

Bases farmacológicas y novedades en el tratamiento de la incontinencia urinaria

L. LAREDO, E. VARGAS

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCION

Una de las condiciones más prevalentes asociadas al envejecimiento es la incontinencia urinaria, la que puede que afecte al 55% de las mujeres y al 34% de los hombres mayores de 65 años. La proporción de individuos susceptibles de padecer incontinencia urinaria si tenemos en cuenta el aumento de longevidad en los países desarrollados, continua en expansión¹. Existe una variedad de opciones terapéuticas para el tratamiento de la incontinencia urinaria, sin que deban considerarse excluyentes entre sí, sino que deben ser usadas de forma complementaria.

La incontinencia urinaria se define de acuerdo al concepto propuesto por la Sociedad Internacional de Inontinencia como la pérdida involuntaria de orina que condiciona un problema higiénico y/o social y que se puede demostrar objetivamente. La vejiga y la uretra constituyen una unidad funcional que está controlada por un sistema complejo en el que participan el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y factores reguladores locales. La alteración a cualquiera de estos niveles podría dar lugar a trastornos en la micción que pueden clasificarse de forma global como *alteraciones de almacenamiento* y *alteraciones del vaciado*. Una alteración en el almacenamiento de orina podría llevar a varias formas de incontinencia (fundamentalmente la incontinencia de esfuerzo y de urgencia) y un fallo en el vaciado podría causar una retención urinaria la cual podría resultar en una incontinencia por rebosamiento. El fallo en el almacenamiento se puede mejorar mediante fármacos que o bien disminuyan la actividad del músculo detrusor, o bien aumenten la capacidad

vesical además de aumentar la resistencia de salida. Para disminuir la actividad del detrusor se han utilizado múltiples fármacos y con diferentes acciones todas ellas dirigidas a suprimir las contracciones involuntarias del detrusor, pero los resultados a menudo son desalentadores debido a que su eficacia clínica parece similar a las técnicas de modificación de conducta, y obviamente estos fármacos no están desprovistos de efectos indeseables especialmente en los ancianos².

FISIOPATOLOGÍA DE LA INCONTINENCIA URINARIA

Para que se mantenga la incontinencia urinaria es necesario que la presión intrauretral sea mayor que la presión intravesical. De esta forma durante la fase de llenado vesical la continencia está asegurada a través de la musculatura lisa y estriada de la uretra proximal la cual mantiene una presión más elevada que la existente en la vejiga. El control voluntario de la micción depende de un complejo mecanismo neurológico aún no perfectamente conocido del todo. Se conoce que la contracción vesical normal en el hombre está mediada por la estimulación muscarínica de los receptores del músculo detrusor. No obstante queda por esclarecer la importancia de otras contracciones no dependientes de la atropina (no adrenérgicas, no colinérgicas) en el músculo detrusor humano en situaciones normales y en las diferentes alteraciones de la micción (Figura 1).

En el manejo terapéutico de la incontinencia urinaria se incluyen múltiples alternativas farmacológicas con fármacos de muy diferente mecanismo de acción y que deben ser utilizados con precaución para poder obtener los mejores resultados terapéuticos con el mínimo riesgo. (ver Tabla n.º 1).

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA HIPERACTIVIDAD VESICAL

La vejiga hiperactiva es la forma más común de incontinencia en pacientes mayores de 75 años sobre todo en el sexo masculino. Se caracteriza porque la pérdida involuntaria de orina aparece precedida de la necesidad imperiosa de orinar. Recientemente se ha elegido este término para definir a la demostración urodinámica de contracciones involuntarias del músculo detrusor durante la fase de llenado vesical³. Una elevada proporción de ancianos con incontinencia urinaria de

TABLA N.º 1
Fármacos utilizados en el tratamiento de la Incontinencia Urinaria

<i>Tipo de incontinencia</i>	<i>Grupo farmacológico</i>	<i>Fármaco</i>
Hiperactividad Vesical	Antimuscarínicos	Atropina Propalentina Emepronio Trospio Tolterodina
	Fármacos que actúan en los canales de membrana	Antagonistas del Ca ⁺⁺
	Fármacos con acciones mixtas	Fármacos que abren canales del k ⁺ Oxibutina Diciclomina Propiverina Flavoxato
	Antagonistas del receptor alfa adrenérgico	Alfuzosina Doxazocina Prazosina Terazosina Tamsulosina
	Agonistas del receptor beta adrenérgico	Terbutalina Clembuterol Salbutamol
	Antidepresivos	Imipramina
	Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas	Indometacina
	Análogos de la vasopresina	Flurbiprofeno
	Otros	Desmopresina Baclofen Capsaicina
	Incontinencia de stress	Agonistas del receptor alfa adrenérgico
Otros fármacos		Baclofen Clembuterol
Hormonas		Estrógenos
Incontinencia por rebosamiento	Antagonistas del receptor alfa adrenérgico	Alfuzosina Doxazocina Prazosina Terazosina Tamsulosina
	Agonistas del receptor muscarínico	Betanecol Carbacol
	Inhibidor de la acetil colinesterasa	
	Otros fármacos	Baclofen Benzodiazepinas Dantrolene

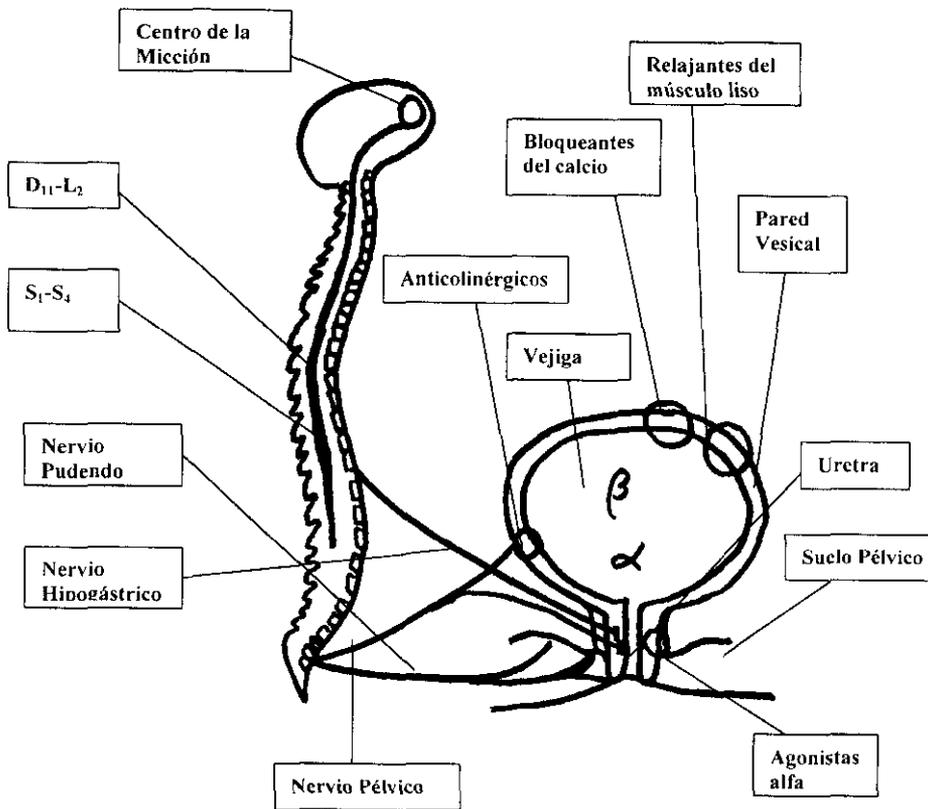


Figura 1. Control neurológico de la vejiga y de los potenciales lugares de acción de los fármacos. Con permiso².

urgencia presentan hiperactividad del detrusor con disminución de la contractilidad vesical, en donde las contracciones involuntarias del detrusor se combinan con un vaciamiento vesical ineficaz⁴ (menor del 50%).

Se han utilizado muchos fármacos para el tratamiento de la hiperactividad vesical, sin embargo para muchos de ellos su uso se basa en los resultados de ensayos clínicos abiertos, sin grupo control no randomizados y en los que no existen diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con placebo y el fármaco activo. Este hecho hace necesario la individualización de los pacientes a la hora de decidir un determinado fármaco para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS (ANTIMUSCARÍNICOS)

Los fármacos antimuscarínicos son capaces de producir una parálisis completa de la vejiga normal cuando se administra por vía parenteral, mediante el bloqueo de receptores muscarínicos de la vejiga. Este efecto puede conseguirse en pacientes con hiperactividad vesical, sin embargo algunos estudios publicados han demostrado la ineficacia de los fármacos antimuscarínicos administrados por vía oral a pacientes con hiperactividad del detrusor. No está bien claro si estos resultados son debidos a una baja biodisponibilidad de estos fármacos o a los efectos secundarios que limitan las dosis que se puede utilizar.

La atropina y compuestos relacionados (aminas terciarias) son antagonistas competitivos de las acciones de la acetil colina y otros antagonistas muscarínicos; compiten por un sitio común de fijación sobre el receptor muscarínico. Se absorben con rapidez en el tubo digestivo y pasan fácilmente al sistema nervioso central. Sin embargo los derivados semisintéticos antagonistas de los receptores muscarínicos con estructura de amonio cuaternario (bromuro de homatropina, bromuro de propantelina, o bromuro de emepronio) se absorben mal y de manera errática después de la administración oral y carecen por lo general de efectos centrales porque no cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica. Los compuestos de amonio cuaternario suelen tener una acción un tanto más prolongada que los compuestos de amonio terciario. Todos producen efectos secundarios derivados del bloqueo muscarínico periférico responsable del estreñimiento, taquicardia, sequedad de boca y parálisis de la acomodación, principales efectos secundarios de estos fármacos los cuales limitan ampliamente su utilidad⁵.

Se han descrito varias subpoblaciones de receptores muscarínicos (M_1 - M_5), todos ellos ampliamente distribuidos por todo el organismo, varios de ellos (M_1 , M_2 , y M_3) se han identificado en la vejiga humana, sin embargo no está claro el significado de otros receptores muscarínicos identificados en la vejiga de otras especies. La atropina (dL-hiosciamina) rara vez se utiliza para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor debido a sus efectos adversos, que dependen de la inhibición de los receptores muscarínicos en el sistema nervioso autónomo⁶. A dosis terapéuticas los efectos adversos incluyen boca seca, bradicardia transitoria seguida de taquicardia con palpitaciones, arritmias, dificultad para la micción, y disminución de la motilidad gastrointestinal⁷.

El bromuro de propantelina es un compuesto de amonio cuaternario con una muy baja biodisponibilidad, que ha demostrado en estudios clínicos abiertos escasa tasa de respuesta en pacientes con incontinencia

urinaria por hiperactividad del detrusor a dosis de 15-30 mg dos o tres veces al día. En estudios randomizados, doble ciego comparando con placebo, no se encontraron diferencias entre el grupo placebo y el de propantelina⁸. No se recomienda su utilización de forma rutinaria debido a la alta incidencia de efectos adversos.

El bromuro de emepronio es otro compuesto de amonio cuaternario, antimuscarínico sin selectividad por los distintos receptores muscarínicos, utilizado en pacientes con inestabilidad del detrusor demostrando mejoría de los síntomas pero no exento de efectos adversos que limitan su utilidad. En la actualidad se utiliza el carragenato de emepronio al retirarse el bromuro de emepronio debido a la alta incidencia de ulceraciones esofágicas tras su administración por vía oral⁹.

Desde hace dos años se dispone del cloruro de trospio fármaco anticolinérgico con actividad antimuscarínica preferentemente periférica aunque también actúa a nivel ganglionar. Algunos estudios abiertos han demostrado que podría tener utilidad en pacientes con hiperactividad del detrusor a dosis de 10-20 miligramos cada 12 horas sin embargo son pocos los estudios controlados, comparados con placebo los que abalan estos resultados. Hace año y medio se comercializó la tolterodina potente antagonista de los receptores muscarínicos que muestra selectividad por la vejiga, y glándulas salivares obviándose gran parte de los efectos secundarios de los otros anticolinérgicos¹⁰. Las dosis utilizadas oscilan entre 1-2 mg/12 horas habiéndose demostrado en varios estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo tanto en pacientes con inestabilidad del detrusor como en pacientes con hiperreflexia del detrusor, una reducción importante en la frecuencia de la micción y en el número de episodios de incontinencia¹¹. El perfil de seguridad y tolerabilidad de esta sustancia parece superior al del resto de anticolinérgicos.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS CANALES DE MEMBRANA

Antagonistas del calcio

Otro grupo de fármacos que pueden directamente disminuir las contracciones involuntarias del detrusor es el de los calcioantagonistas, que actuarían bloqueando la entrada de calcio extracelular al interior del músculo liso. Dentro de este grupo se han utilizado varios compuestos. En estudios aislados algunos autores han encontrado que la nifedipina reduce la frecuencia y amplitud de las contracciones inestables del detrusor,

sin embargo estos hallazgos no se han confirmado por otros investigadores. Otros estudios utilizando verapamilo en instilación intravesical, flunarizina o diltiazem por vía sistémica parecen influir en la reducción de la presión vesical y presión máxima del detrusor, disminuyendo el número de micciones. Sin embargo ante la falta de ensayos clínicos controlados no se dispone en la actualidad de información suficiente, por lo que la terapia sistémica con antagonistas del calcio no se considera un modo eficaz de tratar la hiperactividad vesical.

Fármacos que abren canales de potasio

La apertura de los canales de potasio y su consiguiente salida al exterior produciría una hiperpolarización de varios músculos lisos incluido el del detrusor, lo que generaría un descenso en la entrada de calcio con la posterior relajación o inhibición de la contracción. Fármacos que abren canales de potasio tales como pinacidil y el cromacalim, han sido eficaces en modelos experimentales pero sus efectos no han sido reproducidos en humanos. En la actualidad no hay ensayos clínicos controlados que indiquen que los fármacos que abren canales de potasio son eficaces en el tratamiento de la hiperactividad vesical.

Fármacos con acciones mixtas

Los fármacos incluidos en este grupo combinan el efecto anticolinérgico con una acción directa sobre el músculo liso, sin embargo probablemente los efectos clínicos de estos fármacos se pueden explicar por su acción antimuscarínica.

La Oxibutina es una amina terciaria de potente acción espasmolítica sobre la fibra muscular lisa aunque el efecto anticolinérgico que posee es menor que el de la propantelina. Además posee una acción anestésica local, este efecto podría ser importante cuando el fármaco se administra de forma intravesical¹². Tiene una afinidad elevada por los receptores muscarínicos con mayor afinidad por receptores M_1 y M_3 que por los M_2 aunque no se conoce bien la relevancia clínica de esta selectividad¹³. La oxibutina se absorbe bien por vía oral, y sufre un importante fenómeno de primer paso hepático, su biodisponibilidad es baja (6%), y su semivida de eliminación es de 2 horas pero presenta amplias variaciones interindividuales, es metabolizada fundamentalmente por vía hepática dando lugar a un metabolito activo eliminado por vía renal¹⁶.

Varios ensayos clínicos controlados han demostrado que la oxibutina es eficaz en la hiperactividad vesical (ver Tabla n.º 2). Sin embargo el efecto terapéutico de la oxibutina está asociado a una elevada incidencia de efectos secundarios. Estos efectos son típicamente antimuscarínicos (boca seca, somnolencia, visión borrosa, estreñimiento), y a menudo son dosis dependientes. Sin embargo y a pesar de ello es una buena alternativa para el tratamiento de la hiperactividad vesical^{17, 18}.

La dicitlomina tiene un efecto relajante sobre el músculo liso y una acción antimuscarínica, sin embargo los ensayos clínicos realizados con este fármaco son escasos. En varios estudios abiertos se ha demostrado que la propiverina puede ser útil en el tratamiento de la hiperactividad vesical, sin embargo ensayos clínicos controlados comparando propiverina, con placebo y otros fármacos como flavoxato demuestran una mejora de los síntomas en pacientes con hiperactividad del detrusor, pero el número de pacientes incluidos en estos ensayos es escaso así como el número de ensayos realizados. La propiverina se absorbe a través del tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones máximas en plasma a las 2, 3 horas de su administración por vía oral, tras un importante fenómeno de primer paso hepático. Su principal metabolito (N-óxido de propiverina) es activo y se une en un 40% a las proteínas plasmáticas. Tanto

TABLA N.º 2
Características de los estudios realizados con Oxibutina
en la hiperactividad vesical

Referencia	Dosis de Oxibutina	Diseño del estudio	Comparador	N.º pacientes	% RAM
Mossey y cols, 1980	5 mg/3 veces al día	Randomizado doble ciego	Placebo	23	22%
Cardozo y cols. 1987	5 mg/día	Randomizado doble ciego	Placebo		80%
Holmes y cols. 1989	7,5-30 mg/día	Randomizado cruzado	Propantelina	23	22%
Thúroff y cols. 1989	5 mg/3 veces al día	Randomizado doble ciego grupos paralelos	Placebo Propantelina	154	63%
Iselin y cols. 1991	5 mg/3 veces día	Randomizado doble ciego	Placebo	53	65%
Ouslander y cols, 1995		Randomizado doble ciego	Placebo	75	—

la propiverina como sus metabolitos activos son eliminados por la orina, bilis y heces. La semivida de eliminación es aproximadamente de 20 horas. Para establecer cuál es el lugar que ocupa este fármaco en el tratamiento de la incontinencia urinaria son precisos más ensayos clínicos comparativos.

El flavoxato es otro fármaco que presenta acciones mixtas, tiene cierta actividad calcioantagonista, puede inhibir la fosfodiesterasa y posee efecto anestésico local. Se han realizado varios estudios abiertos con flavoxato en pacientes con hiperactividad del detrusor obteniendo resultados muy dispares¹⁵. Algunos estudios sobre la eficacia terapéutica en la hiperactividad vesical han dado resultados muy desalentadores, son necesarios más estudios que confirmen su eficacia en la hiperactividad del detrusor y que comparen flavoxato frente a otras alternativas terapéuticas.

Fármacos antagonistas del receptor alfa adrenérgico

El músculo detrusor responde con relajación a la administración de noradrenalina probablemente debido a su efecto sobre receptores alfa y beta adrenérgicos. Los fármacos que estimulan los receptores alfa adrenérgicos no tienen prácticamente efecto sobre el músculo detrusor humano aislado, sin embargo en algunos estudios experimentales se ha demostrado que este efecto podría ser distinto en la hiperactividad del detrusor asociada a una vejiga hipertrófica o con obstrucción de salida¹⁴. Los antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos se han utilizado para tratar pacientes con vejiga neurógena o hiperactividad vesical, sin embargo los resultados han sido dispares, y son necesarios la realización de ensayos clínicos que confirmen estos hallazgos.

Antidepresivos

Se han publicado algunos estudios en los que se mostraba que algunos fármacos antidepresivos tenían efectos beneficiosos en pacientes con hiperactividad vesical, concretamente la imipramina, antidepresivo tricíclico ha demostrado en algunos estudios efectos beneficiosos en pacientes con inestabilidad del detrusor. El mecanismo de acción a través del cual ejercería su acción en el músculo detrusor es desconocido. Además es preciso tener en cuenta los efectos tóxicos sobre todo cardiovasculares relacionados con la administración de imipramina. Por lo tanto son

precisos más estudios que realicen una correcta evaluación del riesgo y beneficio del uso de antidepresivos en la incontinencia urinaria¹⁹.

Otros fármacos

La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina con un efecto antidiurético pronunciado. En la actualidad es ampliamente utilizada en el tratamiento de la enuresis nocturna primaria. Varios estudios randomizados, doble ciego y controlados han demostrado que la desmopresina intranasal es eficaz en el tratamiento de la enuresis nocturna en niños. Sin embargo el efecto de la desmopresina en adultos con hiperplasia benigna de próstata y nicturia significativa no ha sido clínicamente relevante. Sin embargo la frecuencia nocturna y la enuresis causadas por inestabilidad responden favorablemente a la terapia con desmopresina intranasal. En algunas enfermedades neurológicas degenerativas, que se acompañan de inestabilidad del detrusor la desmopresina reduce la nicturia y la frecuencia miccional. La desmopresina es por lo tanto una alternativa terapéutica eficaz en la enuresis y parece ofrecer algunos beneficios en la hiperactividad vesical.

Otros fármacos como baclofen y capsaicina han demostrado en estudios experimentales sus posibles efectos sobre el músculo detrusor. La capsaicina, el componente picante de los pimientos rojos se ha utilizado para crear una clasificación farmacológica de las subpoblaciones de neuronas aferentes primarias que inervan la vejiga y la uretra. La capsaicina ejerce un efecto bifásico en los nervios sensitivos. Estudios experimentales en vejigas de rata se pueden estimular mediante bajas concentraciones de capsaicina intravesical. Además otros estudios en vejigas de rata han demostrado que la capsaicina intravesical estimula la actividad vesical a través de la liberación de traquikinininas^{20, 21}. La evidencia cistométrica de que la capsaicina podría modular la rama aferente del reflejo de micción en humanos fue presentada por primera vez por Maggi y cols. que instiló capsaicina intravesical en cinco pacientes con trastornos de hipersensibilidad y en los que todos los pacientes presentaron un disminución de los síntomas²². En un estudio doble ciego controlado con placebo en 12 pacientes con enfermedad en la médula espinal e hiperreflexia del detrusor²³. Sin embargo no todos los pacientes con hiperactividad del detrusor se benefician del tratamiento con capsaicina, y los efectos secundarios como irritación y sensación de quemazón a nivel púbico en algunos pacientes son muy importantes²⁴. El baclofeno es un derivado del ácido gammaminobutírico (GABA) y se ha demostrado realmente eficaz

en la hiperactividad vesical secundaria a lesión medular, sin embargo los efectos secundarios como sedación e hipotonía dificultan su uso.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA INCONTINENCIA DE ESTRÉS

Existen múltiples factores que intervienen en la patogenia de la incontinencia urinaria de estrés, unos puramente anatómicos sobre los que farmacológicamente no se puede actuar, como son el apoyo de la uretra o la función de los músculos uretrales y el cuello vesical. En la actualidad continúa el debate sobre cuál de estos factores contribuye de forma relativa al mantenimiento de la presión intrauretral. Como alternativa a la cirugía en la mujer se han utilizado diversos grupos farmacológicos si bien los resultados globales de estos fármacos no alcanzan lo obtenidos con la cirugía. El tratamiento farmacológico de la incontinencia de estrés está basado en las acciones sobre neurotransmisores vesicouretrales. Los fármacos alfa adrenérgicos pueden producir un estímulo a nivel del músculo liso uretral, que condicione su contracción con el consiguiente aumento de resistencia a la salida. Los más utilizados han sido la fenilpropanolamina, la pseudoefedrina, la fenilefrina y la efedrina, si bien en los ancianos su uso no se recomienda por sus frecuentes e importantes efectos secundarios.

La imipramina debido a su efecto alfa adrenérgico periférico puede condicionar un aumento de la actividad del cuello vesical y de la uretra. Sin embargo no existen ensayos clínicos controlados que aclaren cual es el efecto de la imipramina en la incontinencia de estrés. Los estrógenos han sido utilizados con éxito en el tratamiento de la incontinencia urinaria de estrés asociada a patología vaginal y/o uretral secundaria a hipoestrogenismo. El mecanismo de acción sería a través de la proliferación de la mucosa de la uretra, el plexo vascular submucoso y del tejido conectivo uretral, junto con un cierto grado de estimulación alfa sobre el músculo liso. Se han realizado estudios abiertos no randomizados ni controlados, que utilizan dosis de estrógenos diferentes, así como duraciones de tratamiento muy dispares. Los resultados de estos estudios han sido evaluados a través de varios metanálisis para tratar de esclarecer cuál es el papel que ocupa la terapia con estrógenos en la incontinencia de estrés. Del resultado de estos estudios se desprende que el uso aislado de estrógenos para tratar la incontinencia urinaria no es aceptada, pero cuando se usan en combinación con fármacos alfa adrenérgicos los resultados mejoran. Se necesitan más estudios controlados para determinar la dosis, vía de administración y duración más efectiva de la terapia con estrógenos en la incontinencia de estrés²⁵.

TRATAMIENTO DE LA INCOTINENCIA POR REBOSAMIENTO

La incontinencia por rebosamiento se define, según la Sociedad Internacional de Continencia, como la pérdida de orina cuando se supera la capacidad vesical normal. Está asociada al vaciamiento vesical incompleto debido a una contractilidad del detrusor dañada o a la obstrucción intravesical. Se reconocen dos tipos de incontinencia por rebosamiento, uno como resultado de la obstrucción mecánica y el otro secundario a trastornos funcionales.

- a) Tratamiento de la obstrucción: siempre que sea posible se deberá plantear la corrección quirúrgica de la causa de la obstrucción (hiperplasia prostática, estenosis uretral, litiasis, o trastornos obstructivos congénitos en niños, etc.). En los casos de obstrucción uretral o del cuello vesical se pueden realizar dilataciones con sondas bajo visión endoscópica.
- b) Tratamiento de la arreflexia vesical: el objetivo de esta situación es el de lograr el vaciamiento vesical, para lo cual se puede recurrir a medidas farmacológicas o a técnicas de cateterización vesical.

Para el tratamiento farmacológico se han empleado sustancias con actividad colinérgica, parasimpaticomiméticos como el betanecol, o inhibidores de la acetilcolinesterasa, sin embargo no se ha demostrado que estas sustancias tengan efectos beneficiosos, en la incontinencia por rebosamiento.

Por último no debemos olvidar que el primer escalón terapéutico de los distintos tipos de incontinencia que hemos visto, lo siguen constituyendo las medidas higienico-dietéticas, la sustitución de fármacos agravantes, las técnicas de modificación de la conducta y el manejo de posibles causas transitorias. El tratamiento para cada tipo de incontinencia es específico y requiere un estudio cuidadoso de sus beneficios sin olvidar los posibles riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. THOM D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics and study type. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 473-80.
2. SOURANDER LB. Treatment of urinary incontinence: the place of drugs. *Gerontology* 1990; 36 (suppl 2: 19-26).

3. HAMPEL C, WIENHOLD D, BENKEN N, EGGERSMANN C, THUROFF JW. Definition of overactivebladder and epidemiology of urianry incotinenec. *Urology*, 1997; 50 (suppl 6A): 4-14.
4. RESNICK NM, YALLA SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function: an unrecognized but common cause of incotinenec in elderly patients. *JAMA*, 1987; 257: 3076-3087.
5. GEIRSSON G, FALL M, LINDSTRÖM. Subtypes of overactive bladder in old age. *Age Aging* 1993; 22: 125-31.
6. BRANDING AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 57-67.
7. DE GROAT WC. A neurological basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 36-52.
8. THÜROFF JW, BUNKE B, EBNER A, FABER P, GEETER DE P, HANNAPPEL J, et al. Randomized, double blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxibutiyn versus propantheline versus placebo. *J. Urol* 1991.
9. MC. CORD GS, CLOUSE RE. Pill-induced esophageal strictures: clinical features and risk factors for development. *Am J Med* 1990; 88: 512-18.
10. WEIN AJ. Pharmacologic treatment of incotinenec. *Am Geriatric Soc* 1990; 38: 317-25.
11. HILLS CJ, WINTER SA, BALFOUR JA. Tolterodine. *Drugs* 1998; 55: 813-20.
12. ISELIN CE, SCHMIDLIN F, BORST F, ROHNER S, GRABER PJ. Oxybutynin in the treatment of Early detrusor instability after transurethral resection of the prostate. *Br J Urol* 1997; 79: 915-9.
13. OUSLANDER JG; SCHNELLE JF; UMAN G; FINGOLD S; NIGAM JG; TUICO E et al. Does oxybutin add to the effectiveness of prompted voiding for urinary incontinence among nursing home residents? A placebo-controlled trial. *J Am Geriatric Soc* 1995, 43 (6): 610-7.
14. PERLBERG S, CAINE M. Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. *Urology* 1982; 20: 524-37.
15. CHAPPLE CR, PARKHOUSE H, GARDENER C, MILROY EJG. Double-blind, placebo controlled, cross-over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 1990; 66: 491-4.
16. YARKER YE, GOA KL, FITTON A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995; 6: 243-62.
17. MOISEY CU, STEPHENS TP, BRENDLER CB. The urodynamic and subjective results of treatment of detrusor instability with oxybutynin chloride. *Br J Urol* 1980; 52: 472-5.
18. CARDOZO LD, COOPER D, VERSI E. Oxybutynin chloride in the management of idiopathic detrusor instability. *Neurourol Urology* 1987; 6256-7.
19. 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.

20. ISHIZUKA O, MATTIASSON A, ANDERSSON K-E. Trachykinin effects on bladder activity in conscious, normal rats. *J Urol* 1995; 154: 257-61.
21. IGAWA Y, KOMIYAMA I, NISHIZAWA S, OGAWWA A. Intravesical capsaicin inhibits autonomic dysreflexia in patients with spinal injury. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 374.
22. MAGGI CA, BARRBANTI G, SANTICIOLI P. Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* 1989; 142: 150-4.
23. WIART L, JOSEPH PA, PETIT H. The effects of capsaicin on the neurogenic hyperreflexic detrusor. A double-blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. Preliminary results. *Spinal Cord* 1998; 36: 95-9.
24. DASGUPTA P, CHANDIRAMANI V, PARKINSON MC, BECKETT A, FOWLER CJ. Treating the human bladder with capsaicin: is it safe? *Eur Urol* 1998; 33: 28-31.
25. FANTL JA, CARDOZO LD, 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.