratamiento, la EVA (Encuesta de valoración subjetiva del estado del paciente respecto a su incontinencia) y la hoja resumen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Donald W. Black, M.D., Jon E. Grant, M.D., M.P.H., J.D. DSM-5 Guidebook: The Essential Companion to the Diagnostic and Statistical. American Psychiatric Pub. 2014. 233-235.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function. *Neurourol.Urodyn*;21(2):167-178: 2002.
3. Trygve Nevéus, Alexander von Gontard, Piet Hoebeke, Kelm Hjälmsås, Stuart Bauer, Wendy Bower, Troels Munch Jørgensen, Søren Rittig, Johan Vande Walle, Chung-Kwong Yeung and Jens Christian Djurhuus. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 176, 314-324, July 2006.
4. Kiddoo D. Clin Evid (Online). Nocturnal enuresis: non-pharmacological treatments. 2015 Jan 13;2015.
5. Fernández Fernández M, Cabrera Sevilla JE. Trastornos miccionales y enuresis en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:119-34.

IDENTIFICADOR DE PACIENTE



ANEXO I.

INFORMACIÓN AL PACIENTE.

PARTICIPACIÓN DE NIÑOS CON ENURESIS NOCTURNA EN EL ESTUDIO “**Los efectos de Sinorina Jarabe en el tratamiento de la enuresis nocturna en la infancia**”.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Sinorina Jarabe es un producto que no tiene toxicidad ya que la fórmula del producto contiene unas concentraciones muy pequeñas de los principios activos.

El estudio de la **Sinorina Jarabe en niños** con problemas de control urinario permitirá que, utilizando el producto elaborado por Laboratec S.L, Ud. pueda y/o aprenda a controlar los episodios nocturnos de incontinencia urinaria. Esto puede implicar un descanso para Ud. y un bienestar para los que le rodean, incrementando la confianza en sí mismo.

Con el fin de que pueda decidir si desea formar parte de este proyecto, usted debe comprender las ventajas del mismo para que sea capaz de tomar una decisión al respecto. Este proceso es lo que se conoce como consentimiento informado.

Este consentimiento informado le da información detallada sobre el proyecto y además, su médico le comentará esta información para que lo entienda. Cuando haya comprendido el proyecto se le solicitará que firme este consentimiento informado si desea participar en él. Se le dará una copia de este documento para que pueda guardarlo. La participación en este proyecto es voluntaria.

RIESGO ASOCIADO AL PROYECTO.

Los estudios de toxicidad del producto han demostrado que el paciente no corre ningún riesgo derivado de la manipulación del material, salvo que se tenga alergia a alguno de los componentes del producto, en cuyo caso se deberá consultar al médico.

BENEFICIOS ASOCIADOS CON EL PROYECTO.

Los beneficios sociales que se pueden generar de la consecución de este proyecto son numerosos. Puede solicitar al investigador/a una mayor información acerca del proyecto.

PERMISO PARA LA REVISIÓN DE SUS DATOS / CONFIDENCIALIDAD.

Su identidad y todos los datos referentes a su información personal serán confidenciales, salvo que se solicite lo contrario por la ley. No se publicará ninguna información que lo identifique en los informes o publicaciones resultantes de este proyecto. Se permitirá el acceso para la revisión de sus registros médicos al Comité Ético y a las Autoridades Sanitarias en caso de solicitarlo. Al firmar, usted declara que está de acuerdo con este documento.

Sus datos se encontrarán protegidos por la *Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos Personales*.

BENEFICIOS.

Para usted no habrá beneficio monetario directo por la participación en este proyecto, se colaborará en la participación en este proyecto de investigación voluntariamente.

INVESTIGADOR/A RESPONSABLE DE INFORMAR AL PACIENTE.

La persona encargada de informar a los pacientes de la posibilidad de formar parte del estudio para analizar los efectos de **Sinorina Jarabe** será el investigador/a principal Don/Doña:

.....

CUMPLIMENTAR POR EL PACIENTE E INVESTIGADOR

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Identificador investigador:

Identificador paciente:

Título del Proyecto “**Los efectos de Sinorina Jarabe en el tratamiento de la enuresis nocturna en la infancia**”.

Yo, declaro bajo mi responsabilidad que he leído la hoja de Información al Paciente sobre el proyecto y acepto participar en este proyecto de investigación en el servicio de del Hospital, bajo la supervisión de

Se me ha entregado una copia de la hoja de Información al Paciente. Se me ha explicado para qué voy a ser reclutado y los beneficios que pueden derivar de este estudio. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad ya que se identificará al paciente con un código numérico. Se usarán los datos obtenidos para verificar si **Sinorina Jarabe** tiene un efecto positivo o negativo, sobre la incontinencia urinaria nocturna.

YO DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el proyecto relacionado con la **Sinorina Jarabe**, y que no tiene efectos secundarios, a no ser que yo sea alérgico a alguno de los componentes.

En _____ a _____ de _____ de 20_____

Firma del paciente:

Firma del Investigador/a Principal:

Nombre.....

Servicio de

Hospital

Yo, como investigador principal, constato que he explicado las características y el objetivo del proyecto y beneficios potenciales al paciente. El paciente forma parte del estudio para la investigación por medio de su firma fechada en persona.

CARTA DE COMPROMISO DEL INVESTIGADOR/A PRINCIPAL.

Yo

del Servicio de

del Hospital

Hago constar:

- Que conozco y acepto participar como investigador/a principal en el estudio titulado: **“Los efectos de Sinorina Jarabe en el tratamiento de la enuresis nocturna en la infancia”**, y me comprometo a que los datos de cada sujeto sean tratados y controlados siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y en su defecto por la *Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos*.
- Que respetaré las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudio y seguiré las *Normas de Buena Práctica Clínica* y de Laboratorio en su realización.

En _____ a _____ de _____ de 20_____

Firma:

ANEXO II.

CUMPLIMENTAR POR EL INVESTIGADOR

HOJA I. HOJA GENERAL DE RECOGIDA DE DATOS.

Identificador investigador:

Identificador paciente:

Edad:

Sexo: hombre mujer

Talla:

Estatura: cm

IMC:

Tratamientos actuales

.....

Tratamientos anteriores

.....

Otros antecedentes relevantes

.....

Fecha de inicio de tratamiento: / /

Fecha finalización de tratamiento: / /

Dosis.....

.....

Cumplimiento del tratamiento: Sí NO

Interrupción del tratamiento: Sí NO

Motivo de interrupción del tratamiento (si se ha producido):

Efecto secundario

Falta de mejoría

Finalización estudio

Decisión del paciente (especificar)

.....

CUMPLIMENTAR POR EL PACIENTE

HOJA 2-I. CALENDARIO ANTES DEL TRATAMIENTO.

Identificador investigador:

Identificador paciente:

Antes de iniciar el tratamiento, y durante tres meses, marque con un círculo el día del mes en el que el niño moja la cama.

MES 1						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

MES 2						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

MES 3						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

CUMPLIMENTAR POR EL PACIENTE

HOJA 2-2. CALENDARIO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO.

Identificador investigador:

Identificador paciente:

Después del tratamiento, y durante tres meses, marque con un círculo el día del mes en el que el niño moja la cama.

MES 1						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

MES 2						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

MES 3						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

CUMPLIMENTAR POR EL PACIENTE

HOJA 3. EVA: VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA DEL

ESTADO DEL PACIENTE RESPECTO A SU INCONTINENCIA.

Identificador investigador:

Identificador paciente:

En una escala del 0 al 10 ¿dónde situaría su grado de molestia debido a su incontinencia urinaria?

PRETRATAMIENTO



0



2



4



6



8



10

POST-TRATAMIENTO (A LOS 3 MESES)



0



2



4



6



8



10

CUMPLIMENTAR POR EL INVESTIGADOR

HOJA 4. HOJA RESUMEN.

Identificador investigador:

Identificador paciente:

	PRETRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
Número de noches con enuresis		
EVA		

Efectos secundarios

RESULTADOS OBTENIDOS del estudio:

“Los efectos de Sinorina Jarabe en el tratamiento de la
enuresis nocturna en la infancia”

AUTORES.

J. RODRÍGUEZ*, M. LUJÁN**, S. MÉNDEZ***, J. SALINAS****, M. ESTEBAN*****, M. VIRSEDA*****

*Servicio de Cirugía Infantil, Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

**Servicio de Urología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla (Madrid)

***Servicio de Urología, Hospital Sanitas la Moraleja (Madrid)

****Servicio de Urología, Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

*****Servicio de Urología, Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
RESULTADOS.....	6
• Estadística descriptiva	6
• Eficacia.....	7
• Seguridad.....	8
DISCUSIÓN.....	8
CONCLUSIONES.....	9
BIBLIOGRAFÍA.....	10

RESULTADOS OBTENIDOS del estudio:

Los efectos de **Sinorina Jarabe** en el tratamiento de la **enuresis nocturna** en la infancia

INTRODUCCIÓN.

La enuresis nocturna se puede definir como la presencia del síntoma incontinencia por la noche, y siguiendo a la terminología de la *International Continence Society* (ICS), es la queja por pérdida de orina que se produce durante el sueño¹. El límite de edad que suele utilizarse para diferenciarlo de la pérdida de orina antes de conseguir el control del esfínter, es de 5 años².

Se trata de enuresis monosintomática cuando se presenta de forma aislada. Si se presentan otros síntomas hablaríamos de un trastorno diurno de las vías urinarias inferiores.

Se considera primaria, si no ha habido un periodo seco de más de 6 meses y ha existido desde siempre. Será secundaria si consiguió una continencia nocturna de más de 6 meses.

Afecta a un 15 % de los niños de 5 años de edad, siendo más frecuente entre los niños que entre las niñas³. La tasa de curación espontánea se sitúa en un 15 % al año².

La presencia de enuresis depende, entre otros, de tres factores⁴:

- Producción nocturna de orina
- Función vesical normal por la noche
- Sueño y mecanismos del despertar

La producción nocturna de la orina, regulada por la secreción de la hormona antidiurética (ADH) y su ritmo circadiano que parece estar alterado en pacientes con enuresis.

La función vesical normal supone una capacidad vesical normal y la no existencia de hiperactividad del detrusor durante la noche.

También se han implicado alteraciones en el sueño y en el despertar.

Se han observado alteraciones genéticas, como alteraciones en el cromosoma 22, con alteraciones del ritmo de secreción de la ADH, cromosomas 12 y 13⁵, así como algunos polimorfismos.

Además de los factores hormonales, vesicales y del sueño, también parecen estar implicados otros, como alteración de los umbrales de excitación e incluso problemas psicopatológicos⁶. No siempre resulta tan sencillo asignar un agente patofisiológico a la enuresis, pudiendo intercambiarse los papeles entre posible causa y consecuencia.

Los tratamientos clásicos han sido los conductuales, alarmas, desmopresina⁷, y de segunda línea anti-colinérgicos.

Por otra parte, es conocido que la potenciación de la activación de los receptores GABAérgicos inducida por el ácido γ -amino butírico (GABA) es una vía común para lograr efectos sedativos, potenciadores del sueño, ansiolíticos y antidepresivos.

Sahin S et al⁸, han estudiado la manera experimental de comprobar “*in vitro*”, los efectos de ciertas plantas en el sistema gabaérgico. Entre ellas el *Humulus lupulus*, siendo uno de los más potentes moduladores, entre las plantas estudiadas, del *γ -amino butyric acid (GABA)-induced GABAA receptor (GABAAR)*.

Por los antecedentes expuestos anteriormente, nos planteamos el realizar este estudio inicial del tratamiento con el producto Sinorina (jarabe) en niños enuréticos, ya que contiene *Humulus lupulus* (Lúpulo), agua purificada, Proantocianidinas (PAC), aroma de caramelo y estabilizantes.

OBJETIVOS.

Evaluar la eficacia del fármaco Sinorina (jarabe) para su empleo en la enuresis nocturna infantil, en cuanto a la disminución de los episodios de enuresis y la mejora de la calidad de vida. Identificar el perfil de efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se incluyeron pacientes con enuresis nocturna y se excluyeron a aquellos que se negaron a participar en el estudio o no podían completar el estudio por alguna contraindicación.

Participaron en el estudio 12 niños con enuresis nocturna.

El estudio fue aprobado por el comité ético local y se obtuvo consentimiento informado por escrito de las participantes en el estudio.

Este estudio se llevó a cabo basado en un diseño “cuasi-experimental” (pre-tratamiento versus post-tratamiento), sin grupo control. A todos los pacientes del estudio se les ofreció la toma del producto Sinorina (jarabe), a una dosis de 10 mg diarios, durante 3 meses. Previamente, se estableció un periodo “de lavado” de 3 meses, excluyendo del estudio a los participantes que hubieran empleado otros tratamientos para la enuresis nocturna durante dicho periodo.

Previamente al tratamiento se registraron variables como edad, peso, estatura, índice de masa corporal [IMC = peso (kg)/talla (m)²], medicación concomitante, tratamientos previos para la enuresis nocturna, así como antecedentes médico-quirúrgicos relevantes, y fechas de inicio y fin de tratamiento con el fármaco del estudio.

Se llevaron a cabo dos visitas (antes de iniciar el tratamiento, y al finalizar el mismo 3 meses después). En dichas visitas se administraron (para cumplimentación por parte del paciente):

- Diario, en el que se registraron con carácter diario los episodios de enuresis nocturna (días en los que “mojó la cama”) durante los 3 meses previos al inicio del tratamiento, hasta finalizar los 3 meses de tratamiento.
- Cuestionario con escala visual analógica (EVA), donde el paciente asigna el grado de molestia debido a la incontinencia urinaria en dos momentos del estudio: la primera antes del inicio del tratamiento, y la segunda tras finalizar los 3 meses del tratamiento.

Se identificaron los pacientes que interrumpieron el tratamiento antes del tiempo establecido, en el protocolo (3 meses), registrando los motivos de dicho abandono. El análisis de los resultados se limitó a los pacientes que completaron los 3 meses de tratamiento.

Se analizó la mejoría en los parámetros estudiados en la visita de finalización de tratamiento respecto de la visita inicial. Para ello se cuantificó el número de días / mes en los que el paciente permaneció libre de episodios de enuresis. Para evaluar la situación al inicio del tratamiento se calculó la media de días “secos” / mes de 31 días. La situación clínica durante el tratamiento se evaluó teniendo en cuenta el primer, segundo y tercer meses completos tras el inicio del tratamiento. Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar el ajuste de las variables numéricas a una distribución normal (Gaussiana). La comparación de parámetros se estableció mediante el test de la t de Student para muestras pareadas (número de días libres de enuresis / mes pre y post-tratamiento), y mediante el test de rangos con signo de Wilcoxon para variables numéricas no paramétricas (EVA).

Se registraron los efectos adversos observados durante el tratamiento.

Para la recopilación de los datos se creó una base de datos con el paquete Microsoft Access. El análisis se llevó a cabo con la aplicación SPSS v17.0 para Windows.

El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS.

Estadística descriptiva:

Todas las variables numéricas estudiadas se ajustaron a una distribución normal (Gauss).

El estudio comenzó con 12 pacientes, con edad comprendida entre los 6 y los 12 años, media 10,3 años, error estándar de la media (EEM) 0,84. Siete de ellos (58,3%) varones y 5 (41,7%) mujeres. Ninguno de ellos presentó antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

El peso, talla y cálculo de índice de masa corporal (IMC) se registró, oscilando dicho IMC entre los 18,3 y 21,6 kg/m².

Cinco pacientes habían probado tratamientos para la enuresis nocturna (previamente al periodo de 3 meses de lavado): 3 desmopresina sublingual (Minurin Flas®) y 2 alarmas.

Cinco pacientes abandonaron el tratamiento (41,7%): 2 por falta de mejoría (16,7%), 1 por “no gustarle el sabor”, 1 por preferir otras alternativas de tratamiento, y 1 por “encontrarse bien”. Siete pacientes

completaron los tres meses de tratamiento, por lo que se incluyeron finalmente en el análisis de eficacia del estudio: 4 varones (57,1%) y 3 mujeres (42,9%).

La duración del tratamiento en los 7 pacientes incluidos osciló entre los 91,0 y los 98,0 días (media 94,0, EEM 1,41). El número de días sin episodios enuresis / mes previo al inicio del tratamiento se encontró entre los 3,3 y los 23,3 días / mes (media 13,7, EEM 3,03).

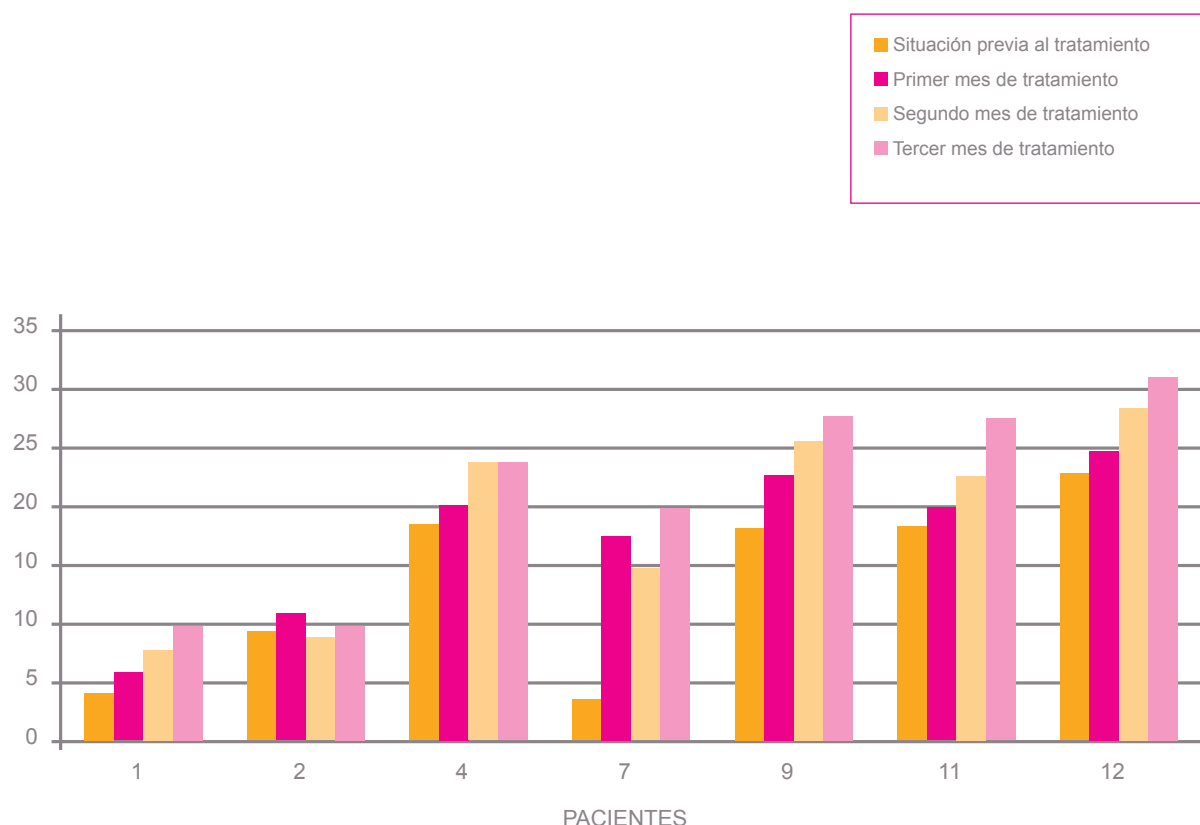
No se registró efecto adverso alguno en ninguno de los 12 pacientes que iniciaron el estudio.

Eficacia:

o Número de días / mes sin episodios de enuresis:

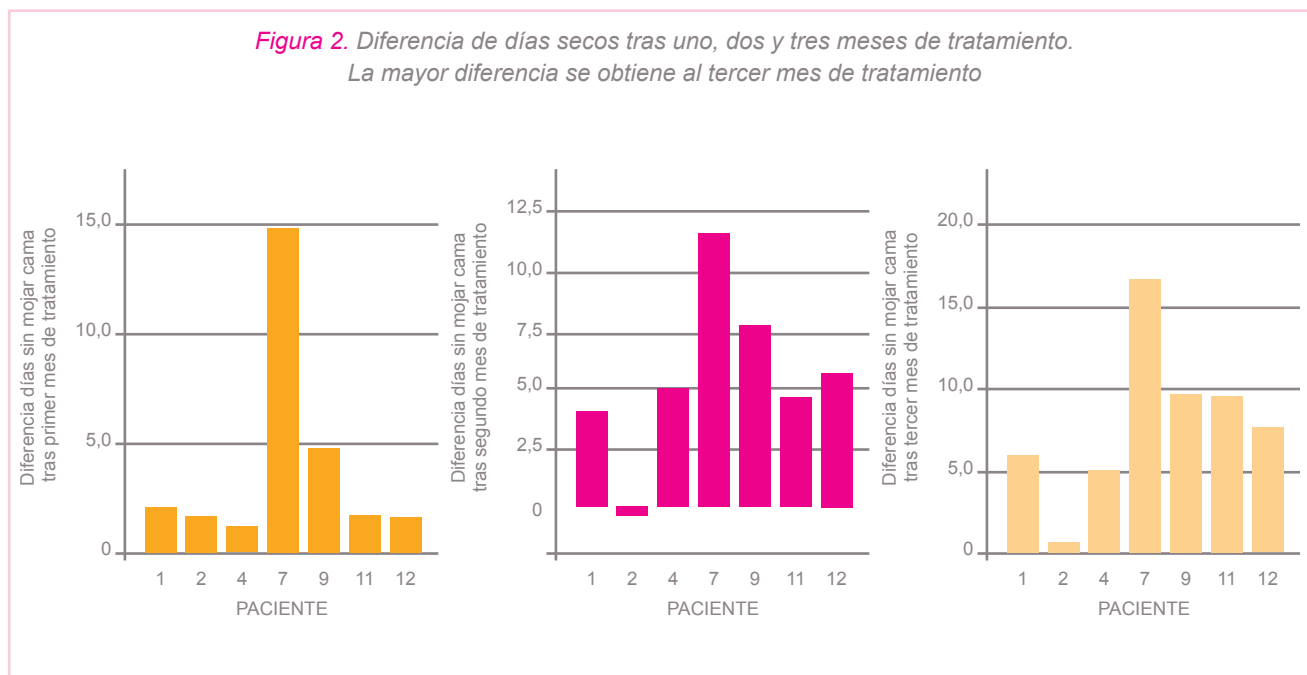
Se observó, en los 7 pacientes incluidos en el análisis, un incremento en el número de días / mes sin episodios de enuresis de 3,9 días, tras el primer mes de tratamiento (mejoría del 79,3%), de 5,5 días tras el segundo mes (mejoría del 80,6%) y de 7,9 días tras el tercer mes (mejoría del 117,4%). Esta mejoría no alcanzó significación estadística tras el primer mes de tratamiento ($p=0,079$), pero sí tras los meses segundo ($p=0,007$) y tercero ($p=0,006$) tras el inicio del tratamiento.

Figura 1. Evolución desde la situación previa al tratamiento y durante el mismo (al mes, dos y tres meses).



o Escala visual analógica:

Se observó una mejoría en este parámetro en los 7 pacientes analizados, con una mediana de 8 previo al tratamiento y de 2 posterior al mismo (test de Wilcoxon $p=0,024$).



Seguridad:

No se observaron efectos adversos en los pacientes reclutados en este estudio.

DISCUSIÓN.

Los tratamientos de primera línea son la desmopresina y las alarmas. La educación en hábitos del paciente y la familia también son importantes. La desmopresina estaría indicada en los pacientes con poliuria nocturna, pero sin volumen miccional disminuido, y la alarma para aquellos que presentan volumen miccional disminuido, pero con volumen de orina normal durante la noche. La terapia combinada estaría indicada en pacientes con volumen miccional disminuido y poliuria nocturna reducida, o bien cuando los niños se despiertan más de una vez por la noche⁹.

Según la Guía clínica sobre Urología pediátrica¹⁰, las primeras medidas terapéuticas son la información, las conductuales y el calendario de noches secas. Las tasas de curación son bajas con estas medidas, pero mayores que no hacer nada. Cuando esto fracasa, deben considerarse las dos medidas más importantes de tratamiento: las alarmas y la desmopresina. El tratamiento con alarmas puede llegar a un 80 % de éxito, si bien la recidiva es frecuente, sobre todo cuando la diuresis nocturna no es demasiado alta y la capacidad vesical no es demasiado baja. Es la forma de tratamiento recomendado en los trastornos del despertar. Las tasas de éxito que pueden obtenerse con desmopresina, en pacientes con una diuresis intensa durante la noche, llegan al 70 %. La forma en aerosol no se recomienda por el riesgo de sobredosis (1A). La recidiva con este tratamiento es elevada. En caso de una capacidad vesical reducida, es posible el tratamiento con anticolinérgicos, estando en estos casos frente a una enuresis no

monosintomática. La imipramina se utilizó en el tratamiento de la enuresis, con una tasa de respuesta moderada, aproximadamente de un 50 %. Tiene el inconveniente de una alta tasa de recidivas, así como riesgo de cardiotoxicidad y mortalidad por sobredosis, por lo que no se recomienda su uso (1C).

La combinación de terapias no ha demostrado una mayor eficacia que de manera aislada. Así, en la también revisión Crochane, de Deshpande AV et al¹¹., parece que hay cierta evidencia que la combinación de imipramina o desmopresina con anticolinérgicos podría reducir la tasa de recaída en un 20 %, aunque no se pudieron indentificar las características diferenciales para establecer qué pacientes podrían beneficiarse de esta combinación.

Los antidepresivos tricíclicos resultan eficaces en el tratamiento de niños enuréticos, pero no mantienen su efecto una vez interrumpido el tratamiento y tienen los inconvenientes indicados arriba. En cambio, las alarmas parecen tener mejores resultados a corto y medio plazo. Existe alguna evidencia de que la combinación de imipramina con anticolinérgicos pueda incrementar la eficacia¹².

Buscando otro mecanismo de acción para el tratamiento de estos pacientes, se ha estudiado el papel del sistema gabaérgico. En el estudio realizado por Awad R et al¹³, con un homogeneizado de cerebro de rata, se observó que el *Humulus lupulus*, presentaba un efecto inhibitor de la ácido glutámico decarboxilasa (GAD). Esta enzima es importante en el metabolismo cerebral del ácido gamma-aminobutírico (GABA), pudiendo explicar un papel ansiolítico. En este sentido, se han publicado estudios, como el de Salehi B et al.¹⁴, en el que establecen una cierta relación entre el nivel de ansiedad y la enuresis nocturna.

En nuestros casos, la mejoría al tercer mes, respecto al número de días secos, es del 117,4 %. Respecto a la mejoría subjetiva, medida mediante la EVA, todos los pacientes mejoraron respecto al inicio. Estos datos son esperanzadores.

Sólo un 16,7 % de los pacientes abandonaron el tratamiento por falta de respuesta. También es importante reseñar la ausencia de efectos secundarios.

En la revisión Crochane llevada a cabo por Huang T et al¹⁵ sobre tratamientos complementarios para la enuresis nocturna en niños, han obtenido ciertos resultados en cuanto a la adherencia al tratamiento e incluso, en algunos de ellos, mejores resultados que los obtenidos con imipramina. De todas formas, los autores de la revisión, refieren que existen escasos estudios y con pocos pacientes para llegar a una conclusión sobre la eficacia de los compuestos de ciertas plantas en el tratamiento de estos pacientes. Serían necesarios estudios controlados con placebo.

CONCLUSIONES.

Se demostró la eficacia del producto en la enuresis nocturna infantil, siendo los beneficios evidentes durante el segundo y tercer mes de tratamiento. No efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function. Joint publication: *Neurourol.Urodyn* 21(2):167-178 (2002 Wiley) *Urology* 61: 37-49, (2003 Elsevier)
2. S. Tekgül, H. Riedmiller, E. Gerharz, P. Hoebeke, R. Kocvara, R. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein. Guía clínica sobre urología pediátrica. European Society for Paediatric Urology. © European Association of Urology. 2010
3. DiBianco JM, Morley C, Al-Omar O. Nocturnal enuresis: A topic review and institution experience. *Avicenna J Med.* 2014 Oct;4(4):77-86.
4. Nevéus T, Läckgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjälmås K, Stenberg A. Enuresis--background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;(206):1-44.
5. Bayoumi RA, Eapen V, Al-Yahyaee S, Al Barwani HS, Hill RS, Al Gazali L. The genetic basis of inherited primary nocturnal enuresis: A UAE study. *J Psychosom Res.* 2006 Sep;61(3):317-20.
6. Nevéus T. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding. *Int J Urol.* 2017 Mar;24(3):174-182. doi: 10.1111/iju.13310. Epub 2017 Feb 16.
7. Fagundes SN, Lebl AS, Azevedo Soster L, Sousa E Silva GJ, Silvares EF, Koch VH. Monosymptomatic nocturnal enuresis in pediatric patients: multidisciplinary assessment and effects of therapeutic intervention. *Pediatr Nephrol.* 2017 May;32(5):843-851. doi: 10.1007/s00467-016-3510-6. Epub 2016 Dec 17.
8. Sahin S, Eulenburg V, Kreis W, Villmann C, Pischetsrieder M. three-Step Test System for the Identification of Novel GABAA Receptor Modulating Food Plants. *Plant Foods Hum Nutr.* 2016 Dec;71(4):355-360.
9. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S; American Academy of Pediatrics; European Society for Paediatric Urology; European Society for Paediatric Nephrology; International Children's Continence Society. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr.* 2012 Jun;171(6):971-83. doi: 10.1007/s00431-012-1687-7. Epub 2012 Feb 24.
10. S. Tekgül, H. Riedmiller, E. Gerharz, P. Hoebeke, R. Kocvara, R. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein European Society for Paediatric Urology. Guía clínica sobre urología pediátrica. © European Association of Urology 2010
11. Deshpande AV, Caldwell PH, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD002238. doi: 10.1002/14651858.CD002238.pub2.
12. Caldwell PH, Sureshkumar P, Wong WC. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 20;(1):CD002117. doi: 10.1002/14651858.CD002117.pub2.
13. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007 Sep;85(9):933-42.
14. Salehi B, Yousefichaijan P, Rafeei M, Mostajeran M. The Relationship Between Child Anxiety Related Disorders and Primary Nocturnal Enuresis. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2016 May 17;10(2):e4462. eCollection 2016.
15. Huang T, Shu X, Huang YS, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD005230. doi: 10.1002/14651858.CD005230.pub2.