

Enuresi: un repàs històric des del ritual màgic fins als tractaments actuals

Almudena Sánchez Vázquez¹, Begoña Sánchez Vázquez², Isabel Solís Calderón¹, Anna Bujons Tur³, Andrés Alcolea Rodríguez⁴, Isabel Badell Serra⁵

¹ CAP Les Hortes. Barcelona. ² Servei de Cirurgia Pediàtrica. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona). ³ Unitat d'Urologia Pediàtrica. Fundació Puigvert. Barcelona. ⁴ HydroGeomodels. Seuzach (Suïça). ⁵ Servei de Pediatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Pediatria. Barcelona

RESUM

Introducció. L'enuresi és un trastorn greu, per la gran prevalença i la repercussió que té sobre la qualitat de vida dels pacients i les seves famílies. Al llarg de la història s'han emprat diferents teràpies, i fins avui no es disposa d'una solució definitiva.

Objectius. Examinar l'evolució del concepte d'enuresi, les causes atribuïdes i els tractaments aplicats des de les primeres referències fins a l'actualitat.

Mètodes. Revisió bibliogràfica del concepte, les causes atribuïdes i els tractaments aplicats contra l'enuresi, estructurada en etapes històriques.

Resultats. Al llarg de la història s'han donat diferents explicacions sobre l'origen de l'enuresi, des de la invasió del cos per animals fins a càstigs divins o debilitat de l'individu. La ciència ha descartat diferents teories fins a conèixer els veritables mecanismes fisiopatològics, dels quals encara queden molts aspectes per aclarir. Al llarg dels segles s'han aplicat càstigs, s'han elaborat pocions màgiques, dispositius complexos que inhibeixen la micció, teràpies conductuals, intervencions quirúrgiques i tractaments tòpics i sistèmics. També les alarmes d'enuresi evolucionen, des de les que aplicaven descàrregues elèctriques fins a les actuals que desperten el pacient mitjançant senyals acústics o vibratòries.

Conclusions. Els tractaments aplicats per a l'enuresi al llarg de la història han estat relacionats amb el concepte de malaltia de cada època. Conèixer els mecanismes fisiopatològics ha permès trobar tractaments efectius que han millorat la qualitat de vida dels enurètics. Avançar en aquest coneixement és clau per trobar la solució definitiva.

Paraules clau: Història. Enuresi. Desmopressina. Anticolinèrgics. Alarma d'enuresi.

ENURESIS: UN REPASO HISTÓRICO DESDE EL RITUAL MÁGICO HASTA LOS TRATAMIENTOS ACTUALES

Introducción. La enuresis es un trastorno grave por su gran prevalencia y repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes y sus

familias. A lo largo de la historia se han utilizado diferentes terapias y, hasta hoy, no se dispone de solución definitiva.

Objetivos. Examinar la evolución del concepto, causas atribuidas y tratamientos aplicados para la enuresis, desde las primeras referencias hasta la actualidad.

Métodos. Revisión bibliográfica del concepto, las causas atribuidas y tratamientos aplicados contra la enuresis, estructurada en etapas históricas.

Resultados. A lo largo de la historia se han dado diferentes explicaciones sobre el origen de la enuresis, desde la invasión del cuerpo por animales hasta castigos divinos o debilidad del individuo. Diferentes teorías han sido descartadas por la ciencia hasta el conocimiento de los verdaderos mecanismos fisiopatológicos, de los cuales aún quedan muchos aspectos por aclarar. A lo largo de los siglos se han aplicado castigos, se han elaborado pociones mágicas, complejos dispositivos que inhiben la micción, terapias conductuales, intervenciones quirúrgicas y tratamientos tópicos y sistémicos. También las alarmas de enuresis evolucionan, desde las que aplicaban descargas eléctricas hasta las actuales que despiertan al paciente mediante señales acústicas o vibratorias.

Conclusiones. Los tratamientos aplicados para la enuresis a lo largo de la historia se han relacionado con el concepto de enfermedad de cada época. Conocer los mecanismos fisiopatológicos ha permitido encontrar tratamientos efectivos que han mejorado la calidad de vida de los enuréticos. Avanzar en este conocimiento es clave para hallar la solución definitiva.

Palabras clave: Historia. Enuresis. Desmopresina. Anticolinérgicos. Alarma de enuresis.

ENURESIS: A HISTORICAL REVIEW FROM RITUALS TO CURRENT TREATMENTS

Introduction. Enuresis is a severe disorder because its high frequency and the impact on the quality of life of patients and families. Although until today there is no established treatment for enuresis, diverse therapies have been applied over history.

Purpose. To examine the historic evolution of the concept, presumed causes and treatments of enuresis from first references until today.

Material and methods. Bibliographical review of presumed causes and treatments applied against enuresis, structured in historical stages.

Correspondència: Almudena Sánchez Vázquez
CAP Les Hortes
C/ Nou de la Rambla, 169. 08004 Barcelona
asanchez@capleshortes.cat

Treball rebut: 21.04.2023
Treball acceptat: 26.10.202

Results. Throughout history, enuresis has been considered as the invasion of human body by animals, divine punishments or weakness. Different theories have been rejected by science until the knowledge of the true pathophysiological mechanisms. Punishments, potions and magic, complex devices inhibiting the urination, behavioral therapies, surgical trials and topical and systemic treatments have been applied throughout history. In addition, different “alarm systems” were applied, whereby the alarms changed from applying electric shocks to wake patients by acoustic or vibrating signals.

Conclusions. treatments applied against enuresis throughout the centuries have been closely related to the concept of diseases in each moment. Knowing the pathophysiological mechanisms has made it possible to find effective treatments that have improved the quality of life of patients. However, in order to establish a definitive treatment for enuresis, it is deemed necessary to advance in understanding the diverse mechanisms involved in the etiopathogenesis of enuresis.

Keywords: History. Enuresis. Desmopressin. Anticholinergics. Enuresis alarm.

Introducció

L'enuresi és molt prevalent entre la població infantil. A Espanya es calcula que afecta, aproximadament, el 8% dels infants de 6 a 8 anys, el 4% dels de 9 a 11, entorn de l'1% dels de 12 a 13 anys, i persisteix en un nombre no negligible d'adults¹. A més, impacta negativament sobre la qualitat de vida de l'individu, afecta l'autoestima i la relació amb els iguals, i interfereix en les dinàmiques i l'economia familiars. S'han emprat teràpies molt dispars al llarg de la història i el tractament definitiu encara és un problema que cal resoldre. Per comprendre el full de ruta d'aquests tractaments cal conèixer l'evolució que ha patit el concepte. Aquest article aporta una revisió bibliogràfica, estructurada en etapes històriques, de les teràpies emprades per al tractament de l'enuresi.

La incontinència urinària en l'edat antiga

En l'edat antiga, les malalties s'atribuïen al càstig dels déus, la venjança d'enemics o difunts o a la invasió del cos per cucs, insectes o serps. És per aquesta darrera interpretació que molts tractaments de l'època tenien intenció purgativa.

Les primeres referències a la incontinència urinària es troben a l'inici de l'Imperi nou egipci, al *Papir Ebers*², considerat un dels primers tractats de medicina i farmacopea. S'hi descriu un remei basat en perles de faiança o tjehtet, un material ceràmic ric en talc i magnesi (Fig. 1). Probablement aquest últim element era el que li conferia el valor medicinal, per l'efecte purgatiu que té.

En el període hel·lenístic, la ciència experimenta un desenvolupament extraordinari fruit del contacte entre civilitzacions. És llavors quan apareix el terme *enourin*, amb el significat de 'buidar l'orina' i apareixen les primeres al·lusions a les fuites urinàries durant la nit. Aristòtil les atribueix a un son molt profund, i en el segle I dC es descriuen per primer cop tractaments específics, diferents als de la incontinència urinària diürna. Dios-

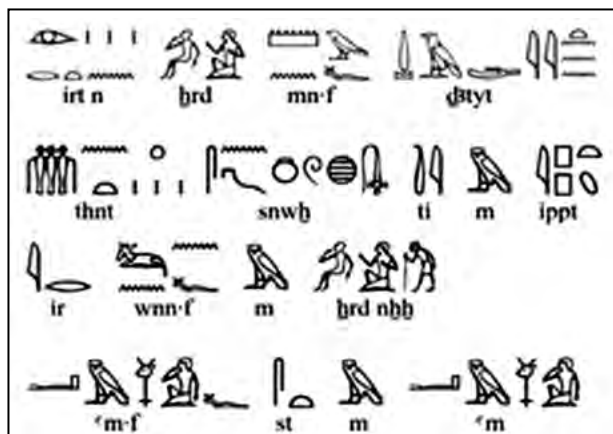


Fig. 1. Rúbrica 273 del Papir Ebers², en la qual es proposa un tractament per a la incontinència urinària: «Haga (esto) por un niño que sufre de incontinencia urinaria: hierva perlas de fayenza hasta que formen una bolita. Si es un niño mayor, lo ingerirá tragando, pero si está envuelto en pañales, se le triturará en leche de su nodriza y mamará de ello durante 4 días.»

còrides utilitza cervell de llebre en pols i Plini el Vell ratolins bullits, oníscids i orina de porc³⁻⁴.

L'enuresi entre els segles V i XV

Entre els segles V i XV, Occident és eminentment teocèntric i dogmàtic, i a la malaltia li són atribuïdes causes espirituals, com la culpa o el pecat. Per això, el tractament de l'enuresi es basa en l'aplicació de càstigs, tant físics com psíquics. La ciència islàmica, en canvi, gràcies a l'expansió musulmana, creix i incorpora nous elements culturals a les pràctiques mèdiques, i evoluciona d'una medicina empírica i màgica a un enfocament terapèutic amb influències hipocràtiques basat en el poder curatiu de la natura, el repòs, la higiene i la dietètica. Cal destacar, entre els metges musulmans de l'època, Ar-Razí i Avicenna. Ar-Razí relaciona l'origen de l'enuresi amb el son profund, la ingesta excessiva de líquids abans de dormir, la incapacitat de la bufeta per retenir l'orina, la disminució de la sensibilitat a la plenitud de la bufeta durant el son o lesions a la columna lumbar, i proposa com a tractament la polvorització de cresta de gall al llit de l'individu⁵. Avicenna, al seu *Cànon de la medicina*, recupera la idea aristotèlica que relaciona l'enuresi amb el son profund⁶. Val a dir que en aquesta època orinar-se al llit no constitueix un problema social. De fet, no hi ha xarxa de clavegueram i l'existència de males olors a pobles i ciutats és freqüent. A més, només els més rics poden dormir sobre un matalàs rudimentari, que a causa de les freqüents plagues parasitàries s'ha de canviar amb freqüència. Per tant, l'olor derivada d'un llit mullat passa desapercebuda i no controlar l'orina durant la nit és un problema bàsicament social només per als adults, no pas per als infants.

Durant l'Humanisme, en el segle XV, la ciència a Europa recupera les influències dels clàssics. Paulus Bagellardus, a l'obra *Libellus de aegritudinibus et remediis infantium* (Fig. 2), defensa l'ús de purgants i la ingesta de carn d'eriçó per al tractament de l'enuresi⁷.

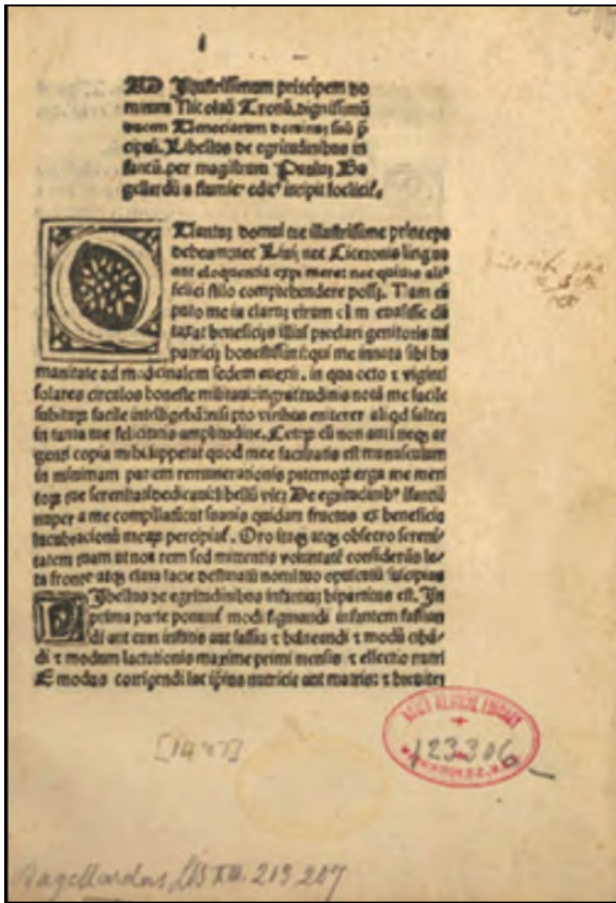


Fig. 2. Primera pàgina de *Libellus de aegritudinibus et remediis infantium*, obra de Paulus Bagellardus. Primer llibre de la història que tracta exclusivament de malalties de la infància, imprès per primer cop el 1472.

Entre els càstigs, se'n poden descriure alguns de tan cruels com rebre fregues d'ortigues o passejar pel poble vestit amb el pijama o els llençols mullats a sobre. Cal destacar l'emprat a Nigèria, que consistia a lligar un gripau al penis del pacient⁴; aquesta pràctica es reconeix en la literatura com la primera alarma d'enuresi, ja que el gripau, en raucar quan se sentia mullat per l'orina, despertava l'usuari.

L'enuresi en l'edat moderna

L'edat moderna és considerada una etapa de progrés, comunicació i raó. Tot i això, es continuen emprant els càstigs per tractar l'enuresi, o teràpies com la de Phair a base de testicles d'erició i tràquea de gall⁸, i la de Fontanus, amb bufeta de diversos animals⁴. També es postula que l'enuresi pugui estar causada per debilitat i es recomanen banys d'aigua sulfurosa o dutxes fredes. En els segles XVII i XVIII s'assaja l'ús de sedants, com l'opi o el cloral, estimulants del sistema nerviós central com l'estrícina, i substàncies que contraresten la hiperactivitat vesical, com l'ergotamina (amb efecte α -blocador) o l'atropina (amb efecte anticolinèrgic). També es recomana augmentar la ingesta de sal i disminuir la de líquids, amb intenció de provocar oligúria nocturna. El 1751, Sharp descriu el primer dispositiu per inhibir el desig miccional⁴. Els rituals no s'abando-

nen, però, de manera definitiva: així, als actuals territoris dels Estats Units d'Amèrica, els indis *navajos* cremen nius d'ocell per tal que el fum, amb propietats suposadament antidiurètiques (a partir de l'observació que els ocells no orinen mai als seus nius), toqui els genitals de l'enurètic³.

L'enuresi en l'edat contemporània, fins al 1950

En l'edat contemporània (Fig. 3), caracteritzada per les revolucions industrial i tecnològica, de la mà del desenvolupament de l'anestèsia, té lloc el gran auge de la cirurgia i es proposen múltiples alternatives per tractar l'enuresi. Els primers models corresponien a diferents tècniques de torniquet penià, però s'han d'abandonar ràpidament per la proliferació de casos de gangrena. Posteriorment es proposen la circumcisió i intervencions que tenen per objecte estrènyer la uretra, com les cauteritzacions de Ruddock⁹ i Thompson¹⁰, la instil·lació de cocaïna de Jacobi¹¹ o el segellament prepuçal de Corrigan¹², mentre que altres autors defensen l'ampliació del meat uretral. Holt proposa, per exemple, la meatotomia¹³, i Marion¹⁴ i Winsbury i White¹⁵, dilatacions uretrals. D'altra banda, Babinsky practica extraccions de líquid cefalorraquídi mitjançant punció lumbar i Jaboulay injecta sèrum a l'espai retrorrectal^{4, 14}. Totes aquestes propostes van tenir un èxit terapèutic escàs.

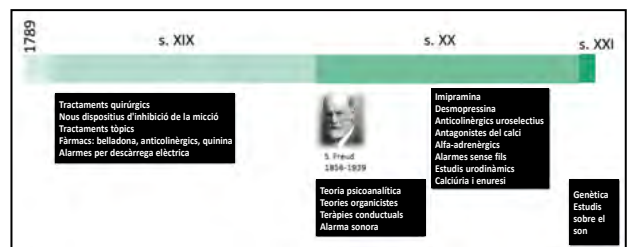


Fig. 3. Evolució dels tractaments contra l'enuresi al llarg de l'edat contemporània.

En aquesta època també es desenvolupen nous dispositius per inhibir el desig de micció. Entre d'altres, Slade dissenya una bossa de cautxú que, insuflada a la vagina, comprimeix el coll vesical i la uretra¹⁶, i Trousseau descriu un con que s'introdueix per l'anus i comprimeix la pròstata contra el pubis¹⁷.

En el segle XIX també s'utilitzen tractaments tòpics d'efecte irritant al perineu, l'abdomen, les cuixes o la regió lumbar, com el gel, l'aiguardent o les cantàrides. S'utilitzen alguns fàrmacs sistèmics, com l'antipirina, la belladona (amb efecte anticolinèrgic) i la quinina. També es postula que els enurètics no han de dormir en decúbit supí per disminuir la pressió sobre el trígono vesical¹⁸ i es dissenyen artefactes que impedeixen que l'individu dormi en aquesta posició. També apareixen les primeres alarmes d'enuresi, que desperten el pacient mitjançant descàrregues elèctriques⁴, que evolucionaran més endavant cap a alarmes acústiques, la primera de les quals fou desenvolupada pel pediatre Meinhard von Pfaundler el 1904⁴.

En l'edat contemporània, diversos autors, com Allbutt, Ruddock i Major i Ziem, desenvolupen diferents teories

organicistes sobre l'etiologia de l'enuresi, i la relacionen amb la debilitat muscular, la hipertròfia vesical o la síndrome d'apnea obstructiva del son⁷. La teoria més influent de l'època, però, serà la psicoanalítica. Freud considera que l'enuresi constitueix un símptoma dins d'un quadre de perturbacions de la personalitat i la conducta, que té l'origen en el complex d'Èdip, l'angoixa de castració en les nenes i la simptomatologia histèrica.

Amb l'auge de la psicologia freudiana es generalitza la psicoteràpia, i el corrent conductista és el més estès. La primera aportació terapèutica conductual data del 1938 i es basa en l'ús d'alarma i l'aprenentatge per condicionament clàssic (Mowrer i Mowrer). En aquesta etapa de la història, els fàrmacs sistèmics queden relegats a un segon pla desplaçats per aquests tractaments, si bé cal destacar els resultats obtinguts amb testosterona als anys quaranta, l'efecte de la qual obeeix a la disminució en la densitat de la innervació colinèrgica vesical.

La gran evolució en l'enuresi: des del 1950 fins a l'actualitat

La creença que l'enuresi és un problema de conducta del qual el pacient ha de ser responsable perdurà per molts anys. En les dècades dels setanta i els vuitanta es treballa afanyadament en els entrenaments en retenció, en què destaca l'entrenament en retenció voluntària de Kimmel o el de llit sec d'Azrin, Sneed i Fox. Premis i càstigs, calendaris de nits seques i humides, l'entrenament vesical diürn¹⁹ i la restricció hídrica vespertina²⁰ mostren nuls resultats.

Els últims anys evolucionen les alarmes, que apliquen tecnologies sense fil o sensors integrats a la roba interior, i es desenvolupen dispositius als quals la distensió vesical (P. Petrican) o l'activitat electroencefalogràfica (Watanabe) disparen el so, si bé l'ús d'aquests últims queden relegats a estudis experimentals²¹.

Dins del camp de la farmacologia, la introducció de la imipramina representa un pas de gegant. El 1960, basant-se en l'observació que els individus tractats amb antidepressius tricíclics mostren, com a efecte secundari, dificultat per iniciar la micció, s'inicia amb èxit l'ús d'imipramina en enurètics²². El seu mecanisme d'acció sembla que es basa en el seu efecte anticolinèrgic i en l'increment en la producció d'hormona antidiurètica endògena. Tot i el seu elevat nivell d'evidència científica, la seva cardiotoxicitat i l'aparició de nous tractaments en marginen l'ús anys després.

En la segona meitat del segle XX s'evidencia que els pacients enurètics presenten una poliúria nocturna relativa secundària a l'absència de pic nocturn en el ritme circadiari de la vasopressina²³ i això duu a l'ús d'un potent anàleg, l'acetat de desmopressina, per via intranasal. Els primers resultats exitosos s'obtenen al final de la dècada dels setanta²⁴, i el 1998 es desenvolupen els comprimits orals, que mostren un millor perfil de seguretat que la via intranasal.

En la dècada dels seixanta, les troballes de diferents estudis urodinàmics permeten elaborar el concepte d'instabilitat vesical i avançar en l'ús d'anticolinèrgics. Tot i que O'Malley i Owens ja havien publicat el 1953 una comunicació preliminar sobre l'ús de bromur de metantelini, és als anys seixanta i setanta que es difon l'ús de propantelina i oxibutinina, i posteriorment de tolterodina i solifenacina²⁵, amb més uroselectivitat. Altres fàrmacs d'acció vesical provats són els antagonistes del calci²⁶, que actuen disminuint la contractilitat del detrusor, o els alfa-adrenèrgics com l'efedrina²⁷, que augmenten el to del coll vesical i la uretra posterior. També es desenvolupen la miotomia del detrusor²⁸ o la injecció de toxina botulínica intravesical²⁹.

Altres àrees d'investigació obertes són la genètica, en què s'han descrit mutacions en diferents *loci* en famílies d'enurètics, o les alteracions en la fisiologia del son, com la fallada en els mecanismes intrínsecs de despertar davant la bufeta plena.

Al final dels noranta es descobreix el rol de la hipercalciúria idiopàtica en l'etiopatogènia d'alguns casos d'enuresi nocturna, que provocaria fuites urinàries per irritació de l'epiteli uretral. Les guies d'experts actuals en proposen la detecció i el tractament en casos d'enuresi refractària.

Com a conseqüència de totes aquestes investigacions que demostren l'origen orgànic o funcional de l'enuresi, la psicoteràpia ha quedat relegada a casos seleccionats i per tractar les conseqüències psicològiques del trastorn.

A la figura 4 es resumeixen els principals ítems històrics i els personatges més rellevants en relació amb l'enuresi.

Conclusions

Al llarg de la història, les diferents concepcions de l'ésser humà i de la malaltia han condicionat les cures sobre la salut. A mesura que la ciència i la tecnologia han avançat, ho ha fet també el coneixement del cos humà, l'origen de la malaltia i la terapèutica. Amb l'enuresi s'ha experimentat aquesta mateixa evolució.

S'accepta que les primeres referències a l'enuresi es troben al *Papir Ebers*, tot i que veritablement fa referència a la incontinència urinària i no a l'enuresi. En consonància amb la seva teoria sobre l'origen de la malaltia basada en la invasió del cos per animals, el tractament proposat té efecte purgatiu.

El concepte actual d'enuresi com a fuga d'orina durant el son no apareix fins a l'època hel·lenística. Tot i que la medicina grega i romana són encara molt rudimentàries i amb una forta influència religiosa, s'inicia en aquest moment l'estudi de l'anatomia, l'observació de l'individu i l'empirisme. Així, en el segle IV aC, Aristòtil proposa que l'enuresi és producte d'un son massa profund. Aquesta idea es recuperarà segles després i s'apropa molt a un dels mecanismes acceptats avui dia com a implicat en l'etiopatogènia de l'enuresi.

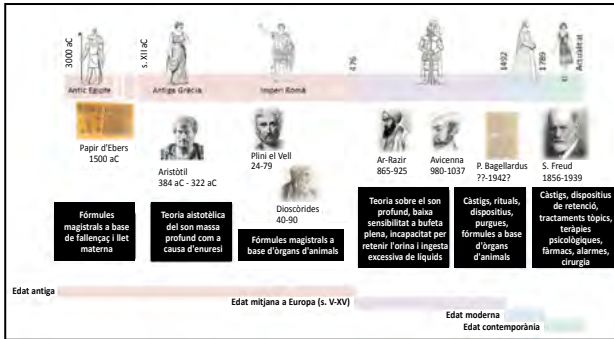


Fig. 4. Evolució dels tractaments contra l'enuresi al llarg de la història.

En l'edat mitjana, Occident practica una medicina amb grans influències religioses, per la qual cosa les malalties es tracten mitjançant rituals màgics, càstigs o beurratges, en contrast amb les teories sobre l'origen de l'enuresi proposades per Ar-Razí, concordants en molts aspectes amb les acceptades en l'actualitat.

És a partir de l'arribada de la modernització i la millora de les condicions higièniques a les ciutats que l'enuresi pren més rellevància com a problema de salut. Els progressos de la medicina fan substituir els rituals màgics per fàrmacs anticolinèrgics, restriccions hídriques que provoquen oligúria i artefactes que inhibeixen el desig de micció.

L'edat contemporània aporta el primer tractament basat en l'evidència científica, la imipramina, l'ús de la qual s'haurà d'abandonar per la seva cardiotoxicitat. Conèixer l'alteració en el ritme circadiari de la vasopressina i l'estreta relació de l'enuresi amb la bufeta hiperactiva permet basar el tractament en l'ús de la desmopressina i els anticolinèrgics, cada cop de més uroselectivitat. Cal una menció especial a l'alarma com a tractament que ha sobreviscut més èpoques al llarg de la història, que neix a Nigèria fa més de mil anys en forma de gripau lligat al penis, es transforma en cruels instruments que apliquen descàrregues elèctriques i arriba als nostres dies en forma de moderns dispositius que gaudeixen del màxim grau d'evidència científica. És per això que les guies actuals, fruit del consens d'experts, recomanen l'ús d'alarmes i desmopressina com a primeres opcions, ambdues amb un grau d'evidència IA, mentre que els anticolinèrgics es reservarien per a pacients que associarien algun tipus de simptomatologia diürna, amb grau IIB. Estudis recents, però, parlen del benefici dels anticolinèrgics també per a individus amb enuresi monosimptomàtica³⁰⁻³¹.

La investigació en l'enuresi s'ha de dirigir cap al millor coneixement de la funció vesical durant el son, les bases fisiopatològiques dels mecanismes de despertar i de regulació hídrica. Coneixent-les, podrem avançar en la cerca d'un tractament definitiu.

Agraïments

A Jorge A. Nuñez Vega, Johannes Langemeyer PhD i Anna Llach Riera, per la seva inestimable ajuda tècnica.

Bibliografia

1. Taborga Díaz E, Martínez Suárez V, Alcántara-Canabal L, Suárez Castañón C, Cebrián Muñíos C. Valoración de los criterios diagnósticos de la enuresis nocturna. *An Pediatr (Barc)*. 2021;95(2):101-7.
2. Rodríguez-Badiola MI. Apuntes sobre el Papiro de Ebers. *BAEDE*. 1997;7:43-56
3. Saieh A. C. Enuresis: Historia y anécdotas. *Rev Méd Clin Condes*. 2004;15(2).
4. Miguélez Lago C, Llamas Centeno MJ, Miéles Cerchar M, Toro Santiago ME, García Mérida M. Enuresis: Diagnóstico diferencial y tratamiento específico. *Rev Esp Pediatría Clínica E Investig*. 2012;68(2):240-55.
5. Changizi Ashtiyani S, Cyrus A. Rhazes, a genius physician in diagnosis and treatment of kidney calculi in medical history. *Iran J Kidney Dis*. 2010;4(2):106-10.
6. Golbin A, Kravitz H, Keith LG. *Sleep Psychiatry* (1a ed.). CRC Press; 2004.
7. Salmon MA. An historical account of nocturnal enuresis and its treatment. *Proc R Soc Med*. 1975;68(7):443-5.
8. T.E.C. Thomas Phaire (1510?-1560) and his prescription for treating enuresis. *Pediatrics*. 1968;41(3):611.
9. Ruddock EH. *The Common Diseases of Children and Their Homœopathic and General Treatment* (2a. ed.). London: The Homœopathic Publishing Company; 1880.
10. Thompson H. *Clinical Lectures on Diseases of the Urinary Organs*. London: H.C. Lea; 1874.
11. Jacobi A. *Encyclopedia of the Diseases of Children*. London: J M Keating; 1891.
12. Corrigan DJ. On the treatment of incontinence of urine in childhood and youth by collodion. *Dublin Q J Med Sci*. 1870;49(1):113-6.
13. Holt LE. *The Diseases of Infancy and Childhood: For the Use of Students and Practitioners of Medicine*. New York: D. Appleton; 1897.
14. Marion G. *Traite d'urologie*. Paris: Masson & CIE; 1935.
15. Winsbury-White HP. A study of 310 cases of enuresis treated by urethral dilatation. *Br J Urol*. 1941;13(3):149-62.
16. Slade DD. On Incontinence of Urine in Children. *Am J Med Sci*. 1855;59:71-7.
17. Trousseau A. *Lectures on Clinical Medicine, Delivered at the Hotel-Dieu, Paris*. Vol. 3. Paris: New Sydenham Society; 1870.
18. Vogel A. *A Practical Treatise on the Diseases of Children*. New York: D. Appleton and Company; 1885; p. 388.
19. Cederblad M, Sarkadi A, Engvall G, Nevés T. No effect of basic bladder advice in enuresis: A randomized controlled trial. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):153.e1-5.
20. Grzeda MT, Heron J, Tilling K, Wright A, Joinson C. Examining the effectiveness of parental strategies to overcome bedwetting: an observational cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016749.
21. Watanabe H, Kawauchi A, Kitamori T, Azuma Y. Treatment System for Nocturnal Enuresis according to an Original Classification System. *Eur Urol*. 1994;25(1):43-50.
22. Miller PR, Champelli JW, Dinello FA. Imipramine in the Treatment of Enuretic Schoolchildren: A Double-Blind Study. *Am J Dis Child*. 1968;115(1):17-20.
23. 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(4 Pt 2):F664-71.
24. Dimson SB. Desmopressin as a treatment for enuresis. *Lancet*. 1977;1(8024):1260.
25. Fujinaga S, Nishizaki N, Ohtomo Y. Initial combination therapy with desmopressin, solifenacin, and alarm for monosymptomatic nocturnal enuresis. *Pediatr Int*. 2017;59(3):383-4.
26. El-Bahnasawy MS, Shaaban H, Gomha MA, Nabeeh A. Clinical and urodynamic efficacy of oxybutynin and verapamil in the treatment of nocturnal enuresis after formation of orthotopic ileal neobladders: A prospective, randomized, crossover study. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(4):344-51.
27. El Hemaly AK. Nocturnal enuresis: pathogenesis and treatment. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1998;9(3):129-31.
28. Mahony DT, Laferte RO. Studis of enuresis. IV. Multiple detrusor myotomy: a new operation for the rehabilitation of severe detrusor hypertrophy and hypercontractility. *J Urol*. 1972;107(6):1064-7.
29. Jung G, Im YJ, Jang G, Suh JK, Park K. Endoscopic Botulinum Toxin Injection for Refractory Enuresis Based on Urodynamic Assessment. *Int Neurourol J*. 2021;25(3):236-43.
30. Ghanavati PM, Khazaeli D, Amjadzadeh M. A comparison of the efficacy and tolerability of treating primary nocturnal enuresis with Solifenacin Plus Desmopressin, Tolterodine Plus Desmopressin, and Desmopressin alone: a randomized controlled clinical trial. *Int Braz J Urol*. 2021;47(1):73-81.
31. Kazi A, Moorani KN, Zehra S, Zaidi IH. Comparative response of Desmopressin versus Combination Therapy (Desmopressin + Oxybutynin) in Children with Nocturnal Enuresis. *Pak J Med Sci*. 2020;36(6):1263-9.