

278 **M. Espuña**
M. Puig

Tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria de esfuerzo

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia
(ICGON). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.
España.

Correspondencia:

Dra. M. Espuña Pons.
ICGON. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mespuna@medicina.ub.es

Fecha de recepción: 28/4/04

Aceptado para su publicación: 10/5/04

Pharmacological treatment of urinary stress incontinence

RESUMEN

La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) es la pérdida involuntaria de orina asociada a un esfuerzo físico que provoca un aumento de la presión abdominal (toser, reír, correr o incluso andar). Se estima que, en aproximadamente el 50% de las mujeres con incontinencia urinaria (IU), su síntoma principal es la IUE. La uretra en sí misma tiene un importante papel en el conjunto de los mecanismos de continencia, recibe innervación triple: simpática, parasimpática y somática. El estímulo somático llega a la uretra desde el núcleo de Onuf, situado en la médula sacra, a través del nervio pudendo, la estimulación de receptores nicotínicos, en el músculo estriado uretral provoca la contracción refleja y también la voluntaria del esfínter uretral. En estudios experimentales, se ha comprobado la implicación de la serotonina en el control central del aparato urinario inferior, aunque ha resultado difícil establecer el tipo de acción, la mayoría de estudios reconoce que la activación central dependiente de la serotonina produce una inhibición en los mecanismos sensoriales y la estimulación de la actividad somática motora del esfínter estriado uretral. Mediante técnicas

inmunohistoquímicas, se ha podido observar que las neuronas del núcleo de Onuf que van al esfínter estriado uretral, están rodeadas de numerosos terminales adrenérgicos y serotoninérgicos y, por tanto, sensibles a los efectos de un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE). El incremento de serotonina y noradrenalina en la zona del núcleo de Onuf, provoca un aumento de actividad neural que trae como consecuencia un estímulo que favorece una contracción prolongada del esfínter uretral. Según esta observación, cualquier fármaco que actúe en el sistema nervioso central (SNC) y produzca un incremento en el aporte de serotonina y noradrenalina tiene un efecto que puede potenciar la continencia.

La duloxetina es un inhibidor combinado de la recaptación de 5-HT y NE. Los ensayos clínicos realizados en un total de 1.913 mujeres con IU de predominio de esfuerzo, con duloxetina frente a placebo y el metaanálisis de éstos, proporcionan datos consistentes y de peso que apoyan la seguridad y la eficacia de la duloxetina para el tratamiento de la IUE. Esta forma de tratamiento se podrá ofrecer como primera opción terapéutica, al

igual que la reeducación muscular del suelo pélvico a mujeres con diagnóstico de IUE. Los estudios de extensión y el uso del fármaco en la práctica clínica, indicarán el lugar exacto que ocupará el tratamiento farmacológico de la IUE en el contexto de la atención a la IU en la mujer.

PALABRAS CLAVE

Incontinencia urinaria. Mujer. Tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Urinary stress incontinence (USI) consists of involuntary urine loss associated with physical stress that increases abdominal pressure (coughing, laughing, running or even walking). In approximately 50% of women with urinary incontinence (UI), the main symptom is USI. In itself, the urethra plays an important role in the set of mechanisms of continence and receives innervation from 3 sources: sympathetic, parasympathetic and somatic. The somatic stimulus reaches the urethra from Onuf's nucleus, situated in the ventral horn of the spinal cord at sacral 2 level, through the pudendal nerve, and stimulation of nicotinic receptors in the striated urethral muscle provokes reflex and voluntary contractions of the urethral sphincter. Experimental studies have demonstrated the involvement of serotonin in central control of the lower urinary apparatus. Although it has been difficult to establish the type of action, most studies recognize that central serotonin-dependent activation inhibits the sensory mechanisms and stimulation of somatic motor activity of striated urethral muscle. Immunohistochemical techniques have revealed that the neurons of Onuf's nucleus that reach the striated urethral sphincter are surrounded by numerous adrenergic and serotonergic terminals and are therefore sensitive to the effects of serotonin (5-HT) and norepinephrine (NE) reuptake inhibitors. The increase of serotonin and noradrenalin in the area of Onuf's nucleus increases neural activity, which leads to a stimulus favoring prolonged contraction of the urethral

sphincter. According to this observation, any drug that, acting on the central nervous system, increases the contribution of serotonin and noradrenalin, could increase continence.

Duloxetine is a combined 5-HT and NE reuptake inhibitor. Clinical trials of duloxetine versus placebo performed in 1913 women with UI, mainly USI, and meta-analysis of these drugs provide consistent and robust data supporting the safety and efficacy of duloxetine in the treatment of USI. This form of treatment will be offered as the first-line therapeutic option along with pelvic floor reeducation in women with a diagnosis of USI. Studies of the drug in clinical practice will indicate its precise role in the pharmacological treatment of USI in the context of female UI.

KEY WORDS

Urinary Incontinence. Woman. Pharmacological treatment.

INTRODUCCIÓN

La incontinencia urinaria (IU), según la International Continence Society (ICS), es cualquier pérdida involuntaria de orina. La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) es la pérdida involuntaria de orina asociada a un esfuerzo físico que provoca un aumento de la presión abdominal (toser, reír, correr o incluso andar). Se produce cuando la presión intravesical supera la presión uretral como consecuencia de un fallo en los mecanismos de resistencia uretral que puede tener 2 etiopatogenias diferentes: 1) por hipermovilidad uretral, en el que fallan los mecanismos de sujeción de la uretra, lo que provoca un descenso desde su correcta posición anatómica, y 2) por disfunción uretral intrínseca, en el que el defecto se localiza en las paredes de la uretra que tienen una coaptación insuficiente. Estos 2 mecanismos etiopatogénicos pueden presentarse por separado o juntos en una misma paciente¹.

Los síntomas de IUE que aparecen en un momento determinado de la vida de una mujer, son en

280 la mayoría de los casos la consecuencia de los efectos del embarazo y el parto vaginal a través de lesiones ocultas musculares, aponeuróticas y neurológicas del suelo de la pelvis y la progresión de la neuropatía a lo largo de la vida de esta mujer². Durante años se ha considerado la IUE como la consecuencia de una alteración anatómica y que su corrección sólo era posible mediante un tratamiento quirúrgico que compensara el defecto anatómico. La reeducación de los músculos del suelo de la pelvis (MSP), con ejercicios de contracción activa, con o sin *biofeedback* y electroestimulación, ha sido la única alternativa a la cirugía para las mujeres con diagnóstico de IUE. En el momento actual existe un consenso internacional con relación al tratamiento de la IUE, que se puede resumir diciendo que el tratamiento inicial de la IUE debería ser conservador y únicamente cuando no hay respuesta se ha de plantear el tratamiento quirúrgico^{3,4}.

En los últimos años, el avance en la investigación en el campo de la neurofisiología del ciclo miccional y de los mecanismos de la continencia, ha permitido iniciar el desarrollo de nuevas líneas de investigación clínica en el tratamiento farmacológico de la incontinencia en general y en especial de la IUE. El objetivo de este artículo es revisar los conceptos neurofisiológicos en los que se basa el tratamiento farmacológico de la IUE, describir los fármacos utilizados hasta el momento actual, presentar los resultados de un nuevo tratamiento farmacológico de la IUE y analizar su posible papel en tratamiento de las mujeres con este tipo de IU.

INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO. PREVALENCIA

Las cifras de prevalencia, así como la distribución según el tipo de IU, son muy variables según la definición utilizada y el tipo de muestra estudiada, población general, en pacientes que acuden a la consulta del médico de familia o a la consulta ginecológica, u otros grupos mas seleccionados. Incluso en estudios poblacionales de muestra aleatorizada que utilizan definiciones de incontinencia comparables, las cifras muestran una gran variabilidad, entre el 20 y el 30% de las mujeres manifiesta tener escapes involuntarios de orina en algún momento, y entre el 5 y el 15% presentan IU de forma habitual, y

este síntoma les supone una afectación importante de su calidad de vida. Se estima que en aproximadamente entre el 50 y el 75% de las mujeres con IU, su síntoma principal es la IUE⁵.

Un metaanálisis de 48 estudios epidemiológicos sobre prevalencia de IU en mujeres de todas las edades, encuentra que en sólo 21 de los 48 estudios la IU se clasificó en tipos de acuerdo con la clínica y/o la urodinámica. El análisis conjunto de estos estudios encuentra que la IUE supone el 49%, la IU de urgencia (IUU) el 22% y la IU mixta el 29%; no obstante, los autores señalan como la frecuencia de IUU y la de IU mixta aumenta con la edad y disminuye la proporción de IUE⁶. Esta distribución puede ser distinta según si la clasificación del tipo de IU; se hace sólo basándose en los síntomas, o apoyada en otros instrumentos diagnósticos (exploración física, estudio urodinámico). En un estudio epidemiológico sobre prevalencia de los distintos tipos de IU en la población general, Sandvik et al⁷ utilizaron como instrumento un cuestionario validado con una muestra de 250 pacientes que acudían a una consulta especializada por un problema de IU, y utilizaron como patrón oro el diagnóstico final hecho por un especialista según la valoración conjunta de la clínica y el estudio urodinámico. En el estudio poblacional, los autores encontraron que el 51% de la población general estudiada presentaba IUE, mientras que al aplicar la corrección del diagnóstico final (urodinámica más valoración especializada), se consideró que la IUE afectaba al 77% de los casos; sin embargo, la proporción de IU mixta se redujo del 39 al 11% con el diagnóstico especializado, y la IU de urgencia se incrementó del 10 al 12%. Los autores concluyen que la prevalencia de la IU mixta en los estudios epidemiológicos puede ser sobrestimada y que la gran mayoría de ellas son finalmente IUE.

MECANISMOS DE CONTINENCIA. FACTORES ANATÓMICOS

La continencia de orina en la mujer depende de la posición y movilidad de la uretra y de la unión uretrovesical, y del perfecto control neurológico que regula el ciclo continencia-micción.

Los MSP y la fascia endopélvica son los elementos fundamentales para mantener la posición y movilidad correctas de la uretra. Durante los esfuerzos,

los MSP aportan además una resistencia adicional⁸. Una contracción eficaz de los MSP puede comprimir la uretra contra la sínfisis del pubis, con lo que se incrementa la presión intrauretral y, por consiguiente, aumenta la resistencia a la salida involuntaria de orina⁹. El efecto en la presión uretral de la contracción voluntaria de los MSP se ha podido demostrar mediante estudios urodinámicos¹⁰. Las mujeres con IUE son continentes durante el reposo, pero pierden orina durante los esfuerzos, este hecho se debe en parte a la mayor movilidad de la uretra y, en parte, a una menor capacidad de los MSP para realizar una contracción rápida y coordinada, que impida el descenso de la uretra durante los esfuerzos y que contrarreste el aumento de presión abdominal^{7,11}. Observaciones hechas con ecografía tridimensional, demuestran cambios en la morfología uretral durante la contracción de los músculos del suelo pélvico secundarios a la compresión externa, pero no se han podido evidenciar modificaciones intrínsecas del esfínter estriado uretral¹².

La uretra en sí misma tiene un importante papel en el conjunto de los mecanismos de continencia. La uretra femenina está formada por 3 capas musculares, una longitudinal interna, una circular media de músculo liso y una externa de músculo estriado. En la pared uretral se encuentran ganglios que contienen varios neuropéptidos y enzimas necesarias para la síntesis de neurotransmisores como acetilcolina, norepinefrina (NE), óxido nítrico, etc., y las células del urotelio contienen también diversos elementos para la neurotransmisión. La uretra recibe innervación triple: simpática, parasimpática y somática. El estímulo nervioso que llega a la uretra a través del sistema nervioso simpático, puede tener una acción distinta sobre el músculo liso uretral, según se produzca vía receptores alfaadrenérgicos (contracción) o betaadrenérgicos (relajación). La estimulación parasimpática produce relajación del músculo liso uretral con la mediación del óxido nítrico. El estímulo somático llega a la uretra a través del nervio pudendo, desde las motoneuronas del núcleo de Onuf, situado en la médula sacra, la activación de las motoneuronas segrega acetilcolina que actúa en los receptores nicotínicos del músculo estriado uretral, lo que provoca la contracción del esfínter uretral¹³. Esta actividad está integrada en una serie de reflejos controlados por el sistema nervioso central (SNC).

CONTROL NEUROLÓGICO DEL CICLO MICCIONAL

281

Para entender mejor los mecanismos de continencia y de mantenimiento de la resistencia uretral, es necesario profundizar algo más en el conocimiento del ciclo miccional. Este ciclo es un proceso constituido por una fase de llenado vesical y una de vaciado, regulado por cambios neurohumorales. Para que este ciclo funcione, es necesaria una perfecta coordinación entre los elementos del aparato urinario inferior que participan en el almacenamiento y el vaciado de la orina, el músculo detrusor, el músculo liso de la pared uretral y el esfínter estriado uretral. La actividad de estos elementos está coordinada por el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos a través de múltiples circuitos y reflejos mediados por distintos neurotransmisores¹⁴.

La innervación del aparato urinario inferior depende del sistema nervioso simpático, parasimpático y somático. Los nervios simpáticos se originan en la médula dorsolumbar, y por vía del nervio hipogástrico activan los receptores betaadrenérgicos del músculo detrusor manteniéndolo relajado durante la fase de llenado; simultáneamente, la estimulación de los receptores alfa-1-adrenérgicos de la uretra, provoca la contracción del músculo liso de la uretra. Los nervios parasimpáticos salen de la médula sacra, mediante el nervio pélvico estimulan la contracción vesical necesaria para la micción; para esta contracción actúa como neurotransmisor la acetilcolina, a través de los receptores muscarínicos (colinérgicos) situados en la pared vesical; los nervios dependientes del sistema nervioso parasimpático también inervan el músculo liso uretral, y producen relajación de la uretra durante la micción, esta acción está mediada por el óxido nítrico. La innervación somática se origina en el núcleo de Onuf, desde donde parten los axones nerviosos que, a través del nervio pudendo, segregan acetilcolina y que actúan en los receptores nicotínicos provocando la contracción del esfínter estriado uretral. En la actualidad, se conoce que los neurotransmisores que participan en la actividad de control del ciclo miccional, constituyen 2 vías de acción distintas pero complementarias, por un lado hay unas neuronas glutaminérgicas cuya función es activar los reflejos de contracción de la vejiga y del esfínter uretral, su presencia es imprescindible para que el esfínter uretral permanezca activado (contraí-

282 do), y por otro lado están las neuronas gabaminérgicas, que tienen una función de inhibición sobre el núcleo de Onuf, y provocan la relajación del esfínter estriado uretral durante la micción¹³.

En resumen, podemos decir que durante la fase de llenado está activada la vía simpática, que provoca la contracción tónica de parte de los elementos del esfínter que cierran la uretra, y que durante la fase de vaciado está activado el parasimpático, que desencadena la contracción del detrusor y la relajación del esfínter uretral. La integración que permite la sinergia entre el músculo detrusor y el esfínter uretral depende de un núcleo situado en el tronco cerebral que se conoce como núcleo de Barrington o centro de la micción. La información generada por los mecanorreceptores en la pared vesical durante el llenado (aferencia) llega a la médula a través de los nervios pélvicos y siguiendo el tracto espinocerebral alcanzan el tronco cerebral donde está el núcleo de Barrington. Este centro, no sólo coordina la actividad simpática y parasimpática, sino también la somática que regula el esfínter uretral. En la tabla 1 se resumen los principales elementos que intervienen en el control del ciclo miccional en cada una de sus fases.

De acuerdo con estos mecanismos de control del ciclo de la micción, la incontinencia urinaria de esfuerzo podría plantearse no solamente como secundaria a una alteración anatómica, sino también como una insuficiencia neuromuscular, en la que la anomalía anatómica puede ir asociada a una actividad refleja alterada y que tiene como consecuencia una

disminución de la resistencia uretral que se pone en evidencia durante los esfuerzos y que se manifiesta con pérdidas involuntarias de orina simultáneas a los incrementos de presión intraabdominal. La posibilidad de influir con fármacos en el control neurológico de la continencia, plantea la hipótesis de que se pueda invertir el proceso patológico que ha llevado a la disfunción neuromuscular y que ha provocado la incontinencia^{15,16}.

OPCIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

Los elementos diana para el tratamiento farmacológico de la IUE son todos los elementos que participan en el mantenimiento de la resistencia uretral: los nervios, el músculo liso y el estriado, la mucosa y los vasos sanguíneos. Todos ellos contribuyen al cierre de la uretra y pueden, en teoría, ser objetivo de tratamiento farmacológico: con el aumento del tono muscular, el incremento del grosor del epitelio, la mejora de la calidad del tejido conectivo y el aumento de la vascularización (tabla 2).

Agonistas alfaadrenérgicos

La estimulación vía simpática de los receptores alfa-1-adrenérgicos situados en el cuello vesical y la

Tabla 1 Resumen de la inervación del aparato urinario inferior en las fases de almacenamiento y vaciado vesical

	<i>Aferencias</i>	<i>Eferencias</i>	<i>Vías centrales</i>
Fase de almacenamiento	Bajos niveles de aferencias vesicales (nervio pélvico) Activación SN simpático	Activación SN somático Contracción EUE Contracción EUI Relajación detrusor Inhibición SN parasimpático Relajación detrusor	Centro pontino de almacenamiento/continencia o región L
Fase de vaciado	Altos niveles de aferencias vesicales (nervio pélvico) Activación parasimpático	Inhibición somático Relajación EUE Contracción vesical Inhibición simpático Relajación uretral	Centro pontino de la micción, núcleo de Barrington o región M

EUE: esfínter uretral estriado externo; EUI: esfínter uretral interno; SN: sistema nervioso.

Tabla 2 Tipo y lugar de acción de los distintos fármacos investigados para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE)

<i>Fármacos</i>	<i>Tipo</i>	<i>Acción en</i>
Efedrina, fenilpropanolamina	Agonista α -, β -adrenérgico	Músculo liso uretral
Norefedrina	Agonista α -adrenérgico	Músculo liso uretral
Propranolol	Antagonista β -adrenérgico	Músculo liso uretral
Imipramina	Inhibidor de la recaptación de 5-HT-NE,	Músculo liso uretral
		Músculo estriado uretral (?)
Duloxetina	Inhibidor de la recaptación de 5-HT-NE	Músculo estriado uretral; sistema nervioso central
Estrógeno	Hormona sexual	Músculo liso y estriado uretral, mucosa y vascularización

5HT: serotonina; NE: norepinefrina.

uretra proximal, produce la contracción del músculo liso uretral y, como consecuencia, aumenta la resistencia uretral. En algún ensayo clínico y en la práctica clínica se han observado resultados discretos en el tratamiento de la IUE con antagonistas alfaadrenérgicos como la efedrina, norefedrina y fenilpropanolamina¹⁷⁻¹⁹, el problema principal para la utilización de estos fármacos son sus efectos secundarios. La efedrina a dosis de 25-50 mg 3-4 veces al día y la fenilpropanolamina a dosis de 50-100 mg 2-3 veces al día, tienen importantes efectos secundarios, alteraciones del sueño, dolor de cabeza, temblor, palpitaciones. La fenilpropanolamina fue retirada del mercado en el año 2000 porque se asoció a una muerte por hemorragia cerebral²⁰.

Antagonistas betaadrenérgicos

La estimulación parasimpática produce relajación del músculo liso uretral a través de la mediación del óxido nítrico. Se ha descrito el efecto beneficioso de los antagonistas betaadrenérgicos como el propranolol, para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo en algunos estudios observacionales^{21,22}. No existe ningún ensayo clínico en el que se haya estudiado el efecto de este fármaco frente a placebo.

Antidepresivos tricíclicos

Aunque estos fármacos tienen diversas acciones farmacológicas, no se conoce con exactitud el me-

canismo por el cual los antidepresivos tricíclicos producen el efecto sobre el tracto urinario inferior. Se supone que estos fármacos pueden disminuir la contractilidad del detrusor por su acción anticolinérgica y aumentar la resistencia uretral por estimulación de los receptores alfaadrenérgicos. La imipramina se empezó a utilizar en los años setenta²³ y se ha utilizado en pacientes con IU, tanto de urgencia como de esfuerzo y mixta²⁴⁻²⁶. El principal inconveniente para la utilización de los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de la IU, es su limitado perfil de seguridad, por sus efectos secundarios (sedación, hipotensión postural, etc.).

Tratamiento hormonal

El modo de acción del tratamiento hormonal no está claro, puede ser a través de cambios en el colágeno, el lecho vascular y el epitelio. El tratamiento de la IUE con estrógenos ha sido un tema controvertido, existen datos de algunos estudios observacionales, no aleatorizados, de pequeño tamaño y grupos de mujeres con síntomas mal definidos. Se han estudiado distintos estrógenos (estradiol, estriol) administrados de forma local o sistémica. Existen 2 metaanálisis de los estudios con estrógenos en el tracto urinario inferior en las mujeres menopáusicas^{27,28}; en ambos la conclusión es que no se evidenció ninguna mejoría objetiva en la incontinencia, aunque sí se observó algún grado de beneficio subjetivo en los síntomas de urgencia y frecuencia. Estudios más recientes, como el de Jackson et al²⁹,

284 no pueden demostrar ninguna mejoría de la IUE con el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) oral combinado. El Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, destinado a evaluar el efecto cardiovascular del THS en mujeres menopáusicas, demuestra que el tratamiento hormonal combinado empeora los síntomas de IU³⁰. En una reciente publicación de Grodstein et al³¹, con datos procedentes del Nurses' Health Study, en el que analizan la asociación entre THS y síntomas de incontinencia urinaria, encuentran que el THS parece aumentar el riesgo de IU y que este riesgo no varía según la vía de administración (oral o dérmica), la dosis y el tipo de hormonas utilizadas³¹.

Aunque queda claro que los estrógenos no han demostrado su eficacia en el tratamiento de la IU o incluso que pueden empeorarla, no obstante hay que considerar que la atrofia urogenital afecta a todas las mujeres en la menopausia y que los síntomas de atrofia pueden confundir la sintomatología urinaria, por tanto, sigue siendo válida la recomendación de asociar al tratamiento de la IU en la mujer menopáusica, el tratamiento de la atrofia urogenital. Este tratamiento puede hacerse con estrógenos vaginales, dado su perfil de bajo riesgo y la evidencia de que sus efectos beneficiosos para el tratamiento de la atrofia urogenital son superiores al no tratamiento³².

Inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina

En estudios experimentales en gatos y ratas se ha comprobado la implicación de la serotonina en el control central del aparato urinario inferior, aunque ha resultado difícil establecer el tipo de acción, debido a las diferencias de especie y a que hay varios tipos de receptores de serotonina, la mayoría de estudios reconocen que la activación central dependiente de la serotonina produce una inhibición en los mecanismos sensoriales, la relajación vesical y la estimulación de la actividad somática motora del esfínter estriado uretral³³⁻³⁵. Mediante técnicas inmunohistoquímicas, se ha podido observar que las neuronas del núcleo de Onuf que van al esfínter estriado uretral, están rodeadas de numerosos terminales adrenérgicos y serotoninérgicos³⁶. El incremento de serotonina y noradrenalina en esta zona, pro-

voca un aumento de actividad neural que trae como consecuencia un estímulo que favorece una contracción prolongada del esfínter uretral. Según esta observación, cualquier fármaco que actúe en el SNC y produzca un incremento en el aporte de serotonina y noradrenalina tiene un efecto que puede potenciar la continencia.

Duloxetina

La duloxetina es un inhibidor selectivo combinado de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Uno de los primeros informes que mostró los efectos beneficiosos en el aparato urinario fue el estudio de Thor y Katofiasc³⁷. Se trataba de un estudio experimental realizado en gatos, los autores tomaron líquidos irritantes, como el ácido acético, y los instilaron en la vejiga, lo que provocó múltiples contracciones vesicales y micciones periódicas. Después, al administrar duloxetina, la actividad del esfínter uretral aumentó de forma espectacular (contracción) y la actividad de la vejiga desapareció (relajación), pero lo más importante fue que durante las micciones, la actividad esfinteriana cesó y se produjo la relajación normal del esfínter uretral que permitió el vaciado vesical completo. Se llegó a la conclusión de que la duloxetina en condiciones experimentales, mediante instilación de ácido acético en la vejiga, incrementa la actividad del esfínter estriado uretral y que esta acción sólo se produce durante la fase de llenado vesical, es decir, cuando el esfínter uretral está activado.

El efecto de la duloxetina se produce por la acumulación de serotonina y noradrenalina en las sinapsis neuronales del núcleo de Onuf, dado que en este núcleo, responsable de la inervación somática del esfínter estriado a través del pudendo, se encuentran estos neurotransmisores propios del sistema nervioso autónomo, podríamos decir que aquí el sistema nervioso autónomo se reúne con el sistema somático y se produce una interacción que permite el control voluntario de la micción. Se acepta que las neuronas motoras que inervan el esfínter estriado uretral, a través del nervio pudendo y que salen del núcleo de Onuf, son más sensibles a los efectos de un inhibidor de la recaptación de 5-HT y NE que otras motoneuronas, ya que ahí hay una mayor concentración de neuronas serotoninérgicas y noradre-

nérgicas que en otros núcleos motrices espinales. No obstante, la serotonina y la noradrenalina, no tendrían un efecto directo sobre las neuronas del núcleo de Onuf, sino que su efecto sería facilitar la acción estimuladora del glutamato en el esfínter uretral y este efecto desaparecería durante el vaciado vesical, cuando desaparece la activación del glutamato y predomina el estímulo gabaminérgico³⁵.

Resultados de los ensayos clínicos con duloxetina

La duloxetina ha demostrado su eficacia y seguridad con relación al placebo para el tratamiento de la IUE en 4 ensayos clínicos (un estudio fase II y 3 fase III). En los criterios de inclusión de todos ellos, se indica que las pacientes debían tener síntomas predominantes de pérdida de orina con el esfuerzo y que tanto la prueba de esfuerzo con la tos, como el test de la compresa debían ser positivos. Los episodios de IU y la frecuencia miccional de cada paciente se recogían en los diarios miccionales (2 diarios antes de la distribución aleatoria y 3 diarios durante la fase de tratamiento). El medicamento se administró durante 12 semanas, con un período previo de placebo a ciegas de 2 semanas. El impacto en la calidad de vida se midió mediante un cuestionario específico (I-QOL) y la valoración subjetiva de la mejoría con el tratamiento se hizo mediante una escala de impresión global (PGI-I), en respuesta a la pregunta: "¿Cómo es su problema urinario ahora, en comparación con antes de comenzar a tomar la medicación?". La seguridad fue evaluada por el registro de los acontecimientos adversos, la interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos y por las medidas de signos vitales, electrocardiogramas (ECG) y pruebas de laboratorio. La eficacia se evaluó (PGI-I) con relación a la disminución en la frecuencia de los episodios de incontinencia, al cambio en la puntuación del I-QOL y en la PGI-I.

El primer ensayo, de Norton et al³⁸, es un fase II, se trata de un estudio en 553 mujeres de 18-65 años de edad, con componente predominantemente de IUE y más de 4 episodios de IUE a la semana, con escape de orina con los esfuerzos comprobado en la exploración física y una frecuencia miccional y capacidad vesical normales. Se realizaron 4 grupos aleatorios, uno con placebo, uno con duloxetina a dosis de 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente; cada grupo

tenía aproximadamente 140 pacientes. Se observó una disminución del 64% en el número de episodios de incontinencia en el grupo con 80 mg/día de duloxetina comparado con un 41% en el grupo con placebo, esta diferencia fue significativa ($p < 0,001$). Dicho de otra forma, el 67% de las pacientes tratadas con 80 mg/día de duloxetina tuvieron una reducción del 50% en sus episodios de incontinencia ($p = 0,001$). No se observaron efectos secundarios graves, las náuseas fueron el efecto adverso más frecuente. Los abandonos del tratamiento se produjeron en el 9, el 12 y el 15% el grupo de duloxetina (20,40 y 80 mg/día, respectivamente) y el 5% en el grupo placebo. El abandono por náuseas en el grupo de 80 mg/día fue del 4% (6/140).

Hay 3 estudios fase III, uno realizado en Estados Unidos, uno en Europa y Canadá y el tercero en otros países distintos de los anteriores. Todos ellos son estudios en los que se compara la duloxetina a dosis de 40 mg 2 veces al día con placebo para el tratamiento de mujeres con IU de predominio de esfuerzo.

Dmochowdki et al³⁹, publicaron un estudio con 683 mujeres norteamericanas de 22 a 84 años que fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con placebo o duloxetina 40 mg 2 veces al día. Se incluyeron pacientes con síntoma predominante de IUE, con al menos 7 episodios de incontinencia a la semana y sin síntomas predominantes de IU de urgencia, con una frecuencia miccional de día y noche normal y una vejiga de una capacidad de 400 ml o mayor. La media basal de episodios de IU de las pacientes incluidas fue de 18 a la semana, de ellas 436 (64%) tenían una media de 14 o más. Se observó una disminución significativa de los episodios de IU en el grupo de duloxetina comparado con el placebo (el 50 frente al 27%; $p < 0,001$) con una mejoría significativa de la calidad de vida (11 frente a 6,8; $p < 0,001$). El 51% de las pacientes con duloxetina tenían entre el 50 y el 100% menos de episodios de IU, en comparación con el 34% de las que tomaron placebo ($p < 0,001$). Esta mejoría con duloxetina se asoció al aumento significativo del intervalo entre micciones en una media de 20 min en el grupo con duloxetina y de sólo 2 min del grupo con placebo ($p < 0,001$). Los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados por al menos el 5% de las pacientes con duloxetina fueron: náuseas (23%), fatiga (15%), insomnio (14%), sequedad de boca

286 (12%) estreñimiento (10%), cefalea (7%), mareo (8%), somnolencia (9%) y diarrea (6%), todos ellos más frecuentes que con placebo, de forma significativa. A pesar de que las náuseas fueron el acontecimiento adverso más frecuente (23,2%), normalmente tuvieron lugar al poco tiempo de iniciarse el tratamiento con duloxetina, y en el 82% de los casos fueron de intensidad leve a moderada según la percepción de las propias pacientes. Destaca el hecho que el 80% de las pacientes que presentaron náuseas siguieron con el estudio y este síntoma se resolvió en una semana, en el 52% de los casos y durante el primer mes de tratamiento, en el 81%, sólo se agravó en una de las 181 pacientes que comunicaron este efecto secundario.

En el estudio realizado en Europa y Canadá⁴⁰, se incluyeron 494 mujeres de entre 24-83 años con síntomas predominantes de IUE, identificadas con un algoritmo que en un subgrupo de 34 mujeres fue 100% predictivo de la IUE urodinámica. Se incluyeron casos con 7 o más episodios de IU a la semana y ausencia de predominio de los síntomas de urgencia, con una frecuencia miccional durante el día y la noche normales y una capacidad vesical igual o mayor de 400 ml. La frecuencia de episodios de incontinencia, disminuyó de forma significativa con duloxetina con relación al placebo (el 50 frente al 29%; $p = 0,002$). Estos cambios fueron igualmente significativos en el grupo de pacientes con IU graves (que tenían al menos 14 episodios de incontinencia por semana), en este grupo se evidenció una disminución de los episodios de IU en un 56% en el grupo con duloxetina en comparación con el 27% en el grupo con placebo ($p < 0,001$). La mejoría en la calidad de vida fue significativamente superior en el grupo tratado con duloxetina que en el tratado con placebo en cada una de las 3 visitas de postaleatorización (a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento). La tasa de abandono por efectos adversos fue mayor con duloxetina (el 22 frente al 5%; $p < 0,001$), la razón más común de la interrupción del tratamiento fueron las náuseas (5,3%). Éstas tendieron a ser leves y a ir disminuyendo de intensidad hasta desaparecer.

Finalmente, el estudio de Millard et al⁴¹ valoró igualmente el efecto de la duloxetina a dosis de 40 mg 2 veces al día frente a placebo para el tratamiento de la IUE, en 458 mujeres de entre 27-79 años procedentes de otras regiones geográficas, que

incluían Argentina, Australia, Brasil, Finlandia, Polonia, Sudáfrica y España. La media basal de episodios de IU en este grupo era 18,4/semana; el 55% de pacientes tenían 14 o más episodios a la semana. La mediana de disminución de los episodios de IU fue del 54% para duloxetina y del 40% en el grupo con placebo ($p = 0,05$), con mejoras significativas comparables de la calidad de vida (10,3 en el grupo de duloxetina frente a 6,4; $p = 0,007$). La mejoría con duloxetina se asoció también a aumentos significativos de los intervalos entre micciones con una media de 20,4 min en el grupo de tratamiento y 8,5 min en el grupo con placebo ($p < 0,001$). La respuesta del grupo placebo fue del 10,7%, y el 12,5% más alto que en los estudios en fase III europeo y en fase II norteamericano, esto se ha relacionado con el mayor número de pacientes que se tratan por primera vez en este estudio. La tasa de interrupción por acontecimientos adversos fue del 1,7% para el placebo y del 17,2% para duloxetina ($p < 0,001$), las náuseas fueron también en este estudio el principal motivo de abandono del tratamiento (3,1%), y también fueron el efecto adverso más común, no obstante en el 81% de los casos fueron leves o moderadas y no empeoraron en ninguna paciente, se resolvieron en unos 7 días en el 60% y durante el primer mes en el 86% de pacientes que continuaron con el tratamiento. El 88% de las mujeres que experimentaron náuseas tomando duloxetina completaron el estudio.

Metaanálisis de los ensayos clínicos con duloxetina

Bump et al⁴² realizaron un metaanálisis de los resultados de estos 4 ensayos clínicos con un total de 1.913 mujeres de edades comprendidas entre 22 y 83 años (edad media 52,5), con IU con predominio de esfuerzo, asignadas al azar a recibir placebo (955) o duloxetina (985) durante 12 semanas. Las pacientes de los ensayos de fase III continuaron en fases abiertas de extensión en las que la eficacia se mide únicamente con la PGI-I cada 3 meses. Los resultados demostraron la disminución significativa de la mediana de episodios de incontinencia con duloxetina en comparación con placebo, una mejoría en la calidad de vida de las pacientes con una mejor puntuación en las 3 dimensiones del test de calidad de vida (I-QOL) y un aumento del porcentaje de respuestas positivas en la escala de impresión global

del paciente (PGI-I). Estos cambios se asociaron a incrementos significativos en los intervalos entre cada micción (tabla 3). El efecto del tratamiento se evidenció en la primera visita postaleatorización, es decir, transcurridas 4 semanas desde que las pacientes fueran asignadas al azar a uno u otro grupo de tratamiento y se mantuvieron durante las 12 semanas que duró el tratamiento. El análisis combinado de las respuestas obtenidas en la escala PGI-I en los estudios doble ciego y abiertos evidenció, que a los 3 meses un 74% de las pacientes se encontraba mejor, a los 6 un 78%, a los 9 un 79% y, transcurridos 12 meses de tratamiento, un 82%. Destaca el hecho que a los 3 meses la mejoría percibida por la paciente fue mayor en aquellas pacientes que recibieron duloxetina por primera vez en el estudio abierto (79%), que en aquéllas a las que la duloxetina les fue administrada primero en el estudio doble ciego (71%).

Resultados del tratamiento con duloxetina en mujeres en espera para tratamiento quirúrgico

Se trata de un estudio realizado por Cardozo et al⁴³ en un grupo de 109 mujeres de entre 33 y 75 años con diagnóstico urodinámico de IUE pura, con una media de más de 14 episodios de IU a la semana y en espera de tratamiento quirúrgico. Después de 2 semanas de tratamiento con placebo, las pacientes fueron asignadas de forma aleatoria a un grupo con duloxetina 80 mg (55) o placebo (54). En este estudio se predefinió la respuesta al tratamiento como la observación en el diario miccional de una disminución de los episodios de IU entre un 50 y 100%, con relación a la medición basal. La media basal de episodios de IU para este grupo de pacientes fue de 22,3 a la semana, el 89% de las pa-

cientes calificaban su incontinencia como grave o moderada. Un 63% de mujeres en tratamiento con duloxetina respondieron al tratamiento según el criterio preestablecido, y sólo un 14% del grupo placebo ($p < 0,001$). Esta diferencia se observó tanto en las pacientes con diagnóstico de IUE por disfunción uretral intrínseca (con presión uretral de cierre máximo [PUCM] < 20 o *valsava leak point pressure* [VLPP] < 60), como en las que no la tenían. La respuesta al tratamiento se observó en los primeros 15 días en el 100% de las pacientes. Un 20% de las mujeres en el grupo con duloxetina decidieron no operarse, ninguna del grupo placebo cambió de idea ($p = 0,001$).

LUGAR DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

Sólo una pequeña proporción de mujeres con IU consultan al médico por su problema, y muy pocos profesionales de la salud preguntan a sus pacientes si tienen alguna dificultad en controlar la función de su vejiga. Una de las razones principales es la falta de conocimiento de las distintas opciones de tratamiento existentes para la incontinencia y la creencia de que estas opciones son complejas de aplicar y poco eficaces.

Un aspecto fundamental para atender correctamente a las mujeres con IU es hacer un buen diagnóstico diferencial entre los principales tipos de IU (IUE y la IUU o vejiga hiperactiva) y realizar un consejo terapéutico que pueda mejorar los síntomas y la calidad de vida de las pacientes de una forma eficaz y segura. Dado que la IU no es un problema de salud que suponga una amenaza vital, pero sí que

Tabla 3 Resultados del metaanálisis de 4 ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la duloxetina con relación al placebo para el tratamiento de las mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) (n = 1.913)

	<i>Disminución mediana IEF</i>	<i>Incremento MTBV</i>	<i>I-QOL total</i>	<i>PGI-I mejor</i>
Duloxetina	52%	18,5 min	+9,2	65%
Placebo	33%	4,3 min	+5,9	50%
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

IEF: frecuencia episodios de incontinencia; I-QOL: índice de calidad de vida; MTBV: tiempo medio entre cada micción; PGI-I: impresión global sobre el tratamiento.

288 afecta la calidad de vida, la elección de las opciones terapéuticas se han de hacer buscando el equilibrio entre las características individuales y las preferencias de la mujer, por un lado, y la valoración de los riesgos del tratamiento, por otro.

Durante años, la cirugía se ha considerado como la única opción de tratamiento para las mujeres con IUE, aun asumiendo que los resultados de este tratamiento no eran muy buenos a largo plazo⁴⁴. Las técnicas quirúrgicas para la corrección de la IUE han evolucionado de forma considerable en los últimos años y la cirugía sigue siendo el tratamiento con tasas de curación más elevadas. Actualmente, podemos ofrecer a nuestras pacientes una cirugía muy poco invasiva y con resultados, aunque no siempre correctamente evaluados, que en manos expertas permiten ofrecer entre un 80-90% de curación o mejoría a un año de la intervención⁴⁵. No obstante, hay que hacer una serie de consideraciones con relación a los resultados del tratamiento quirúrgico de la IUE: en primer lugar, que la tasa de curación tiende a disminuir con el paso del tiempo y que en las pacientes reintervenidas ésta es significativamente inferior⁴⁴; en segundo lugar, que el tratamiento quirúrgico de la IUE no está exento de complicaciones intra y postoperatorias (lesión vesical, hemorragia, retención urinaria, síndrome de urgencia-frecuencia, dolor, etc.) y, aunque en general éstas no son graves, no siempre son fáciles de solucionar, y finalmente, hay que señalar que aún no disponemos de suficientes años de seguimiento para poder conocer la evolución de las pacientes intervenidas con estas nuevas técnicas que implican la utilización de material protésico. A la hora de plantear a la mujer un tratamiento quirúrgico de la IUE hemos de transmitirle toda esta información para que su decisión se pueda hacer de forma adecuada, ponderando las ventajas y los inconvenientes.

Por este motivo, en el momento actual, la mayoría de sociedades científicas recomiendan para el tratamiento de las mujeres con IUE, como primera opción de tratamiento, la reeducación de los MSP. Este tratamiento ofrece unos resultados aceptables en mujeres con IUE leve y moderada, con una mejoría de los síntomas y ausencia de efectos secundarios entre el 60-70%⁴⁶. No obstante, la eficacia va unida a la motivación en el cumplimiento del tratamiento, lo que le supone a la mujer, una vez conseguida la mejoría con un programa de entrenamiento intensi-

vo, que debe realizar para siempre, al menos 2 o 3 veces a la semana los ejercicios aprendidos que van a permitir mantener el tono y la fuerza de sus músculos del suelo de la pelvis⁴⁷. En la práctica hay mujeres que muestran reticencias a seguir con un programa de entrenamiento muscular, ya sea por falta de motivación o por el tipo de tratamiento en sí mismo.

El tratamiento farmacológico con duloxetina permitirá disponer de otra opción de tratamiento, que le supondrá a la mujer tener que tomar 2 pastillas al día de forma continua. El tratamiento, según los datos de los ensayos clínicos, ofrecerá una eficacia, en cuanto a la mejoría de los síntomas, superior al tratamiento rehabilitador e inferior a la cirugía⁴², aunque faltan datos de estudios comparativos que apoyen de forma definitiva esta observación. Los efectos secundarios del fármaco no parecen importantes, la náusea que se presenta en casi una cuarta parte de las mujeres que toman el tratamiento, es en la mayoría de los casos de intensidad leve o moderada. Esta forma de tratamiento farmacológico, podrá ofrecerse a las mujeres con diagnóstico de IUE como primera opción terapéutica, tanto a las que no deseen la reeducación de los MSP, como en combinación con ella.

En la práctica, el disponer de otra opción de tratamiento no quirúrgico para la IUE, además de la reeducación de los MSP, supondrá muy posiblemente un incremento importante en el número de mujeres que reciban tratamiento inicial por su problema en cualquier nivel de atención sanitaria. El tratamiento farmacológico, al igual que las demás formas de tratamiento, sólo deberá indicarse cuando se haya realizado al menos un diagnóstico clínico de IUE, mediante un análisis de los síntomas predominantes y la exploración física y una vez descartadas las contraindicaciones. Para las mujeres con IUE que no respondan al tratamiento conservador, que no quieran tomar fármacos o hacer ejercicios o que no deseen seguir con estos tratamientos, la cirugía seguirá siendo la mejor opción terapéutica en el momento actual y en un futuro próximo.

CONCLUSIÓN

La mayoría de fármacos que se han probado durante las últimas décadas para tratar la IUE han re-

sultado complejos de manejar por su mala tolerancia y su efecto variable. La duloxetina, inhibidor combinado de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ofrece actualmente una nueva posibilidad terapéutica. Los 4 ensayos clínicos y el metaanálisis de éstos proporcionan datos consistentes y de peso que apoyan la seguridad y la eficacia de la duloxetina para el tratamiento de mujeres con IUE. Los estudios de extensión y el uso del fármaco en la práctica clínica, indicarán el lugar exacto que ocupará el trata-

miento farmacológico de la IUE en el contexto de la atención a la IU en la mujer.

Para que la atención a las mujeres con IU se haga de la mejor forma posible, aparte de disponer de nuevas opciones de tratamiento, es fundamental tener una guía que vaya desde la detección hasta la indicación del tratamiento basándose en el tipo y gravedad de la IU, y que analice las preferencias de las mujeres, éste es un aspecto fundamental en una patología como la IU que afecta a la calidad de vida.

289

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function. Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol and Urodyn* 2002;21:167-78.
2. Wijma J, Weis Potters AE, De Wolf BT, Tinga DJ, Aarnoudse JG. Anatomical and functional changes in the lower urinary tract during pregnancy. *BJOG* 2001;108:726-32.
3. Clinical Practice Guideline No 2. Depart Health. Public Health Service AHCPR Publication 96-0682. Rockville: March 1996.
4. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. Recommendations of International Scientific Committee. Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. Second International Consultation on Incontinence. Edition 2002. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd., 2002; p. 1079-117.
5. Hunskar S, Arnold EP, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Mallett VT. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2000;11:301.
6. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thuroff JW. Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol* 1997;32(Suppl 2):3.
7. Sandvik H, Hunskar S, Vanvik A, Bratt H, Seim A, Hermstad R. Diagnostic classification of female urinary incontinence: an epidemiological survey corrected for validity. *J Clin Epidemiol* 1995;48:339.
8. Petros PE, Ulmsten U. An integral theory of female urinary incontinence. *Acta Scand Gynecol* 1990;69(Suppl 153):1-79.
9. Delancey JOL. Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. *Obstet Gynecol* 1988;72:296-301.
10. Bo K, Talseth T. Change in urethral pressure during voluntary pelvic floor muscle contraction and vaginal electrical stimulation. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;8:3-6.
11. De Lancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1713-23.
12. Umek WH, Laml T, Stutterecker D, Obermair A, Leodolter S, Hanzal E. The urethra during pelvic floor contraction: observations on three-dimensional ultrasound. *Obstet Gynecol* 2002;100:796-800.
13. De Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M, Smerin S, Tai C, Chancellor MB, et al. Neural control of the urethra. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2001;(Suppl 207):35-43.
14. Suárez C, Bustamente S, Méndez L. Neurofisiología del tracto urinario inferior y suelo pélvico. Pag 17-30. En: España M, Salinas J, editores. Tratado de Uroginecología. Incontinencia Urinaria. Barcelona: Medicina STM Editores, S.L., 2004.
15. De Groat WC, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:691-721.
16. Fraser MO, Chancellor MB. Neural control of the urethra and development of pharmacotherapy for stress urinary incontinence. *BJU Int* 2003;91:743-8.
17. Diokno AC, Taub M. Ephedrine in treatment of urinary incontinence. *Urology* 1975;5:624-5.
18. Ek A, Andersson KE, Gullberg B, Ulmsten U. The effects of long-term treatment with norephedrine on stress incontinence and urethral closure pressure profile. *Scand J Urol Nephrol* 1978;12:105-10.
19. Collste L, Lindskog M. Phenylpropanolamine in treatment of female stress urinary incontinence. Double-blind placebo controlled study in 24 patients. *Urology* 1987;30:398-403.

20. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-32.
21. Gleason DM, Reilly RJ, Bottaccini MR, Pierce MJ. The urethral continence zone and its relation to stress incontinence. *J Urol* 1974;112:81-8.
22. Kaisary AV. Beta adrenoceptor blockade in the treatment of female urinary stress incontinence. *J Urol* 1984;90:351-3.
23. Cole AT, Fried FA. Favorable experiences with imipramine in the treatment of neurogenic bladder. *J Urol* 1972;107:44-5.
24. Castleden CM, George CF, Renwick AG, Asher MJ. Imipramine a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly. *J Urol* 1981;125:318-20.
25. Gilja I, Radej M, Kovacic M, Parazajder J. Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine. *J Urol* 1984;132:909-11.
26. Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing* 1986;15:299-303.
27. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994;83:12-8.
28. Sultana CJ, Walters MD. Estrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1994;20:129-38.
29. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:711-8.
30. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-20.
31. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;103:254-60.
32. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-7.
33. Danuser H, Thor KB. Spinal 5-HT₂ receptor-mediated facilitation of pudendal nerve reflexes in the anaesthetized cat. *Br J Pharmacol* 1996;118:150-4.
34. Thor KB, Katofiasc MA, Danuser H, Springer J, Schaus JM. The role of 5-HT(1A) receptors in control of lower urinary tract function in cats. *Brain Res* 2002;946:290-7.
35. De Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002;59(Suppl 1):30-6.
36. Thor KB. Serotonin and norepinephrine involvement in efferent pathways to the urethral rhabdosphincter: implications for treating stress urinary incontinence. *Urology* 2003;62(Suppl 1): 3-9.
37. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1014-24.
38. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC, for the Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:40-8.
39. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC, for the Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003;170:1259-63.
40. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, Slack M, Wyndaele JJ, Yalcin I, for the Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG* 2004;111:249-57.
41. Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC, for the Duloxetine UI Study Group. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004;93:311-8.
42. Bump R, Hooper C, Koke S, Yalcin I. Worldwide efficacy of duloxetine after 12 weeks and 1 year in women with stress urinary incontinence (sui): a 4- study meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2003;22:337.
43. Cardozo L, Drutz H, Baygani S, Bump R. Duloxetine response and onset of action in women with severe stress urinary incontinence (SUI) awaiting continence surgery. IUGA congress, Buenos Aires, 2003.
44. Black NA, Downs SH. The effectiveness of surgery for stress incontinence in women: a systematic review. *British Journal of Urology* 1996;78:497-510.
45. Ward KL, Hilton P, for the UK and Ireland TVT Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:324-31.
46. Hay-Smith EJC, Bø K, Berghmans LCM, Hendriks HJM, De Bie RA, Van Waalwijk van Doorn ESC. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library, issue 1, 2001.
47. Goode PS, Burgio KL, Locher JL, Roth DL, Umlauf MG, Richter HE, et al. Effect of behavioral training with or without pelvic floor electrical stimulation on stress incontinence in women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 16;290:345-52.