

Aspectos endocrinológicos de la enuresis infantil

Autores: Espino Aguilar R.*; Coronel Rodríguez C.**

Centro: *Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

**Centro de Salud "Amante Laffón". Sevilla.

Dirección corresp.: Rafael Espino Aguilar [rafaelespino@telefonica.net]

Recibido: 24-05-2010 **Aceptado:** 14-06-2010

RESUMEN: La enuresis es una entidad de origen multifactorial. Los aspectos hereditarios, vesicales y endocrinológicos configuran una nueva visión de la enuresis cuyo análisis pormenorizado facilita la instauración de un tratamiento eficaz en muchas ocasiones. En este artículo se analizan algunos aspectos endocrinológicos de la enuresis destacando los siguientes apartados:

- 1.- Existe una clara relación entre la producción de orina nocturna y la presencia de enuresis en aquellos casos que presentan alteración en los ritmos de secreción de hormona antidiurética (ADH).
- 2.- La enuresis presenta un ritmo circadiano bien establecido (noches mojadas).
- 3.- Un importante número de pacientes enuréticos solo mejoraran o curaran una vez alcanzada la madurez puberal.

Se presentan, de forma resumida, los aspectos más significativos de la secreción y regulación de ADH, ritmos circadianos así como la posible relación entre ADH y melatonina en pacientes enuréticos.

Palabras clave: Enuresis, hormona antidiurética, desmopresina, melatonina.

Endocrinological aspects of the infantile enuresis

ABSTRACT: The enuresis is an entity of origin multifactorial. The hereditary, vesical and endocrinological aspects form a new vision of the enuresis whose detailed analysis facilitates the restoration of an effective treatment in many occasions. In this article some endocrinological aspects of the enuresis are analyzed emphasizing the following paragraphs:

- 1.- A clear relation exists between the production of night urine and the presence of enuresis in those cases that (ADH) presents alteration in the paces of secretion of hormone antidiurética.
- 2.- The enuresis presents a circadian pace established well (wet nights).
- 3.- An important number of patients enuréticos alone were improving or treating once reached the maturity puberal.

They present, of summarized form, the most significant aspects of the secretion and ADH's regulation, circadian paces as well as the possible relation between ADH and melatonina in patients enuréticos.

Key words: Enuresis, hormone antidiurética, desmopresina, melatonina

Vox Paediatrica 2010; 17(2):47-54

INTRODUCCIÓN

La continencia urinaria nocturna depende de la producción de orina nocturna, la función vesical nocturna y los mecanismos de sueño-despertar.¹

Algunos niños sufren enuresis si la orina producida es superior a la que la vejiga puede contener o si el detrusor es hiperactivo, siempre que el o ella no despierten por las inminentes contracciones vesicales.

La producción de orina está regulada por la cantidad de líquido ingerido y varias interrelaciones renales, factores hormonales y neurales, principalmente ADH, renina, angiotensina y el SN simpático.

La función del detrusor está gobernada por el SN autonómico el cual, bajo condiciones ideales, está bajo el control del SNC.

El despertar del sueño depende de la activación del sistema reticular, una malla neuronal difusa que traslada es-

tímulos sensoriales hasta estímulos para despertar vía cerebral por haces de neuronas noradrenérgicas.

Alteraciones en la producción de orina nocturna, función vesical y mecanismos del despertar, tienen claras implicaciones como factores patogénicos de la enuresis nocturna.

El grupo de niños enuréticos son, sin embargo, heterogéneos en su patogenia y genética y 2 tipos pueden ser identificados claramente²:

1º. Enuresis diuresis-dependiente (niños con excesiva producción de orina nocturna e incapacidad para activar los mecanismos del despertar).

2º. Enuresis detrusor-dependiente (niños con hiperactividad nocturna del detrusor e incapacidad para despertar).

La principal diferencia entre los 2 grupos radica en que la desmopresina es eficaz en la primera forma pero no en la segunda.

De esta forma, podemos definir 2 terapias de primera línea para la enuresis nocturna:

1º. Alarma y medicación con desmopresina.

2º. Anticolinérgicos, uroterapia y tratamiento del estreñimiento oculto.

1.- HORMONA ANTIDIURETICA

La arginina-vasopresina o **ADH** es un péptido de nueve aminoácidos, formado por un anillo disulfuro de seis aminoácidos y una cola de tres aminoácidos, con amidación del extremo carboxiterminal³. La síntesis se produce en neuronas magnocelulares localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo⁴. Los axones de estas neuronas transportan ADH hasta la hipófisis posterior, donde se almacena y libera a la circulación general. Estos núcleos, bilaterales y simétricos, están separados entre sí por distancias cercanas al centímetro. Los axones siguen una dirección caudal, convergen en el infundíbulo y terminan a distintos niveles en el interior del tallo hipofisario y la hipófisis posterior⁵. La ADH también se sintetiza en las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular, donde puede contribuir a regular el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (**NSQ**), donde puede intervenir en la generación de los ritmos circadianos.

Durante la síntesis, y quizá después de la secreción al torrente sanguíneo, ADH está unida a la neurofisina, una proteína de 10000 Da. La neurofisina puede actuar como protectora de ADH frente a la degradación durante el almacenamiento intracelular o para facilitar el almacenamiento o el procesamiento posterior al traslado de ADH con los gránulos secretorios. La ADH y neurofisina están codificadas por un único gen, compuesto por tres exones. El exón 1 codifica la señal de secuencia y los péptidos de ADH y los nueve aminoácidos de extremo aminoterminal de la neurofisina. El exón 2 codifica la mayor parte de la neurofisina. Por su parte el exón 3 codifica el extremo carboxi terminal de la neurofisina seguido de un glucopéptido adicional de 39 aminoácidos de longitud. Un análogo sintético de ADH, desamino-D-arginina-vasopresina (*desmopresina*) tiene una potencia antidiurética 2 veces mayor y una duración de la acción 100 veces mayor que la vasopresina.

Una vez en la circulación, ADH tiene una semivida de sólo 5-10 minutos, ya que experimenta una rápida degradación por la acción de la vasopresinasa, una peptidasa cisterna aminoterminal. La desmopresina no es sensible a la degradación amino terminal, por lo que tiene una semivida mucho más larga, de 8-24 horas. Durante el embarazo, la placenta segrega grandes cantidades de vasopresinasa, lo que multiplica por cuatro la velocidad de aclaramiento metabólico de ADH. Por eso, ante la existencia de cualquier defecto previo de la secreción o la acción de ADH, puede aparecer una diabetes insípida en el último trimestre del embarazo. Este trastorno se resuelve en el posparto inmediato. Esta forma de diabetes insípida responde al tratamiento con desmopresina, re-

sistente a la degradación por la vasopresinasa, pero no responde a la vasopresina.

La ADH se une a 3 receptores de superficie celular acoplados a la proteína G diferentes, denominados V_1 , V_2 y V_3 ^{6,7,8}. El receptor V_1 se expresa principalmente en el músculo liso vascular y en los hepatocitos, donde su activación produce vasoconstricción y glucogenolisis, respectivamente. La concentración sérica de ADH necesaria para aumentar de manera significativa la presión arterial es varias veces superior a la necesaria para conseguir un efecto antidiurético máximo. El receptor V_3 se encuentra en las células corticotropas de la hipófisis anterior. La unión de ADH a este receptor aumenta la secreción de ACTH. La regulación del balance hídrico está mediada por la acción de ADH sobre los receptores V_2 , que se localizan principalmente en la zona de los capilares sanguíneos (*zona baso lateral*) de los túbulos colectores renales (**Figura 1**). La activación de una proteína cinasa dependiente del AMP-cíclico provoca la inserción de agregados de un canal acuoso en la membrana luminal, denominado aquaporin 2. Esta actividad provoca un aumento de la permeabilidad al agua de hasta 100 veces y permite su desplazamiento desde la luz tubular, siguiendo su gradiente osmótico, hacia el espacio intersticial medular-interno hipertónico, favoreciendo la excreción de un orina más concentrada⁹.

1.1 Acciones de la hormona antidiurética.

Las acciones son múltiples dependiendo de los receptores que medien la acción. ADH tiene efectos renales, cardiovasculares, sobre la hipófisis y sobre la memoria y el aprendizaje¹⁰.

ADH tiene un potente efecto antidiurético produciendo reabsorción de agua en los túbulos renales, produce vasoconstricción y redistribución del volumen sanguíneo, estimula la glucogenolisis hepática y la secreción de ACTH adenohipofisaria, participa en la activación de los procesos de aprendizaje y memorización, posee acción antipirética y parece relacionada con la estimulación de patrones de receptividad sexual y conducta maternal; además estimula la producción de factor VIII.

1.2 Mecanismos de control de la secreción de hormona antidiurética.

El líquido del organismo está distribuido en los compartimentos intracelular y extracelular. El intercambio de agua entre ambos depende básicamente del gradiente osmótico. Los factores que participan en la regulación de la secreción de ADH se clasifican en osmóticos y no osmóticos¹⁰.

Un aumento en la osmolaridad del líquido extracelular produce deshidratación celular y estimula la secreción de ADH. Además, estimula la síntesis de ADH y los niveles de ARN se incrementan en los núcleos supraóptico y paraventricular. Una reducción del volumen de líquido extracelular, también estimula la secreción de ADH. Ambos mecanismos de regulación permiten mantener controlado el volumen y la osmolaridad del compartimento líquido corporal.

Los factores que regulan la secreción de ADH (**Figura 2**) son la osmolaridad plasmática, presión arterial, volumen sanguíneo y reflejos orofaríngeos actuando respectivamente sobre osmorreceptores, presorreceptores, volorreceptores y mecanorreceptores; además, situaciones de hipoglucemia, náuseas, ingesta de alcohol, fiebre y angiotensina II, también intervienen en la regulación.

La secreción de ADH presenta un modelo bien diferenciado con mayores valores durante la noche que durante el día lo que va en relación con la producción de orina (*mayor durante el día que en la noche*) y valores de osmolaridad urinaria^{11,12,13}. Alteraciones de este modelo pueden ocasionar poliuria nocturna manifestada bajo la forma de enuresis.

2. ASPECTOS BÁSICOS DEL SISTEMA CRONOMÉTRICO CIRCADIANO

Los ritmos circadianos son ritmos de pulso endógeno con una duración de periodo de aproximadamente 24 horas que influye sobre casi todos los aspectos de la fisiología humana^{14,15,16}. Son ejemplos significativos de ritmos circadianos el ciclo sueño-vigilia y los ritmos diarios en la producción hormonal; además participan en la patogenia de algunas enfermedades como la de vías respiratorias reactivas y el infarto de miocardio.

El sistema encargado de la generación y regulación de ritmos circadianos es el sistema cronométrico circadiano¹⁷.

2.1 Relojes cerebrales.

Casi todos los animales terrestres coordinan su conducta con unos ritmos circadianos, ajustando sus funciones a los ciclos diarios luz y oscuridad, que son consecuencia de las vueltas de la Tierra (*el término procede la palabra latina circa, "aproximadamente", y de la palabra dies, que significa "día"*). El horario exacto de los ritmos circadianos varía entre especies. Muchos sistemas fisiológicos y bioquímicos del cuerpo también aumentan y disminuyen con ritmos diarios. La temperatura corporal, el flujo sanguíneo, la producción de orina, los niveles hormonales, el crecimiento del cabello y la tasa metabólica fluctúan con un ritmo diario¹⁸.

Cuando los ciclos de luz y oscuridad se suprimen del entorno de un animal, los ritmos circadianos continúan más o menos con el mismo horario porque los relojes primarios de los ritmos circadianos no son astronómicos (*el Sol y la Tierra*) sino biológicos, en el cerebro. Los relojes cerebrales, al igual que todos los relojes, son imperfectos y requieren que **"se les vuelva a poner en hora"** ocasionalmente. Los estímulos externos, como la luz y la oscuridad, o los cambios diarios de la temperatura contribuyen a cambiar la hora de los relojes del cerebro para que se mantenga sincronizado con las idas y venidas de la luz solar¹⁷. Los ritmos circadianos se han estudiado muy bien tanto a nivel conductual como celular. Los relojes cerebrales son especialmente útiles para estudiar el nexo existente entre la actividad de neuronas específicas y la conducta.

2.2 Ritmos circadianos

Los indicios medioambientales de tiempo (*luz/oscuridad, variaciones de temperatura y humedad*) colectivamente se denominan **Zeitgeber** (el término alemán para **"dadores de tiempo"**). En presencia de los *Zeitgeber*, los animales llegan a acostumbrarse a un ritmo día-noche y mantienen un ciclo de actividad exactamente de 24 horas. Obviamente, los errores consiguientes, incluso pequeños, del ritmo pueden no ser tolerados durante mucho tiempo. Es muy difícil separar al ser humano de todos los posibles *Zeitgeber* a pesar de que el *Zeitgeber* primario para los mamíferos es el ciclo luz-oscuridad¹⁹.

3. GLÁNDULA PINEAL

La glándula pineal de los mamíferos es un órgano de secreción interna en el que una señal neural procedente del sistema nervioso simpático regula la producción y liberación rítmica de una hormona, la melatonina. A pesar de haber sido considerada durante mucho tiempo un órgano vestigial en el ser humano, se trata de una estructura endocrina activa y que, debido a su capacidad para transmitir al organismo una información ambiental precisa, probablemente participe en la sincronización de diversas funciones corporales.

En todas las especies estudiadas la glándula pineal presenta una propiedad característica: la capacidad de transformar oscilaciones de la duración e intensidad de la luz ambiental en cambios en la tasa de síntesis y secreción de melatonina. Como consecuencia de ello su actividad presenta un ritmo circadiano con una duración de 24 horas observable en relación con modificaciones tanto morfológicas como moleculares, y que se traduce, en término sistémicos, en la secreción nocturna de melatonina en forma de señal cronológica circulante²⁰.

En la especie humana, la glándula pineal es un órgano impar y medio situado en la región de la comisura posterior ocupando una depresión entre los tubérculos cuadrigéminos del mesencéfalo. El pinealocito constituye el elemento con actividad secretora, carente de capacidad sensorial. Su principal marcapaso reside en el núcleo supraquiasmático (*NSQ*), el cual está sincronizado con el ciclo luz-oscuridad a través de la retina y transmite esta información a la glándula pineal por medio de la inervación simpática^{14,21}. Desde el punto de vista estructural, los fotorreceptores pineales de los vertebrados inferiores recuerdan claramente a los conos de la retina. Por el contrario. Los pinealocitos de los mamíferos presentan una estructura característica de su función secretora, aunque conservan algún vestigio fotorreceptor, encontrándose entre sus componentes subcelulares abundantes mitocondrias, microtúbulos y microfilamentos, además de ciertas estructuras especiales denominadas bandas sinápticas¹⁷.

La actividad secretora de la pineal y su adaptación a un patrón circadiano, requieren la integridad de su inervación¹⁹. Las conexiones neurales entre la retina y la pineal son similares en todos los mamíferos. La señal neural

procesada en la retina es enviada al hipotálamo a través de los axones de las células ganglionares, constituyendo el tracto retinohipotalámico. En el quiasma estas fibras se separan del tracto óptico principal para dirigirse al NSQ, desde donde se inicia una vía multisináptica que hace escalas en el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) y la columna intermedio lateral de la médula espinal torácica (CIL). Desde allí los axones preganglionares procedentes de las neuronas simpáticas espinales abandonan la médula por la raíz ventral y establecen conexiones con las neuronas del ganglio cervical superior (GCS). Finalmente, fibras posganglionares se introducen en el parénquima pineal y alcanzan los pinealocitos en una relación anatómica que recuerda a una estructura sináptica. El principal neurotransmisor utilizado por las fibras posganglionares simpáticas es la noradrenalina y potencialmente implicados aparecen la acetil-colina, serotonina, dopamina, ADH, LHRH, neuropeptido Y, somatostatina y TRH. La secreción pineal en forma de melatonina es secretada directamente a la circulación periférica (*la pineal se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica*).

La melatonina (*N-acetil-5-metoxitriptamina*) es una indolamina sintetizada a partir del triptófano. En el pinealocito el triptófano pasa a 5-hidroxitriptamina (*serotonina*). La vía más importante en el metabolismo pineal de la serotonina implica su transformación en N-acetilserotonina por acción de la N-acetiltransferasa (*NAT*), enzima que constituye el paso limitante en la síntesis de melatonina y presenta un marcado ritmo circadiano con niveles máximos durante las horas de oscuridad.

La síntesis y secreción de melatonina presenta un patrón circadiano como resultado de la activación nocturna de NAT en respuesta a un aumento en la actividad de los terminales simpáticos posganglionares. Las modificaciones en intensidad y duración de la iluminación ambiental son detectadas por los fotorreceptores de la retina y transmitidos al NSQ del hipotálamo, el cual está considerado como el principal marcapasos endógeno o “**reloj biológico**”, adaptando su actividad oscilatoria intrínseca a un ritmo de 24 horas por medio del ciclo luz-oscuridad.

La secreción de melatonina está íntimamente relacionada con el fotoperíodo con elevados valores durante la noche y valores insignificantes durante el día. En el hombre existen marcadas diferencias entre individuos de la misma edad y sexo en cuanto a la amplitud, fase y cantidad pero una gran constancia en el patrón de cada individuo. La alteración del ciclo que se produce en vuelos transoceánicos ocasiona el síndrome de “**jet lag**” con sensación de malestar, trastornos del sueño y del estado de ánimo, disminución del rendimiento y alteraciones digestivas²². También se ha descrito un ritmo circanual de melatonina, con valores más elevados durante los meses de otoño e invierno y más reducidos durante primavera y verano. Los niveles de melatonina son máximos hacia los 3-5 años presentando valores mínimos en la pubertad con estabilización posterior a lo largo de la vida adulta y marcada disminución hasta la casi desaparición del ritmo día-noche en la vejez.

Las principales funciones de la glándula pineal son¹⁹:

Función general: medición de la duración de la noche mediante la secreción de una señal química circulante (melatonina), con diferentes consecuencias dependiendo de la especie.

Función circadiana: sincronización y acoplamiento de los diferentes osciladores o marcapasos endógenos, adaptando el sistema circadiano del individuo a las variaciones ambientales.

Función reproductora: adecuación de la actividad del sistema reproductor a las condiciones ambientales y control del momento de maduración gonadal, especialmente en la especie con fertilidad estacional.

4. HORMONA ANTIDIURÉTICA, RITMO CIRCADIANO Y ENURESIS

Un hecho básico en la enuresis es que el niño moja la cama durante el sueño nocturno, cuando los valores de ADH deben ser elevados al igual que los de melatonina. A nivel celular, el reloj biológico se encuentra en el NSQ. En este núcleo existen neuronas que son origen de la producción de melatonina y también de ADH, existiendo la posibilidad de compartir vías de integración neuroendocrina cuyo neurotransmisor principal es la noradrenalina. El sistema noradrenérgico II puede implicar compatibilidades entre los sistemas neuroendocrinos de ADH y melatonina.

Uno de los hallazgos más apasionantes, descubierto en los últimos años, es la relación entre enuresis y alteraciones en la secreción de ADH.

En 1936, Morales²³ relacionó la enuresis con una posible disfunción hipofisaria y utilizó pitressin en estos pacientes. En esta línea, Poulton²⁴ consideró la poliuria nocturna como factor patogénico. Este trabajo tomó relevancia al demostrarse que ADH, en sujetos normales, tiene un ritmo circadiano de secreción con mayor producción durante la noche que en el día¹¹. En algunos sujetos enuréticos se ha visto cómo la secreción de ADH es mayor durante el día que en la noche; en otros, los valores de ADH son similares durante las 24 horas²⁵. Diversas investigaciones confirmaron la existencia de esta alteración en el ritmo de secreción de ADH que no ha sido objetivada en sujetos no enuréticos^{12,13}.

Estos hallazgos han sido la base de nuevas teorías según las cuales la ENM está causada por un déficit de producción nocturna de ADH.

La introducción de acetato de desmopresina (**DDAVP**) para el tratamiento de la enuresis, basada en los nuevos conocimientos etiopatogénicos, ha reportado unos resultados dispares según las series. Analizando datos publicados, no existe unanimidad de criterio en el modo de empleo, dosificación y resultados, tanto en los porcentajes de noches secas como de curación²⁶.

En resumen, la ADH presenta valores mayores durante la noche en sujetos normales frente a enuréticos lo que se traduce en mayor producción de orina de menor osmolaridad en los enuréticos frente a sujetos normales.

Se sabe que melatonina, la hormona de la oscuridad, parece relacionada con diversas enfermedades en el hombre. Regulada por ciclos luz-oscuridad, su secreción se activa durante la noche y parece responsable de la regulación del reloj biológico en aspectos tan importantes como la pubertad y el desarrollo.

Dado que ADH presenta un ciclo biológico bien definido en su patrón de secreción existe la posibilidad de que melatonina pueda estar relacionada con el mismo^{27,28}. Recientes investigaciones con animales de laboratorio sugieren una posible relación de melatonina en el control de la secreción de ADH. Puesto que no todos los niños con déficit nocturno de ADH responden de la misma forma a desmopresina, parece oportuno estudiar la implicación de melatonina en este proceso. En base a esta hipótesis estudiamos el patrón secretor de melatonina junto al de ADH.

5.- RITMOS CIRCADIANOS DE ADH Y MELATONINA EN NIÑOS ENURÉTICOS

Partiendo de los conocimientos expuestos planteamos el siguiente estudio²⁹ para profundizar en el conocimiento de la relación ADH-enuresis-melatonina-ritmos circadianos (Figura 3).

5.1 Diseño del estudio, material y métodos

El objetivo principal era responder a las siguientes cuestiones:

- ¿Existe alteración del ritmo de secreción de **ADH** en niños con **EPM**?
- ¿Los niños con **EPM** presentan déficit nocturno de **ADH**?
- ¿Cómo es el ritmo de secreción de melatonina?
- ¿Existe relación entre los ritmos de secreción de **ADH** y melatonina?

La muestra, compuesta por 30 niños, fue seleccionada al azar en niños que consultaron en Centros de atención Primaria de Sevilla y provincia.

Criterios de inclusión: edad mínima 7 años, noches húmedas/mes > 25, sin historia de uropatía ni ITU previa, sin clínica miccional, hábito intestinal normal, sin dolor abdominal recurrente, sin historia de alergia, sin tratamiento previo, consentimiento informado.

Protocolo de estudio: perfil de osmolalidad urinaria (8:00 h-14:00 h-20:00 h-4:00 h), perfil de ADH y melatonina (0:00 h-2:00 h-4:00 h-8:00 h-12:00 h-16:00 h-20:00h, 22:00 h).

Grupos de estudio:

Enuréticos con perfil de ADH normal: valores de ADH mayores durante el periodo noche (22:00 h-8:00 h) que durante el periodo día (8:00 h-22:00 h).

Enuréticos con perfil de ADH alterado: valores de ADH menores durante el periodo noche que durante el periodo día o valores bajos de ADH durante 24 horas.

5.2 Resultados

La muestra estaba compuesta por 30 niños, 20 varones y 10 mujeres con una edad media de 10.9 años y 8.6

años, respectivamente.

Analizando el perfil general de ADH, no se encuentran grandes variaciones a lo largo de las 24 horas (Figura 4) si bien en la gráfica de osmolalidad urinaria resulta llamativo el descenso de la misma sobre las 2:00 h (Figura 5) y la correspondiente diferencia significativa ($p < 0.001$) con los valores de ADH.

El perfil de melatonina refleja unos valores bajos durante el día y una elevación progresiva desde las primeras horas de la noche hasta alcanzar valores máximos en la madrugada y luego volver a descender progresivamente.

Al separar los resultados, en función de los grupos de estudio, encontramos 14 casos con perfil ADH alterado (46.6 %) (4 mujeres/10 varones) frente a 16 (53.3 %) con perfil ADH normal (6 mujeres/10 hombre).

En general, encontramos como los valores de ADH son mayores en el grupo con ADH normal (por encima de 5 ng/ml), frente al grupo ADH alterado (valores por debajo de 5 ng/ml) (Figuras 6 y 7).

De igual forma, los valores de melatonina aparecen más elevados en el grupo ADH normal aunque sin diferencias significativas.

Según el sexo, melatonina también es mayor en mujeres que en varones, durante las horas nocturnas, no así durante el día.

Como hecho más destacado encontramos que los niños con perfil ADH alterado presentaban menos melatonina que los niños con perfil ADH normal, con diferencias casi significativas ($p=0.007$) entre las 0:00 h y 2:00 h, precisamente cuando mayor es la caída de ADH en este grupo; estas diferencias no aparecen influenciadas ni por la edad, ni por el sexo sino que dependen exclusivamente de la relación, valor a valor, entre ADH y melatonina (Figura 8).

Como respuesta a las preguntas iniciales tenemos:

1º.- Un porcentaje importante de enuréticos (46.6 %) presentan alteración del ritmo de secreción de ADH con valores superiores durante el día que durante la noche o bien con valores bajos durante las 24 horas.

2º.- Algunos niños con EPM presentan un déficit nocturno de ADH (50 % varones, 40 % mujeres).

3º.- La melatonina presenta un ritmo de secreción bien definido con valores bajos durante el día y elevación sostenida desde las primeras horas de la noche para comenzar a descender desde la madrugada. Los valores son mayores en mujeres que varones.

4º.- En enuréticos con perfil ADH alterado, parece existir menor secreción de melatonina.

5.3 Resumen.

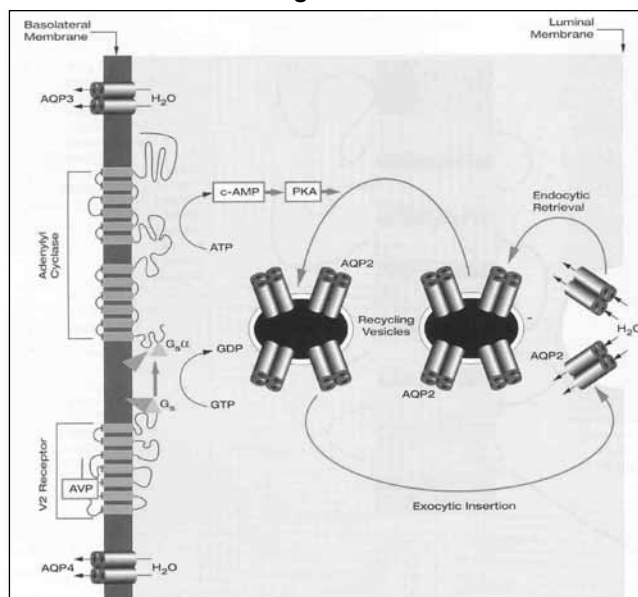
Existe un grupo bien definido de niños enuréticos que presentan alteración en la regulación biológica del ritmo circadiano de ADH que parece acompañado de una menor secreción de melatonina. Estos datos apoyan la hipótesis etiológica por la cual algunos niños enuréticos

presentan una cronopatía del desarrollo de la secreción de ADH al igual que sucede con otros aspectos del crecimiento humano³⁰. Futuros estudios, en este sentido, pueden abrir la puerta a nuevas formas de tratamiento de la enuresis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norgaard JP. Pathophysiology of nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;140:1-35.
2. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, Han SW, Husman DA, Kawauchi A, Lackgren G, Lottmann H, Mark S, Rittig S, Robson L, Walle JV, Yeung CK. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004;171:2545-61.
3. Turner RA, Pierce JC, du Vigneud V. The purification and amino acid content of vasopressin preparations. *J Biol Chem* 1951; 191: 21-28.
4. Schally AV, Arimura A, Bowers CY, Kastin AJ, Sawano S, Reeding TW. Hypothalamic neurohormones regulating anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res* 1968; 24: 497-588.
5. Russell JT, Brownstein MJ, Gainer H. Biosynthesis of vasopressin, oxytocin and neurophysins: isolation and characterization of two common precursors (propressophysin and prooxyphysin). *Endocrinology* 1980; 107: 1880-1891.
6. Chabardes D, Gagnan-Burnette M, Teboul M. Adenylate cyclase responsiveness to hormones in various portions of the human nephron. *J Clin Invest* 1980; 65: 439-448.
7. Jard S, Lombard C, Marie J, Devilliers G. Vasopressin receptor from cultured mesangial cells resemble V1 type. *Am J Physiol* 1987 ; 253 : 41-49.
8. Kinter LB, Lombard C, Marie J, Devilliers G. Antagonist of the antidiuretic activity of vasopressin. *Am J Physiol* 1968; 254: 165-177.
9. Bichet DG. Genetic aspects of hereditary forms of nephrogenic diabetes insipidus. *Topical endocrinology* 1999; 8: 12-14.
10. Rodríguez FJ, López E. Fisiología de la vasopresina. En: Tresguerres JA, Aguilar E, Devesa J, Moreno B, eds. Madrid; ed Síntesis, 2000: 1407-1420.
11. Puri VN. Urinary levels of antidiuretic hormone in nocturnal enuresis. *Indian J Pediatr* 1980; 17: 675-676.
12. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic hormone levels in enuretics. *J Urol* 1985; 134: 1029-1031.
13. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989; 256: 664-671.
14. Moore RY. Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc* 1983; 42: 2783-2789.
15. Moore-Ede MC, Czeisler CA, Richardson GS. Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of circadian pacemakers. *N Engl J Med* 1983; 309: 469-476.
16. Moore-Ede MC, Czeisler CA, Richardson GS. Circadian timekeeping in health and disease. Part 2. Clinical implications of circadian rhythmicity. *N Engl J Med* 1983; 309: 530-536.
- 17.- Morin LP. The circadian visual system. *Brain Res* 1994; 19: 102-127.
18. Murphy PJ, Campbell SS. Physiology of the circadian system in animals and humans. *J Clin neurophysiol* 1996; 13: 2-16.
19. Cardinali DP, Brusco LI, Cutrera RA. Ritmos biológicos. En: Tresguerres JA, Aguilar E, Devesa J, Moreno B, eds. Madrid; ed Síntesis, 2000: 163-189.
20. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* 1996; 21: 200-213.
21. Hofman MA, Zhou JN, Swaab DF. Suprachiasmatic nucleus of the human brain: an immunocytochemical and morphometric analysis. *Anat Rec* 1996; 244: 552-562.
22. Arendt J, Deacon S. Treatment of circadian rhythm disorders-melatonin. *Chronobiol Int* 1997; 14: 185-204.
23. García G. Diagnóstico patogénico de la enuresis nocturna. *Pediatría y Puericultura* 1936; 4: 92-98.
24. Poulton EM. Relative nocturnal polyuria as a factor in enuresis. *Lancet* 1953; 2: 906-907.
25. Espino R, Peral I, Guerrero JA. Perfil de hormona antidiurética en niños con enuresis primaria monosintomática y respuesta a desmopresina. *An Esp Pediatr* 1999; Supl 125:110.
26. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children (Cochrane review). *Cochrane Data Base Syst Rev* 2000;2:CD002217.
27. Espino R. Melatonina en niños con enuresis primaria monosintomática y su relación con el perfil de secreción de hormona antidiurética. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 75.
28. Kirchlechner V, Hoffmann-ehrhart B, Kovacs J, Waldhauser F. Melatonin production is similar in children with monosymptomatic nocturnal enuresis or other forms of enuresis/incontinence and in controls. *J Urol* 2001; 166: 2407-2410.
29. Espino R. Perfil de seguridad y experiencia con Minurin® en el tratamiento de la enuresis. Enuresis. Colección monográfica, VI. Editorial Drug Farma, 1999.
30. Espino R. Enuresis nocturna primaria monosintomática y ADH, nuevos conocimientos y posibilidades terapéuticas. *MCM Pediatría* 2000; 3: 11-15.

Figura 1



Mecanismo de acción de ADH en el túbulo colector renal

Figura 2

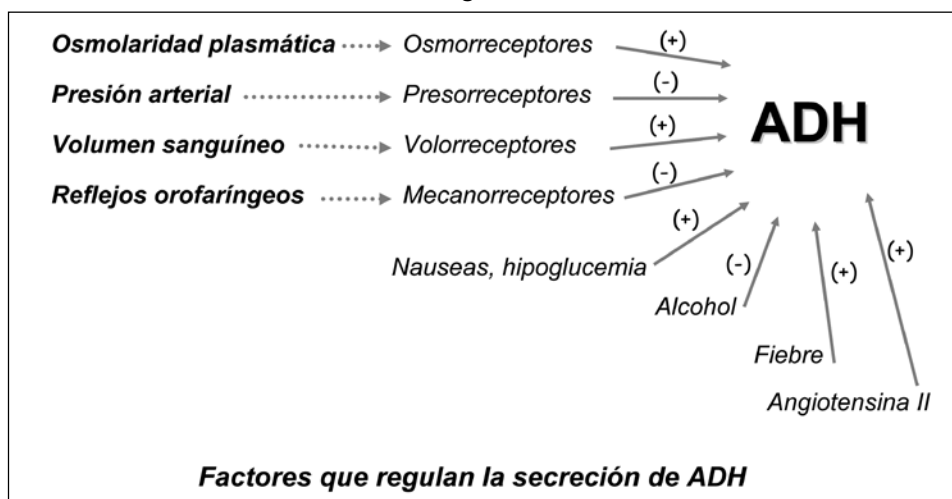


Figura 3

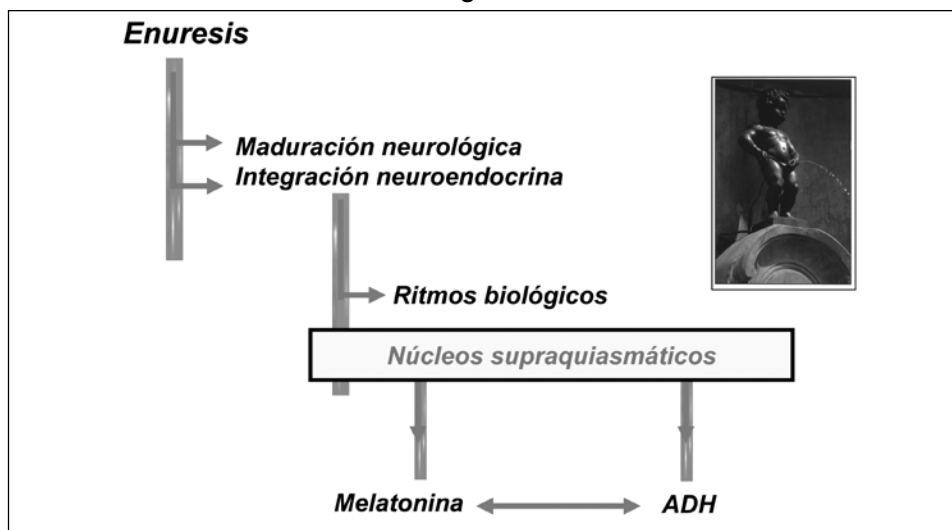


Figura 4

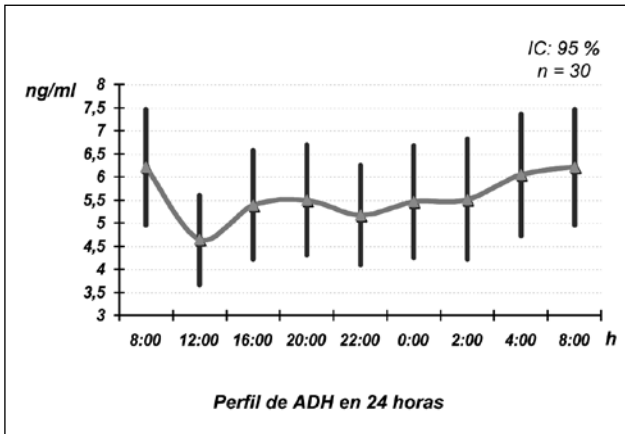


Figura 7

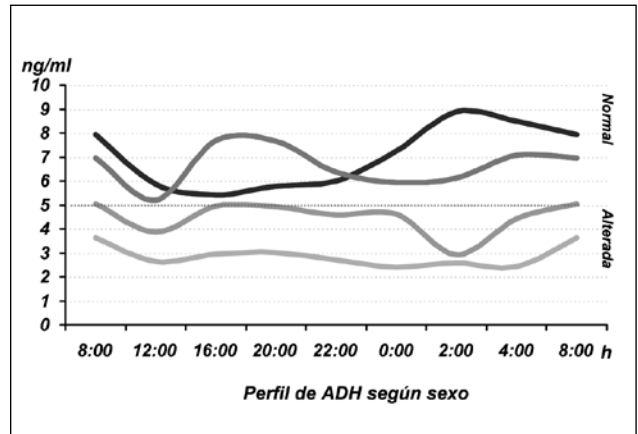


Figura 5

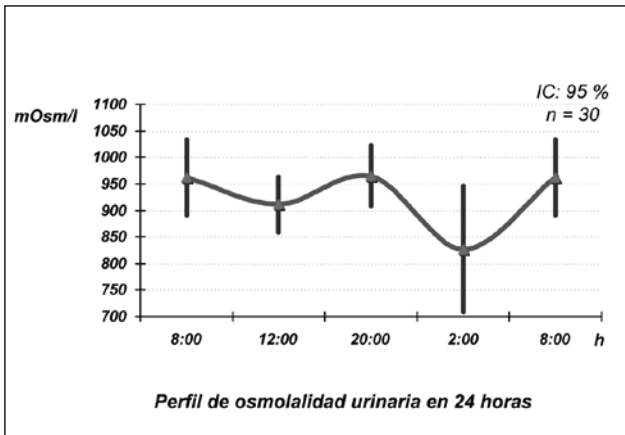


Figura 8

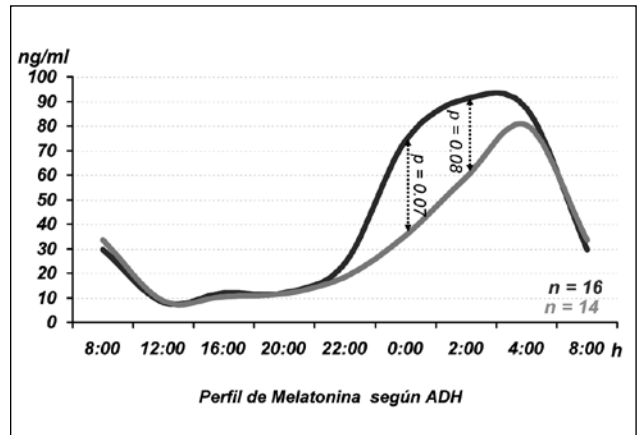


Figura 6

