

¿En qué pacientes está indicada la terapia combinada oxibutinina-desmopresina?*

R. Martín-Crespo¹, R. Luque²

¹Hospital «Sanatorio Nuestra Señora del Rosario», Madrid. ²Hospital Universitario «Gregorio Marañón», Madrid

RESUMEN: Bajo la hipótesis de que la desmopresina disminuye la producción de orina nocturna en el niño enurético, los objetivos de este trabajo son: evaluar la efectividad de la asociación de la desmopresina a la oxibutinina y caracterizar el patrón urodinámico de los niños con respuesta parcial a la oxibutinina en los que persisten episodios de enuresis nocturna, a pesar de la estabilización vesical.

Material y Métodos. Hemos evaluado prospectivamente 48 pacientes con vejiga hiperactiva y edad media de 9 años. Se instauró tratamiento mediante terapia miccional y oxibutinina oral a dosis de 0,3-0,5 mg/Kg/día. Se diseñaron 3 grupos, en función de la efectividad clínica del tratamiento al sexto mes: Grupo I (grupo control): Respuesta total (cese de síntomas nocturnos y diurnos); Grupo II: Respuesta parcial (cese de síntomas diurnos y persistencia de enuresis nocturna); y Grupo III: No respuesta (persistencia de síntomas diurnos y nocturnos). En el control al sexto mes, se realizó estudio urodinámico estandarizado. En los pacientes englobados en los grupos II y III, se instauró terapia combinada con oxibutinina y desmopresina a dosis de 20 mcg/día durante 6 meses, considerando el grupo I de respuesta como grupo control.

Resultados. Al sexto mes de tratamiento con oxibutinina y terapia miccional, 28 pacientes (58%) se englobaron en el Grupo I; 19 pacientes (40%) en el Grupo II; y 1 paciente (2%) en el Grupo III, que fue excluido del estudio por no realizar el tratamiento. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de compliance vesical y presión miccional entre los niños con respuesta total y parcial a la oxibutinina. La terapia combinada durante seis meses, favoreció el paso del 95% (18/19) de los pacientes del grupo II al grupo I.

Conclusiones. La desmopresina asociada a la oxibutinina ha resultado eficaz en el cese de la enuresis nocturna en los pacientes con reducida compliance al final del llenado (≤ 3 ml/cm de H₂O) y elevada presión miccional (≥ 70 cm de H₂O). Por todo ello, la terapia combinada desmopresina-oxibutinina se presenta como una opción terapéutica eficaz en la vejiga hiperactiva, en los pacientes con respuesta parcial al tratamiento con oxibutinina aislada.

PALABRAS CLAVE: Enuresis; Vejiga hiperactiva; Oxibutinina; Desmopresina; Estudio urodinámico.

INDICATIONS OF COMBINED THERAPY WITH DESMOPRESSIN AND OXYBUTYNIN

ABSTRACT: Purpose. We assume that desmopressin decreases nocturnal urine output of the enuretic child. The aim of this study is to evaluate the efficacy of desmopressin plus oxybutynin and to define urodynamic pattern in children with bladder hyperactivity partially responders to oxybutynin alone (in which nocturnal enuresis persists in spite of bladder stability). **Methods.** 48 enuretic patients with urodynamically confirmed bladder hyperactivity were enrolled in the prospective study. All patients were treated with oxybutynin, 0,3-0,5 mg/Kg/day orally, and bladder therapy, for six months. At the end of this period, patients with excellent response (cessation of nocturnal and diurnal symptoms) was designed as group I (28 children, 58%); patients with partial response (persistence of nocturnal enuresis) as group II (19 children, 40%); and patients non-responders as group III (1 patient, excluded because of no completion of treatment). After six months patients were assessed by standardized urodynamic study. Group II patients were treated with combined therapy, desmopressin -20 mcg/day- plus oxybutynin, for six months. Group I patients served as controls. **Results.** The differences between mean bladder accommodation and mean voiding pressure in patients with excellent response and partially response to oxybutynin were statistically significant. After combined therapy 18 of 19 patients (95%) of group II became group I. **Conclusions.** The efficacy of desmopressin plus oxybutynin is confirmed in patients with low final accommodation (<3 ml/cm H₂O) and high voiding pressure (>70 cm H₂O). Combined therapy can be a good choice of treatment in children with bladder hyperactivity with partial response to oxybutynin alone.

KEY WORDS: Enuresis; Bladder hyperactivity; Oxybutynin; Desmopressin; Urodynamic study.

Correspondencia: Rosa Martín-Crespo Izquierdo, Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital «Sanatorio Nuestra Señora del Rosario», C/ Príncipe de Vergara 53, 28006 Madrid. E-mail: rmartinc@telefonica.net

*Presentado en el IV Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica. XLI Congreso de la Sociedad Española y XI Congreso de la Sociedad Portuguesa. Salamanca 22-25 de mayo de 2002

Recibido: Mayo 2002

Aceptado: Febrero 2003

INTRODUCCIÓN

La oxibutinina sigue siendo en la actualidad el tratamiento de elección de los pacientes con el diagnóstico urodinámico de vejiga hiperactiva⁽¹⁾, con una efectividad que supera el 75%

Tabla I Respuesta clínica a la oxibutinina

Grupo I (grupo control)	Respuesta total	28 (58%)
Grupo II	Respuesta parcial (enuresis nocturna persistente)	19 (40%)
Grupo III	No respuesta	1 (2%)

en el cese de los episodios de incontinencia urinaria diurna y nocturna, en tratamientos prolongados, con terapia miccional de apoyo. Sin embargo, en algunos casos, a pesar de la estabilización vesical, persisten episodios de enuresis nocturna (pacientes respondedores parciales a la oxibutinina). La desmopresina ha probado ser más efectiva en los niños enuréticos con capacidad vesical funcional (CVF) superior al 70% de la capacidad vesical esperada según edad (CVE)⁽²⁾. Bajo la hipótesis de que la desmopresina disminuye la producción de orina nocturna a un volumen menor que el correspondiente a la CVF en el niño enurético, los objetivos de este trabajo son: 1) evaluar la efectividad de la asociación de la desmopresina a la oxibutinina en los niños con respuesta parcial a la oxibutinina; 2) caracterizar el patrón urodinámico de los niños con respuesta parcial a la oxibutinina aislada, respondedores a la terapia combinada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos evaluado prospectivamente 48 pacientes diagnosticados urodinamicamente de hiperactividad vesical, 29 niños y 18 niñas, de edades comprendidas entre 6 y 15 años, con una edad media de 9 años. En todos los casos, se instauró tratamiento mediante terapia miccional, consistente en micción programada y doble, y oxibutinina oral a dosis de 0,3-0,5 mg/kg/día. Se considera que existe cese total de los síntomas cuando: a) se producen episodios ocasionales de incontinencia diurna (hasta 5 días al mes) y b) se adquiere la sensación miccional nocturna produciéndose episodios ocasionales de enuresis nocturna (hasta 5 días al mes). Se diseñaron 3 grupos (Tabla I), en función de la efectividad clínica del tratamiento al sexto mes: *Grupo I (grupo control)*: Respuesta total (cese de síntomas nocturnos y diurnos); *Grupo II*: Respuesta parcial (cese de síntomas diurnos y persistencia de enuresis nocturna); y *Grupo III*: No respuesta (persistencia de síntomas diurnos y nocturnos). En el control al sexto mes se realizó estudio urodinámico estandarizado⁽³⁾ para valorar, en la cistomanometría de llenado, la existencia o no de contracciones no inhibidas del detrusor (CNI), la CVF, la CVF en términos de porcentaje de la capacidad vesical esperada según edad ($CVE (ml) = [(edad (años) + 2) * 30]^{(4)}$), y la acomodación o compliance vesical durante el llenado; y, en la curva de presión/flujo, la presión miccional del detrusor. En los pacientes englobados en los grupos II y III, respondedores parciales y no respondedores a la terapia con oxibutinina, respectivamente, se instauró terapia combinada con oxibutinina y desmopresina a dosis de 20 mcg/día durante 6 meses, considerando el grupo I de respuesta como grupo control. Al sexto mes de tratamiento con terapia combinada, al año de tratamiento desde el diagnóstico, se realizó reevaluación clínica de control.

Tabla II Análisis estadístico de las variables analizadas como potenciales predictores de respuesta al tratamiento con oxibutinina, por grupos

Variables	Grupo I	Grupo II	Valor p
Edad	8,7±1,31	8,79±1,56	-
Sexo	H 15 (60%) M 10 (40%)	14 (64%) 8 (36%)	-
Presencia de CNI	No	No	-
% CVF edad	85,1±132,8	74,8±128,1	-
Compliance CVM	5,6±1,2	1,5±10,4	P<0,001
P miccional	55±17,3	85±111,7	p>0,001

CNI: Contracciones no inhibidas del detrusor. % CVF edad: Capacidad vesical funcional (CVF) en términos de porcentaje de capacidad vesical esperada según edad (CVE). Compliance CVM: Compliance a capacidad vesical máxima. P miccional: Presión miccional del detrusor.

El análisis estadístico de las variables estudiadas se realizó mediante la chi-cuadrado, para comparar los grupos de respuesta con respecto a la edad y el sexo y, mediante la t pareada, para la comparación de los grupos con respecto a las variables urodinámicas estudiadas.

El análisis estadístico de las variables estudiadas se realizó mediante la chi-cuadrado, para comparar los grupos de respuesta con respecto a la edad y el sexo y, mediante la t pareada, para la comparación de los grupos con respecto a las variables urodinámicas estudiadas.

RESULTADOS

Respuesta clínica a la oxibutinina (Tabla I): Durante el control de efectividad clínica al sexto mes de tratamiento con oxibutinina -y terapia miccional de apoyo-, 28 pacientes (58%) se englobaron en el Grupo I; 19 pacientes (40%) en el Grupo II; y 1 paciente (2%) en el Grupo III, que fue excluido del estudio por no realizar el tratamiento, quedando reducidos a dos los grupos de respuesta para la comparación con respecto a las variables estudiadas; Grupo I, o grupo control, de respuesta total a la oxibutinina y grupo II, de respuesta parcial a la oxibutinina.

Edad y sexo: La media de edad de los grupos I y II fue de 8,7 y 8,79 años, respectivamente, no hallando diferencias significativas entre ambos. En cuanto al sexo, el 60% de los pacientes eran varones en el grupo I, y el 64% en el grupo II, no existiendo diferencias significativas entre los grupos (Tabla II).

Variables urodinámicas estudiadas en el control al sexto mes de tratamiento con oxibutinina (Tabla II):

1. *Presencia de CNI*: En ambos grupos existía una vejiga urodinamicamente estable durante el llenado, con ausencia de CNI, sin diferencias entre ambos.

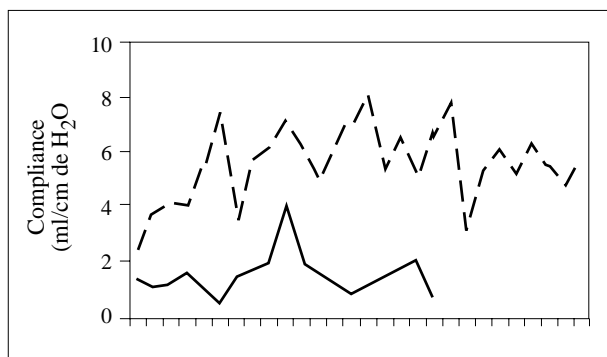


Figura 1. Representación de los valores de Compliance vesical de los pacientes del grupo I (línea discontinua) con respuesta total (compliance media de 5,6 ml/cm de H₂O), y del grupo II (línea continua) con respuesta parcial a la oxibutinina y respondedores a la terapia combinada oxibutinina-desmopresina (compliance media de 1,5 ml/cm de H₂O).

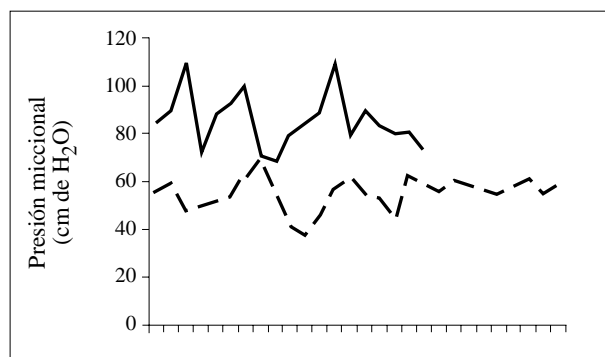


Figura 2. Representación de los valores de Presión miccional de los pacientes del grupo I (línea discontinua) con respuesta total (presión miccional media de 55 cm de H₂O), y del grupo II (línea continua) con respuesta parcial a la oxibutinina y respondedores a la terapia combinada oxibutinina-desmopresina (presión miccional media de 85 cm de H₂O).

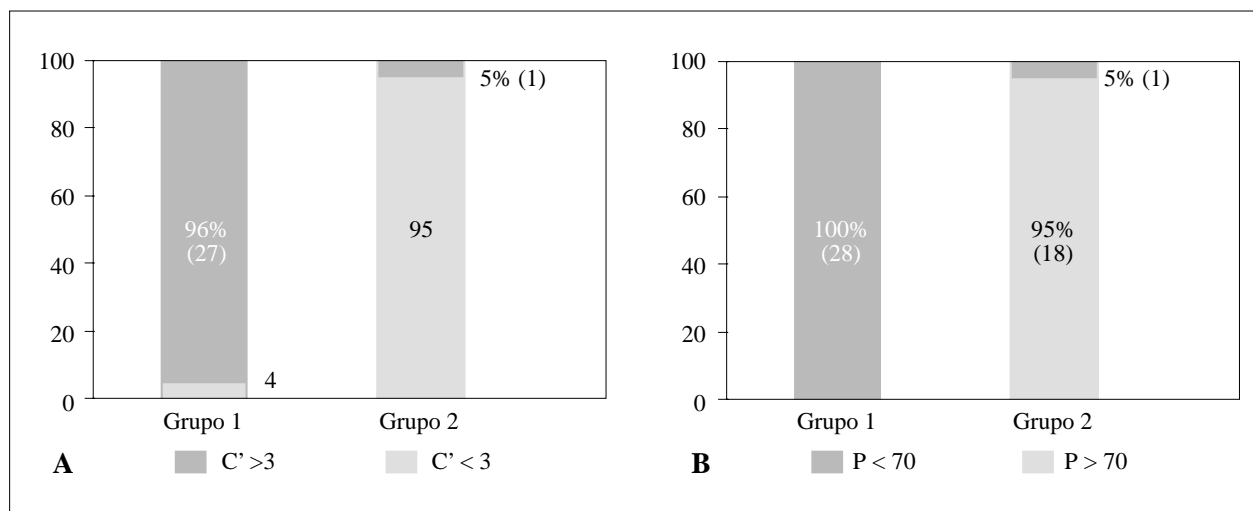


Figura 3. Respuesta a la oxibutinina. En negro, pacientes respondedores (grupo I). En gris, pacientes con respuesta parcial a la oxibutinina (grupo II) respondedores a la terapia combinada. 5A: Compliance vesical (valor mínimo medio 3 ml/cm de H₂O). 5B: Presión miccional (valor máximo medio 70 cm de H₂O).

2. *Capacidad vesical funcional (CVF) en términos de porcentaje de capacidad vesical esperada según edad (CVE):* Aumento de la CVF en ambos grupos, que alcanzaba una media del 85 % de la capacidad vesical esperada según edad en el grupo I y del 75% en el grupo II. No existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.
3. *Acomodación o Compliance vesical:* Disminución de la «compliance vesical al final del llenado» en el grupo II con valores medios de de 1,5 ml/cm de H₂O, respecto al grupo I, que presentaba valores medios de 5,6 ml/cm de H₂O. Las diferencias en los valores de la compliance entre los dos grupos eran estadísticamente significativas, con $p < 0,001$ (Fig. 1).
4. *Presión del detrusor durante la micción:* Presión miccional elevada en el grupo II, con valores de presión me-

dios de 85 cm de H₂O, respecto al grupo I que presentaba valores medios de 55 cm de H₂O. Existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con $p < 0,001$ (Fig. 2).

Aplicando el intervalo de confianza del 95% (media \pm 2 desviaciones estándar) en las dos variables urodinámicas que difieren significativamente entre los dos grupos (Fig. 3); compliance a máxima capacidad de repleción vesical y presión miccional del detrusor, el análisis extrajo como resultado: 1) Respecto a la *compliance final*, el valor mínimo medio del 95% de los pacientes fue de 3 ml/cm de H₂O (Fig. 3A). En la figura observamos que el 96% de los niños englobados en el grupo I presentaban una compliance > 3 ml/cm de H₂O, y solo un 4% (1 caso) presentaba un valor de compliance por debajo de 3 ml/cm de H₂O. En el grupo II, sin embargo, el 95%

de los pacientes presentaba una compliance ≤ 3 ml/cm de H₂O (Fig. 3A). 2) Respecto a la *presión miccional del detrusor* (Fig. 3B), el valor máximo medio del 95% de los pacientes fue de 70 cm de H₂O. En la figura observamos que el 100% de los niños englobados en el grupo I presentaban una presión miccional < 70 cm de H₂O. Sin embargo, en el grupo II, el 95% de los pacientes presentaba una presión miccional ≥ 70 cm de H₂O; sólo 1 caso (5%) mantenía presiones por debajo de 70 cm de H₂O. Ello sugiere que en los niños en los que el estudio urodinámico demuestre una compliance al final del llenado por debajo de 3 ml/cm de H₂O y una presión miccional que supere los 70 cm de H₂O presentarán -con un 95% de probabilidad- una mala respuesta al tratamiento con oxibutinina, aún cuando se asocie a terapia miccional de apoyo diurno.

En el control clínico realizado en los niños con baja compliance al final de llenado y elevadas presiones miccionales (grupo II -respondedores parciales a la oxibutinina-) que fueron sometidos a terapia con oxibutinina asociada a la desmopresina durante seis meses, observamos que la terapia combinada favoreció el paso de 18 de los 19 pacientes del grupo II al grupo I, lo que supone la remisión completa de los síntomas en el 95% de los niños con respuesta parcial a la oxibutinina y enuresis nocturna persistente. En el caso restante del grupo II, que persistió con síntomas de enuresis nocturna, el aumento de dosis de desmopresina a 40 mcg/día (2 inhalaciones diarias) favoreció la remisión de los síntomas nocturnos tres meses después (a los 15 meses del inicio del tratamiento).

DISCUSIÓN

En los últimos dos años se ha multiplicado el número de publicaciones en la población infantil acerca de la búsqueda de alternativas farmacológicas a la oxibutinina, en base a sus posibles efectos secundarios durante el tratamiento a altas dosis^(5,6). Al mismo tiempo, se ha extendido el uso empírico de oxibutinina en combinación con la desmopresina en los niños con enuresis monosintomática, sin estudio urodinámico previo^(7,8). Recientemente, esta asociación ha sido descrita como efectiva en los niños con enuresis monosintomática que presentaban reducida CVF, sospechando en estos casos la existencia de hiperactividad vesical⁽⁸⁾. En otros estudios, sin embargo, se hallan porcentajes muy bajos (15%) de hiperactividad vesical en los niños con enuresis monosintomática, sugiriendo que la CVF reducida no se debe, en la mayoría de los casos, a la existencia de hiperactividad vesical^(9,10). Recientemente, se ha realizado un estudio multicéntrico con el objeto de evaluar la eficacia de la terapia combinada oxibutinina-desmopresina, en comparación con la terapia con oxibutinina aislada, en niños que clínicamente presentaban síntomas nocturnos y diurnos, sin estudio urodinámico previo, en los que se indica el tratamiento con anticolinérgicos

en base a la clínica, presuponiendo la presencia de una vejiga hiperactiva en estos pacientes⁽¹¹⁾. En este trabajo se sugiere que la combinación de oxibutinina y desmopresina favorece un porcentaje mayor de éxitos en la remisión de los síntomas (71%), en relación a la terapia con oxibutinina aislada (54%). El diagnóstico urodinámico distinto del de una vejiga hiperactiva y la no asociación a terapia miccional de apoyo, pueden ser algunos de los motivos por los cuales la respuesta a la oxibutinina se reduce en dicho estudio. Sin embargo, no todos los niños con síntomas diurnos necesitarán tratamiento con oxibutinina; por ejemplo, en la hipocontractilidad vesical (vejiga perezosa patológica), aunque los niños se presentan con los mismos síntomas diurnos y nocturnos que en la hiperactividad vesical, no estaría indicado el tratamiento con anticolinérgicos. En todo caso, sólo la existencia de disfunción vesical que cursa con hiperactividad vesical, diagnosticada urodinamicamente, justifica de forma sistemática el tratamiento con anticolinérgicos. Asimismo, no todos los niños con vejiga hiperactiva necesitarán la asociación de ambos fármacos. Son necesarios más estudios que seleccionen en qué niños sería útil la terapia combinada para no caer en el abuso de medicación, no exenta de efectos secundarios, en niños en los que no hubiera sido necesario, si seguimos un protocolo de diagnóstico de inclusión en terapias funcionales que contengan fármacos como los anticolinérgicos o análogos hormonales como la desmopresina.

La oxibutinina sigue siendo el tratamiento de elección en los niños con vejiga hiperactiva⁽¹⁾. Su efectividad aumenta cuando se usa en asociación a la terapia miccional, en tratamientos prolongados, de hasta un año de duración; tiempo que, en nuestro protocolo de tratamiento, nos parece el «tiempo diana» en el que lograr la remisión de los síntomas de incontinencia⁽¹²⁾. Hasta ahora, los síntomas de incontinencia tanto diurna como nocturna en los niños con vejiga hiperactiva, se han atribuido en gran parte a la existencia de contracciones no inhibidas del detrusor (CNI) durante el llenado vesical. El estudio que hemos realizado surgió en un afán de buscar parámetros que sirvan de indicador de la buena o mala respuesta a la oxibutinina en los niños con enuresis en el seno de una disfunción vesical, así como de las indicaciones posibles del tratamiento combinado oxibutinina-desmopresina. En base a los resultados podemos hablar de la existencia de una relación entre la alteración de ciertos parámetros urodinámicos (compliance y presión miccional) y la respuesta clínica a la oxibutinina, de forma que el mantenimiento de un patrón urodinámico alterado al final del llenado, consistente en una compliance vesical a máxima capacidad disminuída (≤ 3 ml/cm de H₂O) y una presión del detrusor elevada (≥ 70 cm de H₂O) durante la micción, parece ser el responsable de la persistencia de la enuresis nocturna, y no las CNI durante el llenado, en los niños con respuesta parcial al tratamiento con oxibutinina. En estos niños, la asociación de la oxibutinina y la desmopresina ha resultado útil en la remisión de la enuresis nocturna, sugiriendo que la des-

mopresina en la terapia combinada actúa sustituyendo a la terapia miccional durante la noche favoreciendo así, de forma indirecta, la acción de la oxibutinina en la remisión precoz de los síntomas de enuresis. Es bien conocido el mecanismo de acción de la desmopresina como análogo de la vasopresina, en la disminución de la producción de orina nocturna hasta un volumen menor a la CVF, sobre todo en los niños enuréticos con poliuria y en los que la capacidad vesical funcional supera el 70% de la capacidad vesical esperada según edad (CVE)⁽²⁾. Sin embargo, no se ha descrito efecto mio-relajante alguno atribuible a la desmopresina⁽¹³⁾. La disminución de la producción urinaria nocturna en estos niños con baja compliance y alta presión miccional, retrasaría el alcance de la capacidad vesical máxima a presiones elevadas que serían las responsables del escape nocturno involuntario de orina, favoreciendo el despertar precoz ante la sensación de vejiga llena y deseo imperioso miccional o impidiendo -al enlentecer el llenado- el alcance de dichos volúmenes de llenado antes de que el niño se ha despertado para realizar su primera micción de la mañana. La asociación de desmopresina a la oxibutinina en el grupo de respondedores parciales a la oxibutinina aislada ha ayudado a lograr la remisión completa de los síntomas en el 98% de los pacientes incluidos en el estudio dentro del primer año de tratamiento.

El criterio de selección de los pacientes que se vayan a incluir en la terapia combinada oxibutinina-desmopresina, en base a los hallazgos urodinámicos (compliance y presión miccional), mejoraría los resultados en la remisión de los síntomas, previniendo la sobreindicación de fármacos innecesarios en la edad pediátrica.

En conclusión, los valores de compliance vesical y presión miccional difieren significativamente entre los niños con respuesta total y parcial a la oxibutinina. La desmopresina asociada a la oxibutinina ha resultado eficaz en el cese de la enuresis nocturna en los pacientes con reducida compliance al final del llenado y elevada presión miccional. Por todo ello, la terapia combinada desmopresina-oxibutinina se presenta como una opción terapéutica eficaz en la vejiga hiperactiva cuyo patrón muestre una CVE aceptable pero con valores de compliance final por debajo de 3 ml/cm de H₂O y presiones miccionales por encima de 70 cm de H₂O, en el logro de la

remisión completa de los síntomas de una forma precoz. Asimismo, la terapia combinada desmopresina-oxibutinina estaría indicada en los pacientes con respuesta parcial al tratamiento con oxibutinina aislada, en los cuales es de esperar este patrón urodinámico característico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol* 2001;**19**:319-323.
2. Rushton HG, Belman AB, Zaontz MR, Skoog SJ, Sihelnik S. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996;**156**:651-655.
3. Martín-Crespo R, Luque Mialdea R. Valor predictivo de la presión vesical de escape en estrés en la incontinencia urinaria en el niño. *Cir Pediatr* 2001;**14**:152-155.
4. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983; **21**:248-251.
5. Munding M, Wessells H, Thornberry B, Riden D. Use of tolterodine in children with dysfunctional voiding: an initial report. *J Urol* 2001;**165**:926-928.
6. Madersbacher H, Murtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *World J Urol* 2001;**19**:324-335.
7. Rodríguez A, Ariceta G. Resultados de una estrategia terapéutica en la enuresis nocturna monosintomática. *An Esp Pediatr* 2001; **54**:38-43.
8. Neveus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol* 2001; **166**:2459-2462.
9. Norgaard JP. Urodynamics in enuretics I: reservoir function. *Neurourol Urodynam* 1989;**8**:199-203.
10. Norgaard JP. Urodynamics in enuretics II: A pressure/flow study. *Neurourol Urodynam* 1989;**8**:213-216.
11. Caione P, Arena F, Biraghi M, Cigna RM, Chendi D, Chiozza ML, et al. Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol* 1997;**31**:459-463.
12. Martín-Crespo R, Luque Mialdea R. Vejiga con micción no coordinada: evolución urodinámica y su correlación clínica. *Cir Pediatr* 1999;**12**:99-102.
13. Medel R, Dieguez S, Brindo M, Ayuso S, Canepa C, Ruarte A, Podesta ML. Monosymptomatic primary enuresis: differences between patients responding or not to oral desmopressin. *Br J Urol*