

Francisco Xavier Elizalde Benito

Evaluación de vejiga hiperactiva idiopática y neurogénica en España

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Salinas Casado, Jesús
Esteban Fuertes, Manuel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVALUACIÓN DE VEJIGA HIPERACTIVA IDIOPÁTICA Y NEUROGÉNICA EN ESPAÑA

Autor

Francisco Xavier Elizalde Benito

Director/es

Salinas Casado, Jesús
Esteban Fuertes, Manuel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2015



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***Evaluación de vejiga hiperactiva
idiopática y neurogénica en España***

AUTOR

Francisco Xavier Elizalde Benito

DIRECTORES

Manuel Esteban Fuertes

Jesús Salinas Casado

ZARAGOZA, AÑO 2015

A mis Marías

Agradecimientos

A mis Marías, mis mayores tesoros, indispensables, por su amor incondicional, por su infinita paciencia, por su incansable apoyo, gracias por perdonarme el tiempo que no he podido disfrutar a vuestro lado.

A mis padres, todo un ejemplo a seguir, por su cariño, por ayudarme siempre a conseguir todos mis propósitos, enriquecerme como persona, y demostrarme, cada día, una fuerza de voluntad envidiable pese a las zancadillas de la vida.

A mi hermano Ángel, por allanarme el camino, por servirme de modelo, por estar ahí siempre que se le necesita para ayudarme.

A mi hermana Teresa, por su emprendimiento, por su constante estímulo para lograr las metas marcadas.

A mi familia de Mallorca, Miguel, Margarita, Clara, Beatriz y Mundo, por su entereza, por su aliento para atenuar las adversidades y apoyo para superarme cada día.

Al Dr. Manuel Esteban Fuertes y al Dr. Jesús Salinas Casado, mis directores de tesis, por su amistad, por su confianza, por su disponibilidad en todo momento y por el apoyo imprescindible en la realización de esta tesis.

Al Dr. Santiago Méndez Rubio, por su perseverancia y destreza en las correcciones y aportes esenciales para la tesis.

A mis amigos, por estar siempre a mi lado pese a la distancia, por su ánimo y generar tantos momentos imborrables.

Hay momentos en la vida que, son especiales por sí solos, compartílos con las personas a las que quieres los convierte en inolvidables, sin duda este es uno de ellos. A todos aquellos que me habeis ayudado, gracias.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introducción | 15 |
| 1.1 Anatomía funcional del tracto urinario inferior..... | 18 |
| 1.1.1 Vejiga | 21 |
| 1.1.1.1 Cuerpo vesical | 21 |
| 1.1.1.2 Base vesical | 21 |
| 1.1.1.2.1 Unión urétero-vesical | 22 |
| 1.1.1.2.2 Trígono | 23 |
| 1.1.1.2.3 Cuello vesical | 23 |
| 1.1.2 Uretra..... | 24 |
| 1.1.2.1 Uretra masculina | 24 |
| 1.1.2.1.1 Uretra preprostática | 24 |
| 1.1.2.1.2 Uretra prostática | 25 |
| 1.1.2.1.3 Uretra membranosa | 25 |
| 1.1.2.1.4 Uretra esponjosa | 26 |
| 1.1.2.2 Uretra femenina | 26 |
| 1.1.3 Rabdoesfínter | 26 |
| 1.1.4 Próstata..... | 27 |
| 1.1.5 Suelo pélvico..... | 28 |
| 1.1.5.1 Componentes musculares y de la fascia | 29 |
| 1.1.5.2 Principales ligamentos | 30 |
| 1.2 Fisiología de la micción: inervación vesicouretral..... | 31 |
| 1.2.1 Sistema nervioso central..... | 34 |
| 1.2.1.1 Encéfalo | 34 |
| 1.2.1.1.1 Córtex cerebral | 34 |
| 1.2.1.1.2 Tálamo..... | 36 |
| 1.2.1.1.3 Hipotálamo | 36 |
| 1.2.1.1.4 Sistema Límbico..... | 37 |
| 1.2.1.1.5 Ganglios de la base..... | 37 |
| 1.2.1.1.6 Cerebelo..... | 37 |
| 1.2.1.1.7 Tronco-encéfalo..... | 37 |
| 1.2.1.2 Médula espinal..... | 39 |
| 1.2.1.2.1 Vías aferentes medulares..... | 40 |
| 1.2.1.2.2 Vías eferentes medulares..... | 41 |
| 1.2.1.2.3 Cono medular | 41 |

| | |
|---|----|
| 1.2.1.2.3.1 Núcleo del detrusor | 41 |
| 1.2.1.2.3.2 Núcleo del pudendo | 42 |
| 1.2.2 Sistema nervioso periférico | 44 |
| 1.2.2.1 Vías aferentes | 45 |
| 1.2.2.2 Ganglios periféricos | 47 |
| 1.2.2.3 Vías eferentes | 47 |
| 1.2.3 Organos efectores | 50 |
| 1.2.3.1 Musculatura vesicouretral | 50 |
| 1.2.3.2 Rabdoesfinter | 52 |
| 1.2.3.3 Próstata | 52 |
| 1.2.4 Reflejos del tracto urinario inferior | 53 |
| 1.2.4.1 Reflejos de almacenamiento | 54 |
| 1.2.4.2 Reflejos de vaciamiento | 57 |
| 1.2.5 Neurotransmisores y control de la micción | 60 |
| 1.2.5.1 Neurotransmisores inhibidores | 60 |
| 1.2.5.2 Neurotransmisores excitatorios | 61 |
| 1.2.5.3 Receptores vesicales | 61 |
| 1.3 Vejiga hiperactiva | 66 |
| 1.3.1 Definición | 66 |
| 1.3.2 Epidemiología | 67 |
| 1.3.3 Etiología | 68 |
| 1.3.4 Fisiopatología | 70 |
| 1.3.4.1 Factor miogénico | 70 |
| 1.3.4.2 Factor neurogénico | 71 |
| 1.3.4.3 Factor urotelial | 75 |
| 1.3.4.4 Obstrucción vesical y SVH | 76 |
| 1.3.4.5 El síndrome metabólico, la diabetes y SVH | 78 |
| 1.3.4.6 Inflamación y SVH | 80 |
| 1.3.4.7 El factor género y SVH | 82 |
| 1.3.4.8 Los factores psicológicos y SVH | 84 |
| 1.3.4.9 Envejecimiento | 84 |
| 1.3.4.10 Isquemia vesical | 85 |
| 1.3.4.11 Factores dietéticos | 86 |
| 1.3.4.12 Disfunciones del suelo pélvico | 86 |

| | |
|---|------------|
| 1.3.4.13 Incontinencia urinaria de esfuerzo | 87 |
| 1.3.4.14 Inestabilidad uretral..... | 87 |
| 1.3.4.15 SVH idiopática | 87 |
| 1.3.5 Consecuencias del SVH | 89 |
| 1.3.5.1 Síntomas urinarios..... | 89 |
| 1.3.5.1 Síntomas de llenado | 89 |
| 1.3.5.2 Incontinencia urinaria | 91 |
| 1.3.5.3 Enuresis..... | 91 |
| 1.3.5.2 Repercusión sobre el tracto urinario superior | 92 |
| 1.3.6 Diagnóstico..... | 93 |
| 1.3.6.1 Anamnesis y exploración física..... | 93 |
| 1.3.6.2 Calidad de vida relacionada con la salud..... | 97 |
| 1.3.6.2.1 Medidas generales de la CVRS..... | 97 |
| 1.3.6.2.2 Medidas de CVRS específicas de enfermedad . | 97 |
| 1.3.6.3 Técnicas urodinámicas | 107 |
| 1.3.6.4 Técnicas radiológicas | 108 |
| 1.3.7 Tratamiento | 109 |
| 1.3.7.1 Modificar hábitos conductuales y actitudes | 109 |
| 1.3.7.2 Tratamiento farmacológico | 111 |
| 1.3.7.3 Fisioterapia..... | 118 |
| 1.3.7.4 Tratamiento quirúrgico..... | 120 |
| 2. Justificación y objetivos..... | 123 |
| 2.1 Estado de la cuestión: consideraciones preliminares | 125 |
| 2.2 Objetivos | 126 |
| 3. Material y métodos | 127 |
| 3.1 Diseño del estudio | 129 |
| 3.2 Población diana y período de estudio..... | 129 |
| 3.3 Ámbito..... | 129 |
| 3.4 Tamaño muestral | 129 |
| 3.5 Metodología..... | 130 |
| 3.5.1 Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio..... | 130 |
| 3.5.2 Criterios de exclusión de los pacientes en el estudio | 130 |
| 3.6 Procedimientos | 130 |

| | |
|---|------------|
| 3.6.1 Historia clínica | 130 |
| 3.6.2 Exploración física..... | 130 |
| 3.6.3 Diagnóstico de DNTUI | 134 |
| 3.7 Cuestionario..... | 135 |
| 3.8 Metodología estadística..... | 144 |
| 3.8.1 Base de datos | 144 |
| 3.8.2 Análisis de los datos | 144 |
| 3.9 Confidencialidad y anonimidad..... | 145 |
| 4. Resultados..... | 147 |
| 4.1 Estadística descriptiva | 149 |
| 4.1.1 Población a estudio..... | 149 |
| 4.1.2 Datos generales clínicos | 149 |
| 4.1.3 Datos demográficos: edad, sexo y raza | 149 |
| 4.1.4 Hábitos: consumo de tabaco y alcohol | 151 |
| 4.1.5 Comorbilidades | 153 |
| 4.1.6 Prevalencia de vejiga neurógena en pacientes con SVH..... | 154 |
| 4.1.7 Distribución de las patologías neurológicas | 155 |
| 4.1.8 Exploración neuroginecológica..... | 157 |
| 4.1.9 Distribución de la puntuación del cuestionario OAB-q-SF | 165 |
| 4.1.10 Distribución de la puntuación del cuestionario OABV8..... | 167 |
| 4.1.11 Consumo de recursos sanitarios | 168 |
| 4.1.11.1 Dispositivos absorbentes diarios utilizados | 168 |
| 4.1.11.2 Número de visitas | 168 |
| 4.1.11.3 Días de hospitalización | 169 |
| 4.1.11.4 Distribución de tratamientos..... | 169 |
| 4.2 Estadística inferencial..... | 172 |
| 4.2.1 Datos demográficos: edad y sexo..... | 172 |
| 4.2.2 Distribución de la puntuación del cuestionario OAB-q-SF | 174 |
| 4.2.3 Distribución de la puntuación del cuestionario OABV8..... | 177 |
| 4.2.4 Consumo de recursos sanitarios | 179 |
| 4.2.4.1 Dispositivos absorbentes diarios utilizados | 179 |
| 4.2.4.2 Número de visitas | 180 |
| 4.2.4.3 Días de hospitalización | 181 |

| | |
|---|------------|
| 4.2.4.4 Distribución de tratamientos..... | 182 |
| 5. Discusión..... | 187 |
| 5.1 Limitaciones del estudio..... | 189 |
| 5.2 Consideraciones generales | 191 |
| 5.3 DNTUI en pacientes con SVH..... | 195 |
| 5.4 Valor diagnóstico de cuestionarios de calidad de vida en SVH..... | 201 |
| 5.5 Consumo de recursos de pacientes con SVH | 210 |
| 6. Conclusiones..... | 215 |
| 7. Anexos..... | 219 |
| 7.1 Anexo 1: Abreviaturas..... | 221 |
| 7.2 Anexo 2: Listado de tablas | 222 |
| 7.3 Anexo 3: Listado de figuras | 223 |
| 8. Bibliografía..... | 227 |

1. Introducción

La micción y la continencia son el resultado de la coordinación y el perfecto funcionalismo de la vejiga, los mecanismos esfinterianos y la uretra. El correcto funcionamiento de esta secuencia miccional viene dado, tanto por las características propias del tracto urinario inferior (TUI), como por la indemnidad anatómica de dicho tracto y de las vías y centros neurológicos encargados de su control. (Martinez Agulló J, 1990)

La *International Continence Society* (ICS) definió en 2002 el síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) como un “complejo sintomático que comprende la urgencia urinaria, con o sin incontinencia de urgencia, acompañada generalmente de polaquiuria y nicturia, en ausencia de factores patológicos o metabólicos que las expliquen”. (Abrams P, 2002)

La disfunción neurógena del tracto urinario inferior (DNTUI) es una patología multiforme. Se requiere una amplia investigación y un diagnóstico preciso antes de que el médico pueda iniciar el tratamiento individualizado. El tratamiento debe tener en cuenta el estado y las expectativas médica y física del paciente con respecto a su futura situación social, física y médica, debido a que las disfunciones del aparato urinario inferior suponen un gran impacto en las pacientes que las padecen produciendo consecuencias negativas como discontinuidad de la actividad laboral, sexual y social. (Coyne KS, 2004)

Hay algunos datos publicados con respecto a la enfermedad neurogénica como la razón principal para la vejiga neurogénica. Sin embargo, no hay ninguna publicación de datos con respecto a la prevalencia de la vejiga neurogénica en pacientes con diagnóstico de SVH en España. Por otra parte, no hay datos sobre la prevalencia de la DNTUI en la población general disponibles. Se dispone de datos, sin embargo, de la prevalencia de enfermedades subyacentes causantes y el riesgo que estas condiciones representan para el desarrollo de DNTUI, aunque en general esta información viene del estudio con sólo pequeños tamaños de muestra. Debido a estas razones, el objetivo es realizar la evaluación en España de etiología neurogénica e idiopática entre pacientes diagnosticados con SVH. La terminología utilizada y los procedimientos diagnósticos recomendados siguen las recomendaciones relacionadas con las vías urinarias inferiores publicadas por la ICS (Stohrer M, 1999; Abrams P, 2002; Schafer W, 2002).

1.1. ANATOMÍA FUNCIONAL DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

En la filogenia del TUI, la diferenciación entre un sistema productor de orina y otro excretor al exterior tiene lugar en los animales vertebrados. Esta especialización da lugar a una división del tracto urinario en dos partes: tracto urinario superior y TUI. En los peces, reptiles y aves no existe un órgano especializado en la excreción de sustancias de desecho hidrosoluble, estas se eliminan conjuntamente con las sustancias sólidas por medio de la denominada cloaca. Únicamente los mamíferos almacenan y eliminan por separado las sustancias de desecho líquidas y sólidas por medio del TUI y el tracto intestinal. (Salinas J, 2006) (Figura 1)

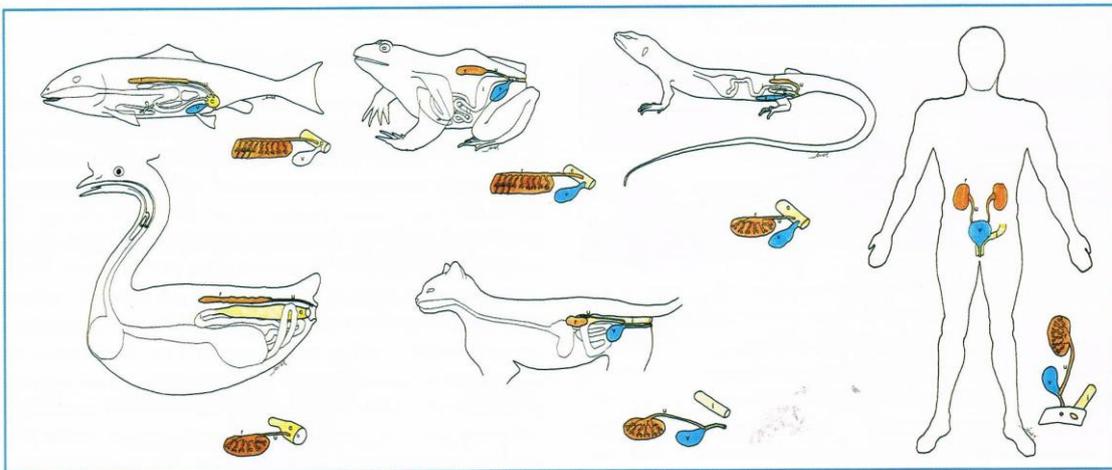


Figura 1. Filogenia del TUI en el hombre y varios ejemplos de animales. (Salinas J, 2006)

Para la comprensión de la dinámica del flujo de orina es necesario conocer la anatomía funcional de las estructuras involucradas en su control. Además del TUI, constituido por vejiga y uretra, que tiene como función el almacenamiento de la orina, producido de forma continua en los riñones y su expulsión periódica, debemos añadir las estructuras del suelo de la pelvis y la próstata en el varón, estructuras que desempeñan un papel esencial. La micción y la continencia son el resultado de la coordinación y el funcionalismo perfecto de la vejiga, los mecanismos esfinterianos y la uretra. En un sujeto sano, la micción se produce cuando la vejiga alcanza un volumen fisiológico y se encuentra en un lugar adecuado. El correcto funcionamiento de ésta secuencia miccional viene dado por la indemnidad anatómica y características propias del TUI y de las vías y centros neurológicos encargados de su control. (Martinez Agulló J, 1990)

La vejiga es un reservorio similar a una esfera que es capaz de recibir incrementos importantes de volumen con leves aumentos de presión (Ley de Laplace). En la dinámica miccional se distinguen dos fases claramente diferenciables: (Figura 2)

1. Fase de llenado vesical: en la que el detrusor es capaz de aumentar su capacidad progresivamente sin producción de ninguna actividad física y sin que suponga incremento proporcional de presión y tono en el interior de la vejiga de forma significativa
2. Fase de vaciamiento: en la que se debe vaciar completamente el contenido vesical por contracción del músculo detrusor y la relajación del complejo esfinteriano, expulsándose la orina al exterior a través de la uretra.

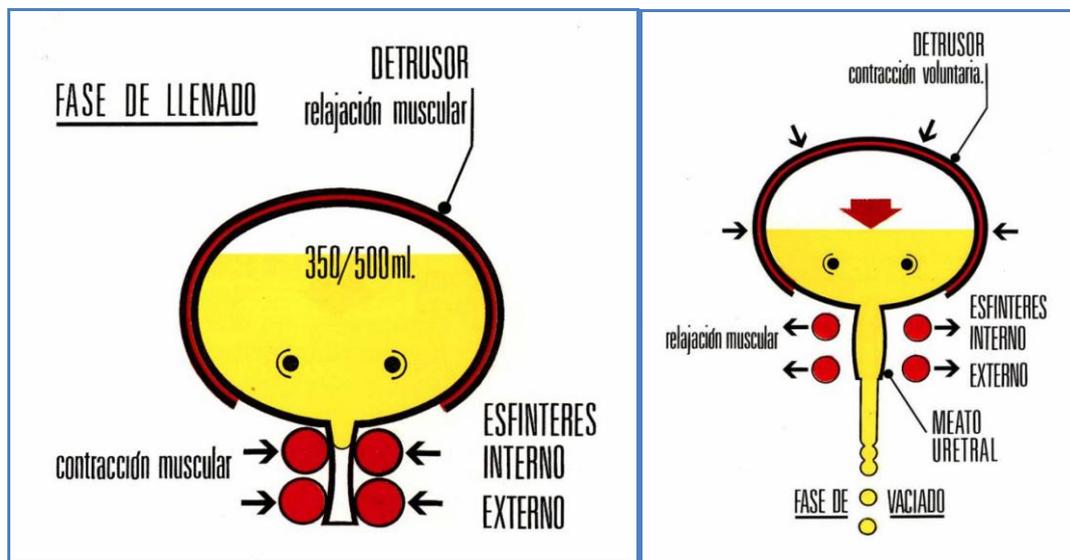


Figura 2. Fases de la dinámica miccional.

La normalidad de ambos procesos depende de una compleja coordinación de núcleos y vías nerviosas pertenecientes a los sistemas nerviosos somático y vegetativo. (Esteban Fuertes M, 1998)

Aunque funcionalmente todo el TUI se comporta como un sistema único, dando lugar a la micción coordinada, para facilitar su estudio se clasifica anatómicamente en: (Van Arsdalen KG, 1991)

1.1.1. Vejiga

1.1.1.1. Cuerpo vesical

1.1.1.2. Base vesical

1.1.1.2.1. Unión urétero-vesical

1.1.1.2.2. Trígono

1.1.1.2.3. Cuello Vesical

1.1.2. Uretra

1.1.2.1. Uretra masculina

1.1.2.1.1. Uretra preprostática

1.1.2.1.2. Uretra prostática

1.1.2.1.3. Uretra membranosa

1.1.2.1.4. Uretra esponjosa

1.1.2.2. Uretra femenina

1.1.3. Rabdoesfínter

1.1.4. Próstata

1.1.5. Suelo pélvico

1.1.5.1. Componentes musculares y de la fascia

1.1.5.2. Principales ligamentos

1.1.1 VEJIGA

Es un órgano muscular hueco, con una capacidad fisiológica de almacenamiento de aproximadamente 350-400 cc. La división funcional clásica de la vejiga en detrusor y trígono, se ha revisado en base a hallazgos fisiológicos y farmacológicos, acuñándose el concepto de cuerpo y base vesical. (Elbadawi A, 1982; 1988). El músculo detrusor se continúa directa e inseparablemente en la unión uretrovesical (cuello vesical) y en la uretra. La frontera entre cuerpo y base vesical se situaría en la entrada de uréter distal en la pared vesical dorsal, siendo el cuerpo vesical, la zona por encima, y la base, la zona por debajo de dicha entrada. (Elbadawi A, 1966). La base del detrusor se continúa con los manguitos periureterales rodeando los uréteres yuxtavesicales y distalmente con la muscular uretral, atravesando la unión uretrovesical. (Elbadawi A, 1996).

1.1.1.1 CUERPO VESICAL

Está formado por un vértice o cúpula, una cara anterior y dos caras posterolaterales. Estructuralmente se objetiva:

- La túnica mucosa: constituida por un epitelio transicional de varias capas de cuerpos celulares, unida al músculo detrusor subyacente por un tejido laxo (submucosa), que permite la formación de pliegues cuando la vejiga está vacía.
- La capa muscular lisa (detrusor): es la estructura muscular con mayor participación en las fases de llenado y vaciado. Es capaz de distenderse progresivamente durante la fase de llenado y, debido a su arquitectura, compuesta por haces musculares que se mezclan unos con otros, sin la clásica división anatómica en dos capas longitudinales, externa e interna, y una capa circular media, implicando que la contracción del músculo detrusor da lugar a una reducción en la luz intravesical, comprimiendo la orina tridimensionalmente para evacuarla durante la fase de vaciado. (Gosling JA, 1974). La disposición sincitial de los fascículos musculares permite una evacuación completa. (Yoshimura N, 2012). Por otro lado, la geometría esférica de la vejiga permite mantener presiones bajas ante incrementos de volumen, durante la fase de llenado.
- La túnica serosa, que tapiza el músculo detrusor en su cara externa.

1.1.1.2 BASE VESICAL

La compleja organización de las fibras del detrusor en esta zona, incluido el cuello vesical, formando lazadas, anillos o cabestrillos ha sido descrita por varios autores, aunque no existe unanimidad en esta arquitectura y cómo la misma influye en la función de esta zona del detrusor. Se puede distinguir un haz de fibras que discurre desde la porción posterolateral de la vejiga, adoptando una disposición de U, hasta alcanzar el lado contralateral. Este haz recibe el nombre de *lop detrussor*, cuyo significado está posiblemente relacionado con el control de la posición del cuello vesical y orificio uretral interno, y con los fenómenos de continencia urinaria. (Correa Lacárcel J, 2002)

Existe consenso en que la base del detrusor es una placa fija durante el llenado vesical (*base plate, fundus ring*), pero se transforma verticalmente durante la

contracción del detrusor, coincidiendo con el inicio de la fase de vaciado. Debido a la configuración de las fibras en este tramo, la contracción produciría verticalmente un embudo o cono. (Buzelin JM, 1984; Hutch J, 1972). El objeto de esta estructura anatómica, sería mantener la continencia durante la fase de llenado y facilitar el vaciamiento en la micción. La dificultad en la embudización sería el factor más importante en la obstrucción del tracto de salida como ocurre, por ejemplo, en la HBP. (Elbadawi A, 1994).

1.1.1.2.1 UNIÓN URÉTERO-VESICAL

La musculatura ureteral distal, se expande como un abanico en la salida de cada meato ureteral y se extiende en la región triangular delimitada cranealmente por los meatos ureterales, y caudalmente, actuando como vértice, el meato uretral interno situado en el cuello vesical. (Elbadawi, 1996). Extensiones musculares de los 2 uréteres distales, se mezclarían para formar una fina capa muscular denominada músculo trigonal (Elbadawi, 1982). Estudios anatómicos verifican la existencia e identidad del anillo de Waldeyer y apoyan el concepto de “doble vaina ureteral”. (Elbadawi, 1973). De acuerdo con este concepto, extensiones craneolaterales de la base del detrusor, orientadas longitudinal y helicoidalmente, envuelven el tramo distal de los uréteres. En el plano superficial sería un anillo bien definido y que correspondería con el anillo de Waldeyer. Las propiedades histoquímicas y la inervación autonómica del músculo liso que lo componen son idénticas a las del músculo detrusor. En el plano profundo, la estructura anular está menos definida, colaborando en la misma, la musculatura ureteral. Esta estructura doble prevendría el reflujo ureteral al coaptarse por transmisión de presiones. (Woodburn JR, 1964) (Figura 3)

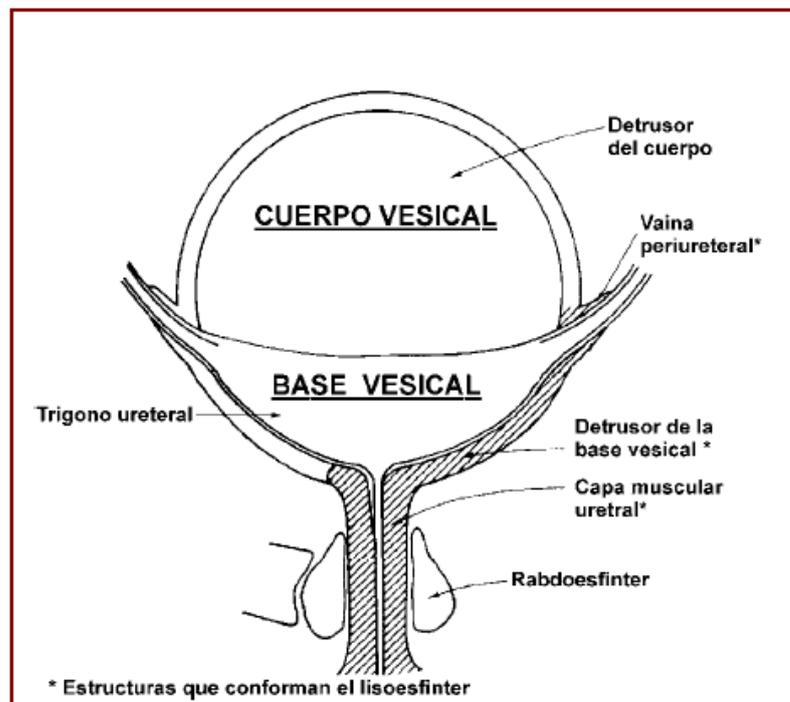


Figura 3. Modelo anatómico vesical (Elbadawi A, 1982)

1.1.1.2.2 TRÍGONO

Se denomina así a la zona triangular (también denominada *triángulo de Lietaud*) definida proximalmente por ambos orificios ureterales y distalmente por el meato uretral interno. El músculo liso de esta zona se divide en dos capas, superficial y profunda.

La capa profunda es indistinguible del resto del detrusor, por lo que la zona mediodorsal de la base del detrusor, sería más apropiado denominarla detrusor trigonal, que trigono profundo, para resaltar su identidad vesical como una inseparable parte de la base del detrusor. (Elbadawi. 1996).

La capa superficial es continuación del músculo liso ureteral, por lo que en la porción intramural, sus fibras adoptan una disposición longitudinal, y al atravesar el orificio ureteral se abren en forma de abanico para unirse a las del lado opuesto y formar el músculo trigonal superficial. Esta capa muscular es relativamente delgada, pero aumenta su grosor a lo largo del borde superior para formar la “*cresta interureteral o barra de Mercier*”. Del mismo modo se engruesa a lo largo de los bordes laterales del trigono formando el “*músculo de Bell*”. El músculo trigonal superficial forma una pequeña parte del total de la musculatura del cuello vesical y uretra proximal, por lo que su función es la de anclaje de los orificios ureterales y traccionar de ellos hacia abajo durante la micción. El músculo trigonal se continúa con el músculo liso de la uretra proximal, mezclándose con él en las mujeres y en el hombre hasta la apertura de los conductos eyaculadores. (Monllor J, 2002)

1.1.1.2.3 CUELLO VESICAL

Los haces del músculo detrusor entremezclados entre sí anárquicamente sin capas bien definidas, se van organizando en dos capas longitudinales, externa e interna, y una capa circular media a medida que nos acercamos al cuello vesical. El músculo liso en esta región es histológica, histoquímica y farmacológicamente distinto al musculo detrusor, y el ordenamiento de sus fibras es diferente en el hombre y en la mujer. En el hombre los haces musculares forman un anillo que se extiende hasta la porción preprostática de la uretra y distalmente se mezclan con la cápsula y estroma prostático. Estos haces están inervados fundamentalmente por fibras adrenérgicas del plexo hipogástrico. En la mujer los haces musculares se dirigen oblicua y longitudinalmente hacia el interior de la uretra, poseen poca inervación noradrenérgica y mayor colinérgica del plexo pélvico.

Tradicionalmente, se han atribuido funciones de esfínter interno a estructura tales como el cuello vesical, el trigono y un supuesto anillo muscular. Actualmente existe consenso en considerar que no hay esfínter muscular liso en un sentido anatómico estricto, (Buzelin J, 1984; Elbadawi A, 1988) sino más bien, un complejo mecanismo esfinteriano con características de músculo liso que, estaría integrado por musculatura de la base vesical, el cuello vesical y la uretra proximal. (Elbadawi, 1982).

Actualmente se habla de esfínter urinario liso, en base a observaciones anatómicas y neuroanatómicas. Este concepto integra la base vesical, los manguitos periureterales y la musculatura uretral (pre y postprostática en el hombre y los 2/3

proximales en la mujer). A esta conclusión se llegaría en base a la continuidad anatómica de estas zonas y debido a la similar inervación (colinérgica y adrenérgica) de dichos elementos musculares. (Elbadawi, 1982). Debido a su estructura anatómica y a su doble inervación, este esfínter liso tendría una doble función: mantenimiento de la continencia en la salida vesical y competencia de la unión ureterovesical. (Figura 3)

1.1.2 URETRA

La estructura anatómica de la musculatura uretral, puede esquematizarse como una extensión caudal de la base del detrusor, que, profundizando en la misma, forma capas con orientación longitudinal y circular. Estas capas cambiarían su orientación de circulares a longitudinales y viceversa para formar puentes oblicuos entre ambos planos.

Las fibras circulares han sido descritas como helicoidales. (Kellar R, 1956).

El músculo trigonal se continuaría en la línea mediodorsal de la uretra acabando cerca del verumontanum en el hombre y a una corta distancia del cuello en la mujer. La musculatura uretral en el hombre está modificada por la próstata formando, lo que comúnmente se denomina “cápsula prostática”, siendo una parte de la musculatura uretral que ha sido desplazada por la glándula. (Hutch J, 1972).

1.1.2.1 URETRA MASCULINA

Tiene una longitud aproximada de 15 a 20 centímetros con forma de S itálica. Anatómicamente consta de:

- Túnica mucosa: muy extensible y elástica formada por un epitelio transicional hasta llegar a la zona del veru montanum, donde se convierte en epitelio cilíndrico estratificado o pseudoestratificado, con glándulas mucosas en su interior, y epitelio escamoso estratificado en la fosa navicular, queratinizándose en el meato externo.
- Túnica submucosa: rica en fibras elásticas.
- Capa muscular de fibras musculares lisas en dos planos:
 1. Plano interno: fibras longitudinales muy desarrolladas en la porción prostática y que se atenúan en las porciones membranosa y esponjosa.
 2. Plano externo: fibras semicirculares que en la parte superior forman parte del esfínter liso de la uretra y a nivel de la uretra peneana se confunden con los elementos musculares del cuerpo esponjoso.

Según sus relaciones periféricas se clasifica en cuatro porciones:

1.1.2.1.1 URETRA PREPROSTÁTICA

De 1 a 1,5 cm de longitud, se extiende desde el cuello vesical a la base de la próstata. Los haces de músculo liso están ordenados circularmente, continuándose proximalmente con los haces del cuello vesical y distalmente con los de la cápsula prostática. Posee fibras noradrenérgicas, al igual que el músculo liso de la próstata,

conductos deferentes y vesículas seminales, que se contraen en el momento de la eyaculación, de modo que la contracción del cuello vesical y el esfínter preprostático impide el flujo retrógrado de semen hacia la vejiga.

1.1.2.1.2 URETRA PROSTÁTICA

De 3 a 4 cm de longitud, atraviesa la próstata de la base al ápex, es la porción más amplia y dilatada de la uretra. Distalmente posee fibras musculares dispuestas circularmente continuándose con el esfínter uretral externo situado en la uretra membranosa. Los ligamentos puboprostáticos anclan la cara anterior de la próstata a la superficie posterior del pubis. Estos ligamentos poseen haces musculares lisos con innervación colinérgica.

1.1.2.1.3 URETRA MEMBRANOSA

De 2,5 cm de longitud, desde el ápex prostático hasta la parte posterosuperior del bulbo uretral, es la porción más corta, menos distensible y, a excepción del esfínter uretral externo, la sección más estrecha de la uretra. En su trayecto describe una concavidad ventral y atraviesa la aponeurosis perineal media, dividiéndose en tres segmentos:

1. Segmento superior: rodeado por el esfínter externo y en relación con el *músculo de Wilson* (músculo triangular que se inserta por su base en el ligamento subpubiano y por su vértice en la uretra membranosa), el *plexo de Santorini*, el elevador del ano y la *fascia de Denon-Villiers*.
2. Segmento medio: entre las dos hojas de la aponeurosis perineal media y en relación con el *músculo de Guthrie* y las *glándulas de Cowper*.
3. Segmento inferior: debajo de la aponeurosis y en relación con el bulbo.

En la uretra membranosa del varón se encuentra el esfínter externo, en el que se distinguen tres elementos:

1. Músculo liso uretral: innervación noradrenérgica a través del plexo hipogástrico.
2. Músculo estriado intrínseco uretral: innervación colinérgica a través del plexo pélvico.
3. Músculo estriado extrínseco o periuretral: cuando la uretra atraviesa el suelo pélvico formado por fibras estriadas del mismo, con innervación por el nervio pudendo.

La mayoría de estas fibras son de contracción lenta, al contrario que las del suelo pélvico adyacente que son de contracción rápida, contribuyendo al tono uretral permitiendo la continencia. Las fibras de contracción rápida a nivel del esfínter externo facilita la continencia en situaciones de aumento de la presión intrabdominal.

1.1.2.1.4 URETRA ESPONJOSA

Incluida en el cuerpo esponjoso del pene, con una longitud de unos 15 cm se extiende desde la uretra membranosa hasta el meato externo.

1.1.2.2 URETRA FEMENINA

De 4 cm de longitud y 6 mm de diámetro, describe una curva de concavidad anterosuperior desde el orificio uretral interno, sus tres cuartas partes inferiores permanecen adheridas a la vagina. Su pared consta de la túnica mucosa interna, capa interna de músculo liso, capa externa de músculo estriado. Las fibras estriadas son de contracción lenta ejerciendo un tono constante sobre la luz uretral. La zona periuretral del elevador del ano ayudará al cierre uretral cuando aumenta la presión abdominal. Las fibras de músculo liso se distribuyen en toda la longitud de la uretra recibiendo inervación colinérgica.

La uretra proximal carece de componente muscular liso bien definido comparable al esfínter preprostático del hombre, por lo tanto la continencia es improbable que se deba a la actividad del músculo liso de la uretra proximal y cuello vesical. Además, debido a la orientación longitudinal de las fibras, parece que el músculo liso uretral de la mujer es activo durante la micción, ensanchando y acortando la uretra.

1.1.3 RABDOESFÍNTER

El rabdoesfínter tiene una entidad propia, siendo un componente integral de la musculatura uretral y apareciendo como independiente y separado de la musculatura del suelo pélvico. (Buzelin J, 1984). Aunque es independiente, se asocia íntimamente con la musculatura uretral, demostrando los exámenes tisulares de fetos y adultos, que las fibras estriadas y lisas se fusionan en la uretra y se entremezclan en la cápsula prostática en el varón. (Oerlich T, 1980; Elbadawi A, 1996).

Es más abultado, más desarrollado y se encuentra más definido en el hombre que en la mujer. Más engrosado en el lado ventral de la uretra, se encuentra más fino o deficiente en el lado dorsal. Se ha descrito extensión craneal o dorsolateral de las fibras musculares, llegando incluso a las proximidades del triángulo de Perineo, para otros autores, sus límites estarían en las proximidades del *veru montanum* en el hombre. (Clegg E, 1959; Gross C, 1973).

En la mujer, el esfínter se extendería por toda la uretra, estando más engrosado en el 1/3 medio y formando un anillo circular con apariencia de rafe en la línea dorsal media. Cranealmente, sus fibras ascenderían casi al nivel del cuello vesical en la cara ventral. Caudalmente sus fibras se arquean, formando una concavidad dorsal, a través de las caras ventral y lateral para fijarse a las paredes vaginales laterales. (Elbadawi A, 1996).

1.1.4 PRÓSTATA

Es una estructura músculo glandular de consistencia firme. Su vértice, dirigido hacia abajo, descansa sobre la fascia superior del diafragma urogenital. La base de la misma está en relación con el fondo de la vejiga. Su cara posterior está en contacto con el recto por medio de la fascia rectovesical, y sus caras inferoexternas se relacionan a cada lado con el elevador del ano. La próstata está formada fundamentalmente por músculo liso y tejido glandular, estando las fibras musculares en continuidad con el estrato externo de la túnica muscular de la vejiga.

Para la comprensión de los mecanismos de obstrucción urinaria por HBP, es necesario considerar el desarrollo embrionario de la próstata. Los lóbulos que constituirán el lóbulo anterior de la próstata se forman desde la pared anterior de la uretra; son escasos y desaparecen con el desarrollo, no teniendo importancia quirúrgica al no crecer y, por tanto, no obstruir la luz uretral. Las glándulas que forman el lóbulo medio se originan en el suelo de la uretra, por encima de las aperturas uretrales de los conductos eyaculadores, siendo posturetrales y preespermáticos; crecen hacia atrás y hacia arriba, hacia la vejiga, de forma que la hipertrofia del lóbulo medio provocará una obstrucción urinaria, al empujar la uretra hacia delante, en el ápex del trigono vesical. Los dos lóbulos laterales se originan desde las paredes laterales de la uretra y se expande lateral, anterior, posterior y superiormente, representando la mayor parte de la próstata. Su hipertrofia causa igualmente obstrucción urinaria al crecer hacia la uretra en sentido lateromedial. Por último, el lóbulo posterior nace a partir de la pared posterior por debajo de los orificios de los conductos eyaculadores, creciendo hacia arriba hasta ocupar un plano situado por detrás de los conductos, es decir, posturetral y postespermático, siendo infrecuente la hipertrofia de este lóbulo. (Correa Lacárcel J, 2002)

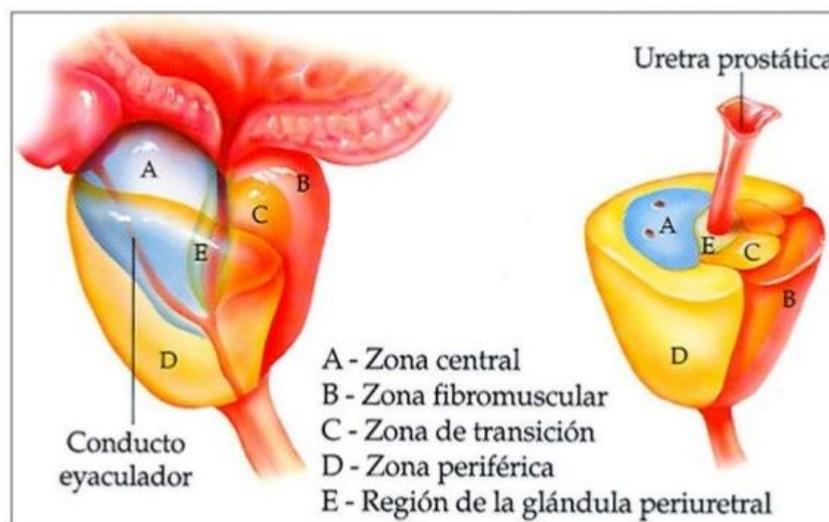


Figura 4. Regiones o zonas de división de la próstata.

Según Mcneal muestra la próstata dividida en 4 regiones o zonas: anterior, periférica, central y de transición. La zona periférica representa cerca del 70% del volumen de la próstata normal y en esta región se desarrollan cerca del 80% de las neoplasias malignas de la próstata. La zona de transición, representa del 5% al 10% del volumen de la próstata normal y envuelve la uretra. (Mcneal J, 1997) (Figuras 4 y 5)

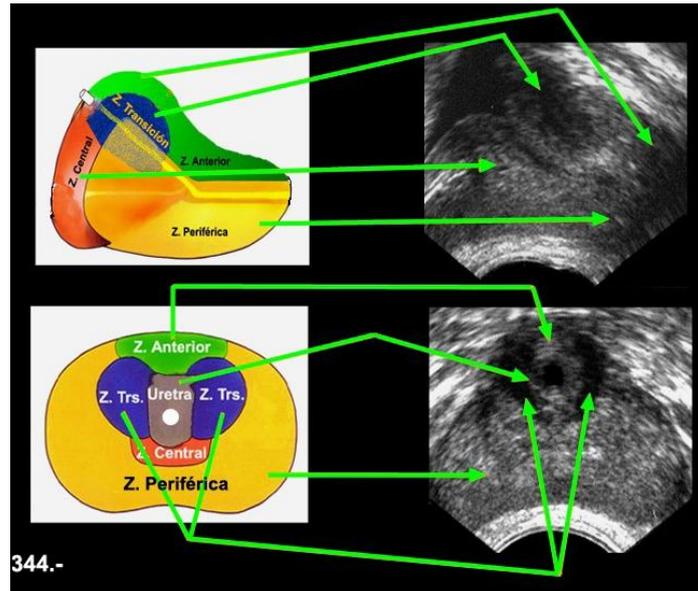


Figura 5. Correspondencia ecográfica en la próstata de las zonas de Mcneal.

1.1.5 SUELO PÉLVICO

Los músculos del suelo pélvico y los ligamentos pubouretrales sujetan el TUI. Estos ligamentos en el hombre tienen acción específica sobre la uretra membranosa, siendo rudimentario y sin acción específica en la mujer. Los elementos músculo-fasciales del perineo femenino actúan de forma conjunta. Entretanto, tres músculos y tres ligamentos sirven de base para el funcionamiento ideal de los mecanismos de micción, evacuación y de continencia. Los músculos pelvianos elevan y alargan la uretra fortaleciendo el mecanismo esfinteriano, ayudando a la continencia en situaciones de estrés. (Petros PE, 1990; Riccetto C, 2005) (Figura 6)

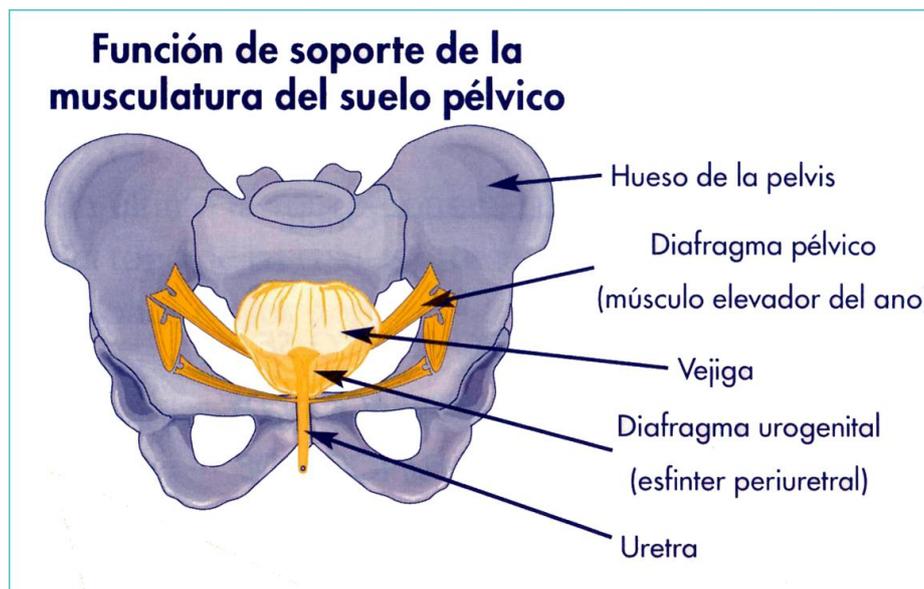


Figura 6. Función de soporte de la musculatura del suelo pélvico

1.1.5.1 COMPONENTES MUSCULARES Y DE LA FASCIA

Clásicamente, los músculos del suelo pélvico femenino son clasificados anatómicamente en dos grupos: el diafragma urogenital, más externo, tenue y restringido a la región anterior del periné, y el diafragma pélvico, más robusto y localizado más internamente. Basado en estudios funcionales al respecto de la dinámica de los órganos pélvicos, la musculatura del suelo pélvico puede, además, ser clasificada en 3 componentes básicos: (Figura 7)

1. Superior: con la contracción en dirección horizontal, con participación en el mecanismo de continencia. Está representada fundamentalmente por el músculo pubococcigeo (contracción en dirección anterior) y por el músculo elevador del ano (contracción en dirección posterior)
2. Intermedio: con contracción en sentido caudal, responsable de las angulaciones del recto, la vagina y del cuerpo vesical. El principal componente es el músculo longitudinal externo del ano.
3. Inferior: con contracción horizontal, tiene función únicamente de soporte de los componentes más externos del aparato genital femenino, representado por el diafragma urogenital.

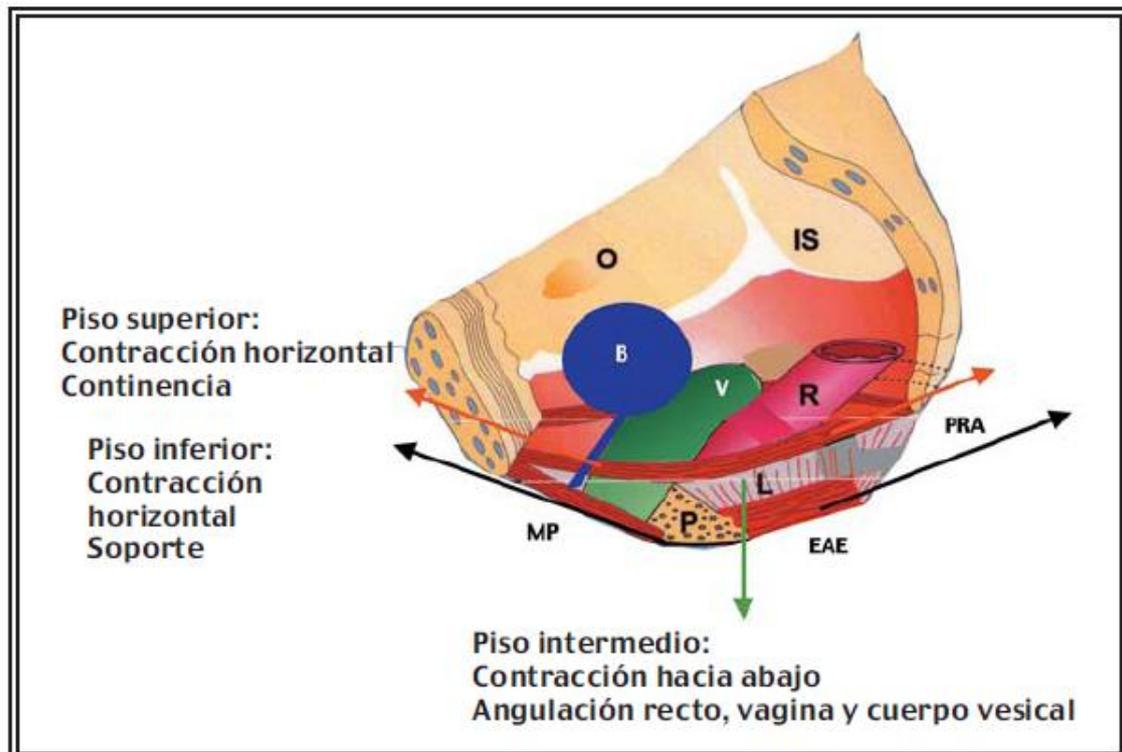


Figura 7. Clasificación funcional de las cámaras musculares del suelo pélvico en la mujer. PM: membrana perineal; PRA: plató retro-anal; L: músculo longitudinal del ano; EAE: esfínter estriado del ano; V: vagina; P: cuerpo perineal; R: recto; IS: ísqiuo; O: obturador. (Ricetto C, 2005)

1.1.5.2 PRINCIPALES LIGAMENTOS

Los elementos de soporte ligamentar del suelo pélvico femenino interactúan con los músculos, presentando una función dinámica, conferida tanto por su elasticidad como por los mecanismos de micción, evacuación y de continencia. Se destacan tres ligamentos principales: (Figura 8)

1. Ligamentos pubouretrales: tienen su origen en el borde inferior del pubis, presentando porciones, prepúbica y retropúbica. Insertándose bilateralmente en el arco tendíneo de la fascia pélvica, y a nivel del tercio medio de la uretra. La región comprendida entre el tercio de los ligamentos pubouretrales (tercio uretral medio) y el cuello vesical es denominada la zona de elasticidad crítica por su comportamiento dinámico y considerado fundamental en el mecanismo de micción y de continencia urinaria.
2. Ligamentos uretropélvicos: de composición fibro-muscular, sus extremos se originan bilateralmente en los ligamentos pubouretrales, en su punto de inserción en la fascia pubocervical, y se funden en la región central, constituyendo el principal elemento de soporte suburetral. Actúan en conjunto con los ligamentos pubouretrales en los mecanismos de continencia y de micción.
3. Ligamentos útero sacros: Se originan bilateralmente en la cara anterior del sacro y se insertan en la fascia pubocervical en el ápice vaginal, integrando el anillo pericervical.

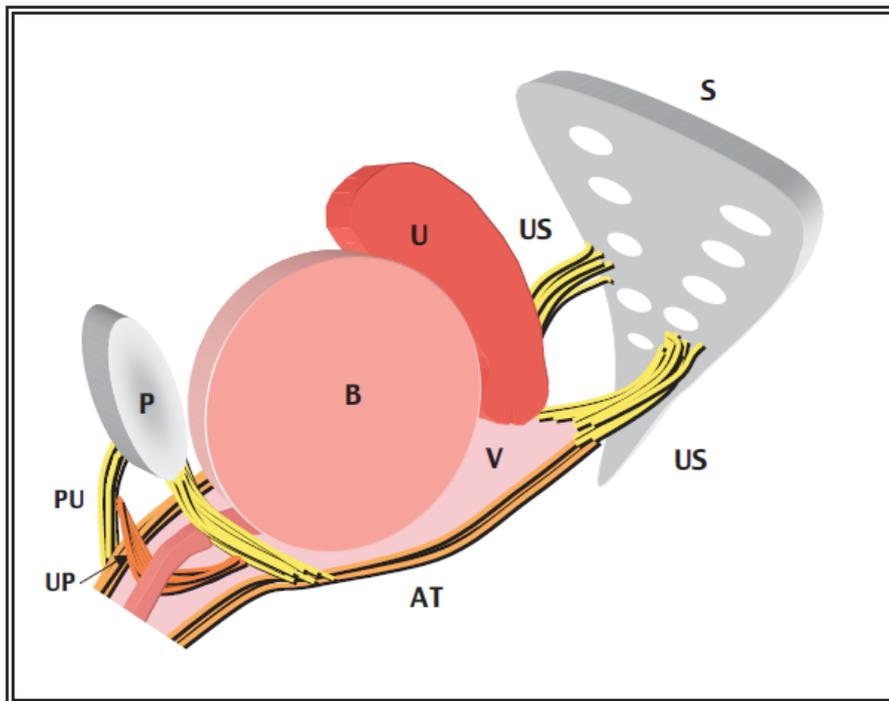


Figura 8. Representación esquemática de los principales ligamentos de sustentación de la pared vaginal anterior. P: pubis; U: útero; V: vagina; S: sacro; AT: arco tendíneo; PU: ligamento pubouretral; UP: ligamento uretropélvico; US: ligamento útero sacro. (Ricetto C, 2005)

1.2 FISIOLÓGÍA DE LA MICCIÓN: INERVACIÓN VESICouretral

En la ontogenia de la micción se describen diversos estadios: vejiga fetal, en la que existen contracciones fásicas del detrusor sin actividad en la electromiografía; vejiga del neonato, de control medular y en la que hay una micción con incoordinación vesico-esfinteriana; vejiga del niño, en la que la micción es refleja pero ya existe coordinación vesico-esfinteriana; y, por último, la vejiga del adulto, en la que el control cortical cerebral se establece sobre los centros detrusorianos y la micción se produce de forma voluntaria. (Rapariz M, 1994; Esteban Fuertes M, 1998)

El control voluntario de la micción se lleva a cabo mediante mecanismos neurológicos de gran complejidad, lo cual explica que el instinto de la micción suponga una gran elaboración mental por parte del sujeto y que su control aparezca tardíamente. Durante el primer año de vida, la vejiga evacua su contenido mediante el arco reflejo parasimpático medular, sin que intervenga el control cortical. El cuello vesical y el esfínter estriado actúan sinérgicamente con el detrusor a través de circuitos de interrelación de los núcleos medulares simpáticos, parasimpáticos y somáticos, los cuales ejercen respectivamente el control del cuello vesical, del detrusor y del esfínter estriado. La vejiga durante este periodo es demasiado pequeña para constituir un reservorio útil y el número de micciones diarias suele ser alrededor de 20. Además, la micción se desencadena no solo por llegar al límite de su capacidad fisiológica, sino también por cualquier estímulo externo sensorial capaz de producir la contracción refleja del detrusor y la relajación del cuello vesical y el esfínter estriado. A partir del primer año, se producirá una disminución lineal del número de micciones en relación con la edad. Entre los 3 y los 5 años, el niño llega a controlar voluntariamente sus esfínteres y el arco reflejo parasimpático sacro, pudiendo iniciar, interrumpir e inhibir la micción con cualquier grado de repleción vesical, y mantener la continencia durante el sueño. (Martínez Agulló E, 2002)

| | | |
|------------------------------|---|---|
| Médula espinal | Sacra Sacra Toraco - lumbar Inter - neuronas | Sistema nervioso somático Sistema nervioso parasimpático Sistema nervioso simpático |
| Tronco encefálico | Protuberancia Protuberancia Mesencéfalo | (dorso) lateral - región L - locus subcoeruleus centro de almacenamiento pontino (PSC: pontine storage center) (dorso) medial - región M - núcleo de Barrington centro de la micción pontino (PMC: pontine micturition center) Substancia gris periacueductal (PAG) |
| Sistema límbico | Hipotálamo Amígdala / complejo parahipocampo Giro cingulado posterior y (pre)cuneus Región septal (núcleo accumbens) | |
| Sistema cortical y cingulado | Ínsula Corteza cingulada anterior (CCA) dorsal Corteza prefrontal (CPF) ventromedial y lateral Corteza parietal y temporal | |

Figura 9. Componentes que participan en la inervación y control del TUI.

En el control neurofisiológico del reflejo de la micción, intervienen núcleos y vías del sistema nervioso central (SNC) y periférico. El sistema nervioso realiza 3 funciones: sensitiva, integradora y motora. Para ello, recibe información desde receptores sensitivos que se transmite, a través de los nervios aferentes, a la médula espinal y al encéfalo. (Martínez Agulló E, 2002) (Figuras 9 y 10)

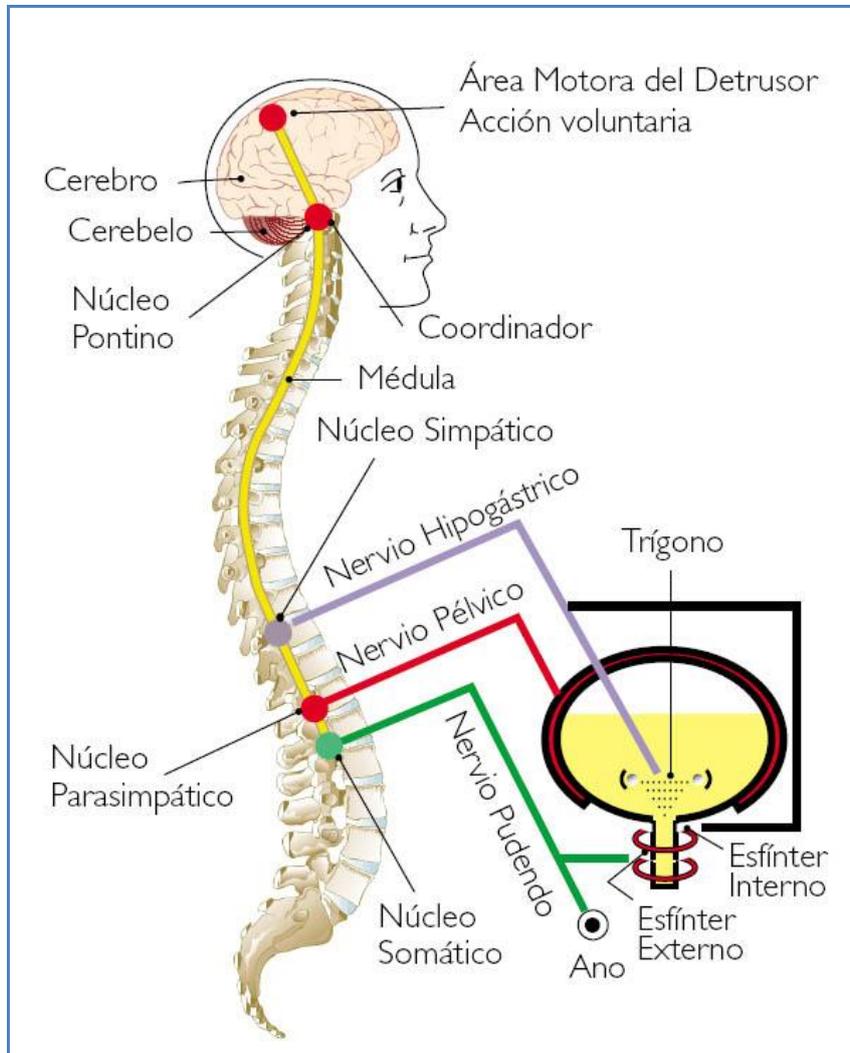


Figura 10. Centros y vías neurológicas del TUI.

Se han descrito múltiples hipótesis de la regulación central del funcionamiento tanto vesicoesfinteriano como anatómico, asociando a cada centro neurológico de control miccional una función concreta (Kuru, 1965), o funcional mediante concepto de “asas” de retroalimentación. (Yoshimura N, 2012) En 1993 De Groat (De Groat, 1993) describe que las vías centrales que controlan el funcionamiento del TUI, relacionando la vejiga con la salida uretral, se encuentran organizadas en circuitos simples tipo “interruptor” (con dos posibilidades mutuamente excluyentes: encendido vs. apagado). Durante el almacenamiento vesical, una actividad aferencial a bajo nivel activa un flujo eferencial al esfínter periuretral. La distensión vesical genera una actividad aferencial de alto nivel que activa el “encendido” del interruptor en el SNC, produciendo la actividad

eferencial hacia la vejiga y la inhibición de la actividad eferencial hacia el esfínter periuretral, con inicio de la fase miccional. Sobre el reflejo miccional, los centros superiores del SNC tienen fundamentalmente un efecto modulador inhibitorio. Cualquier alteración, tanto anatómica como funcional, ya sea en las vías o centros nerviosos relacionados con la dinámica miccional, y que se produzca en el encéfalo o en la médula espinal, condicionará la aparición de trastornos vesicouretrales. (Esteban Fuertes M, 1998)

Mediante la adecuada coordinación de centros y vías neurológicas se consigue el funcionalismo normal del TUI. La función de la vejiga urinaria es el almacenamiento y eliminación periódica de orina formada en el riñón. Dicha actividad es producida por un acto reflejo producido a través de una vía bulboespinal que coordina la actividad del centro pontino de la micción (PMC) y de la sustancia gris periacueductal (PAG) del tronco del encéfalo. La vejiga está inervada por fibras de la sensibilidad somato-visceral integradas por terminaciones nerviosas libres que recogen la sensibilidad a la temperatura y al dolor a través de la vía espinotalámica anterolateral. Dicha sensibilidad es transmitida en forma de señales nerviosas por medio de los nervios simpáticos hasta los segmentos medulares (T12-L1). En el cuello vesical y en la uretra dicha sensibilidad es enviada a través de los nervios parasimpáticos sacros S2-S4. La distensión vesical captada por los mecanorreceptores de la pared de la vejiga discurre por nervios parasimpáticos sacros hasta los segmentos medulares S2-S4. La distensión de la pared vesical en respuesta al llenado de orina activa es una señal mecánica transmitida en forma de impulsos nerviosos a través de fibras nerviosas aferentes tipo III A δ ligeramente mielinizadas del nervio pélvico, que establecen sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal (*Núcleo de Gert* (NG)) en la médula sacra, siendo modulada dicha señal por centros superiores de la corteza cerebral, parte central del cerebro medio, PAG, (lóbulo medio frontal y cuerpo calloso), pero no hasta el tálamo, (Hosltege G, 2010) involucrados en el control voluntario de la micción. (Hernández Rodríguez MV, 2010). Por otra parte, las señales nociceptivas llevan otro camino hacia el tálamo. Los haces sensoriales espino-talámo-corticales están presentes en algunos primates, incluyendo los seres humanos. (Drake MJ, 2010) (Figura 11)

Las aferentes tipo III estimulan un conjunto neuronal toracolumbar (T11-L2) que produce la activación simpática del plexo hipogástrico con liberación de noradrenalina (NA), la cual, origina relajación del detrusor vía receptores adrenérgicos β_3 y β_2 y contracción del esfínter interno (integrado por la musculatura lisa del cuello vesical y de la uretra proximal) a través de la activación de receptores adrenérgicos α_1 . Así mismo, se activa un conjunto neuronal localizado en segmentos sacros S2-S4 (*núcleo de Onuf*) produciendo la estimulación somática del nervio pudendo y la liberación de acetilcolina (ACh) que produce la contracción del esfínter estriado uretral externo. Una vez alcanzado un dintel de llenado de orina se inicia el vaciamiento como consecuencia, asimismo, de otra señal mecánica vía activación del nervio pélvico que es transmitida a la sustancia gris periacueductal y al PMC. Dicho centro, del tronco encéfalo, a su vez, activa un conjunto de neuronas localizadas en segmentos sacros S2-S4 produciendo la activación motora del nervio pélvico y consecuente liberación de acetilcolina, que produce la contracción del detrusor vía receptores muscarínicos M3 y M2 y la inhibición somática del pudendo, relajando, así, el esfínter uretral externo. (De Groat, 2004; Hernández Rodríguez MV, 2010) (Figura 11)

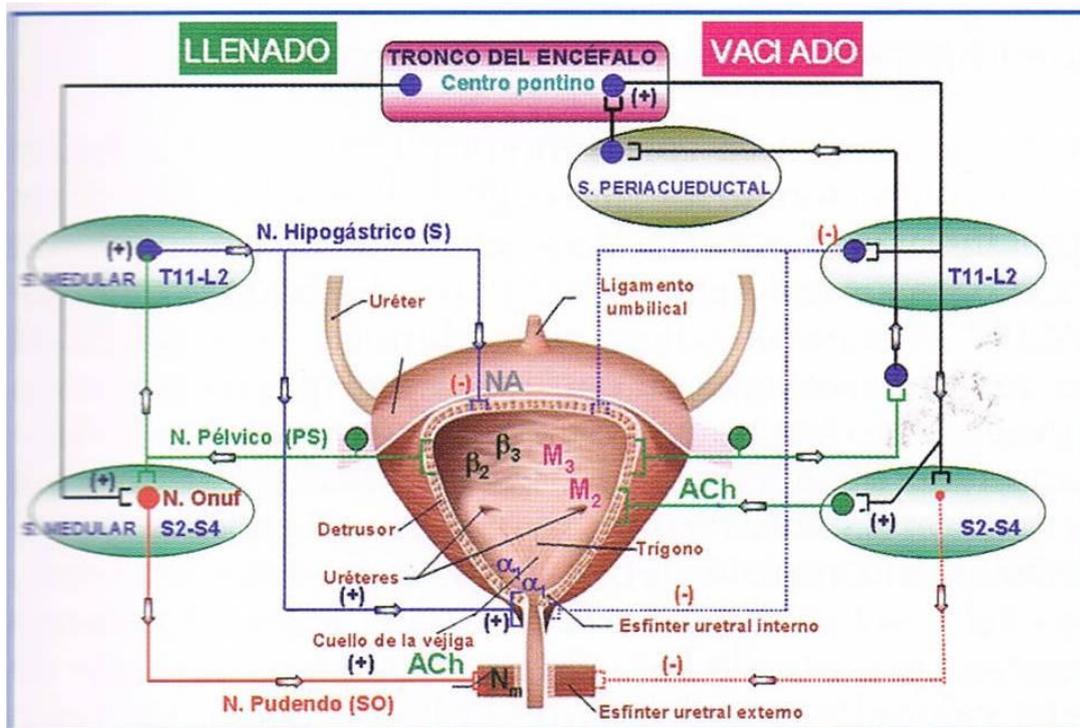


Figura 11. Reflejo de la micción. Regulación nerviosa de llenado y vaciado de la vejiga urinaria.

1.2.1 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La primera premisa es que no existen conexiones directas entre el cerebro y la vejiga. Por lo tanto, la coordinación entre las distintas estaciones neurológicas y su integridad, son fundamentales para el correcto desarrollo, tanto de la fase miccional como de llenado. (Méndez Rubio S, 2010)

Holstege G (Hosltege G, 2010) propone una analogía entre la micción y el movimiento del resto del cuerpo. Todos los movimientos son resultado, al fin y al cabo, de la activación del sistema motor en el SNC.

1.2.1.1 ENCÉFALO

El encéfalo es la porción del Sistema Nervioso ubicada en la cavidad craneana. De interés en la inervación vesico-uretral se han descrito varias zonas de esta estructura, estando en constante revisión e investigación, el efecto de dichas zonas en la dinámica vesicouretral.

1.2.1.1.1 CORTEX CEREBRAL

El control cerebro-cortical de la vejiga se sitúa en dos áreas del cortex cerebral, con localización en ambos hemisferios. La primera área en relación con la inervación del músculo detrusor se encuentra situada en el lóbulo frontal, en su porción superomedial, siendo conocida su participación en el reflejo miccional desde hace varias

décadas. (Gjone R, 1963; Langworthy, 1940). La corteza frontal es crucial para la toma de decisiones en un contexto emocional y social. Regiones del cerebro superior situadas en la corteza prefrontal y el sistema límbico, por medio de sus proyecciones a la PAG, son capaces de interrumpir este reflejo, permitiendo a la persona posponer la micción hasta el momento y lugar apropiados. (Méndez Rubio S, 2010)

J Kavia RB et al (J Kavia RB 2005) en su estudio, señala que otros centros superiores (ínsula, circunvolución cingulada anterior y prefrontal) son probablemente las regiones que participan en la modulación de la cognición y el control de las sensaciones de la vejiga y, en el caso de la ínsula y la circunvolución cingulada anterior, la modulación de la función autonómica.

Drake et al (Drake MJ 2010) señala que la circunvolución cingulada anterior y la co-ínsula son importantes para coordinar los procesos de activación vegetativa y la sensación visceral. La influencia de estos se centra en el PMC y está mediado principalmente a través del PAG, que también integra la información sensorial de la vejiga, lo que produce la modulación de la micción y el almacenamiento de la orina, y la transición entre las dos fases, la de llenado y la miccional. (Figura 12)

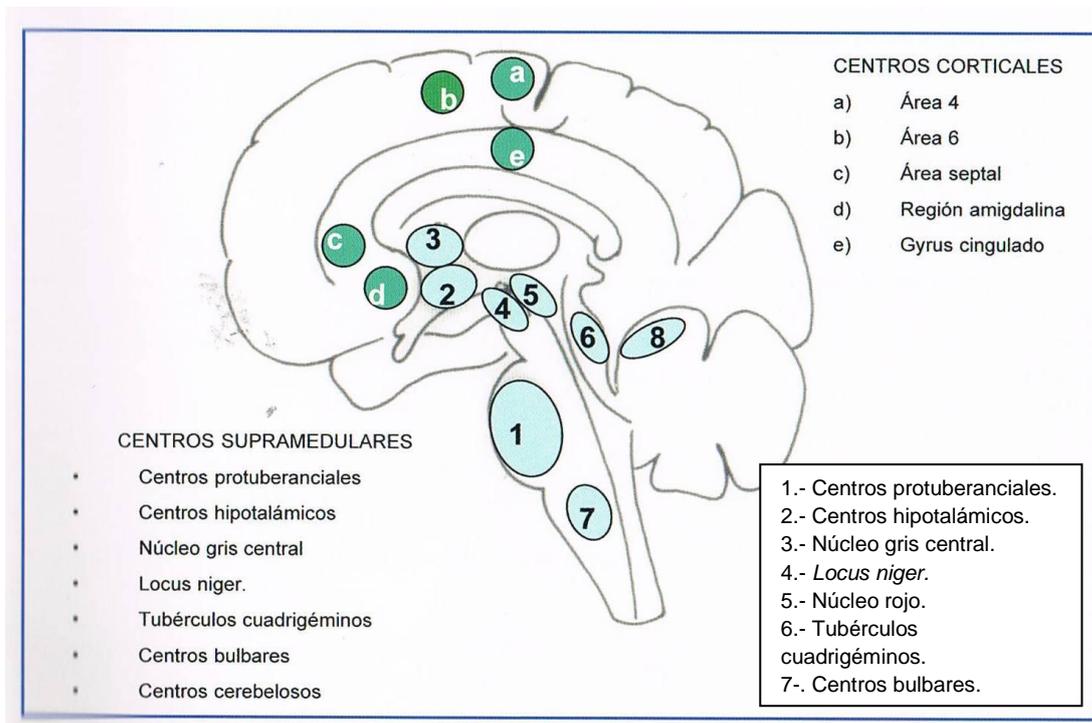


Figura 12. Centros supramedulares y corticales

Con la resonancia nuclear magnética funcional (fMRI) Tai et al (Tai C, 2009), estudiaron en ratas, el control central de la micción. Las imágenes de fMRI confirmaron la hipótesis de que el control del tronco cerebral del reflejo miccional implica la PAG y el PMC. Durante el almacenamiento, la PAG fue activada por los impulsos aferentes de la vejiga urinaria, mientras que el PMC se encontraba inactivo. Cuando el volumen de la vejiga aumentó hasta el umbral de la micción, el cambio de la fase de

almacenamiento a la fase miccional se asocia con activación del PMC y la mayor actividad de PAG. La fase de almacenamiento estuvo acompañada por la activación de la corteza motora, la corteza somatosensorial, la corteza cingulada, la corteza cingulada retrosplenica, el tálamo, el putamen, la ínsula y el núcleo septal. Por otra parte la micción se asocia con aumento de la actividad de la corteza motora, el tálamo y putamen; un cambio en el lugar de la actividad de la corteza cingulada e ínsula; y el surgimiento de actividad en el hipotálamo, sustancia negra, *el globus palidus*, el hipocampo y el colículo inferior.

Yamamoto et al (Yamamoto T, 2010), considerando que el cerebro es uno de los importantes centros de la micción suprapontina realiza una revisión de estudios experimentales, demostrando que la estimulación eléctrica del lóbulo central y la circunvolución cingulada anterior provoca la inhibición o facilitación de la contracción de la vejiga. Como prueba de ello, los pacientes con tumores del lóbulo frontal y aneurismas mostraron trastornos de la micción.

Mediante el uso de Gammagrafía de Emisión de Positrones (PET), se ha confirmado la participación del lóbulo frontal en la micción (Blok B, 1995) La corteza prefrontal derecha muestra actividad durante la micción y la inhibición de la misma. El gyrus cingulado anterior disminuye su actividad durante la inhibición de la fase de vaciado. La contracción del piso pélvico en la mujer causa un aumento de la actividad en la circunvolución precentral superomedial (parte de la corteza motora). Además, mediante esta tecnología, se comprueba la actividad del hipotálamo y el troncoencéfalo durante la micción.

Las áreas dependientes del pudendo y músculos estriados, deben ser consideradas diferentes a las áreas de inervación del músculo detrusor. En la actualidad, no se ha podido discernir con claridad esa diferencia, no habiéndose evaluado en el hombre ni en animales de experimentación, aunque, para algunos autores podría localizarse en las regiones corticales de inicio de la vía piramidal. (Leal A, 1978)

1.2.1.1.2 TÁLAMO

Se desconoce el papel que desempeñan los núcleos, y las vías talámicas para los músculos detrusor y estriado periuretral, en el hombre o en los animales de experimentación. (Yoshimura N, 2012)

1.2.1.1.3 HIPOTÁLAMO

Esta estructura, localizada en el centro de la base del encéfalo, por delante del núcleo rojo e inmediatamente por debajo del extremo anterior del tálamo, tiene una acción crucial en el control de muchas funciones corporales (saciedad, temperatura, etc), produciendo también, liberación de hormonas que controlan funciones homeostáticas.

Con respecto a la función del hipotálamo en el control vesicoesfinteriano, se ha comprobado, que la estimulación de las porciones anterior y lateral produce contracciones vesicales y la micción, en tanto que la estimulación de las zonas posterior y medial, la inhiben. (Morrison J, 1987).

1.2.1.1.4 SISTEMA LÍMBICO

La estimulación, en el animal de experimentación, de áreas corticales que componen el sistema límbico, inducen o deprimen la contracción refleja del detrusor. (Edvarsen P, 1968), si bien, no se han registrado anormalidades de la función vesical, en pacientes con lobectomías temporales unilaterales o bilaterales (Falconer M, 1974), ni en, pacientes con una epilepsia del lóbulo temporal.

1.2.1.1.5 GANGLIOS DE LA BASE

Los ganglios de la base son una formación subcortical de núcleos, como el núcleo caudado, el putamen y el *globus pallidus*. Existen circuitos neuronales que relacionan estos ganglios con la corteza cerebral y con otros núcleos, destacando la íntima relación con áreas subtalámicas del diencefalo, la sustancia negra y el núcleo rojo del mesencéfalo. De especial trascendencia, en la inervación vesicouretral, es la conexión de la sustancia negra, con el putamen y el *globus pallidus*. Esta vía transfiere dopamina, mediante transporte axoplásmico desde el lugar de síntesis (sustancia negra), hasta el de utilización (putamen y *globus pallidus*). El efecto de los ganglios basales sobre el reflejo miccional, pudiera ser la alteración del umbral reflejo detrusor ya que, su estimulación eléctrica, inhibe las contracciones reflejas del detrusor (Porter R, 1967). Por el contrario, se sabe que en enfermos con Parkinson, a los síntomas como rigidez, bradiquinesia, inestabilidad de la marcha, se añade una hiperreflexia del detrusor. De ello se deduce, que dicha hiperreflexia es debida a la ausencia del efecto inhibitorio de los ganglios basales, como consecuencia de la disminución de la tasa de dopamina en las neuronas del putamen y el *globus pallidus*. No se han documentado los efectos de los ganglios basales, sobre la función del músculo estriado periuretral en animales de experimentación. Los estudios efectuados en pacientes con enfermedad de Parkinson demostraron respuestas esfinterianas anormales (Pavlakis A, 1983).

1.2.1.1.6 CEREBELO

El cerebelo es una gran estructura del encéfalo posterior, localizada por debajo del lóbulo occipital del cerebro y por detrás del tronco encefálico, siendo una parte muy importante del sistema de control motor. Está conectado con la corteza cerebral, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y la médula espinal.

La ablación del vermis cerebeloso, produce una hiperreflexia profunda del detrusor, mientras que la estimulación del mismo, provoca supresión de la contracción vesical refleja. (Leach G, 1982; Yoshimura N, 2012). Sin embargo, en la clínica, sólo se observan alteraciones miccionales en pacientes con tumores cerebelosos, cuando existe lesión asociada del tronco del encéfalo.

1.2.1.1.7 TRONCO-ENCÉFALO

Es la formación que conecta el encéfalo anterior con la médula espinal. Está integrado por 3 formaciones bien diferenciadas: mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo. En esta localización, se albergan centros de gran importancia que controlan variables fisiológicas como la respiración, la presión arterial, el equilibrio, y la micción. El PMC o *núcleo de Barrington* (Barrington F., 1915), es un punto de convergencia de

múltiples influencias, jugando el papel de centro de coordinación para la micción, ha sido anatómicamente situado en la porción caudal del núcleo tegmentario dorsolateral de la protuberancia y, en relación cefálica al locus coeruleus (región M), (Tohyama M, 1978). La estimulación de este centro, estimula la vejiga e inhibe simultáneamente el esfínter periuretral y anal (latencia 40-50 mseg.) (Griffiths D, 1990)

La importancia funcional de este núcleo tegmentario, fue demostrada inicialmente por Barrington, en 1921, quien advirtió que, cuando esa área era suprimida por ablación, el gato experimentaba una retención urinaria permanente. Posteriormente, han sido múltiples las comprobaciones de esta área troncoencefálica en el reflejo miccional, tanto en animales de experimentación, (Satoh K, 1978; Griffiths D, 1990), como en humanos (Zhan A, 1981)

Existen otras áreas protuberanciales con influencia en la micción, habiéndose comprobado en animales de experimentación, el efecto sobre el detrusor y el esfínter estriado periuretral, tanto de la citada región M, como en la región lateral (L) pontina del tronco cerebral, donde existe una región separada que tiene algunas características que se podrían interpretar como un "centro de almacenamiento de orina" o "centro de la continencia" (Griffiths D, 1990; Holstege G, 1986; Drake MJ, 2010)

El estímulo del PMC localizado en el *locus coeruleus* α , produce relajación de ambos esfínteres estriados, anal y uretral, así como la contracción del detrusor. La estimulación de la región lateral (L), produce contracción del esfínter uretral e inhibición de la actividad vesical (Kuru M, 1965; Holstege G, 1986; De Groat, 1993), localizado en el *núcleo subcerúleo* ventrolateral al anterior, corresponde al núcleo pontino del esfínter periuretral (Kuru M, 1964), anal y del suelo pélvico (Griffiths, 1990; Drake MJ, 2010). La destrucción bilateral de esta región L, produce hiperactividad vesical con incontinencia.

Con respecto a las relaciones del PMC, se han observado, mediante rastreo axónico, que emite dos proyecciones: una se dirige al área hipotalámica lateral y la otra a la médula espinal sacra. (Satoh K, 1978). Las fibras conectadas a la médula sacra tienen componentes aferente y eferente. (Nadelhaft L, 1980)

Las relaciones de la región L de la protuberancia, con neuronas vecinas que se proyectan hacia el *núcleo de Onuf* en la médula sacra (Holstege G, 1986), y las conexiones de las fibras ascendentes desde la médula sacra, con el núcleo tegmentario dorsolateral de la protuberancia, (Nadelhaft L, 1987), hacen pensar en la existencia de un circuito de "apagado-encendido" en la protuberancia, en relación con el reflejo miccional.

Otros dos núcleos en el tronco cerebral podrían estar relacionados con la micción (gigantocelular y núcleo vestibular), intervando motoneuronas pudendas en la médula espinal sacra, si bien no se han demostrado proyecciones desde el mismo hasta las motoneuronas pudendas sacras. También está implicada la formación rostral pontina o *nucleus reticularis pontis oralis* (Méndez Rubio S, 2010)

A pesar de que, la mayoría de estos estudios se han realizado en animales de experimentación, un estudio sugiere que los datos obtenidos en animales, serían análogos a la organización refleja del ser humano. (Khurona R, 1982).

1.2.1.2 MÉDULA ESPINAL

La médula espinal es una estructura que, originándose proximalmente en el bulbo, termina en el adulto, en el extremo inferior de la segunda vértebra lumbar. Esta circunstancia, se debe a la discrepancia en el crecimiento entre las estructuras óseas, vertebrales y el tejido nervioso.

La estructura interna de la médula espinal, al igual que el encéfalo, presenta áreas de sustancia blanca y gris, pero, a diferencia de aquel, la sustancia blanca se encuentra en la superficie y la gris es profunda. Los cuerpos de las células nerviosas se encuentran en la sustancia gris, teniendo muchas fibras nerviosas cortas. En la sustancia blanca sólo existen tractos de fibras y glía. La sustancia gris tiene el aspecto de múltiples astas conectadas por un puente transversal, denominado comisura gris, entre las dos mitades de la médula.

Las astas de sustancia gris a cada lado de la médula se denominan: asta gris ventral (asta anterior), asta gris dorsal (asta posterior) y asta gris lateral, encontrándose en dichas estructuras, neuronas motoras esqueléticas, y neuronas autonómicas preganglionares respectivamente. La sustancia blanca está formada por fibras que discurren a lo largo de toda la médula. Los tractos adyacentes a la sustancia gris (tractos propioespinales), discurren sólo, durante algunos segmentos para conectar tramos cercanos de sustancia gris.

En la médula espinal, se transmiten señales bidireccionales entre el encéfalo y la periferia. Además tiene una función integradora de algunas actividades motoras, mediante la existencia de reflejos medulares, tales como el de retirada. Otros reflejos serían, el de la marcha, de estiramiento, miotático y el de rascado.

Con respecto al reflejo miccional, los tractos espinales que inervan al músculo detrusor y a la musculatura del piso pélvico consisten en vías aferentes y eferentes. La organización general de las vías somáticas reflejas consiste en arcos reflejos supraespinales y segmentarios (Phillips C, 1971).

Las vías aferentes y eferentes medulares del reflejo medular son bilaterales, lo que permite que la lesión parcial de la médula, no afecte de manera importante al vaciado vesical. (Bradley W, 1988).

Especial atención, merece la localización del núcleo del simpático toracolumbar, que inerva el detrusor y la base vesical. Las neuronas preganglionares simpáticas, se encuentran en la médula toracolumbar (D10-L2), a diferencia del resto de elementos de la inervación vesicouretral (pudendo y parasimpático), localizados en el cono medular. El núcleo simpático, se organiza en cuatro subgrupos celulares: Núcleo intermediolateral, núcleo intercalado, núcleo central y núcleo funicular lateral. La importancia de cada núcleo en la inervación del TUI es variable según las especies. (De Groat W, 1993).

1.2.1.2.1 VÍAS AFERENTES MEDULARES DE LA INERVACIÓN VESICouretral

Las vías aferenciales procedentes del nervio pélvico se dirigen a través del *fascículo de Lissauer* hacia el vértice del asta posterior medular (De Groat W, 1986; Steers W, 1991; De Groat W, 1993), para posteriormente seguir en dirección rostrocaudal suministrando colaterales en dirección medial y lateral, a través de la región superficial del asta posterior (lámina I) hacia regiones más profundas (láminas V, VII y X) en la base del asta posterior. La proyección lateral, que es la más prominente, se une a la región del núcleo parasimpático sacro y envía algunos axones hacia la comisura posterior. No se ha demostrado proyección aferencial vesical en la médula sobre las astas ventral o región central del asta posterior (láminas III-IV). (De Groat W, 1981; Morgan C, 1981).

Las vías aferenciales pudendas procedentes del esfínter estriado periuretral presentan conexiones medulares que se superponen en alguna medida con las de las aferencias vesicales hacia las láminas I, V, VII y X (Thor K, 1989). No obstante, se diferencian de éstas, en que su localización en el asta dorsal medular es más central. (Figuras 13 y 14)

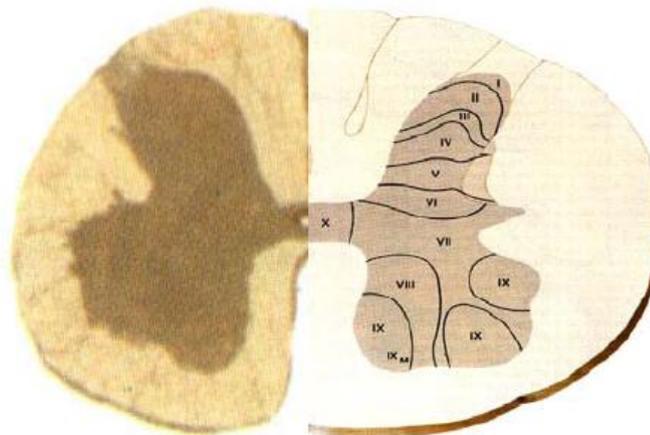


Figura 13. Sección a nivel medular sacro. Láminas de Rexed de topografía neurológica.

Las neuronas medulares responsables de recibir la información aferencial nociceptiva procedente del TUI, se localizan en primera instancia en la comisura posterior y el núcleo parasimpático sacro. (Birder L, 1992). Las fibras que conducen sensibilidad propioceptiva refleja de la musculatura estriada del suelo pélvico, tras hacer sinapsis en el *núcleo dorsal de la columna de Clarke* y en la *sustancia de Rolando*, ascienden por los haces espinocerebelosos ventral cruzado y dorsal directo, para acabar en el vermix cerebeloso. (Yoshimura N, 2012).

Las vías de la sensibilidad exteroceptiva del urotelio, submucosa vesical y mucosa uretral llegan a la médula, hacen sinapsis en la *sustancia de Rolando* y se

decusan, formando parte de los haces espinotalámicos contralaterales, alcanzando el tálamo tras haber hecho sinapsis previamente en los núcleos reticulares troncoencefálicos de la micción. (Yoshimura N, 2012).

Las proyecciones aferenciales del nervio pudendo, procedentes de órganos sexuales, se dirigen intramedularmente a regiones más profundas del asta posterior (láminas II-IV). Las vías aferenciales vesicales que conduce el simpático hacia la médula toracolumbar, presentan proyecciones medulares similares a las descritas para el nervio pélvico.

1.2.1.2.2 VÍAS EFERENTES MEDULARES DE LA INERVACIÓN VESICOURETRAL

La vía motora que procede de los núcleos de la micción, situados en la formación reticular troncoencefálica, desciende por los tractos reticulo-espinales (anterior y posterior), que conducen impulsos inhibidores y facilitadores para el detrusor. Éstos están situados en los cordones medulares laterales y se decusan parcialmente antes de conectar con los centros dorso-lumbar y sacro de la micción. (Yoshimura N, 2012)

Las vías eferentes motoras córtico-espinales, que inervan la musculatura esquelética del suelo pélvico, están integradas en la vía piramidal, alcanzando las neuronas motoras del núcleo pudendo, situadas en las astas anteriores de la médula sacra, tras decusarse en el extremo caudal del bulbo. (Figura 14)

1.2.1.2.3 CONO MEDULAR

El cono medular es definido como la porción caudal de la médula espinal que contiene los segmentos sacros S1 a S5 y contiene grupos de núcleos relacionados con la inervación del músculo liso del detrusor urinario y del músculo estriado periuretral.

1.2.1.2.3.1 NÚCLEO DEL DETRUSOR

El núcleo parasimpático sacro se sitúa en el asta intermediolateral de la médula espinal, en el cono medular (segmentos S2-S4), formando el núcleo parasimpático sacro de la micción (Kuru M, 1965; De Groat W, 1975, 1993). (Figura 14)

Experimentalmente se ha comprobado que este núcleo parasimpático se divide en dos grupos celulares: uno dorsal y otro lateral (De Groat W, 1993). Las neuronas responsables de la inervación vesical, se encuentran en el grupo lateral. Estas neuronas envían prolongaciones dendríticas poco ramificadas y relativamente largas (pueden extenderse a distancias de 1.5-2 mms. hacia la sustancia gris o blanca) (Morgan C, 1981), formando un extenso sistema colateral que se proyecta bilateralmente hacia varias regiones medulares: área situada alrededor del canal central, región intermediolateral del núcleo parasimpático sacro, comisura posterior y región lateral del asta posterior (Morgan C, 1981). Los núcleos del detrusor en el cono medular, están situados en una matriz de neuronas relacionadas con la micción, la defecación y la función sexual (De Groat W, 1969). Estas neuronas, se excitan ante la distensión de la vejiga y se inhiben ante la distensión del colon. Ante presiones bajas del detrusor, estas

neuronas se encuentran en reposo. Con un incremento de la presión intravesical, se registra un, incremento del índice de descarga, hasta alcanzar una frecuencia máxima de descarga de 60 impulsos por segundo.

Se ha comprobado que estas neuronas muestran inhibición recurrente o de *Renshaw* produciéndose, ante la estimulación de los nervios pélvicos en dirección a los núcleos del detrusor, una anulación de la contracción refleja espontánea del detrusor. Mediante la inhibición recurrente se finaliza de esa forma el reflejo del detrusor (Bradley W. 1969b)

A los núcleos del detrusor llegan estímulos aferentes de variadas localizaciones y con efectos fisiológicos variados:

1. Aferentes de largo recorrido que, desde los receptores de tensión vesicales llegan al tronco cerebral y luego a las motoneuronas del detrusor, permitiendo la amplificación del curso temporal, de la respuesta refleja del detrusor (Bradley W. 1969a).
2. Impulsos pudendos y otros impulsos somáticos que determinan la excitación y/o la inhibición de las motoneuronas del detrusor (Bradley W, 1972).
3. Impulso aferente desencadenado por la distensión vesical. Es necesario para facilitar la aparición de la respuesta espinobulbar evocada. (Floyd K, 1982).

1.2.1.2.3.2 NÚCLEO PUDENDO

Estas motoneuronas se localizan en el asta anterior de la médula espinal en el cono medular (segmentos S2-S4). Se encuentran en la región ventrolateral, constituyendo el centro somático sacro del esfínter periuretral o *núcleo de Onuf*. (Roppolo J, 1985; Thor K, 1989; De Groat W, 1993) (Figura 14) Desde este lugar se envían prolongaciones dendríticas a los cordones laterales, lámina X, sustancia gris intermediolateral, y en dirección rostrocaudal dentro del propio núcleo, siendo esta distribución dendrítica de las motoneuronas, (lateral, dorsolateral y dorsomedial), similar a la de las proyecciones dendríticas de las neuronas preganglionares del parasimpático sacro. Este hecho, apoyaría el papel funcional de las motoneuronas del esfínter, en la regulación de la función miccional.

Las dendritas de este núcleo, reciben fibras descendentes desde el área lateral de la protuberancia y el hipotálamo. Asimismo, existen dendritas dorsales del *núcleo de Onuf* que reciben proyecciones sensitivas de la vejiga. (Griffiths D, 1990).

Respecto a los núcleos pudendos, la estimulación de los aferentes pélvicos del detrusor en el gato, determina la aparición de potenciales de acción postsinápticos exclusivamente inhibitorios en las motoneuronas pudendas. En consecuencia, el efecto de la distensión vesical consiste en inhibir la actividad de las motoneuronas pudendas a un nivel segmentario (Bradley W, 1972).

Sin embargo, la estimulación de los nervios sensoriales pudendos uretrales, y los registros obtenidos en los nervios motores pudendos uretrales, demuestran la presencia

de una respuesta bimodal, con componentes de latencia corta y prolongada. Esto difiere de lo observado con la estimulación de los aferentes del nervio pélvico del detrusor. De estas observaciones, puede desprenderse la conclusión de que los aferentes pudendos se reorganizan con una ruta segmentaria y otra supraespinal de los impulsos, al igual que el observado con otros aferentes musculares esqueléticos. (Yoshimura N, 2012)

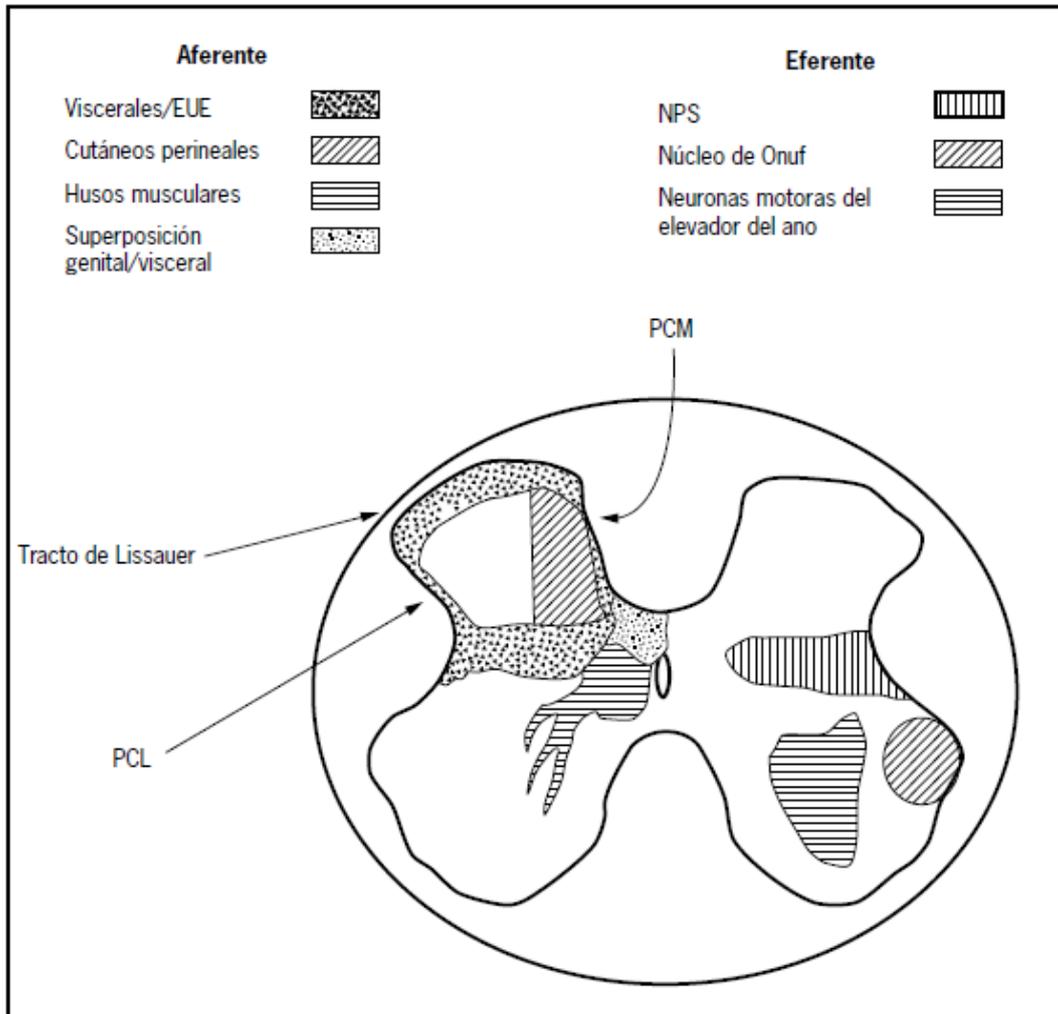


Figura 14. Distribución neuroanatómica de los componentes aferentes y eferentes primarios en la médula espinal sacra que están involucrados en los reflejos de almacenamiento y vaciamiento de la vejiga. Los componentes aferentes se muestran en el lado izquierdo y los eferentes en el lado derecho. Ambos se distribuyen bilateralmente por lo que se superponen en forma extensa. Viscerales: aferentes de la vejiga y uretra contenidos en el nervio pélvico; EUE: aferentes del esfínter uretral externo; Cutáneos perineales: aferentes de la piel perineal contenidas en el nervio pudendo; Husos musculares: aferentes de husos musculares del músculo elevador del ano; PCM: proyecciones aferentes colaterales mediales; PCL: proyecciones aferentes colaterales laterales; NPS: núcleo parasimpático sacro.

1.2.2 SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Las fibras nerviosas ingresan o abandonan la médula espinal a través de las raíces nerviosas. Las raíces dorsales (raíces posteriores), se denominan raíces sensitivas por llevar, casi en su totalidad, información sensitiva. En las raíces dorsales hay un ensanchamiento denominado ganglio de la raíz dorsal, que contiene células nerviosas unipolares sin dendritas y, en general, un axón único, que inmediatamente después de abandonar el cuerpo celular, se divide en una rama periférica y una rama central.

Las raíces ventrales (raíces anteriores), se denominan motoras por llevar, en su mayor parte, fibras motoras a los músculos. Las fibras nerviosas que discurren por estas raíces, se originan en neuronas de las astas grises ventral y lateral, y parten de la médula por su margen anterolateral en los filamentos radiculares ventrales. (Figura 15)

Cada raíz anterior o posterior, está integrada por 7 a 10 “*filamentos radiculares*” y de la unión de las raíces anteriores y posteriores, se forma el nervio espinal. Dada la diferencia en el nivel de terminación de la médula y de las vértebras, los nervios discurren hacia abajo, atravesando el canal inferior formando un gran haz denominado “*cola de caballo*”. Cada uno de los nervios, finalmente, abandona la columna vertebral por el agujero vertebral correspondiente. Los núcleos de la médula espinal, emiten la inervación eferente (motora, efectora) a través de vías periféricas que contienen estaciones ganglionales de recambio.

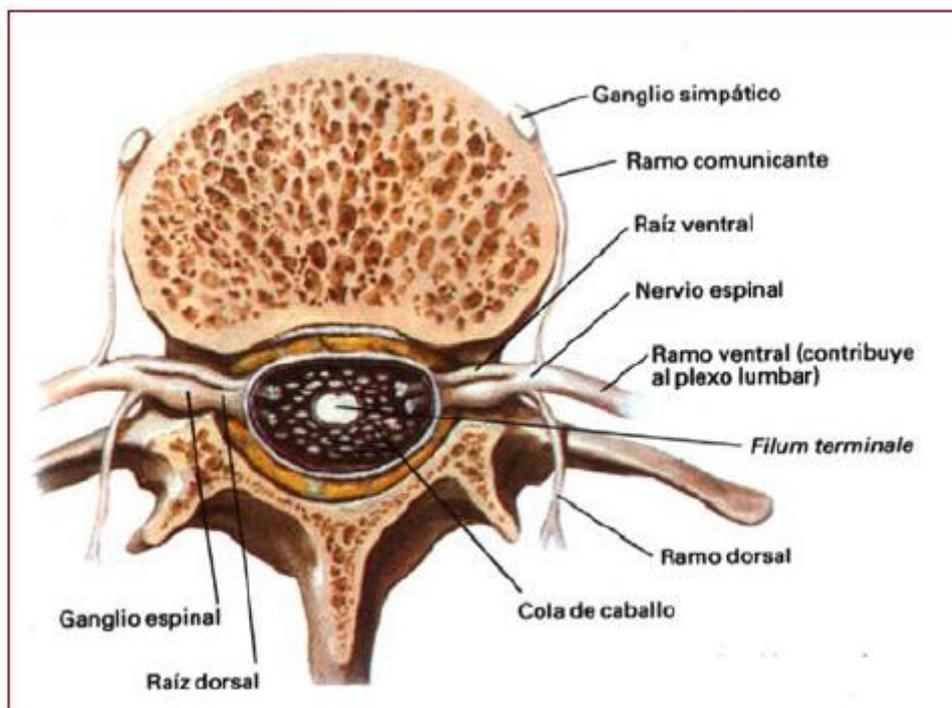


Figura 15. Sección de la columna lumbar, donde se aprecia la anatomía de las raíces y nervios lumbares.

1.2.2.1 VÍAS AFERENTES

Existe una variación considerable en las propiedades de las neuronas aferentes que inervan diferentes regiones del TUI. Parece probable que esta heterogeneidad está relacionada con las diferentes funciones de los respectivos órganos diana. En los seres humanos, la porción aferente de la vía parasimpática de la vejiga se inicia en los ganglios de las raíces dorsales de los segmentos medulares S2 a S4. (White J, 1943; Yoshimura N, 2003) Estas neuronas son bipolares y envían largas prolongaciones al músculo liso, epitelios vesical y uretral. Los estudios en animales demuestran que los estímulos mecánicos o nociceptivos, se transmiten a través del nervio pélvico, hasta el asta dorsal de la médula espinal, al igual, que las vías aferentes mecanoceptoras responsables del comienzo de la micción. (De Groat 1975; 1987; Méndez Rubio S, 2010)

Las neuronas aferentes simpáticas, se encuentran en los ganglios de las raíces dorsales dorsolumbares y se realiza en tres conjuntos de nervios: (Figura16)

- Los nervios pélvicos y los nervios hipogástricos, que inervan la vejiga urinaria y la uretra proximal. (Yoshimura N, 2012) Las fibras de dichas neuronas, recogen información sensitiva del trigono, meatos ureterales y cuello vesical y, conducidas por los nervios hipogástricos, terminan en las láminas laterales I a V del asta dorsal de la médula toraco-lumbar. (Chai T, 1996).
- Los nervios pudendos, que inervan la uretra media-distal y el esfínter uretral externo. (Yoshimura N, 2012) Las aferencias somáticas que provienen del esfínter uretral externo discurren por el nervio pudendo y terminan en regiones donde coinciden parcialmente con las aferencias parasimpáticas del nervio pélvico procedentes de la vejiga. (Morgan C, 1981).

Se han demostrado que las vías aferentes que inervan el vejiga urinaria consiste en dos tipos de fibras neuronales: las fibras A δ mielinizadas y las fibras C amielínicas.

Las fibras aferentes A δ mielinizadas del nervio pélvico (ubicadas en el músculo liso) responden a distensión pasiva de la vejiga y dan información del llenado de la vejiga (además responden a la contracción activa de la vejiga con una importante función refleja para mantener la contracción de la vejiga durante el vaciamiento). Los aferentes mielinizados uretrales en los nervios pélvicos y pudendos son sensibles al flujo de orina o contracciones del músculo estriado del esfínter uretral (de Groat, 2001). Las fibras aferentes A del nervio pudendo a la uretra distal están formadas por células somáticas de mayor tamaño que las fibras aferentes A del nervio pélvico que inervan la vejiga y la uretra. Así como, aproximadamente la mitad de las fibras A de uretra distal son sensibles a canales de Ca²⁺ tipo T, que pueden contribuir a patrones de “estallido” en las fibras aferentes del nervio pudendo que responden al flujo de orina y para la actividad de ruptura de los músculos del esfínter estriado uretral durante la micción; que no se observan en las neuronas aferentes de las fibras A que inervan la vejiga y la uretra proximal. (de Groat et al., 2001)

Las fibras aferentes C no mielinizadas (ubicadas en la mucosa) son silentes bajo condiciones fisiológicas, pero se reclutan en patologías neurológicas y posiblemente en

enfermedades inflamatorias, ocasión en que forman una nueva vía aferente funcional, respondiendo a estímulos nocivos químicos y de enfriamiento, pudiendo causar SVH, incontinencia urinaria de urgencia y posiblemente dolor vesical. (Yoshimura N, 2012). Algunas fibras aferentes C aferentes de la vejiga en los nervios pélvicos no son mecanosensitivas y sólo responden a estímulos químicos nociceptivos, que se demuestra por aplicación de la capsaicina, que provoca respuestas de comportamiento nociceptivo, que desaparecen después de transección del nervio pudiendo; mientras que algunas fibras aferentes C de la vejiga, responden a estímulos mecanosensitivos, al igual que las fibras aferentes A δ mielinizadas, para frenar el llenado de la vejiga y proporcionan información acerca de tensión de la pared de la vejiga y/o volumen de la vejiga. (Morrison, 2002) Sobre la base de IB4 (isolectina-B4), se pueden distinguir dos subtipos de fibras aferentes C que inervan el TUI, IB4-negativas peptidérgicas e IB4-positivas no peptidérgicas. Las fibras aferentes del nervio pélvico que inervan la parte proximal del TUI contiene una población mayor de células IB4 peptidérgicas que las aferentes del nervio pudiendo que inerva la uretra distal Las neuronas aferentes somáticas que inervan la piel también tiene un mayor porcentaje de células positivas IB4 que las neuronas aferentes que inervan la vejiga. (Yoshimura N, 2003)

Yoshimura destaca que las propiedades de las neuronas aferentes del nervio pélvico que inervan la uretra proximal son similares a los de las neuronas aferentes de la vejiga; las neuronas aferentes del nervio pudiendo que inervan la uretra distal incluyendo el esfínter uretral estriado están formadas por un número menor de fibras C y un mayor número de fibras A, algunos de los cuales presentan canales de Ca²⁺ tipo T; y la proporción de células IB4-positivas (ligandos de isolectina), entre las neuronas aferentes de fibras C, es mayor en la inervación aferente de la uretra distal que en aquellos que inervan la vejiga y la uretra proximal. (Yoshimura N, 2012)

Estas diferencias en la inervación aferente de las partes proximales y distales del TUI son consistentes con las diferencias en la función de las dos regiones. La vejiga y la uretra proximal se componen de los músculos lisos que exhiben distensión y/o contracción lenta (Morrison, 2002), mientras que la uretra distal se compone en parte de los músculos estriados que exhiben rápidas oscilaciones de alta frecuencia (“estallido”) durante la micción (de Groat et al., 2001). Por lo tanto, la inervación aferente de las dos regiones del TUI están inervadas por dos vías neuronales: las vías neuronales de pequeño diámetro y conductoras lentas, y las vías neuronales de gran diámetro y conductoras rápidas, con canales de Ca²⁺ tipo T involucrados en la actividad de “estallido”. (Yoshimura N, 2012)

La entrada aferente desde el TUI a la médula espinal lumbosacra tiene un papel esencial en la iniciación de almacenamiento de la orina y los reflejos miccionales. Los bajos niveles de actividad aferente inducida por la distensión de la vejiga, pueden desencadenar contracciones reflejas de la salida de la uretra y promover la continencia, mientras que altos niveles de actividad, pueden inducir contracciones de la vejiga y la micción. La entrada aferente de la uretra proximal y el esfínter estriado uretral también puede modular la actividad de la vejiga. Los reflejos uretrales, activados por la estimulación mecánica en la uretra, pueden facilitar el reflejo de micción activado mediante una vía aferente visceral en el nervio pélvico, produciendo la facilitación por un mecanismo de reflejo espinal, y fomentar el vaciado completo de la vejiga. Sin embargo, las contracciones de los músculos estriados de la uretra distal pueden activar

los aferentes somáticas en los nervios pudendos que inhiben la micción, implicando el PMC supraespinal (de Groat, 2001; Yoshimura N, 2012).

1.2.2.2 GANGLIOS PERIFÉRICOS

Los ganglios pélvicos de la inervación vesicouretral varían de tamaño, número, y distribución en las distintas especies. La principal estación de recambio en el hombre es el ganglio hipogástrico, que contiene los cuerpos celulares de neuronas mixtas, colinérgicas y adrenérgicas. También hay ganglios menores situados más periféricamente y en relación íntima con los órganos inervados, que proporcionan estaciones de recambio a nervios preganglionares. (Elbadawi A, 1996)

Se ha sostenido tradicionalmente que las vías parasimpáticas eferentes que llegan a la vejiga y a la uretra, se recambian en los ganglios pélvicos que están próximos e íntimamente asociados a los órganos, pero que los recambios de las eferencias simpáticas tienen lugar en los ganglios simpáticos abdomino-paravertebrales, más alejados. Sin embargo, el concepto de unas neuronas vesicouretrales cortas ha establecido que las fibras preganglionares eferentes parasimpáticas y simpáticas que proceden de la médula espinal, transmiten sus impulsos por los nervios pélvico e hipogástrico respectivamente, se recambian en las estaciones subespinales de los ganglios autónomos periféricos pélvicos, junto con las neuronas de axón corto, que proporcionan la inervación eferente postganglionar a la vejiga y a la uretra, a través de las ramas del plexo pélvico. (Elbadawi A, 1988). (Figura 17) Estos hallazgos, son la base del concepto de las “sinapsis postganglionares” (Elbadawi A, 1973). Según este concepto, las células ganglionares de los ganglios periféricos de los órganos urinarios inferiores (incluidos los ganglios murales), están inervados no sólo por las neuronas preganglionares (procedentes de los núcleos de la médula espinal), sino también por los nervios postganglionares que se originan en las células de los propios ganglios pélvicos. Las sinapsis postganglionares comprenden las establecidas por los axones postganglionares colinérgicos y adrenérgicos, así como los axones de las neuronas internupciales pequeñas e intensamente fluorescentes, localizadas en el ganglio. (Elbadawi A, 1988).

1.2.2.3 VÍAS EFERENTES

El detrusor, el músculo uretrotrigonal, y la *muscularis* uretral están inervados, en ambos sexos, por ramas del plexo nervioso de la pelvis. Este plexo se encuentra en la profundidad de la pelvis y está formado por una mezcla de las ramificaciones de los troncos del nervio pélvico (parasimpática) y del nervio hipogástrico (simpático), vías que se incorporan a los ganglios que sirven como estaciones subespinales de recambio para ambas parcelas del sistema nervioso autónomo. (Elbadawi A, 1996). Figura.

El parasimpático eferente proveniente de las metámeras sacras S2-S4, surge, como fibras preganglionares por las raíces anteriores, formando los nervios pélvicos (representados por 3-4 troncos), situados profundamente a cada lado del recto. (Elbadawi A, 1983) inervando el colon descendente, recto, vejiga y uréter distal, además de proporcionar fibras a los genitales. El esfínter uretral externo, podría estar inervado también por el nervio pélvico. (Donker P, 1978). (Figura 17)

El simpático eferente proviene del núcleo simpático espinal (astas intermediolaterales T10-L2). Sus fibras abandonan la médula por las raíces anteriores y atraviesan los ganglios simpáticos lumbares (paravertebrales) sin establecer sinapsis. Ramas de estos ganglios forman el nervio presacro que, por su carácter plexiforme, se denomina plexo hipogástrico superior. De localización anterior a la aorta y, a nivel de la primera vértebra sacra, se bifurca en 2 ramas formadas por una delgada red de ramificaciones, los nervios hipogástricos. (Elbadawi A, 1982) (Figura 16)

Algunas fibras postganglionares, se dirigen nuevamente, a partir de la cadena simpática, a los nervios espinales, a través de los ramos grises, situados en todos los niveles de la médula espinal. Controlan los vasos sanguíneos, las glándulas sudodíparas y los músculos piloerectores. Como valor promedio, el 8% de las fibras en el nervio esquelético, son simpáticas.

La distribución de las vías simpáticas no discurre paralela a la de las fibras espinales de los mismos segmentos, siendo determinada tal discrepancia, por la localización embriológica de la víscera a inervar.

El nervio hipogástrico y el pélvico, se unen a ambos lados de la vejiga, para configurar el plexo pélvico (*plexo o ganglio hipogástrico inferior o de Frankenhäusen*). Este ganglio está formado por neuronas parasimpáticas y simpáticas mezcladas, (células ganglionares) que pertenecen, respectivamente, a las vías nerviosas pélvicas e hipogástricas (Elbadawi A, 1996). Las diversas ramas que surgen de las diversas subdivisiones de este plexo, están situadas en la fascia pélvica, (a los dos lados del recto), (Mitchell G, 1953), y están conectados entre sí por detrás de dicha estructura. (Figuras 16 y 17)

Las ramificaciones del ganglio hipogástrico inferior, formados por nervios postganglionares mezclados, acaban inervando al uréter distal, la vejiga, uretra, recto y genitales internos (Elbadawi A, 1996).

Se ha observado que en el gato, aproximadamente el 15% de la totalidad de las raíces ventrales sacras están compuestas por axones sensoriales, desconociéndose hasta el momento, qué significado tiene en la función vesical y si es este fenómeno puede extrapolarse al ser humano. (Applebaum, 1976). Las vías eferentes motoras somáticas emergen por las raíces anteriores S2-S4 y, conducidas por el pudendo, alcanzan el esfínter anal, el esfínter estriado uretral y la musculatura del suelo pélvico (Figura 18)

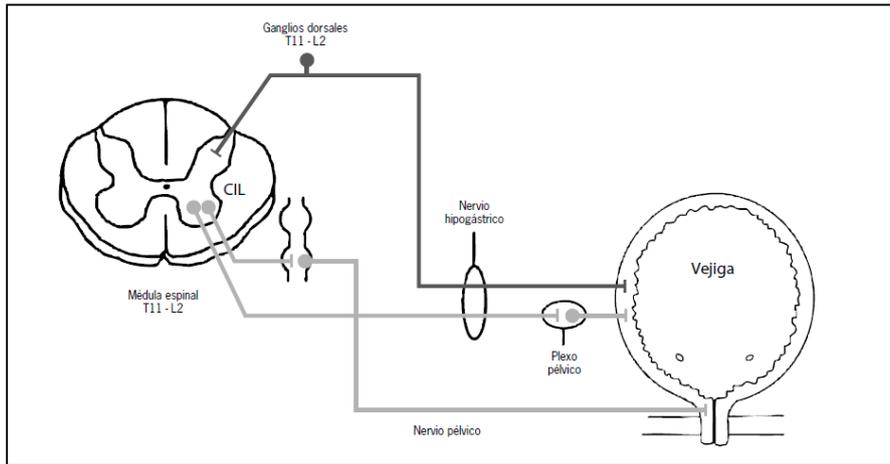


Figura 16. Inervación simpática aferente y eferente de la vejiga y uretra.

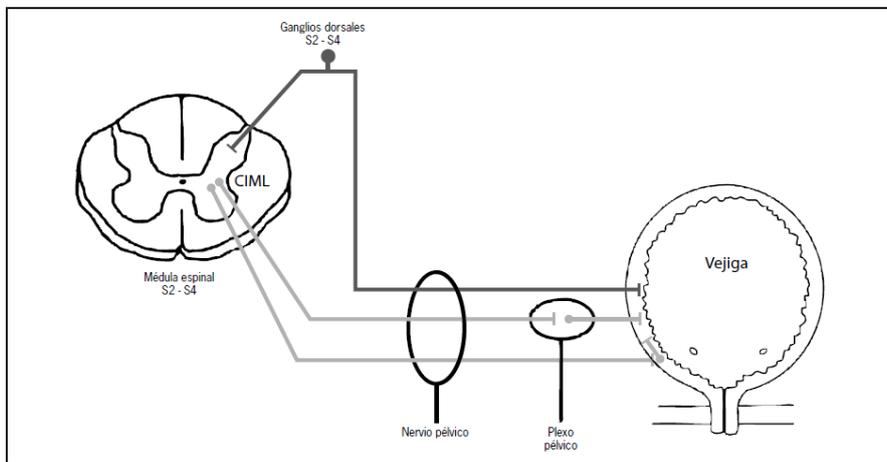


Figura 17. Inervación parasimpática aferente y eferente de la vejiga y uretra.

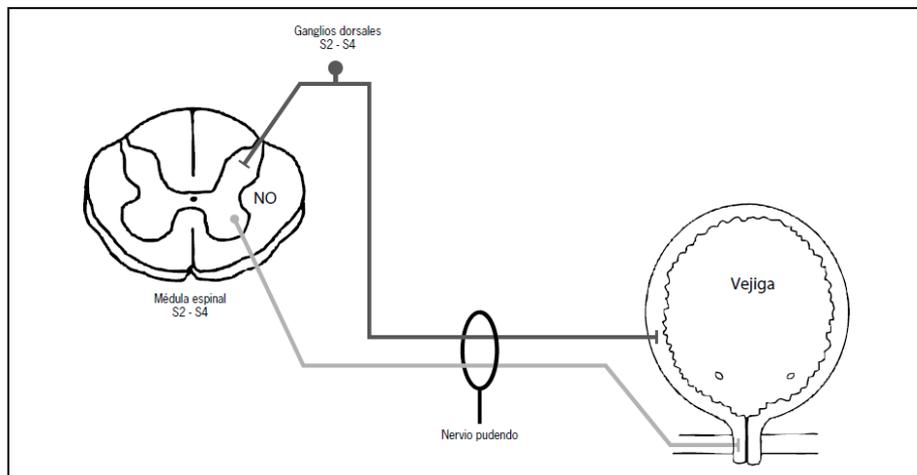


Figura 18. Inervación somática aferente y eferente de la vejiga y uretra.

1.2.3 ORGANOS EFECTORES

1.2.3.1 MUSCULATURA VESICO-URETRAL

Existen nervios de diversos tamaños repartidos por todo el detrusor, generalmente asociados a los vasos sanguíneos. Los nervios disminuyen progresivamente de tamaño conforme pasan desde la adventicia hacia el suburotelio. (Elbadawi A, 1993). Asimismo, existen pequeños grupos de células ganglionares en el interior y en la superficie externa del detrusor, así como en la muscularis uretral. (Dixon J, 1983).

Los estudios neurohistoquímicos han confirmado el concepto de la doble innervación colinérgica (parasimpática) y adrenérgica (simpática) del detrusor y la *muscularis* uretral del ser humano. (Elbadawi A, 1982). La existencia de diferencias regionales en la innervación del detrusor, fue la base del concepto de cuerpo y base de la vejiga, mientras que la semejanza de la innervación de la base del detrusor, de la *muscularis* uretral y de las vainas periureterales, dio lugar al concepto unificador del lisoesfínter. Sobre la densidad de innervación, existe acuerdo unánime entre los diversos autores en que la abundante innervación colinérgica en el cuerpo del detrusor, disminuye en el cuello de la vejiga y la uretra; y que la escasa innervación adrenérgica en el detrusor, aumenta ostensiblemente en la muscularis uretral. (Elbadawi A, 1996).

Mediante estudios ultraestructurales, se ha descubierto, que muchas células musculares tienen uniones colinérgicas, algunas o muchas (según la región) tienen uniones adrenérgicas, y otras tienen uniones colinérgicas y adrenérgicas a la vez. (Elbadawi A., 1993). Estos datos son la base del concepto de sinapsis axonales postganglionares en la innervación vesicouretral intrínseca, de tal modo, que un axón colinérgico y otro adrenérgico establecen contactos sinápticos entre sí o cerca de sus uniones neuroefectoras con las células musculares, (Elbadawi A, 1984). Esta interacción es el nivel más periférico, de la regulación subespinal de ambos sistemas.

Es difícil estudiar la neurofisiología del detrusor sin tener en cuenta las peculiaridades de su organización anatómica. Para entender la base anatómicofuncional, se ha acuñado el concepto MIN (Músculo, Intersticio y Nervios) (Elbadawi A., 1991b), dependiendo la contractilidad del detrusor de todos estos componentes. La transmisión del impulso eléctrico, dependería de la organización geométrica espacial, de la integridad celular y de la capacidad de las células para contraerse y transmitir esa fuerza de una célula a la siguiente, permitiendo la contracción de todo el músculo vesical, y el vaciamiento completo. (Elbadawi, 1993). Si bien, los estudios sobre la musculatura lisa del TUI, se han centrado en el cuerpo del detrusor, no hay razones para pensar que la muscular uretral se distinga, bajo el punto de vista funcional, de aquel. (Elbadawi A, 1996).

Comportamiento del detrusor durante la micción

En la fase de llenado vesical, la uretra mantiene cerrados sus mecanismos de cierre: cuello vesical y músculo liso uretral (esfínter interno), y esfínter estriado de la uretra (esfínter externo). La vejiga acomoda su tono al aumento continuo y paulatino de orina que le está llegando a través de los uréteres, actuando como una esfera elástica de

conducta pasiva y no consciente. El detrusor es un músculo con un 70% de elementos elásticos (fibras musculares) que regresan a su situación inicial cuando cesa la fuerza de distensión a la que estaban sometidas, y un 30% de elementos viscosos (fibras colágenas), que retrasan su deformación cuando se someten a tensión. Cuando se introduce líquido en la vejiga vacía, observamos una subida inicial de la presión intravesical que es igual a la presión de la vejiga en reposo T1. Incrementando el volumen introducido, la pared vesical se distiende sin apenas modificarse la presión intravesical, manteniendo las fibras elásticas una discreta tensión como resistencia al estiramiento T2, este segmento pertenece al tono vesical. Cuando el detrusor se distiende hasta el límite, momento en que entran en juego las fibras colágenas, se produce un fuerte aumento de la inclinación de la curva. Transcurren normalmente varias horas en cada fase de llenado, durante las cuales las fibras musculares lisas, gracias al tono, se acomodan al aumento de volumen manteniendo una tensión contráctil sin agotarse. Si el tono fuese elevado, la resistencia al estiramiento sería también elevada, y como resultado de todo ello, la presión aumentaría excesivamente con pequeños incrementos de volumen. Por tanto, observamos que el tono vesical permite el mantenimiento de una presión intravesical casi constante, a pesar de solicitaciones variables. (Méndez Rubio S, 2010; Hernández Rodríguez MV, 2010)

El tono muscular es una propiedad intrínseca del músculo liso, no dependiente del sistema nervioso. Todos los estudios sugieren que el sistema nervioso ejerce solo el control de la micción, sin actuar sobre el tono, que no parece estar sujeto a influencias neurológicas supraespinales, espinales ni ganglionares. Por todo ello, el tono vesical no será neurogénico, sino miogénico, y refleja exclusivamente el estado de la pared vesical.

En la fase de vaciado vesical, los esfínteres uretrales externo e interno, se abren y el detrusor vacía completamente su contenido gracias a la contractilidad de los elementos que constituyen su pared. La facultad de contraerse depende de la integridad de las vías y centros nerviosos que regulan esta actividad, a diferencia de la facultad de acomodación, que como se ha comentado es independiente del sistema nervioso. (Martínez Agulló E, 2002)

Comportamiento de la uretra durante la micción

La uretra tiene una doble función, la de control del vaciado y la de su conducción. El estudio de las presiones en la región de salida nos traducirá de una forma directa su situación y comportamiento. En el individuo normal, la presión intravesical durante la fase de llenado permanece generalmente en unos valores próximos a 10 cm de agua, aunque pueda incrementarse con los aumentos de la presión abdominal. Con el llenado vesical se produce un gradual y progresivo incremento de presión en el cuello vesical, acompañado de una fuerte elevación de presión en la zona del esfínter externo. La diferencia de presión entre la uretra y la vejiga recibe el nombre de presión uretral de cierre. Durante la fase de llenado, esa diferencia siempre es mayor que cero, es decir, la presión intrauretral permanece siempre más alta que la intravesical, asegurándose así la continencia. (Martínez Agulló E, 2002)

Los incrementos de presión abdominal se transmiten de forma paralela a la vejiga y cuello vesical, siendo poco significativo el aumento de presión en la uretra proximal, y nulo en la distal. Así la presión en el cuello vesical puede llegar a superar a

la de la zona del esfínter estriado, y siempre será mayor que la intravesical. Este hecho constituye la primera línea de defensa uretral para mantener la continencia ante los aumentos de presión abdominal.

Este mecanismo falla cuando la transmisión de presión al cuello vesical es inferior al 100% o si el cuello vesical queda abierto con la vejiga en reposo. Pero si el cuello vesical es inefectivo, no necesariamente habrá incontinencia, ya que existe un mecanismo de defensa de segunda línea: el esfínter estriado o externo, que, reforzado por la contracción de los músculos periuretrales, condiciona una presión uretral de cierre suficiente para mantener la continencia.

Durante la fase de vaciado vesical, el cuello vesical se embudiza y el esfínter externo se relaja. La presión de cierre se halla por debajo de cero y no existe punto en la uretra donde la presión sea superior a la que se observa en la vejiga, y en consecuencia la orina fluye al exterior. Al final del vaciado, el músculo detrusor se relaja y la presión intravesical decae, simultáneamente, hay una rápida subida de la presión intrauretral, siendo esta elevación mucho más marcada en el esfínter externo. (Martínez Agulló E, 2002)

La caída de presión intrauretral que se registra pocos segundos antes de la contracción del detrusor y del vaciado vesical se debe claramente a la relajación de toda la musculatura del suelo pélvico, incluido el esfínter externo. Esta relajación del suelo pélvico va a ser el mecanismo voluntario iniciador de la micción, y, del mismo modo, la contracción del suelo pélvico al final de la micción pondrá en marcha los mecanismos de continencia durante la fase de llenado. Todo este complejo proceso está controlado por los circuitos de relación de los centros medulares de la micción (simpático, parasimpático y somático), coordinados por el núcleo pontino de la formación reticular del mesencéfalo, que a su vez se encuentra sometido a la influencia consciente y voluntaria del córtex cerebral. (Méndez Rubio S, 2010; Hernández Rodríguez MV, 2010)

1.2.3.2 RABDOESFÍNTER

Según observó en modelos animales, Elbadawi, propone que la inervación eferente del esfínter uretral depende de los nervios parasimpáticos, simpáticos, y somáticos (Elbadawi A, 1982), basándose en la existencia, en el rabdoesfínter de los felinos macho, de placas motoras terminales (colinérgicas) y de terminaciones nerviosas individuales libres de los axones colinérgicos y adrenérgicos, independientes de los vasos sanguíneos. (Elbadawi A, 1974). Sin embargo, en el rabdoesfínter humano, los estudios histoquímicos y ultraestructurales, han confirmado la existencia de contactos neuromusculares adrenérgicos similares al de otros mamíferos, pero sigue sin confirmarse la inervación colinérgica. (Crowe R, 1989).

1.2.3.3 PRÓSTATA

La próstata humana está inervada por nervios adrenérgicos y colinérgicos. Las terminaciones colinérgicas predominan en la cápsula prostática en relación con los nervios adrenérgicos, pero muestran una densidad similar a la de los nervios adrenérgicos en el músculo liso de los conductos prostáticos. No se sabe con certeza, si

la glándula prostática se encuentra incorporada a la actividad refleja del detrusor y de la uretra. Se cree que las fibras musculares lisas actúan en el vaciamiento de la próstata durante la eyaculación. (Vaalasti A, 1980).

1.2.4 REFLEJOS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Dada la doble función de la vejiga como reservorio y de eliminación de la orina, muchos de los circuitos nerviosos que controlan la micción, muestran un comportamiento fásico parecido a un conmutador y que precisa la participación de un centro cortical superior. Estas características, diferencian la función vesical de la de otras vísceras. (Chai, 1996). Las funciones paralelas de almacenamiento y expulsión de orina son gobernadas parcialmente por una compleja organización de interacciones reflejas. Estas interacciones determinan la coordinación entre los componentes musculares liso y estriado, lo cual, trae como consecuencia el vaciamiento vesical con una baja resistencia intrauretral y el control voluntario de la función vesical. (Yoshimura N, 2012) Los conocimientos acerca de la función vesical, provienen de estudios de la función refleja en los animales y en el ser humano y, afortunadamente, es frecuente que los fenómenos observados en los animales guarden correlación con las observaciones clínicas. (Chai, 1996).

Dada la complejidad de la inervación del reflejo miccional, este se ve influido por alteraciones metabólicas, enfermedades neurológicas, traumatismos, fármacos y envejecimiento. La regulación neurológica del TUI, ha sido conceptualizada de diversas maneras. Las primeras propuestas, se centraban en las vías anatómicas, pero en los estudios más recientes, se comienza a dar un enfoque más funcional. Una de las propuestas más utilizadas ha sido el “concepto de asa”, introducido por Bradley y Scott. (Yoshimura N 2012) Estos autores, admiten 4 asas o circuitos: asa I o cefálica (cerebral-troncoencefálica), asa II o cefaloespinal (sacro-troncoencefálica), asa III o espinal (asa del detrusor-músculo estriado periuretral) y el asa IV o espinal y cefaloespinal (circuito aferente-eferente del músculo estriado más el circuito de las vías neuroaxiales ascendentes y descendentes del núcleo pudendo sacro). Para algunos autores, este esquema tendría defectos intrínsecos severos. Entre otros, ignoraría la acción del esfínter liso, la inervación simpática y el rabdoesfínter. Por otro lado, no tendría aplicación en los trastornos neurógenos porque supondría lesiones en varios de los circuitos en múltiples ocasiones. (Elbadawi, 1988). Este mismo autor ha acuñado el concepto VOIDER, en el que se pretende limitar el reflejo miccional, a un reducido conjunto de reflejos. Las siglas de VOIDER se corresponderían a Vejiga (diversos desencadenantes sensoriales vesicales), Integración de Órganos (mediante mecanismos que coordinan todo los componentes conjuntamente), Doble inervación simpática y parasimpática, Efectores directos (de los cuales la musculatura vesicouretral, sería el más importante) y Recíproca modulación neurointeractiva del impulso nervioso. (Elbadawi, 1988).

Un enfoque más racional, sería el de interpretar los mecanismos centrales de la inervación vesico-uretral como un circuito de “encendido-apagado”, con interrelación recíproca entre la vejiga y su tracto de salida. (de Groat, 1993). Según se requiera el almacenamiento o la eliminación de la orina, las diversas redes neuronales, deberán activarse o inhibirse.

1.2.4.1 REFLEJOS DE ALMACENAMIENTO

La continencia durante la fase de llenado, se basa en el mantenimiento de una presión baja del detrusor, la ausencia de contracciones involuntarias y el mantenimiento de presión uretral suficiente.

El mantenimiento de presión intravesical baja, depende de una buena acomodación o “*compliance vesical*” (capacidad de aumentar su volumen sin aumentos significativos de presión). La acomodación vesical se fundamenta en las propiedades viscoelásticas de la vejiga y las propiedades electromecánicas del músculo liso, siendo importante en el mantenimiento de presiones vesicales bajas durante el llenado, el estado de reposo de la vía eferencial parasimpática y la disminución de la actividad del detrusor por actividad del sistema nervioso simpático.

Del mantenimiento de una presión uretral alta durante esta fase, se encargaría el esfínter liso (estimulado por descarga tónica simpática) y el rabdoesfínter (estimulado por descargas eferentes pudendas).

El sistema nervioso debe poseer mecanismos inhibitorios para prevenir el desencadenamiento involuntario de la micción, dado que el músculo liso vesical elongado, se mantiene cerca del umbral para la descarga. Para lograr tal objetivo se ha supuesto que, mediado por los nervios hipogástricos, el simpático toracolumbar enviaría impulsos inhibitorios hacia el detrusor. Esta acción se realizaría a través de un reflejo multisegmentario y basaría su acción en un mecanismo de retroalimentación negativo.

A mayor cantidad de orina almacenada, se produce más estimulación aferente conducida por los nervios pélvicos hasta el asta dorsal de la médula sacra. Desde esta localización y, por una vía intersegmentaria hasta la médula toracolumbar, se estimularían neuronas preganglionares simpáticas. Al activarse estas neuronas preganglionares, se producen impulsos eferentes conducidos por los nervios hipogástricos, que producen aumento de resistencia uretral, estímulo de la base vesical y relajación del músculo detrusor. A mayor estímulo simpático se produce mayor relajación vesical. (de Groat, 1972; 1969; 1975; Mallory, 1989). (Figuras 19 y 20)

Durante la micción, esta actividad simpática queda abolida. Esta inhibición recíproca simpática sería mediada por centros supraespinales, ya que la sección de la médula espinal torácica, suprime este mecanismo. (de Groat, 1972).

El pudendo, también jugaría un papel en la fase de llenado, mediante la excitación de las vías esfinterianas de inervación del tracto de salida. Este aumento del tono durante el llenado, tendría importancia sobre todo, ante aumentos bruscos de presión abdominal. (Yoshimura N, 2012) Además de este aumento de actividad esfinteriana, por mecanismo reflejo, se enviarían impulsos hacia las neuronas preganglionares y, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, inhibirían las señales hacia el detrusor.

Cuando la vejiga se encuentra al límite de su capacidad, o ante aumentos bruscos de la presión abdominal, aumenta la actividad electromiográfica de la musculatura del suelo pélvico y del esfínter anal y uretral. Este reflejo somático, se denomina “*reflejo*”

guardián” y sería un mecanismo somático para aumentar la resistencia uretral y la continencia. (Blaiwas, 1977), pudiendo aumentarse la intensidad de este reflejo guardián, desde el cortex cerebral. El PMC contribuiría al mantenimiento de la continencia mediante estímulos excitadores desde la zona dorsolateral de la protuberancia hasta el *núcleo de Onuf*. (Griffiths, 1990).

La estimulación parasimpática hacia la vejiga, puede ser inhibida por una serie de impulsos sacros desde colaterales axónicas preganglionares, aferentes viscerales y aferentes somáticas. (de Groat, 1979). Estos mecanismos medulares inhibitorios estarían mediados por interneuronas que emitirían axones hasta las neuronas preganglionares y, pudieran ser los responsables, de la acción de la estimulación eléctrica, en el tratamiento de la incontinencia, (de Groat, 1971; Sato A, 1987).

La inhibición preganglionar sacra que se produce por estimulación de órganos pélvicos (vagina, recto, cuello del útero), se denomina reflejo víscero-visceral. Existen otros reflejos que inhiben la micción por estímulos cutáneos (reflejo somatovisceral). Estos reflejos, serían los implicados en la disminución de la hiperreflexia en los lesionados medulares, al estimular el pene o el clítoris. (Vodusek D, 1986), habiéndose reportado resultados en la modulación de las contracciones del detrusor, con acupuntura. (Sato A, 1992).

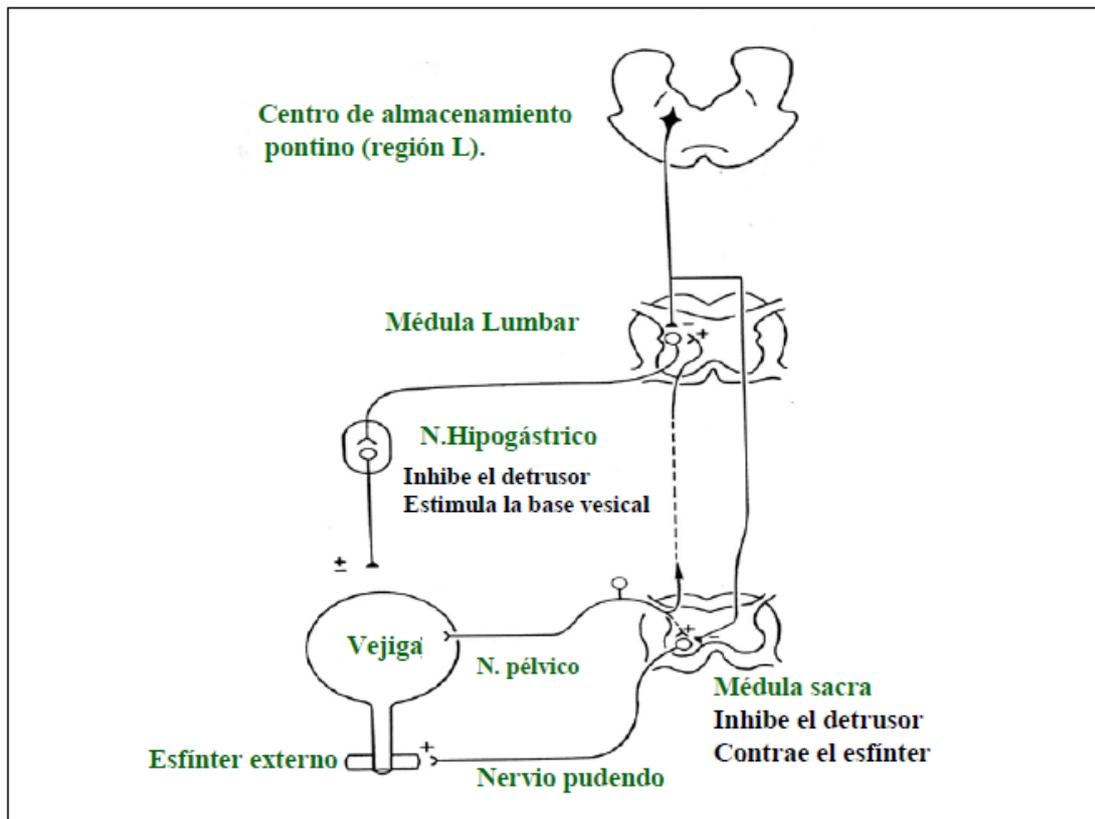


Figura 19. Esquema de acción de los diferentes sistemas nerviosos durante la fase de llenado.

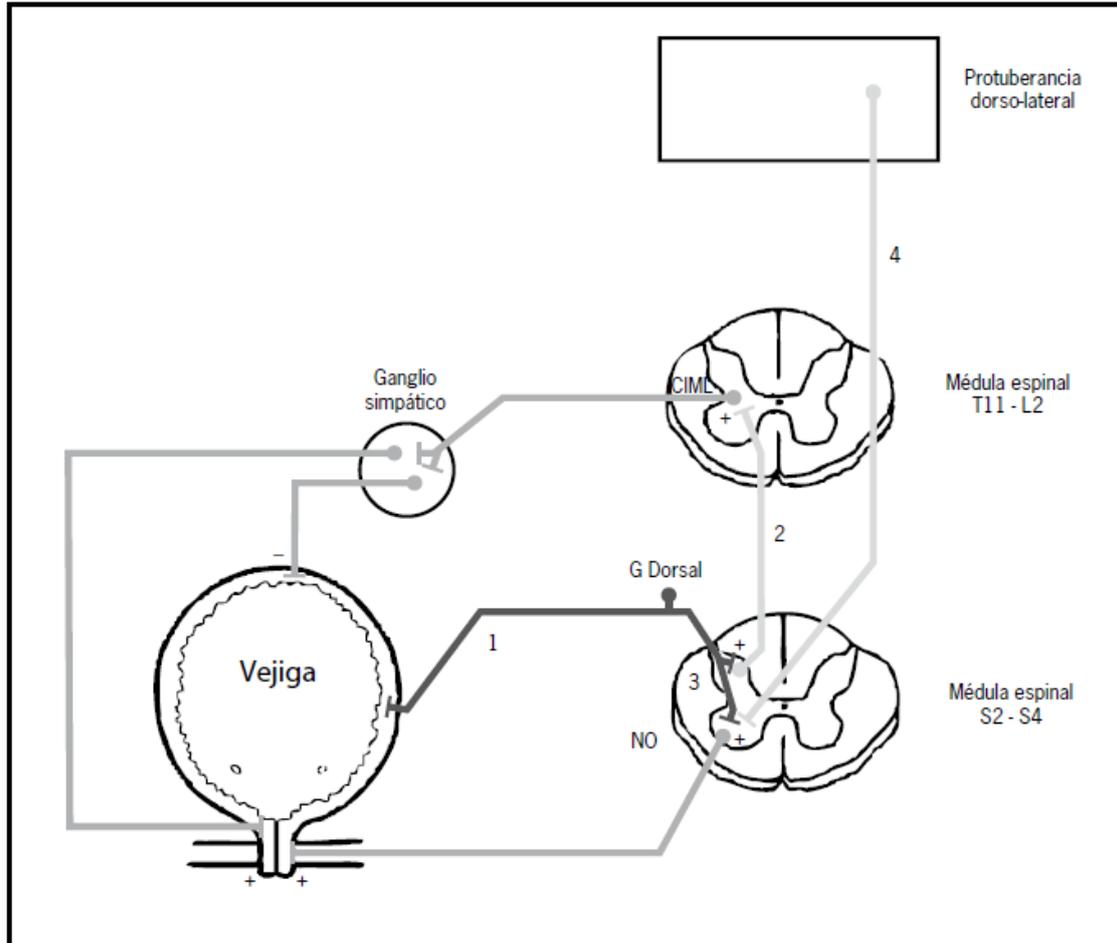


Figura 20. Reflejos de almacenamiento vesical

1. Las aferencias desde la vejiga estimulan interneuronas en asta dorsal de médula espinal S2-S4.
2. Se proyectan a segmentos toracolumbares T11-L2 sobre neuronas simpáticas preganglionares, produciendo un aumento del influjo simpático: inhibición de la contracción del detrusor, aumento de la resistencia uretral e inhibición del SN parasimpático en los ganglios pélvicos.
3. Las aferencias desde la vejiga también se proyectan al núcleo de Onuf, produciendo una activación del esfínter uretral externo con aumento de la resistencia uretral.
4. Proyecciones desde la protuberancia dorso-lateral también pueden estimular al núcleo de Onuf y aumentar la resistencia uretral.

1.2.4.2 REFLEJOS DE VACIAMIENTO

Las observaciones experimentales y clínicas, hacen sostener la existencia en la función miccional, de una vía refleja medular-bulbo-medular que atraviesa un centro de control a nivel superior: el PMC. El funcionamiento de esta vía controladora se realizaría a través de un mecanismo de "interruptor". El paso de la posición de "apagado" a la de "encendido" se desarrollaría al alcanzar un nivel crítico de actividad aferencial parasimpática procedente de los receptores tensionales de la pared vesical (De Groat 1975, 1993b), que al mismo tiempo recibirían influencias moduladoras (en sentido estimulador o inhibitor) desde áreas superiores a la región pontina (diencéfalo, corteza cerebral,...). Se trataría de la micción voluntaria o fisiológica. La micción es consecuencia de la respuesta de los mecanorreceptores vesicales a una tensión por encima del umbral. Las fibras vesicales se excitan con unas presiones umbral intravesicales de menos de 15-20 cm H₂O (Bahns, 1987). Las fibras aferentes de la vejiga sinaptan con neuronas de la médula sacra. Las neuronas de segundo orden, emiten sus prolongaciones hacia la protuberancia en donde, al estimularse el PMC, se produce contracción vesical y relajación del esfínter. (Griffiths, 1990). (Figuras 21 y 22)

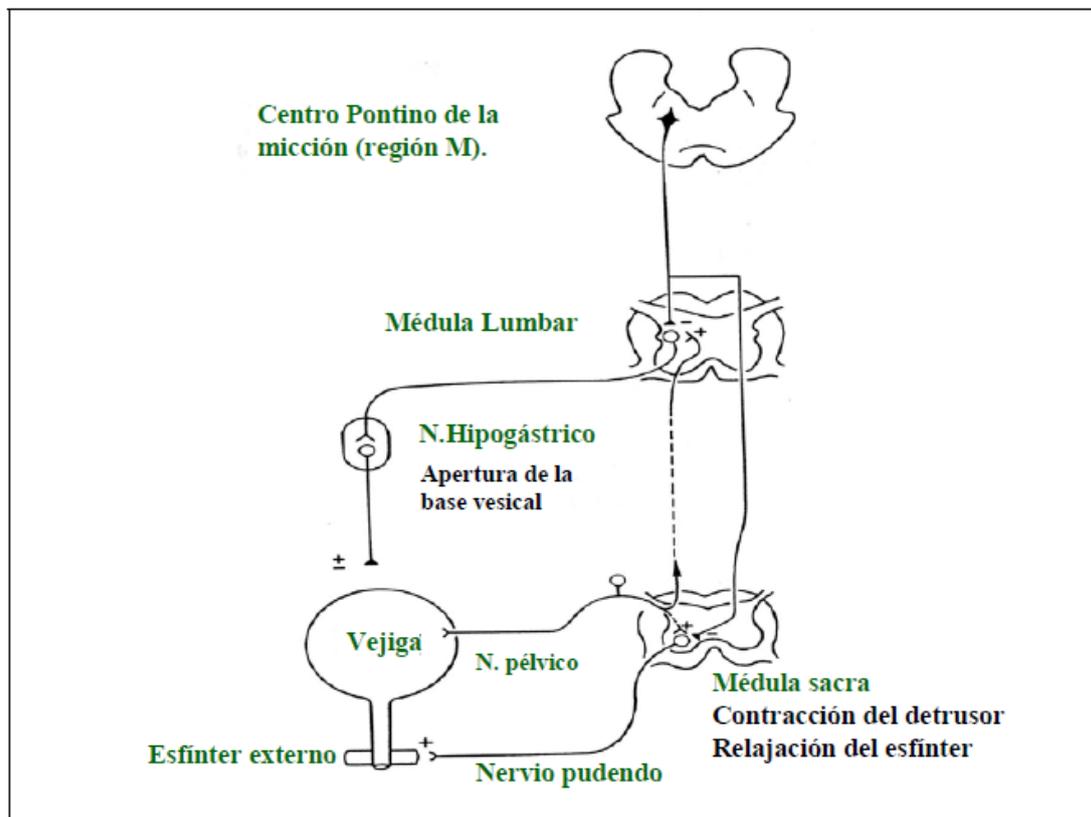


Figura 21. Esquema de acción de los diferentes sistemas nerviosos durante la fase de vaciado.

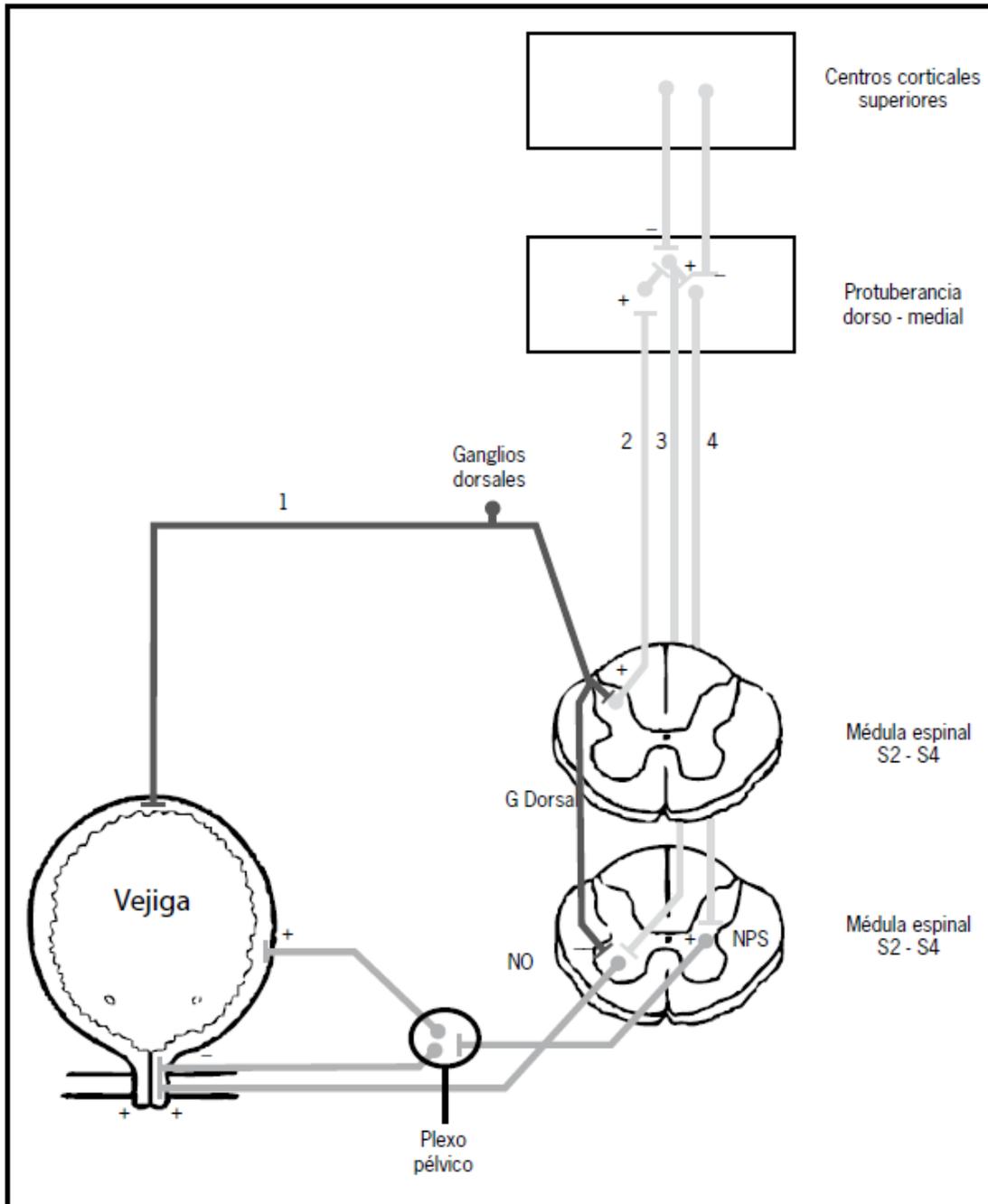


Figura 22. Reflejos de vaciamiento vesical.

1. Se activan mecanorreceptores a un umbral de presión vesical los que se proyectan al *núcleo de Onuf (NO)*, inhibiéndolo y estimulando interneuronas en el asta dorsal de médula espinal S2–S4.
2. Las interneuronas se proyectan a la protuberancia dorso-medial (PMC) con actividad excitatoria.
3. Desde la PMC se inhibe el *núcleo de Onuf* de la médula espinal sacra, disminuyendo la resistencia uretral.
4. Desde la PMC se estimula el núcleo parasimpático de la médula espinal S2–S4, produciéndose una relajación de la uretra y una contracción del detrusor.

Bajo el punto de vista experimental, los impulsos aferentes vesicales, no son imprescindibles para la micción, ya que, si se eliminan las vías aferentes vesicales, la estimulación del PMC, sigue desencadenando una contracción del detrusor. (Kruse, 1991).

Sin embargo, si faltan los estímulos ascendentes vesicales, la contracción del detrusor disminuye, postulándose que la contracción normal del detrusor precisaría descargas continuas de las aferentes vesicales hacia la protuberancia. En este sentido, la tensión del detrusor durante la micción, produciría descargas aferentes que reforzaría el reflejo miccional. (Chai, 1996). Este mecanismo podría explicar en parte por qué los pacientes con diabetes o neuropatías sensoriales, no evacúan completamente la vejiga en muchas ocasiones.

Los impulsos aferentes que provienen de la uretra, también pueden influir en el reflejo miccional mediante el estímulo que produce el flujo urinario en fibras aferentes uretrales (Barrington, 1931). Estos reflejos secundarios, estimulados por el paso de la orina a través de la uretra, facilitan el vaciado vesical (Kuru, 1965). Este sería el mecanismo por el que, en las pacientes con incontinencia de “*stress*”, la orina que se introduce en la uretra estimula este reflejo, desencadenando contracción involuntaria del detrusor y la micción “Hiperreflexia de *stress*”. En estas pacientes, la cirugía correctora, mejora la incontinencia y la micción imperiosa. (Gardy, 1991).

Mecanismos reflejos a nivel medular pueden, por sí solos, generar contracciones vesicales involuntarias y la micción (De Groat, 1993b). En animales adultos con un sistema nervioso íntegro, estos mecanismos se encuentran ausentes o débiles, sin embargo en pacientes con lesión medular suprasacral (medular o encefálica) o en recién nacidos estos reflejos medulares de la micción son activados por aferencias procedentes del periné (somáticas) y de receptores tensionales de la pared vesical (parasimpáticas) hacia la médula lumbosacra. Se trataría de la micción involuntaria o automática. Este tipo de micción estimulada por reflejos somatovicerales excitatorios con desencadenante en la piel, se produce en los pacientes con sección medular y se debería a una reorganización espinal por rebrote axonal en el asta dorsal. Sería una vuelta al reflejo del neonato. (Thor, 1986).

Como hemos visto, la micción se basa en la relación recíproca entre la vejiga y la uretra, por lo que además de existir reflejos para contraer la vejiga, existen otros para disminuir las resistencias del tracto de salida. Esta disminución de resistencias, se consigue mediante la inhibición de las neuronas hipogástricas y pudendas. (de Groat, 1975). Figura.

Respecto al pudendo, las fibras eferentes del *núcleo de Onuf*, permanecen en estado latente durante la micción, lo que clínicamente se corresponde con el silencio electromiográfico miccional. (Kruse, 1990).

Esta inhibición de las neuronas del *núcleo de Onuf*, dependería de la acción de estímulos inhibidores con 3 procedencias: estímulos descendentes desde el centro pontino de la micción (zona dorsomedial de la protuberancia), (Kruse, 1990, 1991; Noto, 1989), colaterales de los axones de las neuronas preganglionares sacras que producirían hiperpolarización de estas neuronas, (Morgan, 1981), y aferencias pudendas

que igualmente producirían hiperpolarización de estas neuronas. (Fedirchuk, 1994). Además, las proyecciones protuberanciales descendentes y los axones preganglionares, pueden establecer sinapsis inhibitoras con neuronas internupciales que regularían el esfínter.

El efecto de los centros supraespinales en la inhibición de las neuronas del *núcleo de Onuf*, se observa frecuentemente en la clínica, en pacientes parapléjicos, por lesiones medulares entre el PMC y la médula sacra. En estos enfermos, la contracción vesical, inicia una contracción simultánea del esfínter periuretral. Este hecho es conocido como "disinergia vesicoesfinteriana".

Con respecto al músculo liso uretral, la uretra se relaja antes y durante la micción. Durante los segundos previos al aumento de la contracción vesical, se comprueba disminución de la presión uretral mediante urodinámica ambulatoria. (van Waalwijk, 1991). En otro mecanismo para disminuir resistencias uretrales durante el vaciamiento, estaría involucrado el sistema nervioso simpático. Durante la micción, desaparecen las aferencias vesicales que se transmiten con el llenado a través del nervio pélvico y se produce una inhibición de los impulsos simpáticos sobre el TUI. El resultado neto de tal inhibición sería la relajación de la base vesical, estímulo del detrusor y activación de los ganglios parasimpáticos vesicales. (de Groat, 1975; 1993b). Esta triple respuesta inhibitoria del simpático, durante el vaciado puede ser anulada mediante sección medular a nivel torácico, sugiriendo un control superior, probablemente del PMC.

1.2.5 NEUROTRANSMISORES Y CONTROL DE LA MICCIÓN

Debido a que la vía refleja parasimpática hacia la vejiga es esencialmente facilitadora, se hace necesaria la presencia de una modulación tónica de carácter inhibitorio que permita el almacenamiento en la vejiga e impida el vaciamiento con volúmenes pequeños de orina almacenados. Las lesiones centrales o las alteraciones de estos mecanismos inhibidores pueden conducir a fallos en el almacenamiento y a fenómenos de hiperactividad vesical e incontinencia. Modelos animales indican la presencia de múltiples neurotransmisores tanto a nivel del centro pontomesencefálico de la micción como en la médula espinal (principales centros reguladores de la micción), pudiendo ser de dos tipos: inhibidores y excitadores.

1.2.5.1 NEUROTRANSMISORES INHIBIDORES

Diversos tipos de neurotransmisores inhibidores son capaces de bloquear el reflejo de la micción cuando se aplica a nivel del SNC. Se ha visto que el GABA y distintas encefalinas son capaces de ejercer una inhibición tónica a nivel del centro pontomesencefálico de la micción y regular con ello la capacidad vesical. La administración de GABA-A o antagonistas de los receptores opioides reduce el umbral de la micción. El GABA y las encefalinas tienen asimismo una acción inhibitoria a nivel medular, suprimiendo la hiperactividad vesical y permitiendo el almacenamiento de orina. Otros posibles inhibidores incluyen el factor liberador de corticotropina, la 5-hidroxitriptamina (5-HT) y la dopamina, que actúan a distintos niveles de la vía.

1.2.5.2 NEUROTRANSMISORES EXCITATORIOS

En la transmisión excitatoria desde los centros superiores hasta el TUI han sido implicados diversos neurotransmisores que incluyen el ácido glutámico, diversos neuropéptidos (sustancia P, péptido intestinal vasoactivo), norepinefrina, acetilcolina y óxido nítrico.

Diversos experimentos en ratas indican que a nivel medular la transmisión glutamatérgica es esencial tanto para los reflejos vesical o uretral, como en la transmisión de estímulos aferentes desde esos órganos., mediando la transmisión excitatoria entre el centro de la micción y las neuronas preganglionares en la médula, así como entre estas neuronas y las interneuronas con ellas relacionadas. (Correa Lacárcel J, 2002)

1.2.5.3 RECEPTORES VESICALES

En la estimulación nerviosa del detrusor se liberan neurotransmisores que, a su vez, activarán determinados receptores que se encuentran distribuidos con diferente densidad por las distintas zonas anatómicas vesico-uretrales y que producirán efectos distintos según cual sea el receptor estimulado. (Méndez Rubio S, 2010) (Figura 23 y 24)

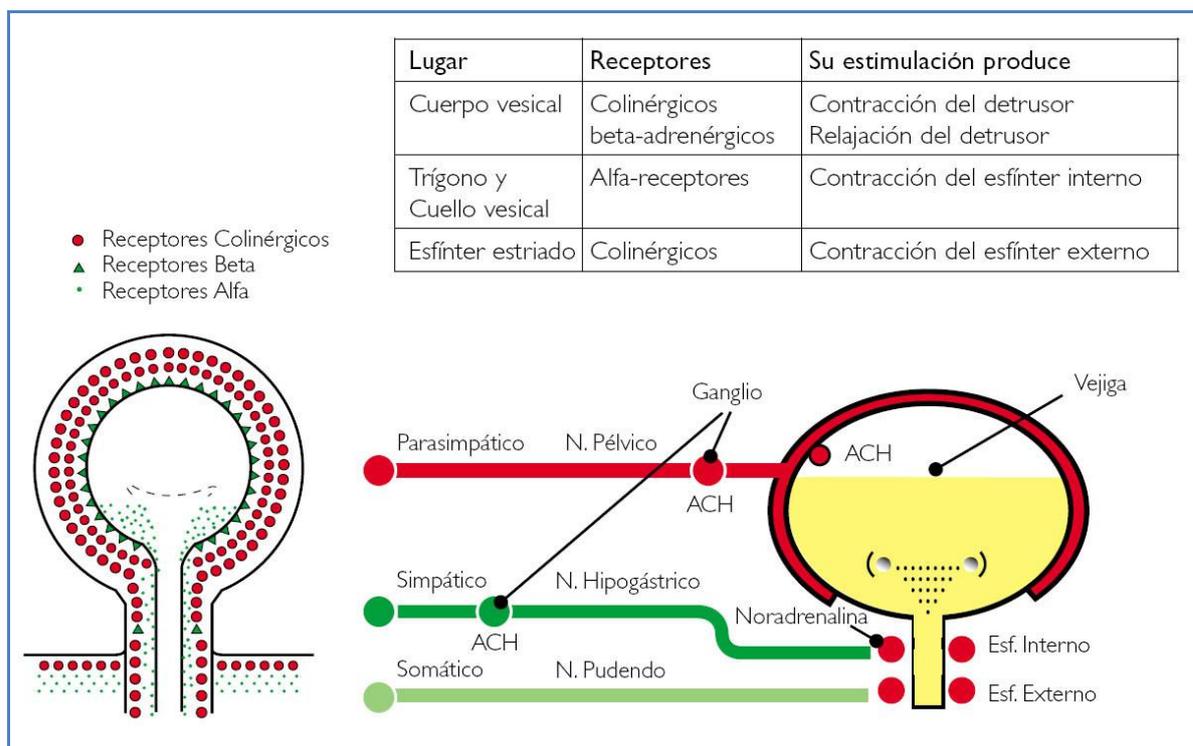


Figura 23. Distribución y efecto de los receptores vesicales.

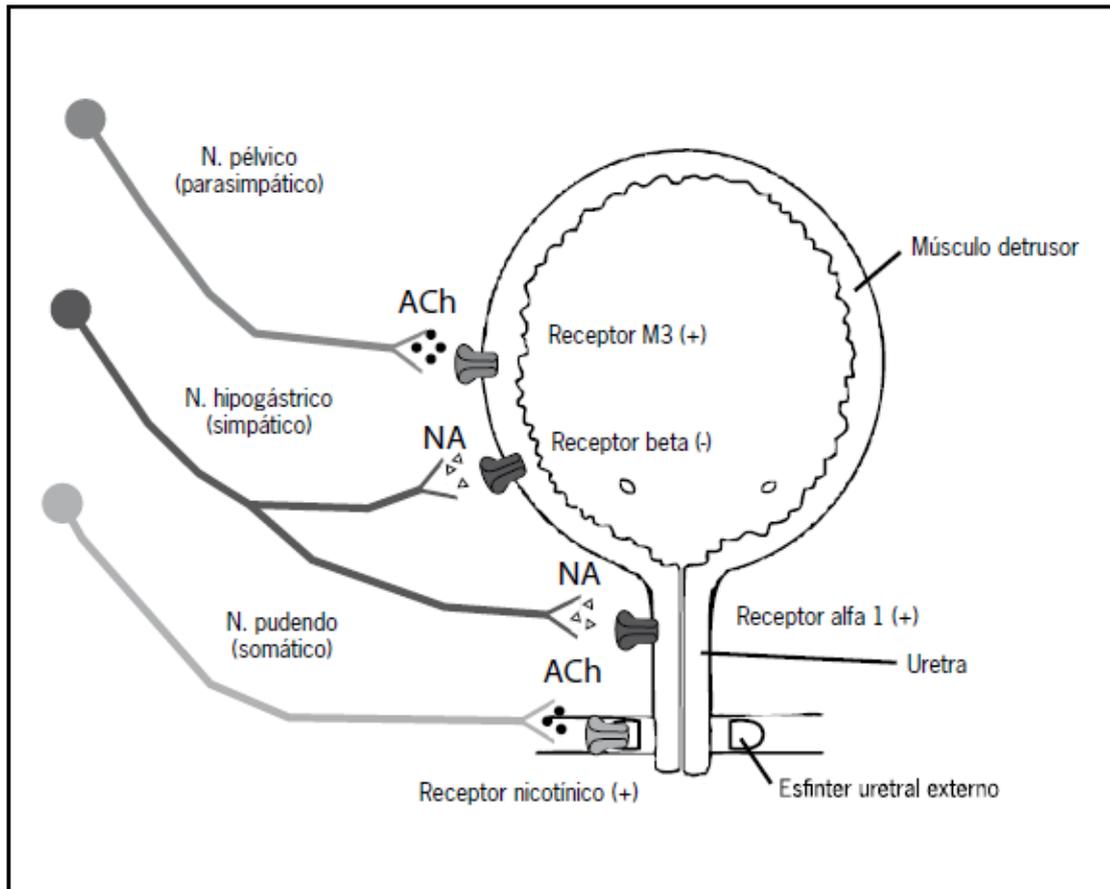


Figura 24. Neurotransmisores que regulan el TUI. Las neuronas simpáticas postganglionares del nervio hipogástrico liberan NA que activa receptores adrenérgicos beta 3 que relajan el músculo liso de la vejiga y receptores adrenérgicos alfa 1 que contraen el músculo liso uretral. Las neuronas parasimpáticas postganglionares del nervio pélvico liberan acetilcolina que estimulan receptores muscarínicos M3 del músculo liso vesical, produciendo la contracción de la vejiga. Las neuronas somáticas del nervio pudendo también liberan ACh que estimula receptores nicotínicos del músculo estriado del esfínter uretral externo, produciendo su contracción. ACh: Acetilcolina; NA: Noradrenalina; (+): Contracción; (-): Relajación.

Se distinguen diversos tipos de receptores en el TUI: (Esteban Fuertes M, 1998)

1. Receptores Colinérgicos (receptores muscarínicos):

Se conocen cinco subtipos de receptores muscarínicos que se describen en la tabla adjunta. (Tabla 1)

| Receptor muscarínico (M) | Localización | Transducción de señales |
|--------------------------|--|---|
| Subtipo M1 | SNC, células semejantes a los enterocromafines. | Se acoplan a proteínas $G_{q/11}$, desencadenan la activación de PKC y con ello la activación de IP3-DAG. |
| Subtipo M2 | Corazón, músculo liso, SNC y epitelio glandular. | Se acoplan a proteínas $G_{i/o}$, inhiben a la AC, activan canales de K^+ e inhiben canales de Ca^{++} sensibles al voltaje. |
| Subtipo M3 | Tejido glandular, músculo liso, endotelio y SNC. | Se acoplan a proteínas $G_{q/11}$, desencadenan la activación de PKC y con ello la activación de IP3-DAG. |
| Subtipo M4 | Páncreas y pulmón. | Se acoplan a proteínas $G_{i/o}$, inhiben a la AC, activan canales de K^+ e inhiben canales de Ca^{++} sensibles al voltaje. |
| Subtipo M5 | Glándulas salivales y músculo ciliar | Se acoplan a proteínas $G_{q/11}$, desencadenan la activación de PKC y con ello la activación de IP3-DAG. |

Tabla 1. Subtipos de receptores muscarínicos. PKC: Proteín quinasa C; IP3: inositol trifosfato; DAG: diacilglicerol; AC: adenilato ciclasa.

Los receptores muscarínicos M2 y M3, distribuidos por toda la vejiga, predominan en el cuerpo vesical. Su estimulación produce contracción del detrusor produciendo la expulsión de la orina almacenada. De los cinco tipos de receptores colinérgicos predominan los M2, sin embargo el receptor funcionalmente activo es el M3. La tabla adjunta muestra los efectos de la activación de los diferentes receptores muscarínicos encontrados farmacológicamente en la vejiga humana. (Tabla 2)

| Receptor muscarínico (M) | Ubicación | Acción |
|--------------------------|----------------|--|
| Subtipo M1 | Pre-sináptico | Facilitan la liberación de acetilcolina. (en rata y conejo) |
| Subtipo M2 | Post-sináptico | Apoyan la contracción del detrusor mediada por M3 (más abundantes) |
| Subtipo M3 | Post-sináptico | Principal responsable de la contracción del detrusor |
| Subtipo M4 | Pre-sináptico | Inhiben la liberación de acetilcolina |

Tabla 2. Efectos de los receptores muscarínicos en la vejiga.

2. Receptores adrenérgicos Alfa (α):

Los receptores α_1 tiende a unirse a una proteína G_q , que activa a la fosfolipasa C, que causa un aumento en el IP_3 y del Ca^{2+} intracelular causando así la contracción de la musculatura lisa. Los receptores adrenérgicos α_2 , a su vez, se unen con una proteína G_i , que reduce la actividad del AMPc, produciendo así la relajación del músculo liso.

Los adrenoreceptores α_1 están ausentes en el cuerpo vesical y predominan en la base, cuello vesical y uretra, donde existen también, pero en menor proporción, receptores muscarínicos y adrenoreceptores β_2 . Su estimulación produce contracción del cuello vesical. (Tabla 3)

3. Receptores adrenérgicos Beta (β):

La activación de los tres subtipos de receptores β (asociados a la vía de las proteínas Gs) produce estimulación del adenil ciclasa y aumento de la conversión de ATP en AMPc. Existen receptores adrenérgicos en la vejiga, siendo los del subtipo beta los predominantes en inducir la relajación cuando son estimulados por medio del sistema simpático. Ninguno de ellos se encuentra en las glándulas salivares, por lo que no se vinculan con sequedad bucal. De los tres tipos de receptores beta que existen (β -1, β -2 y β -3), si se analizan a nivel celular, el más prevalente en la vejiga es el β -3, con un 95% del ARNm de los receptores β . La investigación se ha dirigido a encontrar fármacos que, actuando como agonistas de los receptores β -3, produzcan relajación vesical y faciliten, por tanto, la fase de llenado e impidan la aparición de contracciones no inhibidas del detrusor, ya que aparentemente los receptores β -1 y

β -2 no se ven influidos de la misma manera. (Khullar V, 2013; Nitti VW, 2013a; Chapple CR, 2014a) (Tabla 3)

| Receptor adrenérgico | Localización | Transducción de señales |
|----------------------|--|--|
| α_1 | Músculo liso, páncreas, plaquetas y vasos sanguíneos. | Se unen a una proteína G_q , que activa a la fosfolipasa C, que causa un aumento en el IP_3 y del Ca^{2+} intracelular. |
| α_2 | Músculo liso, hígado, tejido adiposo y vasos sanguíneos. | Se unen con una proteína G_i , que reduce la actividad del AMPc. |
| β_1 | Corazón, células yuxtglomerulares, tejido adiposo y SNC. | Asociados a la vía de las proteínas G_s , produce estimulación del adenil ciclasa y aumento de la conversión de ATP en AMPc. |
| β_2 | Músculo liso, músculo estriado y vasos sanguíneos. | |
| β_3 | Músculo liso, tejido adiposo. | |

Tabla 3. Subtipos de receptores adrenérgicos.

- La vejiga es un órgano rico en receptores vaniloideos: en las fibras-C parcialmente mielinizadas responsables de la sensación de la vejiga y la respuesta a los estímulos nocivos. Drogas como la capsaicina y resiniferatoxina interactúan con el subtipo de receptor vaniloide VR1 para excitar inicialmente y posteriormente desensibilizar las fibras C. (Foster HE Jr, 2014)
- En el músculo liso vesical, existen receptores purinérgicos y receptores para péptidos, pero no se indica su localización. El esfínter uretral externo posee receptores nicotínicos neuromusculares. (Velasco Martín A, 1995) Existen receptores no adrenérgicos-no colinérgicos (prostaglandinas, VIP, Sustancia P, óxido nítrico, neuropéptido Y, purinérgicos, encefalinérgicos...) sin función definida.

1.3 VEJIGA HIPERACTIVA

1.3.1 DEFINICIÓN

La primera observación descrita por Hodgkinson en 1963 de la presencia de “contracciones no inhibidas del detrusor” en el curso de una cistomanometría fue llamada disinergia del detrusor. (Hodgkinson CP, 1963) A finales de los años 70 se definió lo que hoy se conoce como SVH, y que presenta una serie de síntomas característicos en la frecuencia, urgencia e incontinencia urinaria, se asocia con la inestabilidad vesical y no con la obstrucción prostática. (Abrams PH, 1978) Sthepenson y Wein en 1984 describen el concepto de vejiga inestable o inestabilidad vesical que se refiere a la condición en que, durante la fase de llenado y debido a la ausencia de mecanismos neurológicos inhibitorios, se producen aumentos de presión en forma de contracciones involuntarias del detrusor, distinguiéndose de la hiperreflexia vesical, en la que la ausencia de mecanismos inhibitorios del detrusor es consecuencia de la lesión de los centros o vías neurológicas responsables del control vesical y se observa en la disfunción vesicouretral neurógena tipo neurona motora superior. (Sthepenson TP, 1984; Esteban Fuertes M, 1998)

El término “vejiga hiperactiva” se acuñó en 1997 con la intención de establecer una definición basada en los síntomas. (Abrams P, 1997; Abrams P, 1999) La ICS redefinió en 2002 el SVH como un “complejo sintomático que comprende la urgencia urinaria, con o sin incontinencia de urgencia, acompañada generalmente de polaquiuria y nicturia, en ausencia de factores patológicos o metabólicos que las expliquen” (Abrams P, 2002; Abrams P, 2003; Guía de la AEU, 2014) La polaquiuria se define como un número de micciones superior a 8 en 24 horas, la urgencia urinaria se define como la aparición súbita de un deseo miccional claro e intenso difícil de demorar y la urgeincontinencia cuando existe escape involuntario de orina frente a un deseo intenso, repentino y no inhibido de orinar. (Abrams P, 2002; Haylen BT, 2010)

Es importante aclarar que hasta ahora se ha mencionado la definición sintomática del SVH, diferente a la definición urodinámica, conocida como detrusor hiperactivo o hiperactividad del detrusor. En el 2002 se definió la hiperactividad del detrusor como la observación cistomanométrica de contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado vesical, que pueden ser espontáneas o provocadas por determinadas maniobras (llenado rápido, llenado con suero frío o pH ácido, cambios posturales, tos, etc.) (Abrams et al, 2002) Si se observan pacientes con contracciones involuntarias pero asintomáticos, ésta situación no es relevante si los síntomas no se deben a la hiperactividad del detrusor. Existen ciertos patrones principales:

- Hiperactividad fásica del detrusor: se define por una curva cistomanométrica característica en la que se observan contracciones involuntarias durante toda la fase de llenado, que puede o no producir incontinencia urinaria.
- Hiperactividad terminal del detrusor: es una contracción involuntaria única que no puede suprimirse, que ocurre a la capacidad cistomanométrica del estudio y que en la mayoría de los casos desencadena una incontinencia urinaria de urgencia, terminando en una micción completa. (Haylen BT, 2010)

1.3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que alrededor del 60% de todos los pacientes que buscan atención por parte de los médicos de atención primaria, urólogos o ginecólogos experimentan algún nivel de disfunción de la vejiga. (Goepel M, 2002) La prevalencia de incontinencia urinaria puede variar en función de la población evaluada y la metodología utilizada, pero en la mayoría de los trabajos publicados puede afectar hasta un tercio de la población (Milson I, 2014). Se ha estimado que la prevalencia del SVH en diferentes estudios, siendo un 16,6% en Europa en personas mayores de 40 años (Milsom I, 2001), el 17% en los EE.UU (Stewart WF, 2003), y 50-100 millones de personas en todo el mundo (Abrams P, 2000) De manera general afecta el 10,7% en la población mundial en 2008, y aumentará hasta el 20,1% en 2018. (Irwin DE, 2011)

Es un problema preocupante que puede afectar seriamente la calidad de vida de las personas, obligándoles a alterar sus actividades sociales, físicas, ocupacionales y sexuales. Pese a la mejora del diagnóstico y el tratamiento, y el aumento de la conciencia, muchos pacientes se avergüenzan y no buscan tratamiento médico, lo que contribuye a las dificultades en la comprensión de la enfermedad. (Abrams P, 2000) Se produce con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, y su incidencia aumenta con la edad. (Irwin DE, 2006) Muchas personas no buscan ayuda ya que perciben sus síntomas como un resultado inevitable de la edad avanzada. (Keller SL, 1999) No se conoce con exactitud la prevalencia de la hiperactividad en la población general. Los estudios de prevalencia se basan en pacientes que acuden a las unidades de urodinámica por síntomas funcionales del TUI. Lin et al. en el 2003, en una serie de 1171 mujeres que se realizaron un estudio urodinámico por presentar síntomas urinarios, encontraron un 5,8% de pacientes con hiperactividad vesical aislada y un 16% asociada a incontinencia urinaria de esfuerzo, afirmando que el porcentaje de hiperactividad aislada aumenta con la edad, hasta los 66 años que decrece. Si el estudio se refiere a mujeres que refieren incontinencia urinaria, el porcentaje de hiperactividad vesical aislada oscila entre el 12% en pacientes de 60 años de edad media (Fantl, 1990) y hasta el 34% en paciente de 85 años de media (Dennis, 1991). Los pacientes con SVH en los EE.UU. reportaron un 20 % más de visitas a médicos y un 138% más de infecciones tracto urinario. Esto supone una carga significativa de la atención en los servicios de salud, así como en los cuidadores y familiares de pacientes con SVH. (Wagner TH, 2002).

Kogan MI et al. (Kogan Mi, 2014) en la República Checa, Rusia y Turquía, encontraron altas tasas de STUI (hombres 80%; mujeres 84%) y de SVH (hombres 18%; mujeres 28%). Con una duración de los síntomas urinarios relativamente breve (aproximadamente el 60% \leq 3 años) y se asoció con efectos relativamente modestos en la calidad de vida y el rendimiento en el trabajo en la mayoría de los individuos. En este estudio, el 40% había consultado con un profesional de la salud acerca de sus síntomas urinarios, de los cuales el 37% había consultado con un médico y el 34% con un urólogo, y el 12% había sido tratado con un medicamento, asociándose con un alto grado de mejoría autoinformada (96%).

1.3.3 ETIOLOGÍA

Clasificación etiopatológica

El mecanismo causal que origina el SVH es complejo y no parece existir una relación unívoca entre los factores de riesgo clínicos o urodinámicos y el proceso que origina la hiperactividad vesical.

Se han propuesto varias clasificaciones etiológicas de la hiperactividad. Bretheau et al (1990) en una serie de 209 mujeres con hiperactividad, refiere que un 60% presentaban prolapso genital, atribuyendo la hiperactividad a una debilidad del suelo pélvico. Un 10% padecían DNTUI y otro 10% lesión urotelial (infección urinaria, inflamatoria, litiasis o neoplasia vesical). El resto de pacientes presentaban una hiperactividad vesical idiopática.

Fall y Lindstrom (Geirsson, 1993) distinguen tres tipos de hiperactividad según el resultado del test del agua helada y la presencia de DNTUI:

1. Inestabilidad vesical fásica: caracterizada por ausencia de alteraciones neurológicas y un test de agua helada negativo.
2. SVH no inhibida: caracterizada por una alteración sensorial del llenado vesical y un test de agua helada positivo. La hiperactividad se asocia a relajación uretral en este caso.
3. Hiperreflexia por lesión medular: con signos evidentes de disfunción neurógena y un test de agua helada positivo.

Flisser et al en 2003 siguen una clasificación similar:

1. Hiperactividad vesical con contracción del esfínter normal que consigue abortar la hiperactividad.
2. Hiperactividad que no es posible abortar mediante la contracción del esfínter
3. Hiperreflexia vesical.

Se han postulado múltiples factores causales de la hiperactividad que describiremos a continuación. (Tabla 4)

Tabla 4. Causas de SVH

I. Neurogénicas

- a. Lesiones neurológicas supraespinales
 - i. Accidente cerebrovascular
 - ii. Enfermedad de Parkinson
 - iii. Hidrocefalia
 - iv. Tumor cerebral
 - v. Lesión traumática cerebral
 - vi. Esclerosis Múltiple
- b. Lesiones neurológicas espinales
 - i. Lesión en la médula espinal suprasacra
 - ii. Traumatismo en la médula espinal
 - iii. Tumor de la médula espinal
 - iv. Mielodisplasia
 - v. Mielitis transversa

II. No neurológicas

- a. Obstrucción vesical
 - i. Hombres: obstrucción-estenosis prostática y cuello vesical
 - ii. Mujeres: Prolapso de órganos pélvicos, post-cirugía, divertículo uretral, esclerosis de cuello vesical primaria.
- b. Cistitis por infección del trato urinario
- c. Cistitis crónica: radiación, inflamatoria, química.
- d. Litiasis vesical
- e. Tumor vesical
- f. Cuerpos extraños

III. Idiopática

1.3.4 FISIOPATOLOGÍA

Aunque se han realizado muchos estudios básicos y clínicos, la causa del SVH no está demostrada. (Hashim H, 2007) Las verdaderas causas del SVH y la hiperactividad del detrusor pueden ser diferentes en diferentes individuos, y puede incluir uno o más mecanismos y, posiblemente, algunos aún no se han descrito. La vejiga es capaz de un repertorio limitado de conductas en respuesta a la enfermedad, y por lo tanto, mecanismos patológicos variables pueden manifestarse con el mismo síntoma. Sin embargo, la similitud de estos síntomas sugiere que los factores comunes pueden ser la base de la hiperactividad. Los signos comunes exhibidos por vejigas hiperactivas incluyen un aumento en la presión intravesical con volumen bajo durante la fase de llenado, el aumento de la actividad miogénica espontánea, contracciones tetánicas, respuesta alterada a estímulos, y los cambios característicos en la ultraestructura del músculo liso. Además, el examen de la inervación periférica y el reflejo de la micción en diferentes modelos de SVH reveló cambios consistentes en denervación irregular de la vejiga, neuronas sensoriales agrandadas, células ganglionares hipertróficas, y un reflejo de micción medular mejorado. (Banakhar MA, 2012)

Se han propuesto tres factores principales en relación con la causa de SVH: miogénico, neurogénico y urotelial. (Meng E, 2012)

1.3.4.1 FACTOR MIOGÉNICO

Una posible causa de SVH es la disfunción miogénica secundaria a alteraciones estructurales o funcionales del músculo liso del detrusor. El detrusor se compone de haces de músculo liso sin buena acoplación eléctrica, la vejiga está densamente inervada para permitir relajarse con el estímulo del sistema nervioso simpático o contraerse por el sistema nervioso parasimpático. La falta de acoplamiento eléctrico hace que la vejiga ignore los impulsos eléctricos irrelevantes que de otro modo podría causar una respuesta injustificada. (Turner, 1997)

Brading (Brading AF, 1997) explica el factor miogénico afirmando que las alteraciones en las propiedades de los miocitos del detrusor son un requisito previo necesario para la producción de una contracción involuntaria del detrusor, que a su vez provoca un aumento inestable de la presión intravesical. Los eventos que conducen a la mejora de la presión intravesical durante la micción pueden generar isquemia periódica vesical con daños a algunas neuronas intrínsecas en la pared de la vejiga y cambios secundarios en las propiedades del músculo liso. Las investigaciones en modelos humanos de la hiperactividad del detrusor, utilizando microscopía óptica y electrónica han revelado cambios estructurales específicos en la pared de la vejiga, con infiltración de elastina y el colágeno de la musculatura lisa y la denervación irregular, además de los cambios en las uniones entre células que median el acoplamiento eléctrico entre las células musculares (Elbadawi A, 1997; Brading AF 1997; 2003; 2005)

Otra característica común en el detrusor hiperactivo, a nivel ultraestructural, es la presencia de uniones próximas entre los miocitos que se correlacionan con el aumento de acoplamiento eléctrico del SVH. (Steers WD, 2002) Estos cambios pueden aumentar la excitabilidad y el acoplamiento eléctrico entre células creando focos de

actividad eléctrica que podrían propagar y generar una contracción sin inhibiciones, que explica las contracciones tetánicas vistas en tiras inestables de la vejiga. Una contracción local en cualquier parte del detrusor se extiende a lo largo de la pared de la vejiga, lo que resulta en la contracción miogénica coordinada de toda la vejiga. (Brading AF, 1997; Mills IW, 1995; German K, 2000; Haferkamp, 2003a)

La sensación de urgencia visto en el SVH también se ha relacionado con el estiramiento de pequeñas porciones de la pared de la vejiga debido a la contracción localizada de músculo liso, que conduce a la activación de un conjunto de neuronas de estiramiento que median la sensación de urgencia. (Elbadawi A, 1993) Además, la denervación parcial del detrusor puede causar hipersensibilidad de detrusor a los neurotransmisores, la cual en consecuencia, aumenta la respuesta a la estimulación. (Sibley GN, 1997; Haferkamp, 2003b) Experimentalmente se ha comprobado la aparición de hiperactividad vesical a las tres semanas de proceder a la descentralización vesical. Las tiras musculares de estas vejigas mostraron el fenómeno de hipersensibilidad propio de la denervación. (Shetia, 1990) Estos datos concuerdan con la observación de Cucchi (Cucchi A, 1999) de que las pacientes con hiperactividad vesical tienen una mayor potencia contráctil, al producirse una mayor activación de las fibras musculares.

Sui et al. (Sui G, 2009) demostró que se producen, potenciales autónomos espontáneos de actividad del Ca^{2+} celular y oscilaciones de membrana, originados a partir del detrusor humano liso mediado por la afluencia extracelular y la liberación intracelular de Ca^{2+} . (Sui G, 2009) Tal actividad celular subyace a la contracción muscular espontánea y un defecto en la activación del Ca^{2+} contribuye a la actividad contráctil regulada al alza en el SVH. Estos cambios morfológicos observados en el SVH pueden estar relacionados con la edad o como resultado de daño nervioso, lesión u obstrucción prolongada. (Steers WD, 1988; Yoshida M, 2004)

Las alteraciones del músculo liso pueden no ser exclusivas del detrusor y afectar a otras fibras musculares del organismo como el colon. De esta manera se explicaría la frecuente asociación de la hiperactividad vesical con patologías funcionales como el colon irritable. (Monga, 1997; Moore and Sutherst, 1990)

1.3.4.2 FACTOR NEUROGÉNICO

El factor neurogénico sugiere que los daños en las vías inhibitorias centrales en el cerebro y la médula espinal o la sensibilización de terminales aferentes periféricas en la vejiga pueden desenmascarar reflejos miccionales primitivos que desencadenan hiperactividad del detrusor. (De Groat, 1997)

Cualquier proceso de enfermedad o lesión del SNC en adultos pueden alterar el control voluntario de la micción y provocar la reaparición de la micción refleja, causando SVH, hiperactividad del detrusor e incontinencia urinaria. (Andersson KE, 2003) Puesto que el control del SNC del TUI es complejo, por lo tanto, el SVH y la hiperactividad del detrusor pueden ser vistos como resultado de una variedad de trastornos neurológicos, además de los cambios en la inervación periférica y componentes de músculo liso y esquelético. (Morrison J, 2002) El sistema nervioso está diseñado para garantizar que la transmisión se produce a través de sinapsis con un alto

grado de eficiencia. La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso para transmitir cambios, reflejos, o la transmisión sináptica en el caso de la enfermedad o lesión. (Steers WD, 2002)

La prevalencia e incidencia del SVH neurogénica no están bien definidas. En el estudio de Ruffion A et al (Ruffion A, 2013) en el que hacen una revisión sistemática, la prevalencia de incontinencia urinaria fue de 50,9% en los pacientes con Esclerosis Múltiple, el 52,3% con lesión de la médula espinal, el 33,1% con enfermedad de Parkinson y el 23,6% con un accidente cerebrovascular. La espina bífida se excluyó debido a la escasez de datos. En el caso de la prevalencia del SVH puede ser sesgada y artificialmente elevada, concluyen los autores.

Las lesiones corticales se creen que llevan a estos síntomas debido al daño en los centros inhibitorios cerebrales, responsable de la temporización del control, que conducen a las contracciones del detrusor no inhibidas. (Marinkovic SP, 2001) Experimentalmente se ha comprobado que la extirpación del córtex produce en los animales una desinhibición del reflejo miccional. (De Groat, 1997) Otros factores inducidos por infartos cerebrales que pueden conducir al SVH incluyen alteraciones en el ácido N-metil-D-aspartico-glutámico, (Yokoyama O, 2000) los mecanismos excitatorios de los receptores D2 de la dopamina, (Yokoyama O, 1999) las interacciones dopaminérgicas y glutamatérgicas del cerebro, (Yokoyama O, 2002) un centro de mecanismo sensible al óxido nítrico (Kodama K, 2002) y una inhibición GABA mediada por la disminución de la micción. (Kanie S, 2000)

Kessler et al. informaron que la estimulación cerebral profunda del tálamo se tradujo en un deseo aumentado de orinar y la disminución de la capacidad vesical, (Kessler TM, 2008) lo que sugiere un papel regulador del tálamo en la función del TUI. Recientes estudios de imágenes cerebrales han demostrado que el control de la vejiga depende de una amplia red de regiones cerebrales, y la disfunción en varias regiones puede contribuir a la incontinencia de urgencia. (Griffiths D, 2008) Anormalidades en la transmisión adrenérgica no colinérgica también puede causar SVH. O'Reilly et al. (O'Reilly BA, 2002) han podido detectar un componente purinérgico mediador nervioso para el control de la vejiga en preparaciones de humanos (normales) pero se encontró un componente purinérgico en aproximadamente el 50 % en especímenes del SVH. (O'Reilly BA, 2002) Llegaron a la conclusión de que esta transmisión purinérgica anormal de la vejiga podría explicar los síntomas en pacientes con SVH.

La enfermedad de Parkinson a menudo genera hiperactividad del detrusor y un deterioro de la relajación del esfínter uretral estriado. (Singer C, 1998) La hiperactividad del detrusor tiende a aumentar con la progresión y la gravedad de la enfermedad y está presente hasta en el 90 % de los pacientes en las etapas tardías de la enfermedad. (Fowler O, 1999; Berger Y, 1987) Se ha sugerido que, típicamente, los ganglios basales tienen un efecto inhibitorio sobre el reflejo de micción y que la pérdida de células en la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson dará lugar a hiperactividad del detrusor. (Andersson KE, 2003)

En la esclerosis múltiple, el SVH se debe principalmente a lesiones de la médula, aunque tal vez contribuyan las lesiones cerebrales. (Andersson KE, 2003) Las placas desmielinizantes de la sustancia blanca del cerebro y la médula espinal,

especialmente las columnas posteriores y laterales de la médula cervical, son la causa del deterioro de la función neurológica en la esclerosis múltiple, y por lo tanto, dependiendo del sitio de las lesiones, los diferentes mecanismos fisiopatológicos se involucran en el SVH. (Litwiller SE, 1999; Fernandez O 2002)

En la lesión de la médula espinal, el grado de disfunción urinaria se relaciona con el área de la médula espinal afectado por la enfermedad y la gravedad del deterioro neurológico que puede implicar el sistema parasimpático, simpático, y fibras nerviosas somáticas. (Shefchyk SJ, 2002; Fowler CJ, 2001) El daño a la médula espinal por encima del nivel sacro en la hiperactividad del detrusor que se cree que está asociado con la aparición de un reflejo de micción espinal mediada por fibras C sensibles a capsaicina causada por una reorganización de las conexiones sinápticas en la médula espinal. (Andersson KE, 2003) Estas fibras C que están por lo general en silencio durante un estado normal de llenado de la vejiga se vuelven activas durante un estado patológico y pueden disparar a bajas presiones, además de a altas presiones. (Morrison J, 2002) Durante la lesión de la médula espinal, las fibras aferentes de la vejiga, que normalmente no responden a presiones intravesicales bajas, se vuelven más mecanosensitivas, lo que lleva al desarrollo de la hiperactividad del detrusor. (Morrison J, 2002) El mecanismo que subyace la mayor mecanosensitividad de las fibras C, tal vez se deba a la plasticidad de las células ganglionares de la raíz dorsal que suministran la vejiga y se manifiesta por la ampliación de estas células y el aumento de la excitabilidad eléctrica. (Andersson KE, 2003) Las fibras C sensibles a capsaicina también han sido implicados en el SVH de enfermedades de las neuronas motoras superiores como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. (Andersson KE, 2003) Estas aferentes pueden jugar un papel en la detección de estímulos químicos y la iniciación de las señales eferentes para la contracción de la vejiga antes de que los receptores de estiramiento se activen. (Wiseman OJ, 2002; Fowler CJ 2002)

En la sección de las vías medulares que comunican el PMC con el centro parasimpático (S2-S4), estudios experimentales en animales a los que se les realiza una transección medular han mostrado que inicialmente hay un bloqueo de la micción (fase de shock medular), posteriormente el reflejo medular se recupera, pero el impulso aferente es conducido por las fibras amielínicas tipo C. Así se explica la estimulación del reflejo miccional en lesionados medulares mediante el test de agua helada, y su supresión mediante la instilación intravesical de resinferatoxina. (De Groat, 1997)

El otro mecanismo causal de hiperactividad vesical sería la presencia de los estímulos nociceptivos que activaran las terminaciones nerviosas conducidas por las fibras tipo C. Silva et al 2005 indican que la instilación endovesical de resinferatoxina (un agente que destruye las fibras tipo C) suprimió las contracciones involuntarias en pacientes con hiperactividad vesical. Los estímulos nociceptivos parecen jugar un importante papel en la denominada cistitis intersticial, caracterizada por una pérdida de glucoproteínas que protege al urotelio de los estímulos nociceptivos de la orina (como el ión potasio). Este mecanismo también se ha encontrado en un 25% de pacientes con hiperactividad vesical. (Parsons, 1998; Hohlbrugger, 1999)

Los estímulos nociceptivos son las causas de la hiperactividad vesical asociada a otros factores de riesgo como la infección urinaria sintomática. Moore y Lecci (Moore,

2000; Lecci, 1998) han comprobado experimentalmente que la inflamación vesical mediada por toxinas bacterianas provoca hiperactividad vesical. Esta respuesta es bloqueada por antagonistas de los receptores nociceptivos. Es posible que otros factores de riesgo que produzcan inflamación, como tratamiento con radioterapia de la pelvis también actúen mediante este mecanismo. (Parkin, 1988)

La contribución relativa de los receptores muscarínicos puede ser alterada durante el envejecimiento, enfermedad o lesiones neurogénicas, y por lo tanto, las funciones de los receptores muscarínicos puede regular al alza los mecanismos que normalmente tienen poca importancia clínica y contribuyen a la fisiopatología del SVH. (Andersson KE, 2004)

La inervación aferente localizada a nivel suburotelial de la pared de la vejiga ha estado atrayendo interés en la investigación. Numerosos mediadores estimuladores e inhibidores y neurotransmisores pueden ser liberados desde el urotelio e interactuar con una variedad de receptores especializados y participan en la transducción de señales que conduce a neuroactivación. La desregulación de la actividad aferente de la vejiga conduce a la señalización alterada de la micción dentro de las vías eferentes de la vejiga y por lo tanto deteriora la función del detrusor. (Yoshimura N, 2007) Yamaguchi et al. crean la hipótesis de que el SVH se puede definir con más precisión como un trastorno de hipersensibilidad en lugar de un síndrome caracterizado principalmente por la urgencia. (Yamaguchi O, 2007) Mediante el uso de la rata como modelo, De Laet et al. sugirió que la oxibutinina puede influir directa o indirectamente en los nervios sensoriales de la vejiga, en la inhibición de la parte aferente del reflejo de micción. (De Laet K, 2006) Otro estudio demostró que β 3-AR agonista CL316,243, puede inhibir fibras A δ mecanosensitivas, pero no las fibras C, de aferentes primarios de vejiga de la rata. Además, β 3-AR agonista CL316, 243 puede inhibir la PGE (2)-fibras C inductoras de hiperactividad. (Aizawa N, 2010)

El estrés oxidativo inducido por H₂O₂ se ha demostrado que activa las vías de las fibras C aferentes sensibles a la capsaicina, induciendo de este modo la hiperactividad del detrusor. Por lo tanto, (Hougaard C, 2009) Las investigaciones se centran en el desarrollo de los bloqueadores de nervios aferentes para descubrir nuevos tratamientos fructíferos para el SVH. Un nuevo modulador positivo de calcio-canales de K⁺ de conductancia pequeña e intermedia, 4,5-dicloro-1,3-dietil-1,3- dihidro-benzoimidazol-2-1 (NS4591), que activa la conductancia pequeña de canales de K⁺ en las neuronas aferentes primarias disociadas vesicales, se ha mostrado como un compuesto eficaz en modelos animales de hiperactividad vesical. (Hougaard C, 2009)

Klein (Klein, 1988) propone una teoría para explicar la hiperactividad vesical basada en la existencia de dos tipos de mecanorreceptores. El tipo 1 estaría localizado en el trigono y uretra posterior, sería sensible a pequeños cambios de presión y responsable de los primeros deseos miccionales. El tipo 2 se encontraría en el cuerpo vesical y respondería a los deseos miccionales al final del llenado. Para Klein, los pacientes con hiperactividad vesical tendrían una pérdida de los mecanorreceptores del primer tipo, por lo que se produciría una contracción refleja al estimularse únicamente el mecanorreceptor tipo 2. Otros autores consideran que la hiperactividad vesical es consecuencia de una activación prematura del reflejo miccional. (Petros, 1993b)

1.3.4.3 FACTOR UROTELIAL

El urotelio no es sólo una barrera pasiva, sino que también es una estructura de respuesta que es capaz de detectar estímulos térmicos, mecánicos y químicos. Los transmisores liberados por el urotelio pueden alterar la excitabilidad de los nervios aferentes y afectar a la contractilidad del músculo detrusor. (Maggi CA, 1987; Birder LA, 2007) (Figura 25) La ausencia del urotelio puede causar un aumento en la actividad espontánea de detrusor. (Meng E 2008) Shioyama et al. estudió que la lesión urotelial crónica conduce al aumento de la frecuencia urinaria y una disminución del volumen miccional. (Shioyama R, 2008) Así, el urotelio es un participante importante en la fisiopatología del SVH. Las células uroteliales expresan canales iónicos similares a canales activados (mecanosensitivos) en el tejido nervioso y estos canales pueden desempeñar un papel en la mecanotransducción en el TUI. El canal epitelial de sodio (ENaC) se ha implicado en la transducción de estímulos mecánicos y nociceptivos. (Wang EC, 2003) El receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1), un canal catiónico no selectivo permeable a Ca^{2+} , que tiene un papel prominente en la nocicepción, está presente en las células uroteliales y tiene sensibilidad a los compuestos vainilloides. (Birder LA, 2001) La aplicación exógena de capsaicina o resiniferatoxina aumenta el calcio intracelular y evoca la liberación del transmisor (NO, ATP) en las células uroteliales cultivadas. Estas respuestas fueron eliminadas en ratones sin TRPV1, (Birder LA, 2002) lo que indica que TRPV1 es esencial en la mediación de las respuestas del urotelio en la estimulación química intravesical. Aunque sólo TRPV1 se ha estudiado ampliamente hasta el momento, el papel de otros canales TRP sugiere nuevos objetivos interesantes. (Everaerts W, 2008)

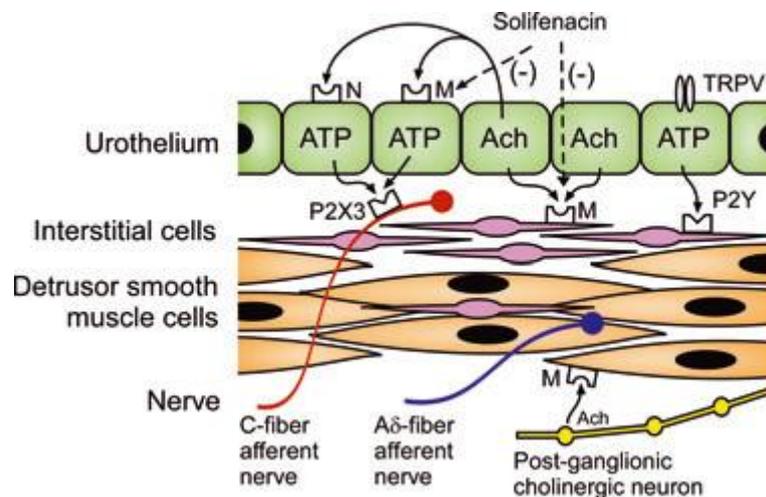


Figura 25. Factor urotelial. El urotelio puede sintetizar y liberar múltiples neurotransmisores que por lo tanto alteran la excitabilidad de los nervios aferentes y afectan a la contractilidad del músculo detrusor. Ach, acetilcolina; ATP, trifosfato de adenosina; M, receptores muscarínicos (M₂, M₃); N, receptores nicotínicos; TRPV1, receptor de potencial transitorio vanilloide 1.

Un estudio reciente demostró que el urotelio sintetiza y libera la acetilcolina que difiere ampliamente de la de las neuronas con respecto a los componentes moleculares de la síntesis de acetilcolina y la maquinaria de liberación. Por lo tanto, el urotelio y los nervios pueden ser dirigidos de manera diferente por los enfoques farmacológicos al

SVH. (Lips KS, 2007) Chuang et al. demostraron que la orina humana obtenida después de tomar solifenacina previene la hiperactividad del detrusor inducida por carbacol. Los autores concluyeron que la orina excretada después de la ingestión oral de solifenacina puede actuar en el urotelio y proporcionar una ventaja farmacológica localizada para el tratamiento del SVH. (Chuang YC, 2008)

1.3.4.4 OBSTRUCCIÓN VESICAL Y SVH

La obstrucción prostática constituye un factor de riesgo contrastado para la presencia de hiperactividad vesical. La obstrucción experimental en animales del TUI ha confirmado que origina hiperactividad vesical. (Sibley, 1985) En mujeres no existe un criterio claro para diagnosticar la obstrucción del TUI. Sin embargo se ha observado que las mujeres con datos sugerentes de obstrucción del tracto urinario postcolposuspensión tienen con mucha frecuencia hiperactividad vesical asociada. (Austin, 1996) La aparición de hiperactividad vesical asociada a la obstrucción del TUI también se ha confirmado en modelos experimentales utilizando hembras de animales. (Lluel, 1998)

En los pacientes con síntomas del TUI obstructivos los estudios urodinámicos diagnostican en 31-68 % de hiperactividad del detrusor. (Abrams PH, 1979; de Nunzio C, 2003; Seki N, 2006; Van Venrooij GE, 2002) La incidencia preoperatoria del SVH varía de 25 % en los pacientes sin OV a 62 % en aquellos con obstrucción vesical (OV). (Housami F, 2008; Price DA, 1980) El alivio de la obstrucción se ha demostrado que se asocia con la reducción de la frecuencia urinaria y la reversión de estos cambios. (Steers WD, 1991) El 25-31 % de los pacientes con SVH que se sometieron a la resección transuretral de la próstata tenían síntomas del SVH persistentes. (Abrams PH, 1979; de Nunzio C, 2003; Van Venrooij GE, 2002) Sin embargo, la tasa de SVH *de novo* suele ser como máximo del 10% en pacientes intervenidos de prostatectomía. (Abrams PH, 1979; Van Venrooij GE, 2002; Seaman EK, 1994) El SVH inducida por OV se ha atribuido a cambios en los receptores NGF, TREK1, canal de K⁺, muscarínico y purinérgicos.

Los cambios en los nervios aferentes están asociados con síntomas de llenado. El factor de crecimiento nervioso (NGF) es una proteína secretora de origen natural que es fundamental en el desarrollo del sistema nervioso periférico, que estimula el crecimiento y la diferenciación de los nervios sensoriales simpáticos, así como es responsable para la regeneración neuronal después de la lesión. (Steers WD 1988; 1991; 2002) Estudios en un modelo OV en ratas han demostrado que el NGF participa en las interacciones de órganos diana neuronal. (Steers WD 1988; 1991) TRPV1 (transient receptor potential cation channel) se expresa no sólo por los nervios aferentes en estrecho contacto con la vejiga, sino también por las células uroteliales. (Birder LA, 2002; Caterina MJ, 1997) Por lo tanto, los cambios en la expresión de NGF y TRPV1 en la vejiga pueden influir en la señalización sensorial y afectar a los síntomas de llenado persistentes en el SVH después de la mejora de OV. (Kim JC, 2004)

Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo la obstrucción del tracto urinario origina hiperactividad vesical. En varones con obstrucción prostática parece que existe un cambio de los receptores musculares, aumentando la concentración de receptores alfa-1-adrenérgicos, lo cual generaría un aumento de excitabilidad

muscular. Este mecanismo también se ha comprobado experimentalmente en hembras de rata. (Velasco, 2003) Otro posible mecanismo son los cambios experimentados por las fibras musculares sometidas a obstrucción crónica que da lugar a denervación parcial con aparición de fenómenos de hipersensibilidad. (Bosch, 1995; Speakman, 1987) Por último, es posible que ocurra un cambio en la transmisión de los impulsos aferentes, que se conducirían por fibras tipo C. Esto explicaría el elevado porcentaje de respuestas positivas al test de agua helada en pacientes con obstrucción del TUI. (Chai, 1998)

Se ha demostrado que los pacientes con SVH e hiperplasia benigna de próstata (HBP) pueden tener niveles elevados de factor de crecimiento nervioso en sus vejigas y ampliación neuronal inducida (Steers WD, 1988) que ejerce efectos metabólicos a través de la generación de radicales libres y peroxidases, (Levin RM, 1997) y aumento del reflejo de micción espinal. (Steers WD, 1996) Los datos recientes sugieren que la conductancia de la membrana, y por lo tanto la excitabilidad de las neuronas, se altera en los modelos asociados con un mayor acceso al factor de crecimiento nervioso (Steers WD, 2002)

TREK-1 es un mediador molecular para canales dependientes de K^+ , que es mecanosensitivo y estabiliza el potencial de membrana de los miocitos del detrusor durante el llenado de la vejiga. TREK-1 puede ayudar a la pared de la vejiga para relajarse durante el llenado con la orina a baja presión. (Baker SA, 2010) Un estudio en ratones con OV mostró que la expresión de la proteína de canal TREK-1 y la inmunorreactividad disminuyó significativamente en el músculo liso de la vejiga. (Baker SA, 2008) L-methioninol, un bloqueador de los canales TREK-1, indujo un aumento significativo en las contracciones prematuras durante la fase de llenado en ratones. Sin embargo, L-methioninol no tuvo efecto significativo en ratones con OV con detrusor hiperactivo. Estos resultados demostraron que la regulación a la baja del canal TREK-1 en los miocitos del detrusor se asocia con el SVH en un modelo murino de OV. (Baker SA, 2008)

La estabilización del potencial de membrana y reducir la excitabilidad de los nervios y las células musculares son funciones importantes del canal de K^+ . (Salkoff L, 2006) Varios estudios han informado sobre la relación entre el SVH y el canal de K^+ . (Herrera GM, 2003; Meredith AL, 2004; Petkov GV, 2001; Thorneloe KS, 2008; Thorneloe KS 2005) Varios moduladores de estos canales de K^+ se han desarrollado como tratamiento potencial del SVH. (Darblade B, 2006; Malysz J, 2004; Pinna C, 2005)

Kita et al. (Kita M, 2010) investigaron los efectos de OV sobre la expresión y función de gran conductancia (BK) y pequeña conductancia (SK) de Ca^{2+} activadores de canales de K^+ en el músculo liso del detrusor en ratas con OV de 6 semanas. (Kita M, 2010) La expresión del canal de $\beta 1$ -subunidad de BK y el canal SK3 se incrementó notablemente en vejigas obstruidas. Sin embargo, la expresión de la subunidad del canal $\beta 4$ -BK se disminuyó a medida que la gravedad del SVH inducida OV progresaba. Estos resultados abogan por que la exposición a largo plazo a OV durante 6 semanas aumenta la función de ambos tipos, BK y SK de Ca^{2+} activadores de canales de K^+ en el músculo liso del detrusor para inducir una inhibición de la contractilidad de la vejiga, lo que podría ser un mecanismo de compensación para reducir el SVH inducida por OV. (Kita M, 2010)

La activación de los receptores muscarínicos en el detrusor es uno de los mecanismos de contracción del detrusor. Además, la evidencia demostró que las células uroteliales expresan receptores muscarínicos, (Chess-Williams R, 2002) y que los receptores muscarínicos uroteliales/ suburoteliales juegan un papel en la etiología del SVH. (Andersson KE, 2003; de Groat WC, 2004)

El receptor P2X es un canal iónico de ATP que está compuesto de tres subunidades de proteínas. (Jiang LH, 2003; North RA, 2000) ATP, liberada por las células uroteliales estiradas, actúa sobre los receptores P2X3 en los aferentes sensoriales suburoteliales. (Cook SP, 2000; Zhong Y, 2003)

La instilación intravesical de ATP induce SVH en ratas conscientes con libertad de movimientos, apoyando el papel del ATP en la señalización urotelial. Un estudio previo en la tinción de inmunofluorescencia mostró que los receptores muscarínicos y purinérgicos fueron co-localizados tanto en el urotelio como en la capa muscular. (Kim JC, 2008) La inmunorreactividad y transferencia Western blot, mostraron que la expresión de M2, M3 y los receptores P2X3 se incrementó en el urotelio de ratas OV. Además, hubo un aumento en la expresión del receptor M3 en la capa muscular del grupo OV. (Kim JC, 2008) Estos resultados proponen que los cambios en la expresión del receptor del urotelio podrían tener un papel en la mediación de las respuestas sensoriales aferentes en la vejiga urinaria. (Kim JC, 2008)

1.3.4.5 EL SÍNDROME METABÓLICO, LA DIABETES Y EL SVH

El síndrome metabólico tiene una prevalencia en la población adulta de aproximadamente el 23%. (Ford ES, 2002) Tanto SVH y el síndrome metabólico tienen una alta prevalencia en la población y afectan a la salud pública profundamente. El síndrome metabólico consiste en varios factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, la diabetes, resistencia a la insulina, obesidad central, dislipemia y la hipertensión arterial. (Alberti KG, 1998; Balkau B, 1999; Alberti KG, 2005)

En un estudio epidemiológico, Rohrmann et al. informaron que los hombres con síndrome metabólico tenían un mayor riesgo de nicturia, vaciamiento vesical incompleto y chorro débil. (Rohrmann S, 2005) Yu et al. indicaron que la hiperlipidemia se asocia con SVH en mujeres taiwanesas. (Yu HJ, 2006) Por otra parte, la obesidad por sí sola o asociada con diabetes puede precipitar la disfunción del TUI, como SVH y la incontinencia urinaria en las mujeres. (Lawrence JM, 2007) El impacto de la diabetes en el TUI es multifactorial, incluido el efecto de la osmolaridad de la diuresis, perturbación metabólica, y la neuropatía. La diabetes puede causar disfunciones de músculo liso, urotelio y componentes neuronales de la vejiga. (Lee WC, 2007; 2009) En un estudio de 1.359 sujetos con diabetes consecutivos, 22.5 % se reportó tener SVH con 11.7 % reportó SVH seco y 10,8 % con SVH húmedo. 73 El sexo masculino (24,8 %) se asocia más comúnmente con SVH de sexo femenino (20,1 %) en la población con diabetes con una edad media de 60 años (Liu RT, 2011) hombres diabéticos tenían una próstata más grande que el grupo no diabético. (Steers WD, 2002) hombres mayores de 60 años o más tenían una alta prevalencia de HBP, lo que a menudo causa OV y contribuyó a la presencia de SVH.

Se observó el impacto de la diabetes en la vejiga en un modelo de ratas con diabetes inducida por estreptozocina. En la etapa temprana se produce la remodelación de la pared de la vejiga. (Liu G, 2005; Wang CC, 2009)

La diuresis y efectos metabólicos de la diabetes dan lugar a la hipertrofia del detrusor y los cambios de propiedades mecánicas, que causan una disminución en la eficiencia de vaciamiento de la vejiga. La etapa temprana de la neuropatía diabética vesical también contribuye al desarrollo de la hiperactividad del detrusor. El aumento de expresión de los receptores M2 y M3 en la capa muscular de la vejiga se observaron a las 2 semanas de edad en las ratas diabéticas inducidas por streptozina. (Tong YC, 2006; Cheng JT, 2007)

Sin embargo, en pacientes con diabetes la cistopatía clásica incluye la disminución de la sensibilidad de la vejiga y la hipoactividad del detrusor urodinámica, pudiéndose explicar por qué algunos pacientes con disfunción vesical diabéticos reducen la urgencia. En un modelo animal del síndrome metabólico inducido por la alimentación de fructosa, Tong et al. informaron que la regulación positiva de los receptores muscarínicos M2 y M3 en la vejiga se asocia con hiperactividad del detrusor. (Tong YC, 2007)

Las perturbaciones metabólicas inducidas por la alimentación de fructosa a largo plazo también contribuyeron a la hiperactividad del detrusor y síntomas del SVH, incluyendo inflamación, aumento del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, un aumento de la apoptosis en el músculo detrusor, y la hipertrofia del detrusor. (Lee WC, 2008; 2011)

En un modelo de ratas espontáneamente hipertensas e hiperlipidemias, Nob et al. también indica la disminución de actividades de quinasa y proteína quinasa Rho que debilitan la contractilidad del detrusor. (Nobe K, 2008) Se ha demostrado que la hiperlipidemia hereditaria puede causar disminución de la capacidad de la vejiga, hiperactividad del detrusor y degeneración nerviosa en un modelo de conejo con hiperlipidemia crónica. (Yoshida M, 2010) Esta observación puede explicar el aumento de los síntomas del SVH en pacientes con hiperlipidemia. (Lawrence JM, 2007) Azadoi et al. informó que la hipercolesterolemia concurrente con la aterosclerosis provoca vejiga isquémica. (Azadzo KM, 2003; 2010) Los autores sugirieron que el remodelado vascular de la ílaca interna inducida por la hipercolesterolemia y lesiones endoteliales juegan un papel en el desarrollo del SVH. Por otra parte, el aumento de las citocinas y los leucotrienos proinflamatorios podrían aumentar la contracción del músculo liso y de inducir hiperactividad vesical. La hipertensión, la hiperinsulinemia y la obesidad están asociados con la hiperactividad autonómica. Es bien conocido que la hiperactividad autonómica puede inducir la disfunción de la vejiga y el cuello, así como síntomas del TUI (STUI). (Yang SSD, 2002)

La hipertrofia del detrusor es otro fenómeno común que puede ser observado en modelos animales de síndrome metabólico y la diabetes. (Liu G, 2005; Tong YC, 2007; Lee WC, 2011) Se ha demostrado que la hipertrofia del detrusor es concurrente con la disminución de la capacidad funcional de la vejiga y el aumento de la frecuencia urinaria en un modelo de rata alimentado con fructosa. La hipertrofia del detrusor está normalmente asociada con alta presión intravesical, así como hiperactividad del

detrusor, lo que podría reducir el flujo de sangre de la vejiga de manera significativa. (Kershen RT, 2002) Se observaron en el seguimiento lesiones de isquemia-reperfusión cíclicas, y aumento de las especies reactivas de nitrógeno. El estrés oxidativo es inducido por el exceso de ejercicio del detrusor por el aumento de la frecuencia urinaria. (Azadzoi KM, 2010; Di Meo S, 2001)

El aparato mitocondrial podría suministrar alta energía en las primeras etapas de la hiperactividad de la vejiga. A largo plazo, la demanda excesiva de energía y la estimulación pueden agotar la cadena respiratoria mitocondrial y perjudicar su sistema de transducción de energía. En tales circunstancias, las mitocondrias oxidativamente tensas se deforman y a su vez una fuente de estrés oxidativo se activa, por lo que inicia un proceso de autodestrucción en el aparato respiratorio mitocondrial, que conduce a daño de la proteína, la disfunción del detrusor, y en última instancia, la atrofia.

Según las guías indicaciones de la Asociación Española de Urología sobre el SVH, la obesidad se ha identificado como un factor de riesgo de incontinencia urinaria en diferentes estudios epidemiológicos. Existe la evidencia científica de que la prevalencia de incontinencia urinaria de urgencia se incrementa proporcionalmente con el aumento del índice de masa corporal. Una pérdida de peso (> 5 %) en mujeres con obesidad ha demostrado que mejora la incontinencia urinaria. También, la pérdida de peso en adultos obesos con diabetes mellitus reduce el riesgo de desarrollo de incontinencia urinaria. (Guías de la AEU, 2014)

1.3.4.6 INFLAMACIÓN Y SVH

La proteína C reactiva (PCR) es producida y secretada por el hígado en respuesta a procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo. La asociación de la PCR sérica elevada con varios STUI sugiere un posible papel de la inflamación. Kupelian et al. analizaron los datos de 1.898 hombres y 1.854 mujeres que participaron en el estudio de Salud Comunitaria Boston y alrededores, y que tenían datos completos sobre los niveles de PCR. (Kupelian V, 2009)

Ellos encontraron que la prevalencia del SVH aumentaba con los niveles de PCR en ambos géneros. Chuang et al. también mostró que el nivel de PCR en suero fue significativamente mayor en los pacientes de SVH húmeda en comparación con el control ($2,96 \pm 0,47$ vs $0,93 \pm 0,27$ mg / L , $P < 0,01$) y SVH seco ($2,96 \pm 0,47$ vs $1,06 \pm 0,16$ mg / L , $P < 0,05$), (Chuang YC, 2010)

El *nerve growth factor* (NGF) juega un papel clave en la supervivencia de las neuronas sensoriales durante el desarrollo y la edad adulta es necesario para el mantenimiento de las propiedades normales de las neuronas aferentes con axones no mielinizados (es decir aferentes de fibra C). También existe una creciente evidencia de que el NGF es un mediador periférico de varios tipos de condiciones inflamatorias dolorosas. (McMahon SB, 1995; Dmitrieva N, 1997)

NGF es un factor trófico sintetizado en la vejiga y es recogido por los nervios sensoriales para ser transportados a la médula espinal en forma retrógrada. NGF interviene durante el crecimiento, la maduración y la función de los aferentes viscerales, la inflamación de la vejiga urinaria se acompaña de la neuroplasticidad en los nervios

sensoriales. (Steers WD, 2002) Estímulos inflamatorios repetidos tienden a provocar la ampliación de las neuronas de los ganglios dorsales de la raíz y reducir el umbral de activación de los aferentes de la vejiga. (Vizzard MA, 1996) Del mismo modo, la NGF vesical reduce el umbral para los aferentes de la vejiga. (Steers WD, 2002) La hiperactividad de la vejiga inducida por inflamación puede ser inhibida por una proteína de fusión que impide la interacción entre NGF y su receptor de tirosina quinasa A (Clemow DB, 1997)

La administración intravesical de NGF exógeno en los animales puede producir hiperactividad de la vejiga. (Chuang YC, 2001; Seki S, 2002) La sobreexpresión de NGF en el músculo liso de la vejiga en ratas espontáneamente hipertensas conduce a hiperinervación de la vejiga, lo que resulta en la micción hiperactiva. (Clemow DB, 1998)

El estiramiento del urotelio podría inducir la producción de NGF en el tejido de la vejiga y la secreción en la orina. Los niveles de NGF urinarios elevados juegan un papel importante en la mediación de la sensación de urgencia en el SVH. Por lo tanto, la producción de NGF puede servir como un biomarcador para la neuroplasticidad implicada en la patogénesis del SVH. La prostaglandina E2 (PGE2) sintetizada en el músculo de la vejiga y de la mucosa tiene una acción local compleja en la vejiga. PGE2 afecta al reflejo normal de la micción y bajo condiciones fisiopatológicas (por ejemplo, lesión de la mucosa y mediadores de la inflamación). (Andersson KE, 2004) La administración intravesical de PGE2 estimula la micción refleja a través de la activación de los nervios aferentes sensibles a la capsaicina y causa hiperactividad de la vejiga en ratas y en seres humanos. (Lee T, 2008; Schussler B, 1990)

Un estudio previo ha sugerido la asociación de la inflamación con síntomas del SVH por la elevación significativa de los niveles de NGF y de PGE2 en la orina de pacientes de SVH. (Kim JC, 2006)

Liu et al. mostraron que los niveles de NGF orina fueron muy bajos en los controles normales, mientras que los pacientes con SVH tuvieron significativamente mayores niveles de NGF urinario. (Liu HT, 2008)

Por otra parte, los pacientes de SVH húmedas tuvieron significativamente mayores niveles de NGF urinario que los pacientes SVH secos. Este estudio concluyó que los niveles de NGF urinarios elevados juegan un papel importante en la mediación de la sensación de urgencia en el SVH. La posible razón de la diferencia de los niveles de NGF entre VH seca y húmeda es el más alto porcentaje de oxígeno en pacientes con SVH húmedo. Además, el nivel de NGF orina disminuyó en asociación con la reducción de la gravedad de urgencia en pacientes de SVH que respondieron a inyección intravesical de toxina botulínica o la terapia antimuscarínica oral, (Liu HT, 2008; 2009) pero no en los no respondedores. Estos resultados apoyan el nivel NGF urinaria como un biomarcador potencial para la evaluación de un resultado terapéutico para el SVH.

Tyagi et al. en la recogida de muestras de orina de ocho sujetos control asintomáticos y 17 pacientes con SVH idiopática, (Tyagi P, 2010) la orina fue analizada por un panel de pantalla múltiple para 12 quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento

y receptores solubles que utilizan la tecnología Luminex multiplex ELISA (xMAP® tecnología Affymetrix, Inc. Santa Clara, CA, EE.UU.). Este análisis reveló una elevación significativa de siete proteínas inflamatorias clave en la orina de pacientes con SVH en relación con los controles. Este perfil de quimiocinas urinarias en pacientes con SVH corrobora la inferencia de una inflamación severa en estos pacientes. En un estudio de 179 biopsias obtenidas de 79 pacientes, 123 (63,1%) de 51 pacientes con SVH neurogénica y 56 (26,9 %) de 28 pacientes con SVH idiopática. Apostolidis et al. han puesto de manifiesto signos de inflamación crónica fueron encontrados en 59,1 % de las biopsias de línea de base (65,6 % de SVH neurogénica vs 50 % de SVH idiopática, $p = 0,049$). Los resultados también sugieren que el papel de la inflamación en la patología del SVH. (Apostolidis A, 2008)

1.3.4.7 EL FACTOR GÉNERO Y SVH

Varios estudios han sugerido que el SVH es más común en mujeres que en hombres, y que ambas condiciones son más frecuentes en momentos de cambios hormonales en las mujeres. Shimonovitz (Shimonovitz, 1997) refieren que son más frecuentes las alteraciones urodinámicas durante la fase estrogénica de su ciclo ovárico. Sin embargo, Bergman (Bergman, 1999) en un estudio longitudinal no observan diferencias.

La menopausia podría favorecer la aparición de alteraciones urodinámicas. Estudios experimentales en ratas ovariectomizadas (Fleishmann, 2002) han comprobado que el detrusor de estos animales tiene una mayor proporción de colágeno que el grupo control o el grupo de ratas ovariectomizadas sometidas a tratamiento estrogénico. Esto se traduce en una mayor frecuencia de hiperactividad vesical.

A su vez se ha comprobado experimentalmente que la menopausia produce atrofia de los epitelios vaginal, uretral y vesical (Ericksen and Hustar, 1991). Desde el punto de vista clínico, algunos autores postulan la relación entre las lesiones inflamatorias de la vejiga, en especial la cistopatía trigonal, y la menopausia (Pandit, 1997), de forma que las lesiones histológicas del epitelio vesical podrían ser el origen de la hiperactividad vesical, debido al aumento de los estímulos nociceptivos, que desencadenarían el reflejo miccional. Por otra parte, es posible que la disminución del nivel de estrógenos origine una alteración del suelo pélvico. (Ulmsten, 1997). Se ha observado que la transmisión de presiones en mujeres intervenidas de uretropexia fue mejor en premenopáusicas que en postmenopáusicas (Langer, 1990). La terapia de sustitución con estrógenos también ha demostrado una ligera mejoría de la hiperactividad en mujeres menopáusicas. (Fantl, 1988)

Esta diferencia de género en la población no anciana puede explicarse por diferencias hormonales inducidos en los sistemas de los neurotransmisores, especialmente 5-HT. (Steers WD, 2002) El estrógeno y la progesterona pueden influir sobre los nervios en las mujeres. (Steers WD, 2002) Zhu et al. mostraron que las hormonas femeninas parecen influir en las contracciones de la vejiga y la frecuencia miccional (Zhu Q, 2001). En el mismo contexto, Nishizawa et al. sugieren que las mujeres pueden estar predispuestas al SVH, en parte, porque los niveles de 5-HT en el cerebro son sustancialmente más bajas en las mujeres que en los hombres. (Nishizawa S, 1997) Sobre la base de la reducción de 5-HT en el SNC, puede haber menos

mecanismos inhibitorios para eventos autonómicos, como la micción, que puede predisponer a las mujeres al SVH (Steers WD, 2002) (Tabla 5)

| Tabla 5. Condiciones que pueden causar o contribuir a los síntomas de SVH (Banakhar MA, 2012) | |
|--|---|
| Condiciones del TUI | Mecanismos o efecto |
| En ambos sexos: | |
| Infección del tracto urinario | Inflamación con activación de la señalización aferente sensorial. |
| Obstrucción | Puede contribuir a la hiperactividad del detrusor y retención urinaria. |
| Deterioro de la contractilidad vesical | La retención urinaria reduce la capacidad funcional causando aumento de la frecuencia e incontinencia de urgencia. |
| Anomalías vesicales o inflamación | Las anomalías intravesicales pueden generar urgencia e incontinencia de urgencia. |
| Alteraciones neurológicas: accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, otras demencias, Parkinson, esclerosis múltiple, hidrocefalia normotensiva, tumores benignos y malignos. | La inhibición cortical superior de la vejiga se deteriora, provocando hiperactividad del detrusor neurogénica. |
| Deficiencia de estrógenos | La inflamación de la vaginitis atrófica y la uretritis puede contribuir a síntomas distintos de la incontinencia de urgencia (por ejemplo, irritación local y el riesgo de infecciones del tracto urinario) |
| Debilidad del esfínter | La capacidad para inhibir la contracción del detrusor puede verse disminuida |
| En hombres: | |
| Aumento del tamaño prostático | La HBP obstructiva o el cáncer de próstata pueden causar urgencia, frecuencia, nicturia e incontinencia de urgencia. |

1.3.4.8 LOS FACTORES PSICOLÓGICOS Y SVH

Cada vez hay más evidencia que sugiere que las personas con depresión, ansiedad y el trastorno de déficit de atención pueden experimentar síntomas de SVH con más frecuencia que la población general (Wolfe F, 1997; Zorn BH, 1999) Estas condiciones parecen estar asociadas con alteraciones en los circuitos cerebrales utilizando neurotransmisores específicos, especialmente 5-HT que se ha demostrado que ejercen un efecto facilitador a través de la modulación de los aferentes de la vejiga, los umbrales de volumen, y contracciones de la vejiga. (Chu FM, 2006; Wolfe F, 1997; Read KE, 2003) Además, algunos datos mostraron que el 5-HT y sus precursores, bloqueantes de captación, o análogos de 5-HT inhiben la actividad vesical en una variedad de especies. (Steers WD, 2002) Zorn et al. realizaron un estudio comparativo de 115 pacientes con incontinencia y 80 controles continentales, (Zorn BH, 1999) a los que se les preguntó por el historial de depresión y completaron un *Inventario de Depresión de Beck*. Un *Inventario de Depresión de Beck* de mayor que 12 y/o una historia de depresión se observó en 30% de los pacientes incontinentes y 17 % de los controles. Un *Inventario de Depresión de Beck* anormal o historial de depresión se observó en el 60% de los pacientes con incontinencia de urgencia idiopática ($p < 0,001$). Los pacientes con estrés o incontinencia de urgencia debido a neuropatología u obstrucción del TUI no tenían mayores probabilidades de tener depresión que los controles continentales. Los autores sugieren una fuerte asociación entre la depresión y la incontinencia urinaria idiopática que puede ser explicada secundariamente a la alteración funcional de serotonina.

Respecto a otras patologías, no existen estudios fiables respecto a la relación causal entre alteraciones psicológicas e hiperactividad vesical. Estudios transversales han encontrado una relación entre hiperactividad y neurosis (Frewen, 1978). Además algunos autores indican que los pacientes con neurosis responden peor al tratamiento anticolinérgico. (Moore, 1990) Sin embargo, al no tratarse de estudios de seguimiento, no es posible establecer una relación causal entre ambos factores, ni excluir que éstos dependan de una tercera variable oculta.

1.3.4.9 ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento implica una serie de cambios, tanto en el TUI como en otras partes del organismo, que pueden alterar el mecanismo de la continencia. Estas modificaciones conllevan trastornos en la contractilidad del músculo detrusor, hiperactividad en fase de llenado e hipoactividad en fase de vaciado, en la sensibilidad vesical y en la función uretral.

La prevalencia de hiperactividad vesical en pacientes ancianos es elevada. La prevalencia de urgencia miccional en mujeres de la población general mayor de 18-20 años va del 1,6 al 22,8%, aumentando a medida que avanza la edad. (Milson I, 2014) Salinas et al 1991 refieren que el 73% de los pacientes mayores de 65 años con incontinencia urinaria tenían hiperactividad. La prevalencia de hiperactividad vesical parece aumentar en ambos sexos. Así, en un estudio de casos-controles, (Vecchioli, 1993), encuentra una prevalencia global de hiperactividad del 74% de pacientes con HBP y del 26% de mujeres de la misma edad, mientras que en pacientes de edad

superior a 72 años el porcentaje de varones con hiperactividad fue del 82% y de mujeres del 60%.

Los cambios en la acetilcolina neuronal y no neuronal se han asociado con el envejecimiento vesical y pueden contribuir a la disfunción de la vejiga en forma de SVH. (Miller J, 2006) Varios investigadores han demostrado un aumento relacionado con la edad de acetilcolina en células no neuronales en el urotelio, así como una disminución de la liberación de acetilcolina neuronal en respuesta a la estimulación del campo eléctrico. (Miller J, 2006) La acetilcolina no neuronal puede actuar de una manera paracrina o autocrina para promover la contracción del detrusor (Yoshida M, 2004)

Estudios experimentales han confirmado que la hiperactividad vesical es más frecuente en ratas añosas. (Lluel, 2000) Además los animales hembras viejos tendrían una mayor respuesta a los agonistas $\alpha 1$ -adrenérgicos. (Lluel, 2000; Takahashi, 1996) Estudios de perfusión cerebral utilizando SPECT, han observado una relación entre la hipoperfusión del lóbulo frontal y la presencia de hiperactividad vesical en ancianos, indicando un insuficiente control cortical de la micción. En estas pacientes aunque la hiperactividad no se suele asociar a disinergia detrusor-esfínter periuretral, es frecuente que la hiperactividad se presente junto a una alteración de la contractilidad vesical. (Bosch, 1999; Verdejo, 2007) Aún en ausencia de obstrucción, la existencia de hiperactividad del detrusor en pacientes de edad avanzada es frecuente. Estos autores proponen diversos mecanismos etiopatológicos, basados en los hallazgos de 35 biopsias vesicales en pacientes no radiados, entre los que figuran alteraciones de los espacios intercelulares, escasas uniones de las células musculares, con cambios ultraestructurales, etc. En los pacientes en los que se encontraron además degeneración de las células musculares y de axones, se asoció una alteración de la contractilidad. (Elbadawi A, 1993). Algunos autores han descrito una disminución de la presión de cierre uretral a un ritmo de 15 cm de agua por cada década. El adelgazamiento de la mucosa y la ausencia de proteoglicanos pueden participar en este descenso, al modificar la aposición de la pared vesical. Los cambios en la mucosa pueden extenderse al trígono vesical, causando irritación de los nervios sensitivos aferentes y posiblemente desencadenando hiperactividad del detrusor. (Trowbridge ER, 2007)

1.3.4.10 ISQUEMIA VESICAL

Otras condiciones, como la isquemia pueden lesionar los nervios, lo que genera daño muscular y alteración de la contractilidad. (Chu FM, 2006) La isquemia de la vejiga se ve a menudo en pacientes con HBP, estenosis uretral, disinergia detrusor-esfínter, enfermedad vascular periférica, y la neuropatía diabética, los cuales pueden causar obstrucción severa, reducción del flujo sanguíneo, y la muerte neuronal. (Sibley GN, 1997; Mills IW, 1999)

La coexistencia de factores neurológicos y la isquemia da lugar a la hiperactividad del detrusor con contractilidad deteriorada o contracciones involuntarias en ausencia de la sensación de urgencia. (Semins MJ, 2004)

1.3.4.11 FACTORES DIETÉTICOS

Existen diferentes transgresiones dietéticas favorecedoras de la hiperactividad vesical como el aumento de la ingesta de líquidos (también llamado SVH volumétrico) o productos alimenticios que aumentan la excitabilidad vesical como el caso de la cafeína, (Conejero, 2002) aunque la reducción de la ingesta de cafeína puede mejorar los síntomas de urgencia y frecuencia, pero no la incontinencia urinaria. (Guías de la AEU, 2014)

No existe una evidencia científica consistente en que las personas fumadoras (especialmente en aquellas con un consumo > 20 cigarrillos/día) presenten mayor probabilidad de incontinencia urinaria, pero se ha observado que puede asociarse a incontinencia urinaria grave. Aunque no existe evidencia de que el abandono del hábito tabáquico mejore los síntomas de incontinencia urinaria, sí se recomienda que a todos los pacientes con SVH fumadores se les indique el abandono del hábito tabáquico. (Guías de la AEU, 2014)

1.3.4.12 DISFUNCIONES DEL SUELO PÉLVICO

Petros y Ulmsten en 1993 proponen la “Teoría integral de la Disfunción del Suelo Pélvico”, que indica que la relación de la pared anterior vaginal se asocia con incontinencia de urgencia y otros síntomas urinarios de llenado, debido a que la vagina se comporta como un trampolín sobre el que reposa la vejiga. Este trampolín evitaría que la presión hidrostática de la orina activase los receptores de tensión de la pared vesical que estimulan el reflejo miccional. La reparación de los defectos anatómicos de la pared vaginal anterior curaría la hiperactividad vesical asociada (Petros, 1997). Sin embargo esta teoría no ha sido confirmada por otros autores. Dietz y Clarke (Dietz, 2002) no encuentran relación entre el grado de laxitud de la pared vaginal anterior y la presencia de hiperactividad vesical. Además la hipótesis de Petros y Ulmsten no está de acuerdo con otros datos experimentales, ya que de los tres componentes de la presión intravesical, la distensión de la pared vesical producida por el llenado, y no la presión hidrostática, es el principal estímulo de los mecanorreceptores vesicales. (Klevmark, 1977).

Otra teoría que relaciona las alteraciones del suelo pélvico con la hiperactividad vesical propone que la debilidad de la musculatura del suelo pélvico impide inhibir adecuadamente las contracciones involuntarias del detrusor (Messelink, 1999). Major et al (Major, 2002) encuentran que el grosor de la capa muscular del esfínter periuretral es significativamente menor en mujeres con hiperactividad vesical. Pendres et Vanstalle-Nelissen (Nelissen, 1990) denominan a este tipo de hiperactividad, inestabilidad deficitaria, y consideran que su tratamiento mediante rehabilitación perineal consigue un 71% de buenos resultados. Di Meglio et al (Di Meglio, 1997) consideran que en este tipo de hiperactividad es más frecuente la presencia de contracciones vesicales postmicionales. Este fenómeno sería típico, según estos autores, de la enuresis.

El parto vaginal constituiría otro factor de riesgo. Guarisi et al, (Guarisi, 2002) en un estudio retrospectivo, encuentran que este factor multiplica por cinco el riesgo de padecer hiperactividad vesical. Es posible que se produzca a través de la debilitación del suelo pélvico.

1.3.4.13 INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

La asociación de hiperactividad vesical con incontinencia urinaria de esfuerzo recibe el nombre de incontinencia mixta. Algunos autores opinan que la incontinencia de esfuerzo favorece la aparición de hiperactividad vesical. Se ha comprobado que la solución quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo cura la hiperactividad vesical asociada. Serels (Serels SR, 2000) consigue la resolución de la hiperactividad vesical en el 92% de sus pacientes intervenidas mediante sling pubovaginal.

Se han propuesto varias teorías para explicar el mecanismo causal. Koonings (Koonings P, 1988) observan que en las pacientes con incontinencia mixta, la relajación uretral precede a la contracción del detrusor. Cucchi (Cucchi A, 1998) observa que en las pacientes intervenidas de colposuspensión con curación de la hiperactividad vesical asociada se redujo la potencia contráctil vesical, reducción no experimentada por las pacientes que permanecían con hiperactividad. Este autor interpreta este dato en el sentido de que la contracción vesical es estimulada por algún tipo de reflejo uretral en el caso de las mujeres con hiperactividad. Para contrastar esta teoría, Jung (Jung SY, 1999) realizaron un experimento con ratas, a las que infundieron suero salino a través de la uretra, comprobando que esta maniobra provocaba un reflejo uretral que estimulaba la contracción vesical.

1.3.4.14 INESTABILIDAD URETRAL

La inestabilidad uretral se define como el descenso de la presión uretral de reposo en más de 15 a 20 cm de H₂O durante la fase de llenado. No parece existir una correlación entre la inestabilidad uretral y la hiperactividad vesical, solo un 15% de los pacientes con hiperactividad vesical tenían inestabilidad uretral. Sin embargo, esta clase de pacientes constituiría un tipo especial de hiperactividad caracterizada por una menor capacidad vesical no asociada a inestabilidad uretral. (McLennan, 2001) Esta clasificación de hiperactividad vesical tendría utilidad terapéutica, pues respondería peor al tratamiento anticolinérgico que otro tipo de hiperactividad. (Bergman, 1990).

1.3.4.15 SVH IDIOPÁTICA

En el SVH idiopática la fisiopatología sigue siendo difícil de explicar. Muchos creen que el SVH idiopática en niños es el resultado de un retraso de la maduración que se resuelve con el tiempo, y esta creencia contrasta con la teoría del SVH en los adultos, en los que se cree que la condición es crónica (Nygaard I, 2010; Holroyd-Leduc JM, 2008) Es probable que la hiperactividad idiopática resulte de un trastorno nervioso central o periférico oculto o un trastorno primario del músculo liso del detrusor. (Payne CK, 1998) El término SVH idiopática refleja la actual falta de conocimientos sobre la función y la disfunción vesicouretral.

El término se utiliza para un amplio espectro de diferentes condiciones que pueden tener una vía final fisiopatológica común. Este grupo heterogéneo de condiciones podría subdividirse en función de la etiopatogenia de presunción, los patrones urodinámicos, y la respuesta al tratamiento. El diagnóstico de la hiperactividad del detrusor, su tasa de detección, y sus patrones urodinámicos depende del tipo de prueba urodinámica utilizada y la forma en que se realiza el examen. Las definiciones

de la ICS de la hiperactividad del detrusor se han puesto en duda por los resultados de los estudios que utilizaron pruebas urodinámicas, además de o en vez de, cistometría de provocación, urodinámica ambulatoria, uretrocistograma, el test de agua helada, y la evaluación de la fase miccional. La literatura apoya la ampliación de los criterios de ICS para excluir todas las causas conocidas de la hiperactividad del detrusor a la hora de establecer el diagnóstico de SVH idiopática. (Artibani W, 1997)

1.3.5 CONSECUENCIAS DEL SVH

1.3.5.1 SÍNTOMAS URINARIOS

1.3.5.1.1 SÍNTOMAS DE LLENADO

La relación entre la hiperactividad del detrusor y los síntomas urinarios en el sexo femenino está lejos de ser evidente. Tradicionalmente se ha considerado que los antiguamente denominados síntomas urinarios de llenado, hoy denominados síntomas de la fase de llenado, se debían a la hiperactividad del detrusor. Entre estos síntomas se incluyen la frecuencia miccional diurna aumentada o polaquiuria, la micción nocturna o nicturia, la urgencia miccional y la incontinencia asociada a urgencia miccional. Cantor and Bates (Cantor TJ, 1980) compararon los síntomas urinarios referidos por 214 mujeres con los datos aportados por el estudio videourodinámico y no encontraron relación de los síntomas polaquiuria y urgencia miccional, con la hiperactividad del detrusor. Madersbacher et al. (Madersbacher, 1999) indican que la incidencia de síntomas de llenado es más frecuente en mujeres que en varones, pero la hiperactividad vesical es más frecuente en varones. Tampoco encuentran relación entre la presencia e intensidad de los síntomas de llenado y la hiperactividad del detrusor. La existencia de síntomas de llenado sin la comprobación urodinámica de hiperactividad del detrusor ha llevado a definir la entidad como anteriormente conocida urgencia sensorial.

El denominado síndrome uretral femenino, definido como dolor durante la micción, tampoco parece estar relacionado con la hiperactividad del detrusor. Lipsky (Lipsky H, 1977) y Barbalias y Meares (Barbalias GA, 1984) relacionan este síndrome con la obstrucción orgánica o funcional (asociada a la contracción de la musculatura perineal). Carlson et al (Carlson K, 2001) indican que los síntomas de llenado son más frecuentes que los obstructivos en mujeres con obstrucción urinaria.

La falta de correlación entre los síntomas y la hiperactividad del detrusor no implica que la hiperactividad pueda ser responsable de la sintomatología urinaria, aunque conviene recordar que la presencia de sintomatología urinaria irritativa no debe suponer automáticamente la existencia de hiperactividad del detrusor.

Es difícil investigar la relación causal entre hiperactividad y síntomas urinarios. No es posible la realización de estudios experimentales en animales por razones obvias, ya que no pueden expresar los síntomas. Los únicos estudios experimentales viables son los ensayos clínicos. Si la hiperactividad fuera la causa de los síntomas, su curación solucionaría los síntomas. Boiteux et al (Boiteux JP, 1986) indican que en el 50% de mujeres con síntomas de llenado existía hiperactividad del detrusor y que los fármacos anticolinérgicos curaron los síntomas del 87% de los pacientes con hiperactividad. Otros estudios no ofrecen resultados tan eficaces con anticolinérgicos. Kelleher et al (Kelleher CJ, 1997a) refieren resultados positivos a los 6 meses de solo el 55% de las pacientes. Además no está demostrado que los anticolinérgicos no sean eficaces cuando no existe hiperactividad vesical asociada a los síntomas urinarios. Malone-Lee et al. (Malone-Lee J, 2003) no encontraron diferencias significativas respecto a la mejoría clínica de la polaquiuria en pacientes tratadas con anticolinérgicos respecto a la presencia de hiperactividad del detrusor asociada.

Tampoco está claro cuántos pacientes asintomáticos presentan hiperactividad del detrusor en los estudios urodinámicos. No obstante, y a falta de una mejor evidencia empírica, no parece equivocado tratar la hiperactividad del detrusor asociada a síntomas de llenado con la esperanza de que esa hiperactividad sea su causa. (Blaivas G, 2007a) La urgencia urinaria es el más molesto de los síntomas del TUI y es la piedra angular, y condición *sine qua non* para el diagnóstico del SVH. Las definiciones de urgencia urinaria y la de SVH, sin embargo, han sido la fuente de controversia y son demasiado restrictivas.

Chapple et al (Chapple CR, 2005) declaró específicamente que es importante diferenciar entre "necesidad", que es una sensación fisiológica normal, y la urgencia que se considera patológica. Fundamental de esta distinción es el debate sobre si la urgencia no es más que una forma extrema de 'necesidad'. La gente normal podía experimentar la urgencia, pero en el modelo propuesto, la urgencia es siempre anormal. Esta distinción entre necesidad y urgencia, sin embargo, se basa en la opinión de los autores, no en datos revisados por pares. Según esta definición, la urgencia es un todo o nada; no puede haber gradaciones de "un deseo repentino y poderoso de orinar". Blaivas en contraste, cree que hay gradaciones de urgencia y, con este fin propone un sistema de clasificación, (Blaivas JG, 2007b), la escala de percepción de urgencia, que se basa en la obra original de Dewachter y Wyndale. (DeWachter S, 2003). La escala de percepción de urgencia (Tabla 6) describe diferentes grados, el grado 4 es idéntico a la definición de urgencia de la ICS, pero considera el grado 3 también urgencia y el grado 2 también da lugar a la urgencia; aunque, en la mayoría de los casos, esto no es debido a ninguna patología. Por ejemplo, si una persona experimenta la aparición gradual de un fuerte deseo de orinar en el transcurso de 1 hora después de su última micción, y se convierte poco a poco "convinciente" y "difícil de aplazar" y el volumen de orina vesical es solo 60 ml, todos los expertos coinciden en que la sensación es patológica y debe considerarse como un síntoma grave, sin embargo, no se ajusta a la definición actual de urgencia (y no hay otra palabra que transmite este sentido).

| Tabla 6. Escala de Percepción de Urgencia | |
|---|--|
| Grado | ¿Cuál es la razón por la que suele orinarse? |
| 0 | ¿Por conveniencia? (No urgencia) |
| 1 | Urgencia leve (puede contener >1 hora) |
| 2 | Urgencia moderada (puede contener >10-60 minutos) |
| 3 | Urgencia severa (puede contener <10 minutos) |
| 4 | Urgencia grave apremiante (debe orinar inmediatamente) |

El complejo sintomático de SVH puede ser causado por uno o más de las siguientes condiciones: la hiperactividad del detrusor, la urgencia sensorial, baja capacidad vesical, y poliuria. La urgencia sensorial es un término abandonado por el ICS, que se refiere a una necesidad incómoda de orinar sea o no asociado con hiperactividad del detrusor. Las condiciones que causan y/o asociadas con SVH son diversas como se muestra en el (Cuadro II) (Blaivas JG, 1982; Schepferman CG, 2000; Segal JL, 2004). En pacientes con SVH, la evaluación diagnóstica debe ser dirigida a la detección precoz de estas enfermedades, ya que en muchos casos los síntomas son reversibles si la causa subyacente es tratada con éxito. Una clasificación urodinámica

SVH basada en la presencia de hiperactividad del detrusor, la conciencia del paciente, y la capacidad de abortar la contracción involuntaria se ha propuesto. (Flisser AJ, 2003)

Se definen cuatro tipos de SVH. Este sistema de clasificación sirve para dos propósitos. En primer lugar, es un método abreviado de describir las características urodinámicas de la paciente de SVH. En segundo lugar, proporciona un sustrato para la toma de decisiones terapéuticas. Es probable que con el tiempo (con o sin tratamiento), un paciente individual puede cambiar de un tipo a otro. (Blaivas G, 2007a)

1. En el tipo 1, el paciente se queja de síntomas de SVH, pero no hay contracciones involuntarias del detrusor demostrables.
2. En el tipo 2, hay contracciones involuntarias del detrusor, pero el paciente es consciente de ellos y puede contraer voluntariamente su esfínter, prevenir la incontinencia, y abortar la contracción del detrusor.
3. En el tipo 3, hay contracciones involuntarias del detrusor, el paciente es consciente de ellos y puede contraer voluntariamente su esfínter y momentáneamente prevenir la incontinencia, pero no es capaz de abortar la contracción del detrusor y una vez fatigado el esfínter, la incontinencia se produce.
4. En el tipo 4, hay contracciones involuntarias del detrusor, pero el paciente no es ni capaz de contraer voluntariamente el esfínter ni abortar la contracción del detrusor y simplemente vacía involuntariamente.

1.3.5.1.2 INCONTINENCIA URINARIA

La urgencia miccional asociada a incontinencia sí ha mostrado tener una relación más evidente con la hiperactividad del detrusor (Cantor TJ, 1980), aunque en un 20% de ancianas con hiperactividad del detrusor no se comprobó la presencia de incontinencia urinaria (Ouslander, 1986). En un estudio sobre 41 mujeres con urgencia-incontinencia, Aitchison et al. (Aitchison M, 1989) encontraron hiperactividad del detrusor en el 80%, siendo el resto clasificadas como urgencia sensorial.

Miller et al. (Miller KL, 2002) consideran que la urgencia miccional asociada a la incontinencia es una patología multifactorial en la que influyen no solo la presencia de hiperactividad del detrusor, sino también el grado de sensibilidad propioceptiva sobre la vejiga del paciente y la actividad del esfínter periuretral.

1.3.5.1.3 ENURESIS

La asociación de hiperactividad y enuresis parece más intensa en varones que en mujeres (Moore KH, 1991). En el adulto la asociación entre hiperactividad del detrusor y enuresis es más fuerte que en la infancia. Haddad et al (Haddad E, 1993) refieren la presencia de hiperactividad en el 80% de los pacientes enuréticos mayores de 15 años. También existe una clara asociación entre la existencia de síntomas diurnos asociados a la enuresis e hiperactividad del detrusor (Hindmarsh JR, 1980).

1.3.1.2 REPERCUSIÓN SOBRE EL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Para algunos autores la presencia de hiperactividad del detrusor aislada, sin asociarse a obstrucción del TUI, ni disinergia detrusor esfínter periuretral, sería un factor de riesgo de alteración del tracto urinario superior debido a la hiperpresión vesical que las contracciones involuntarias generan (Kerr LA, 1994).

Diversos estudios experimentales en animales han confirmado que la contracción vesical aumenta mucho más la presión intraureteral que la intravesical, pudiendo suponer un obstáculo para la peristalsis ureteral. (Blok C, 1986). Sin embargo la dirección de la relación causal de hiperactividad y reflujo no está establecida, pues se ha observado que en animales a los que se les provoca reflujo tienen predisposición para desarrollar hiperactividad del detrusor (Gobet R, 1999).

1.3.6 DIAGNÓSTICO DEL SVH

Según las guías de la Asociación Española de Urología, (Guías de la AEU, 2014) en la evaluación inicial de pacientes con SVH se debe incluir:

- Historia clínica (GR: A)
- Exploración física (GR: A)
- Análisis de orina (GR: A)
- Diario miccional (GR: B)
- Valoración mediante cuestionarios de síntomas y CVRS (GR: C)

1.3.6.1 ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Síntomas urológicos

Los pacientes pueden presentar quejas de muchos síntomas que incluyen frecuencia diurna, urgencia, incontinencia de urgencia, nocturia y enuresis nocturna. El inicio de los síntomas urinarios, su duración y la gravedad deben ser registradas. Algunos pacientes pueden presentar síntomas mixtos de SVH e incontinencia de esfuerzo. Para estas mujeres, el síntoma predominante debe ser tratado. Es importante evaluar cómo los síntomas impactan en la calidad de vida del individuo y si se desea una mayor evaluación y tratamiento. (Rantell A, 2009)

De todos los denominados síntomas urinarios de la fase de llenado: micción nocturna o nicturia, frecuencia miccional diurna aumentada o polaquiuria, urgencia miccional y urgencia miccional asociada a incontinencia, sólo los tres últimos se han relacionado con la hiperactividad vesical. Digesu et al (Digesu GA, 2003) calculan que la sensibilidad de este conjunto de síntomas para el diagnóstico de hiperactividad es tan sólo del 28% (un 72% de las pacientes con hiperactividad no tenían estos síntomas) y su especificidad es del 86 % (un 14 % de las pacientes con estos síntomas no tenían hiperactividad vesical). Amudsen et al. (Amudsen C, 1999) establecieron un cuestionario para puntuar la intensidad de los cuatro síntomas de llenado y determinar si existía alguna relación con el resultado urodinámico. Estos autores no encontraron ninguna diferencia significativa en la puntuación de estos pacientes con o sin hiperactividad.

La clínica también se ha utilizado para diferenciar en el caso de incontinencia urinaria femenina entre hiperactividad e incontinencia de esfuerzo. Teba et al (Teba F, 1999) observan que la sensibilidad del síntoma urgencia-incontinencia respecto al diagnóstico de hiperactividad es solo del 33%, aunque su especificidad es alta (92%). Otros autores aumentan la sensibilidad diagnóstica de los síntomas de llenado. Así, Ouslander et al (Ouslander J, 1987), refieren que los pacientes con síntomas de urgencia o urgencia-incontinencia puros tienen una sensibilidad para el diagnóstico de hiperactividad del 55%. Sand et al (Sand PK, 1988) elevan la sensibilidad de la

presencia de urgencia o urgencia-incontinencia aislada para el diagnóstico de hiperactividad hasta el 77%. Es posible que estas discrepancias se deban a la ausencia de normalización en el registro de los síntomas urinarios.

Para normalizar la recogida de los síntomas urinarios se han elaborado cuestionarios para diagnosticar mediante los síntomas la presencia de una hiperactividad del detrusor, como el “*Detrusor Instability Score*” (DIS), que según sus autores, utilizando como punto de corte óptimo el valor de 5 puntos, tendría una sensibilidad del 60%, y una especificidad del 77%. (Klovning A, 1996). Sin embargo, otros cuestionarios: “*Urogenital Distress Inventory-Questionnaire*” (UDI-6) (Lemack GE, 2000), el “*Incontinence Impact Questionnaire*”, el “*Urogenital Distress Inventory*” (FitzGerald MP, 2002) o el “*Gaudenz-Incontinence- Questionnaire*” (Haeusler G, 1995), no han confirmado que sean un instrumento válido para el diagnóstico de hiperactividad.

Antecedentes médicos

Una historia clínica completa (ginecológica, obstétrica, quirúrgica y neurológica) se debe hacer. Evaluación de la movilidad de la persona, la destreza, el oído, la vista y el estado de alerta mental también debe ser explorado. Es importante tener en cuenta la presencia de enfermedades coexistentes que pueden repercutir en la función de la vejiga y causar así una mayor urgencia y frecuencia.

Examen físico

Exámenes abdominales y vaginales se deben realizar y, si está indicado, un examen rectal también debe llevarse a cabo. La presencia de prolapso de órganos pélvicos, por ejemplo, un cistocele, puede causar urgencia urinaria y frecuencia, ya que arrastra el trigono y altera los mensajes de llenado de la vejiga. Se deben descartar masas pélvicas, por ejemplo, quistes ováricos y uterinos, que también puede causar síntomas urinarios. Para las mujeres con una atrofia vaginal y los síntomas del SVH, la deficiencia de estrógenos puede ser un factor que contribuye a sus síntomas.

Tratamientos farmacológicos

Existen muchos medicamentos que pueden exacerbar los síntomas del SVH. Una revisión de los medicamentos concomitantes del paciente debe ser llevada a cabo. Si un paciente toma diuréticos regulares, bloqueadores alfa o parasimpaticomiméticos, alternativas adecuadas deben ser consideradas.

Análisis de orina

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) en sus directrices de 2006 sobre el tratamiento de la incontinencia urinaria en las mujeres hacen mucho hincapié en la evaluación inicial minuciosa para determinar el tipo de

incontinencia y descartar infecciones u otras causas en el análisis de orina. Debe llevarse a cabo para descartar una infección del tracto urinario subyacente, la cual puede causar síntomas de frecuencia, urgencia e incontinencia. (NICE, 2006)

Residuo postmiccional

Esto puede ser realizado por ecografía o por un catéter para descartar la incontinencia por rebosamiento o el vaciado incompleto de la vejiga, lo que puede causar síntomas del SVH. Se identificaron ciertos factores clínicos que están asociados con un mayor riesgo de aumento del residuo en mujeres con síntomas del SVH como son la edad mayor de 55 años, la historia de cirugía anti-incontinencia, la historia de la esclerosis múltiple y un grado 2 o mayor de prolapso vaginal. (Milleman M, 2004)

Gráfico de volumen frecuencia (Diarios miccionales)

Los diarios miccionales de 3-7 días son herramientas útiles en la evaluación de los pacientes con síntomas urinarios. Pueden ser utilizados para registrar los tiempos de las micciones, los volúmenes, los episodios de incontinencia, uso de absorbentes, y otra información, como el consumo de líquidos, el grado de urgencia e incontinencia. Esto facilita la anamnesis y ha demostrado ser valiosa para la evaluación de la micción. Estos gráficos ayudan a cuantificar la ingesta de fluido total e identificar a los pacientes que beben demasiado. (Larsson G, 1988) Además, han mostrado ser sensibles al cambio y sirven para la medida de los resultados. En el caso de varones, el uso de diarios miccionales debe servir para evaluar los STUI con un predominio de los síntomas de llenado o nocturia. La duración de los diarios miccionales en varones debe ser de, al menos, 3 días. El diario miccional de 3 días (DM3d) ha sido validado en España en la evaluación de STUI en mujeres. (Guías de la AEU, 2014) (Figuras 26 y 27)

1.3.6.2 CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

1.3.6.2.1 MEDIDAS GENERALES DE LA CVRS

La calidad de vida relacionada con la salud se considera un resultado clave en la evaluación del tratamiento. (Leidy NK, 1999) Abrams et al. han utilizado el *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* para evaluar pacientes con SVH y lo comparó con pacientes con diabetes mellitus, en términos de vitalidad, salud mental, y la función física, social y emocional. Los resultados mostraron que los pacientes con SVH tuvieron menor puntuación. Concluyendo que en general CVRS se puede utilizar como una herramienta para evaluar el SVH. (Abrams P, 2000)

Brubaker et al. proponen el concepto de *patient reported outcomes* en 2006, que consisten en informes que vienen directamente de los pacientes sobre cómo se sienten o en relación con una condición de salud y su terapia, sin interpretación por profesionales de la salud o cualquier otra persona. (Brubaker L, 2006) Las influencias del SVH en los pacientes son muy subjetivas. Estudios previos mostraron que las evaluaciones objetivas, como los diarios miccionales y la urodinámica sólo tienen una relación muy débil con los síntomas del SVH. (Kelleher C, 2000) Por lo tanto, el uso de *patient reported outcomes* para evaluar el SVH es más apropiado.

El SVH impacta significativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Los pacientes con SVH son más susceptibles de adquirir infección de las vías urinarias y tienen una mayor incidencia de caídas, accidentes, fracturas, trastornos del sueño y depresión. (Brown JS, 2000) El SVH afecta significativamente física y socialmente, incluyendo el trabajo, dormir y las relaciones sexuales e interpersonales. (Coyne KS, 2003; Coyne KS, 2004; Stewart WF, 2003)

Debido a la urgencia y la polaquiuria, los pacientes suelen reducir la ingesta de líquido y la actividad diaria al límite para evitar el malestar, especialmente en pacientes con incontinencia de urgencia, con el consecuente impacto negativo en la CVRS. (Kelleher CJ, 2002)

Estudios transversales han demostrado que la hiperactividad del detrusor se asocia a mayores limitaciones en la vida diaria que las pacientes que padecen incontinencia urinaria de esfuerzo. (Wyman et al 1993). Además estudios psicométricos han observado que las pacientes con hiperactividad del detrusor tienen puntuaciones más elevadas de los parámetros de ansiedad y una autoestima más baja que las que padecen incontinencia urinaria de esfuerzo. (Macaulay AJ, 1991).

1.3.6.2.2 MEDIDAS DE CVRS ESPECÍFICAS DE ENFERMEDAD

El SVH es una condición basada en los síntomas sin marcadores fisiológicos de la actividad de la enfermedad. Se necesitan herramientas adecuadas para evaluar a los pacientes con SVH. Todavía no existe consenso para la evaluación del SVH. (Lien CS, 2012)

Aunque las medidas generales de CVRS son útiles en la evaluación del SVH, los diferentes síntomas urinarios pueden dar lugar a diferentes grados de afectación en la vida. Por ejemplo, la incontinencia de urgencia y la incontinencia mixta tienen un mayor impacto negativo sobre la CVRS en comparación con incontinencia de esfuerzo. En comparación con las medidas generales de CVRS, la evaluación específica debe ser capaz de reflejar la gravedad de la enfermedad y la eficacia del tratamiento más precisamente en los pacientes con SVH. (Coyne KS, 2003; Wyman JF, 1987)

Se describen las medidas de CVRS específicos de SVH a continuación:

1. Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q)

Coyne et al. (Coyne K, 2002) han desarrollado el OAB-q, que es ampliamente utilizado para la evaluación de resultados del tratamiento de SVH. Matza et al. (Matza LS, 2004) revisaron los cuestionarios de CVRS para la incontinencia y el SVH, y demostrado que el único instrumento a disposición para su uso con pacientes con SVH fue el OAB-q. Este cuestionario se refiere a los resultados informados por los pacientes, como molestias por los síntomas y la CVRS. Los autores mencionan que aunque el *King's Health Questionnaire* (KHQ) y otros instrumentos han sido validados en muestras de pacientes con SVH con incontinencia, la OAB-q es el primer cuestionario específico para SVH con o sin incontinencia, reflejando medidas subjetivas informadas por el paciente. (Coyne K, 2002)

La OAB-q inicial consistió en 62 ítems (13 de síntomas, 4 general y 44 preguntas de CVRS) y fue diseñado para autoadministración. Los ítems de síntomas dirigidos tanto a la frecuencia y las molestias derivadas de la frecuencia, urgencia, nocturia y síntomas de incontinencia. Los ítems de CVRS dirigidos a comportamientos, el trabajo, los desplazamientos y los viajes, el sueño, actividades físicas, actividades sociales, bienestar psicológico, las relaciones sociales y sexuales. (Coyne K, 2002) Se redujeron los ítems excluyendo aquellos con alta diferencia entre las puntuaciones máxima y mínima, de baja correlación o bajas cargas factoriales. La OAB-q definitiva consistió en 8 ítems de síntomas y 25 de CVRS. (Figura 28)

Según el informe de Coyne, la OAB-q detecta diferencias entre los pacientes normales y con SVH, indicando que el SVH continente tiene un impacto muy real sobre la CVRS. OAB-q es una herramienta ampliamente aceptada para medir los síntomas del SVH y la CVRS en la gestión clínica y evaluación de los resultados del tratamiento. Sin embargo, la desventaja de OAB-q es obvia. Se necesita mucho tiempo de los pacientes para completar los 33 artículos, pudiéndose sentir incómodos respondiendo a todas las preguntas. Esta desventaja limita las aplicaciones en la práctica clínica. (Coyne KS, 2006)

This questionnaire asks about how much you have been bothered by selected bladder symptoms during the past 4 weeks. Please circle the number that best describes the extent to which you were bothered by each symptom during the past 4 weeks. There are no right or wrong answers. Please be sure to answer every question.

| During the past 4 weeks, how bothered were you by... | Not at all | A little bit | Some what | Quite a bit | A great deal | A very great deal |
|--|------------|--------------|-----------|-------------|--------------|-------------------|
| 1. Frequent urination during the daytime hours | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2. An uncomfortable urge to urinate | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3. A sudden urge to urinate with little or no warning | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4. Accidental loss of small amounts of urine | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5. Nighttime urination | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6. Waking up at night because you had to urinate | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7. An uncontrollable urge to urinate | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 8. Urine loss associated with a strong desire to urinate | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

The above questions asked about your feelings about individual bladder symptoms. For the following questions, please think about your overall bladder symptoms in the past 4 weeks and how these symptoms have affected your life. Please answer each question about how often you have felt this way to the best of your ability. Please circle the number that best answers each question.

| During the past 4 weeks, how often have your bladder symptoms... | None of the time | A little of the time | Some of the time | A good bit of the time | Most of the time | All of the time |
|--|------------------|----------------------|------------------|------------------------|------------------|-----------------|
| 9. Made you carefully plan your commute? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10. Caused you to feel drowsy or sleepy during the day? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 11. Caused you to plan 'escape routes' to restrooms in public places? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 12. Caused you distress? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 13. Frustrated you? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 14. Made you feel like there is something wrong with you? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 15. Interfered with your ability to get a good night's rest? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 16. Caused you to decrease your physical activities (exercising, sports, etc.)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 17. Prevented you from feeling rested upon waking in the morning? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 18. Frustrated your family and friends? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 19. Caused you anxiety or worry? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 20. Caused you to stay home more often than you would prefer? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 21. Caused you to adjust your travel plans so that you are always near a restroom? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 22. Made you avoid activities away from restrooms (i.e., walks, running, hiking)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 23. Made you frustrated or annoyed about the amount of time you spend in the restroom? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 24. Awakened you during sleep? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 25. Made you worry about odor or hygiene? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 26. Made you uncomfortable while traveling with others because of needing to stop for a restroom? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 27. Affected your relationships with family and friends? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 28. Caused you to decrease participating in social gatherings, such as parties or visits with family or friends? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 29. Caused you embarrassment? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 30. Interfered with getting the amount of sleep you needed? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 31. Caused you to have problems with your partner or spouse? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 32. Caused you to plan activities more carefully? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 33. Caused you to locate the closest restroom as soon as you arrive at a place you have never been? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Figura 28. Cuestionario OAB-q (Coyne KS, 2002)

2. *Overactive Bladder Questionnaire Short Form (OAB-q SF)*

El OAB-q SF se derivó de la OAB-q original para reducir al mínimo la carga del paciente. La fiabilidad, validez y capacidad de respuesta de la OAB-q siguen permaneciendo. Los 8 ítems de síntomas de la OAB-q se redujo a 6 puntos, y los 25 ítems de CVRS de la OAB-q se redujo a 13 ítems. (Figura 29) Aunque en comparación con la OAB-q los ítems y el contenido de la OAB-q SF se reducen, la OAB-q SF capta adecuadamente la afectación por los síntomas del SVH definida por el paciente. (Coyne KS, 2004) La OAB-q SF ha demostrado buena consistencia interna, la validez

concurrente, la validez discriminante, y capacidad de respuesta. La OAB-q SF ha sido incluida en el *Incontinence Modular Questionnaire* (ICIQOAB) para evaluar el impacto del SVH en la vida de los pacientes.

Overactive Bladder Questionnaire Short Form (OAB-q SF)

| | |
|--|--|
| <p>6-Item Symptom Bother Scale Short Form During the past 4 weeks, how bothered were you by...</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. An uncomfortable urge to urinate? 2. A sudden urge to urinate with little or no warning? 3. Accidental loss of small amounts of urine? 4. Nighttime urination? 5. Waking up at night because you had to urinate? 6. Urine loss associated with a strong desire to urinate? | <p>13-Item HRQL Scale Short Form During the past 4 weeks, how often have your bladder symptoms...</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Caused you to plan "escape routes" to restrooms in public places? 8. Made you feel like there is something wrong with you? 9. Interfered with your ability to get a good night's rest? 10. Caused you to decrease your physical activities (exercising, sports, etc.)? 11. Made you avoid activities away from restrooms (walks, running, hiking)? 12. Made you frustrated or annoyed about the amount of time you spend in the restroom? 13. Awakened you during sleep? 14. Made you uncomfortable while traveling with others because of needing to stop for a restroom? 15. Affected your relationships with family and friends? 16. Caused you embarrassment? 17. Interfered with getting the amount of sleep you needed? 18. Caused you to have problems with your partner or spouse? 19. Caused you to locate the closest restroom as soon as you arrive at a place you have never been? |
|--|--|

| | |
|---|---|
| 6-item response options: 1 = Not at all 2 = A little bit 3 = Somewhat 4 = Quite a bit 5 = A great deal 6 = A very great deal | 13-item response options: 1 = None of the time 2 = A little of the time 3 = Some of the time 4 = A good bit of the time 5 = Most of the time 6 = All of the time |
|---|---|

Figura 29. Cuestionario OAB-q Short Form (OAB-q SF)

3. King's Health Questionnaire

El KHQ es un cuestionario con 33 ítems, multidimensional, específico de enfermedad. KHQ fue desarrollado por Kelleher et al. (Kelleher CJ, 1997b) (Figura 30) El KHQ agrupa ítems de CVRS: limitaciones de rol, limitaciones físicas, limitaciones sociales, relaciones personales, las emociones, el sueño y energía, y medida de severidad. Además, dos preguntas abordan el impacto de la incontinencia y de la salud general. El KHQ se califica en una escala de 0 (mejor) a 100 (peor). La KHQ es un instrumento válido que puede discriminar entre pacientes (Nixon A, 2005) normales y clínicamente diagnosticados del SVH, (Oliver S, 2003) y es ampliamente aceptado para evaluar la calidad de vida y la gravedad de enfermedad en pacientes con SVH.

Diversos estudios de validación con el KHQ (Keheller CJ, 1997b) han mostrado que las mujeres con hiperactividad del detrusor tienen una mayor afectación de la calidad de vida que las mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo y que las mujeres con síntomas urinarios, pero con estudio urodinámico normal.

| Parts | Domain (9 in number) | Sub items (21 in number) | Responses | Score |
|---------|------------------------------|--|--|--|
| Part I | 1. General health perception | 1. Self-perceived health | 5 (Very good, Good Fair, Poor, Very poor) | 0 to 100 |
| | 2. Incontinence impact | 2. Life burden due to disease | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| Part II | 3. Role limitations | 3. House hold tasks | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | | 4. Limitation of daily activities | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | 4. Physical limitations | 5. Limitation of physical activities | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | | 6. Limitation of daily activities | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | 5. Social limitations | 7. Limitation of social life | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | | 8. Inability to visit friends, relatives | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | 6. Personal relationships | 9. Partner relationship | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | | 10. Sex life | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | | 11. Family life | 4 (Not at all, A little, Moderately, A lot) | 0 to 100 |
| | 7. Emotions | 12. Depression | 4 (Not at all, A little, Moderately, Very much) | 0 to 100 |
| | | 13. Anxiety, nervousness | 4 (Not at all, A little, Moderately, Very much) | 0 to 100 |
| | | 14. Feeling bad | 4 (Not at all, A little, Moderately, Very much) | 0 to 100 |
| | 8. Sleep/energy | 15. Sleep deprivation | 4 (Not at all, A little, Moderately, All the time) | 0 to 100 |
| | | 16. Tiredness | 4 (Not at all, A little, Moderately, All the time) | 0 to 100 |
| | 9. Severity measures | 17. Pad usage | 4 (Not at all, A little, Moderately, All the time) | 0 to 100 |
| | | 18. Fluid restriction | 4 (Not at all, A little, Moderately, All the time) | 0 to 100 |
| | | 19. Change of underclothes | 4 (Not at all, A little, Moderately, All the time) | 0 to 100 |
| | | 20. Urinary odour | 4 (Not at all, A little, Moderately, All the time) | 0 to 100 |
| | Part III | Symptom severity scale | 21. Ten bladder related symptoms such as frequency, nocturia, urgency, urge & stress incontinence, bedwetting, intercourse incontinence, urinary infection, dysuria and dribbling. | For each sub question: 4 (Nil, Mild, Moderate, Severe) |

Figura 30. Resumen del KHQ. (Kelleher CJ, 1997b)

4. *Overactive Bladder Awareness Tool (OAB-V8)*

Actualmente se encuentran disponibles para la detección del SVH la escala de 8 ítems autoadministrada OAB-V8 (Coyne KS, 2005) y su versión abreviada, la escala OAB-V3, (Coyne KS, 2011) ambas validadas en inglés y español, adaptada a la población española. La escala OAB-V8 (Figura 32) mide la magnitud de afectación por los principales síntomas del SVH. Esta escala ha sido adaptada de la Escala de Calidad

de Vida en Síntomas del SVH OAB-q de 33 ítems y de la específica OAB HRQL de 12 ítems, en la que se mantienen los 8 ítems de la OAB-q, pero se modifican las instrucciones para su cumplimentación, quedando como una herramienta de detección. (Brenes FJ, 2014) Los síntomas son evaluados mediante una escala tipo Likert de 6 puntos (0=nada a 5=muchísimo) más una pregunta dicótoma sobre el sexo del paciente (varón=2 puntos adicionales). La calificación total se obtiene sumando las puntuaciones individuales de los ítems. Una puntuación ≥ 8 puntos indica que es probable que el paciente padezca SVH. La escala OAB-V3 (Figura 31) es una versión abreviada de 3 ítems de la escala OAB-V8, es neutra respecto al sexo y una puntuación ≥ 3 indica igualmente que es probable que el paciente tenga SVH. (Coyne KS, 2011)

OAB-V3

Por favor, rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto ha sentido molestias en relación con cada síntoma. Sume los números para obtener una puntuación total y anote esta puntuación en las casillas del final.

| ¿Hasta qué punto ha sentido molestias debido a ... | Nada | Un poco | Algo | Bastante | Mucho | Muchísimo |
|---|---|----------------|-------------|-----------------|--------------|------------------|
| 1. tener que orinar con frecuencia en las horas del día? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. tener deseos repentinos de orinar con poco o ningún aviso? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. tener pérdida de orina asociada con un fuerte deseo de orinar? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | <input type="text"/> <input type="text"/> | | | | | |

Figura 31. Versión española (España) de la escala OAB-V3. (Brenes FJ, 2014)

ESCALA OAB-V8

Las preguntas que encontrará a continuación se refieren a las molestias que Ud. puede sentir debido a algunos síntomas de vejiga. Algunas personas sienten molestia

Por favor, rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto ha sentido molestias en relación con cada síntoma. Sume los números para obtener una puntuación total y anote esta puntuación en las casillas del final.

| ¿Hasta qué punto ha sentido molestias debido a ... | Nada | Un poco | Algo | Bastante | Mucho | Muchísimo |
|---|---|---------|------|----------|-------|-----------|
| 1. tener que orinar con frecuencia en las horas del día? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. tener deseos molestos de orinar? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. tener deseos repentinos de orinar con poco o ningún aviso? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. tener pérdida accidental de pequeñas cantidades de orina? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. tener que orinar por la noche? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. despertarse por la noche porque tenía que orinar? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. tener un deseo incontrolable de orinar? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. tener pérdida de orina asociada con un fuerte deseo de orinar? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ¿Es usted un hombre? | Si usted es un hombre, añada 2 puntos a su puntuación | | | | | |
| <div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 0 auto; display: flex; justify-content: space-between;"> </div> | | | | | | |

**Si su puntuación es 8 o más, usted podría tener vejiga hiperactiva.
Hay tratamientos eficaces para ello. Usted puede querer hablar de sus síntomas con algún profesional sanitario.**

Figura 32. Versión española (España) de la escala OAB-V8. (Brenes FJ, 2014)

Tanto a OAB-V8 como OAB-V3 son fáciles de cumplimentar. Poseen buenas características psicométricas que permiten su uso como instrumentos auto-administrados de cribado para la detección de pacientes con probable SVH en España. Aunque ambas escalas pueden usarse indistintamente es conveniente destacar que el cuestionario OAB-V3 posee un poder clasificador y una sensibilidad ligeramente superiores al OAB-V8 con similar especificidad, lo que sumado al hecho de que es una escala más corta y neutra respecto al sexo la haría más manejable y aconsejable a la hora de identificar a sujetos con probable SVH. A pesar de que estas herramientas no permiten el diagnóstico inequívoco de SVH, son útiles para la identificación de potenciales pacientes con SVH, una población que debido en gran parte a las características de este síndrome está ampliamente subestimada. (Brenes FJ, 2014)

5. *Patient perception of bladder conditions (PPBC)*

La mayoría de los cuestionarios que evalúan el impacto del SVH y los resultados del tratamiento son multi-ítem, como el OABq. La ventaja de los cuestionarios de varios ítems, es que son una rica fuente de información sobre numerosos ámbitos de la vida del paciente, pero sus desventajas son las dificultades en calificación e interpretación rápida. Coyne et al. (Coyne KS, 2006) desarrollaron una medida única, global para evaluar la percepción de la condición vesical por el paciente. La medida global de un solo punto es práctica debido a la brevedad, junto con la facilidad de uso e interpretación. (Sloan JA, 2002) PPBC de Coyne fue desarrollado para pacientes con problemas de orina como una evaluación global de las condiciones de la vejiga y se recomienda como una medida de resultado global para la incontinencia urinaria. El PPBC es una medida de un solo punto que evalúa las impresiones subjetivas de los problemas urinarios actuales. Se pidió a los pacientes que calificaran la percepción de las condiciones de su vejiga en una escala de 6 puntos que van de 1 (sin problema en absoluto) a 6 (muchos problemas severos). Los cambios de puntuación suelen oscilar de -2 a 2, con valores negativos lo que indica la mejoría del paciente. El PPBC ha demostrado su aplicabilidad para una pequeña muestra de pacientes con SVH. (Figura 33)

Which of the following statements describes your bladder condition best at the moment? Please mark "X" in one box only.

- My bladder condition does not cause me any problems at all.
- My bladder condition causes me some very minor problems.
- My bladder condition causes me some minor problems.
- My bladder condition causes me (some) moderate problems.
- My bladder condition causes me severe problems.
- My bladder condition causes me many severe problems.

Figura 33. Cuestionario PPBC. (Coyne KS, 2006)

Según Coyne, el PPBC fue altamente sensible a mejoras en la frecuencia de micción, los episodios de urgencia, los episodios de incontinencia y la CVRS reportados por los pacientes. Las ventajas de la PPBC son su simplicidad y utilidad. Sin embargo, debemos tomar nota de las limitaciones de las medidas globales de un solo elemento. Un solo ítem de medida global no puede proporcionar la profundidad o amplitud de información que se puede obtener a partir de medidas de varios ítems. Un tratamiento puede tener efectos diferentes en distintos síntomas o dominios de la CVRS, mientras que un cuestionario multi-ítem puede ser más apropiado para determinar efectos específicos. (Coyne KS, 2006)

6. Medida con un solo ítem del tratamiento de los síntomas del SVH correlacionado con la satisfacción del paciente.

Michel et al. (Michel MC, 2011) tratan de encontrar un solo ítem para la práctica clínica habitual en la evaluación de los pacientes con SVH. Su estudio compara múltiples escalas de un solo ítem al inicio y después del tratamiento con la calificación global de eficacia expresada por los pacientes. Un total de 4.450 pacientes con SVH se evalúan y se tratan con solifenacina durante 12 semanas. Además de evaluar los síntomas básicos del SVH, Se aplicaron las siguientes escalas de calificación de un único elemento: *Indexus Urgency Severity Scale*, *Urgency Perception Scale*, *Escala Analógica Visual* (EVA), pregunta de calidad de vida del *International Prostate Symptoms Score* (IPSS), y preguntas de problemas de salud general y de la vejiga del KHQ. Los autores concluyeron que las preguntas de las escalas EVA y el KHQ mostraron la mayor capacidad de predicción para evaluar la intensidad del problema en pacientes con SVH.

7. OAB Symptom Score (OABSS)

El SVH es una combinación de síntomas, tanto subjetiva como objetiva. La HBP, por ejemplo, contiene clínica de llenado y de vaciado y la complejidad de los síntomas miccionales hace difícil su evaluación. En 1992, la Asociación Americana de Urología presentó el IPSS. (Barry MJ, 1992) El IPSS no puede reflejar perfectamente el estado de cada paciente con HBP, pero el IPSS tiene las ventajas de que es sencillo, y su uso está muy extendido.

El IPSS se ha aplicado en la evaluación clínica diaria y en los programas de investigación. Se espera que, al igual que el IPSS, la puntuación de OABSS sea aceptado por la mayoría de los médicos. Homma et al. publicaron el OABSS en 2006. (Homma Y, 2006) Se trata de una única puntuación de los síntomas que emplea un cuestionario de auto-informe para cuantificar los síntomas del SVH. Los autores seleccionaron cuatro síntomas: frecuencia durante el día, frecuencia durante la noche, urgencia y urgencia con incontinencia para el cuestionario.

OAB Questionnaire

NAME: _____ DATE: _____

1. How often do you usually urinate during the day ?
 - no more often than once in 4 hours
 - about every 3-4 hours
 - about every 2-3 hours
 - about every 1-2 hours
 - at least once an hour
2. How many times do you usually urinate at night (from the time you go to bed until the time you wake up for the day)?
 - 0-1 times
 - 2 times
 - 3 times
 - 4 times
 - 5 or more times
3. What is the reason that you usually urinate?
 - out of convenience (no urge or desire)
 - because I have a mild urge or desire (but can delay urination for over an hour if I have to)
 - because I have a moderate urge or desire (but can delay urination for more than 10 but less than 60 minutes if I have to)
 - because I have a severe urge or desire (but can delay urination for less than 10 minutes if I have to)
 - because I have desperate urge or desire (must stop what I am doing and go immediately)
4. Once you get the urge or desire to urinate, how long can you usually postpone it comfortably?
 - more than 60 minutes
 - about 30-60 minutes
 - about 10-30 minutes
 - a few minutes (less than 10 minutes)
 - must go immediately
5. How often do you get a sudden urge or desire to urinate that makes you want to stop what you are doing and rush to the bathroom?
 - never
 - rarely
 - a few times a month
 - a few times a week
 - at least once a day
6. How often do you get a sudden urge or desire to urinate that makes you want to stop what you are doing and rush to the bathroom but you do not get there in time (ie you leak urine or wet pads)?
 - never
 - rarely
 - a few times a month
 - a few times a week
 - at least once a day
7. In your opinion how good is your bladder control?
 - perfect control
 - very good
 - good
 - poor
 - no control at all

Figura 34. El cuestionario OABSS autoadministrado de Blaivas (Blaivas JG, 2007) consiste en 7 preguntas con 5 variables de la escala de Likert. Se refiere a todos los síntomas del SVH, incluyendo uno para frecuencia y nocturia, 3 para urgencia, 1 para urgeincontinencia y una pregunta genérica sobre el control de la vejiga.

La puntuación total es la suma simple de las cuatro puntuaciones de los síntomas. Tradicionalmente, un cuestionario tiene muchos ítems con la misma puntuación máxima y mínima (por ejemplo, IPSS). (Barry MJ, 1992) Sin embargo, con el OABSS, las escalas varían. Por ejemplo, el tema "¿Con qué frecuencia tienen un deseo urgente de orinar, el cual es difícil de diferir?" (Urgencia) va de 0 a 5. Las puntuaciones para "¿Con qué frecuencia se le escapa orina porque no se puede aplazar el deseo urgente de orinar?" (Urgencia con incontinencia) también van de 0 a 5. "¿Cuántas veces usted normalmente se despierta para orinar por la noche, hasta despertar por la mañana?" (Nicturia) oscila de 0 a 3, mientras que "¿Cuántas veces se suele orinar de la vigilia de la mañana hasta dormir?" (Frecuencia) varía de 0 a 2. Homma menciona que el peso relativo entre las cuatro puntuaciones se determina sobre la base del tipo de influencia

máxima del síntoma en la supervivencia. (Homma Y, 2003) Como la urgencia es el síntoma principal del SVH, el diseño de OABSS tiene la intención de mostrar una clara separación entre sujetos con SVH y controles. Una fuente de preocupación es que la OABSS fue desarrollado y validado utilizando sólo los pacientes japoneses. Los autores mencionan que los antecedentes culturales pueden afectar a las propiedades psicométricas del cuestionario. (Homma Y, 2006) Un instrumento para la captura de las conductas de afrontamiento, como el cuestionario OABSS, puede ser útil para comparar las diferencias interculturales.

| Question | Frequency | Score |
|--|-----------------------|-------|
| How many times do you typically urinate from waking in the morning until sleeping at night? | ≤ 7 | 0 |
| | 8-14 | 1 |
| | ≥ 15 | 2 |
| How many times do you typically wake up to urinate from sleeping at night until waking in the morning? | 0 | 0 |
| | 1 | 1 |
| | 2 | 2 |
| | ≥ 3 | 3 |
| How often do you have a sudden desire to urinate, which is difficult to defer? | Not at all | 0 |
| | Less than once a week | 1 |
| | Once a week or more | 2 |
| | About once a day | 3 |
| | 2-4 times a day | 4 |
| | 5 times a day or more | 5 |
| How often do you leak urine because you cannot defer the sudden desire to urinate? | Not at all | 0 |
| | Less than once a week | 1 |
| | Once a week or more | 2 |
| | About once a day | 3 |
| | 2-4 times a day | 4 |
| | 5 times a day or more | 5 |

Figura 35. Cuestionario OABSS (Homma Y, 2006)

1.3.6.3 TÉCNICAS URODINÁMICAS

El diagnóstico de SVH se basa en los síntomas, no en los estudios urodinámicos. Por lo tanto, los estudios urodinámicos, no son necesarios para los pacientes con SVH antes de comenzar el tratamiento. Sin embargo, permite comprobar si los pacientes tienen una respuesta pobre al tratamiento conservador o médico. Los hallazgos urodinámicos comunes relacionados con el SVH son la hiperactividad del detrusor y el aumento de la sensación de llenado. Es de destacar que la hiperactividad del detrusor se puede mostrar en pacientes sin ningún síntoma del SVH. Por el contrario la hiperactividad del detrusor no aparece en muchos pacientes con evidente síntomas del SVH durante el estudio urodinámico. (Hashim H, 2006)

Por lo tanto, la urodinámica puede proporcionar información, sobre todo antes de iniciar el tratamiento invasivo para el SVH. Blaivas concluye que el conocimiento de los diagnósticos diferenciales en hombres con síntomas del SVH puede proporcionar un mejor diagnóstico para tratar más específicamente a estos pacientes con un mejor resultado, así como también puede tener un papel en los pacientes no respondedores al tratamiento. (Blaivas JG, 2009)

1.3.6.4 TÉCNICAS DE IMAGEN

Algunos autores han buscado una asociación entre las características morfológicas vesicales y la presencia de hiperactividad. Pelsang y Bonney (Pelsang RE, 1996) indican que las imágenes cistográficas no son fiables, incluso para el diagnóstico de incontinencia de esfuerzo, pues muchas mujeres con alteraciones de los ángulos uretrales presentan hiperactividad vesical.

Khullar et al. (Khullar V, 1996) observan una relación significativa entre el grosor de la pared vesical medida mediante ecografía y la presencia de hiperactividad. Las mujeres con síntomas urinarios y un grosor de su pared vesical superior a 5 mm tendrían mayor probabilidad de padecer hiperactividad del detrusor. Sin embargo, según este estudio, esta medida no es de utilidad clínica ya que previamente es necesario descartar la presencia de obstrucción del tracto urinario. En el estudio de Salinas (Salinas Casado J, 2010) dirigido a comprobar la utilidad diagnóstica de la medida del grosor ecográfico de la pared vesical, y establecer la correlación con los hallazgos clínicos y urodinámicos, en pacientes con HBP sintomática, destacan que la medida ecográfica del grosor de la pared vesical no demuestra su utilidad para el diagnóstico de la fase miccional (obstrucción del TUI y afectación contráctil del detrusor), sin embargo, puede ser introducida como técnica diagnóstica no invasiva de las alteraciones de la fase de llenado, en la forma de hiperactividad del detrusor, en los pacientes con HBP sintomática, presentando además correlación significativa con el crecimiento prostático.

1.3.7 TRATAMIENTO

La alta prevalencia y morbilidad asociada al SVH justifican plenamente el tratamiento de estos pacientes. Para un correcto tratamiento se requiere un correcto diagnóstico. Si la hiperactividad es secundaria, se debe tratar la causa etiológica. Existen unas pautas de tratamiento escalonadas (Conejero, 2002):

1. Modificar hábitos conductuales y actitudes.
2. Tratamiento farmacológico
3. Fisioterapia
4. Tratamiento quirúrgico

1.3.7.1 MODIFICAR HÁBITOS CONDUCTUALES Y ACTITUDES

Antes de plantear un tratamiento específico se debe aconsejar sobre estrategias de comportamiento y modificación de hábitos de conducta. Aunque se recomienda aplicar estas medidas conservadoras en todos los pacientes como primer escalón de tratamiento por su eficacia, bajo coste y ausencia de efectos secundarios, la terapia farmacológica sigue siendo la base del manejo del SVH. Entre otros se incluyen:

- Modificar la ingesta de líquidos
- Reducir la ingesta de cafeína, alcohol o tabaco.
- Distribución de la ingesta de líquidos de una forma escalonada y razonada a lo largo del día
- Tener un acceso rápido y fácil al aseo de noche. En los ancianos la nocturia agrava el problema del SVH, con un mayor riesgo de fracturas y caídas.
- Recomendar la siesta en decúbito con las piernas elevadas en el caso de edemas vespertinos para favorecer su reabsorción
- Perder peso. Se ha demostrado una reducción de al menos un 70% de los episodios de incontinencia de urgencia en mujeres obesas sometidas a un programa de pérdida de peso. (Subak LL, 2009)

Según las guías de la Asociación Española de Urología, (Guías de la AEU, 2014), los grados de recomendación de las diferentes medidas se exponen a continuación:

- Recomendar el control del peso corporal y, en caso necesario, la reducción del peso > 5 % (Grado de recomendación: A)
- Indicar la reducción del consumo de cafeína (Grado de recomendación: B)
- Recomendar el control de la ingesta de líquidos (Grado de recomendación: C)

- En caso necesario, tratamiento del estreñimiento en adultos (Grado de recomendación: C)
- Recomendar el abandono del hábito tabáquico (Grado de recomendación: A)
- Ofrecer programas de modificación de la conducta (entrenamiento vesical y pautas miccionales programadas) como parte del tratamiento de primera línea del SVH (Grado de recomendación: A)
- Las recomendaciones higiénico-dietéticas y programas de modificación de la conducta pueden combinarse con el tratamiento farmacológico oral del SVH como primera línea (Grado de recomendación: C)

La terapia conductual y SVH

La terapia conductual describe un grupo de tratamientos que se basan en la idea de que el paciente incontinente con SVH puede ser educado sobre las condiciones y el desarrollo de estrategias para minimizar o eliminar la incontinencia. A veces se reduce erróneamente a la combinación de la restricción de líquidos y el vaciamiento cronometrado, pero en realidad es una terapia mucho más rica. Holmes et al. informó que la terapia para el control de fugas en pacientes con SVH presentaban tasas de respuesta iniciales de 85 % y las tasas de respuesta de 3 años de 48 % . (Holmes DM, 1983)

Burgio et al. (Burgio KL, 1998) compararon su versión de la terapia conductual con medicación anticolinérgica (cloruro de oxibutinina) en un grupo de pacientes con urgencia e incontinencia mixta. En este estudio prospectivo, aleatorizado, los pacientes recibieron cuatro sesiones de terapia conductual. El tratamiento durante 8 semanas informó de una reducción del 80,7% en el número de episodios de incontinencia en comparación con 68,5% en el grupo de anticolinérgicos y 39,4 % en el grupo placebo (p=00.04). La mejoría percibida por el paciente fue de 74.1 % en el grupo de terapia conductual, en comparación con el 50,9 % y el 26,9 % en los grupos de fármacos y placebo, respectivamente. Al término de la terapia, sólo el 14 % del grupo de terapia conductual deseaba cambiar a otro tratamiento en comparación con el 75 % de los pacientes en ambos de los otros grupos. (Burgio KL, 1998) La terapia conductual controla el SVH de diversas formas, consiguiendo su reversibilidad y sin efectos secundarios. A los pacientes se les enseñan estrategias de inhibición de la urgencia que pueden reducir el SVH y estrategias dietéticas, tales como la eliminación de la cafeína y otras sustancias irritantes de la vejiga. El vaciamiento cronometrado y la gestión de fluidos pueden superar las limitaciones funcionales. Las instrucciones sobre la función del suelo pélvico normal y los ejercicios de Kegel pueden permitir al paciente prevenir la incontinencia cuando ocurre una contracción involuntaria del detrusor (Payne CK, 2000) (Figura 36)

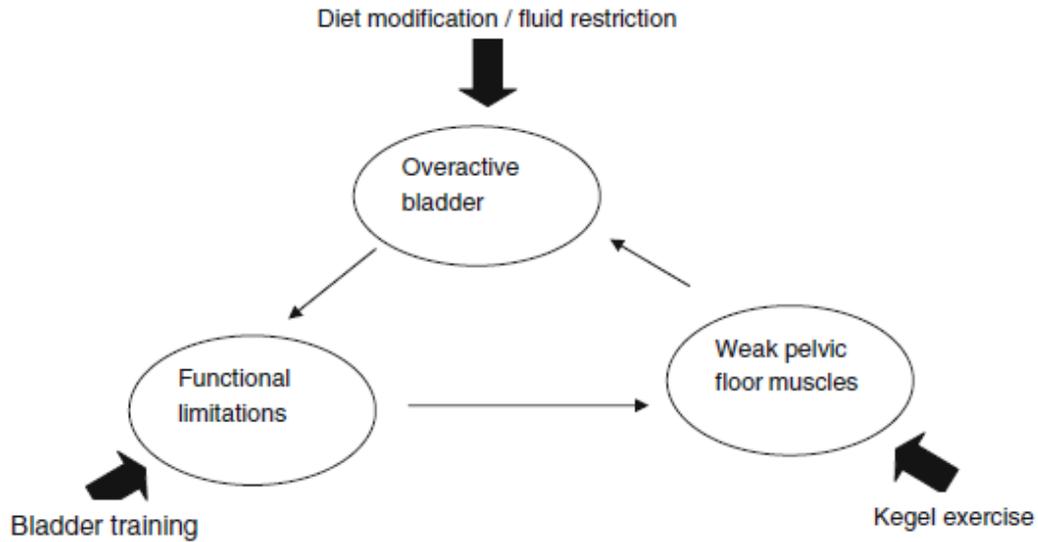


Figura 36. La terapia conductual trata la urgencia incontinencia de varias maneras.

1.3.7.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Estudios experimentales en animales de laboratorio han demostrado que existen varios tipos de agentes farmacológicos capaces de inhibir la contractilidad vesical. Estos agentes se pueden clasificar en (Guarneri L, 1991):

1. Relajantes musculares de fibra lisa.
2. Agentes anticolinérgicos
3. Agentes adrenérgicos
4. Anestésicos locales
5. Inyecciones vesicales de toxina botulínica

1. *Relajantes musculares de fibra lisa*

En este grupo de agentes farmacológicos se incluyen aquellos que actúan directamente sobre la fibra muscular. Deprimen la actividad muscular en un lugar metabólicamente distal al receptor colinérgico. Para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor se han utilizado agentes con mecanismo de acción similar a la papaverina (“*papaverin-like*”), como el flavoxato. (Salinas J, 2001)

Experimentalmente se ha comprobado que el flavoxato aumenta la capacidad vesical sin afectar la presión miccional. (Guarneri L, 1991) Sin embargo, ensayos clínicos realizados en pacientes con hiperactividad vesical no han confirmado su eficacia. (Chapple CR, 1990) Actualmente han dejado de utilizarse.

2. Agentes anticolinérgicos

Entre los fármacos comercializados en España, los antimuscarínicos han sido hasta fechas recientes, los únicos que presentaban un nivel de evidencia suficiente en el tratamiento del SVH, constituyendo el patrón oro del manejo de la hiperactividad del detrusor. Este tipo de fármacos realizan su mecanismo de acción bloqueando los receptores muscarínicos vesicales de todos los subtipos, aunque existen variaciones de selectividad para los diferentes subtipos. De esta manera se evita que estos receptores estimulen la contracción de la musculatura lisa vesical. Dado que el músculo detrusor contiene principalmente los receptores M2 y M3, la investigación en antimuscarínicos se ha dirigido a encontrar fármacos con mayor especificidad por estos subtipos, con el objetivo de disminuir los efectos secundarios asociados a su uso, que son consecuencia del bloqueo de los receptores muscarínicos en otros órganos y sistemas (glándulas lagrimales y salivares: sequedad ocular y de boca; colon: estreñimiento; SNC: mareos y somnolencia...) (Salinas J, 2001) Todos los antimuscarínicos han demostrado su eficacia frente a placebo, en ensayos controlados y aleatorizados, en la reducción de los síntomas de urgencia, la disminución de los episodios de incontinencia de urgencia, los parámetros urodinámicos respecto a placebo y la mejora de la calidad de vida. (Chapple CR, 2008; Andersson KE, 2009)

Además de su efecto sobre la contracción vesical, se ha visto que también hay receptores muscarínicos en las terminales nerviosas presinápticas que participan en la regulación de la transmisión de la información desde la vejiga. En la fase de llenado se libera acetilcolina desde estas terminales, y también desde el urotelio (acetilcolina no neurógena), por lo que los antimuscarínicos probablemente actúan además en la fase de llenado modulando la señalización aferente. (Andersson KE, 2011)

Los agentes anticolinérgicos tienen un mecanismo de acción semejante a la atropina. Los anticolinérgicos utilizados a nivel experimental, como el bromuro de emepronio o la atropina, no tienen uso clínico debido a que al actuar sobre los receptores muscarínicos del organismo producen muchos efectos secundarios. Los principales compuestos de uso clínico son los siguientes (Salinas J, 2001) (Tabla 7):

- Oxibutinina
- Cloruro de trospio
- Tolterodina
- Darifenacina
- Solifenacina
- Propioverina
- Fesoterodina

| Antimuscarínico | Presentación | Dosis al día | Frecuencia al día |
|--------------------|---------------------------|--------------|--------------------|
| Oxibutinina | Comprimidos 5 mg | 5-20 mg | 1/6-12 h |
| Oxibutinina | Parche transdérmico 36 mg | 3,9 mg/24 h | 2 veces por semana |
| Cloruro de trospio | Grageas 20 mg | 40 mg | 1/12 h |
| Tolterodina | Cápsulas 2 mg | 4 mg | 1/12 h |
| Tolterodina LP | Cápsulas 4 mg | 4 mg | 1/24 h |
| Solifenacina | Comprimidos 5 mg | 5 mg | 1/24 h |
| Solifenacina | Comprimidos 10 mg | 10 mg | 1/24 h |
| Fesoterodina | Comprimidos 4 mg | 4 mg | 1/24 h |
| Fesoterodina | Comprimidos 8 mg | 8 mg | 1/24 h |

La oxibutinina ha sido hasta hace poco el anticolinérgico básico de en el tratamiento de la hiperactividad del detrusor. Actúa inhibiendo los receptores muscarínicos de forma indiscriminada, con preferencia sobre los receptores M1 y M3. Diversos ensayos clínicos han comprobado un efecto beneficioso en la reducción de los síntomas urinarios y en el aumento de la capacidad vesical, además de disminuir la presión del detrusor durante la micción (Moore KH, 1990; Szonyi G, 1995). Para algunos autores la respuesta de este fármaco sería mayor en pacientes sin alteraciones psicológicas asociadas (Moore KH, 1990). Aunque la vía de utilización más frecuente es la oral, también es útil en instilaciones intravesicales (Lehtoranta K, 2002), iontoforesis vesical (EMDA: *Electromotive Drug Administration*) (Di Satsi SM, 2001), transcutánea (Sahai A, 2008), supositorios (Winkler HA, 1998), anillos vaginales. Entre sus efectos secundarios se encuentran el aumento del residuo postmiccional (por disminución de la potencia contráctil vesical) y los efectos anticolinérgicos sistémicos (sequedad de boca y visión borrosa), (Salinas J, 2001) aunque en su presentación de liberación lenta a dosis única y parches cutáneos presenta pocos efectos secundarios. (Jirschele K, 2013)

El cloruro de trospio también ha confirmado su utilidad en ensayos clínicos. Es una amina cuaternaria que no atraviesa la barrera hematoencefálica y su efecto se demora unos días. Disminuye los síntomas urinarios y aumenta la capacidad vesical. (Cardozo L, 2000; Esteban M, 2000) Parece que su eficacia clínica es algo menor que la oxibutinina, pero también son menores sus efectos secundarios. (Salinas J, 2001)

En general, la eficacia clínica de los diferentes antimuscarínicos es similar, si bien existen pequeñas diferencias. Por ejemplo, en estudios comparativos se ha constatado la superioridad de fesoterodina 8 mg frente a tolterodina 4 mg para reducir los episodios de incontinencia urinaria de urgencia, (Herschorn S, 2010) así como la fesoterodina de 8 mg respecto a la de 4mg, (Chapple C, 2014) considerando la dosis de 8 mg más apropiada en pacientes que no responden inicialmente a la de 4 mg. Con solifenacina se ha observado un aumento del *warning time* (tiempo desde la primera sensación de urgencia hasta el vaciado, sea voluntario o no), también en comparación con tolterodina. (Karram MM, 2009)

El efecto secundario más común del tratamiento con antimuscarínicos es la sequedad de boca, seguido del estreñimiento, la cefalea y la somnolencia. A este respecto las liberaciones de liberación prolongada, en las que se administra una única

dosis al día, son mejor toleradas. También presentan un perfil de efectos adversos más favorables los antimuscarínicos con mayor selectividad por los receptores M2 y M3 (solifenacina) y con mayor selectividad por la vejiga (tolterodina y fesoterodina). (Nitti VW, 2007)

Las contraindicaciones al tratamiento con estos fármacos son pocas y comunes a todos ellos: glaucoma de ángulo estrecho no tratado, miastenia gravis, retención u obstrucción urinaria severa, trastornos gastrointestinales obstructivos e insuficiencia hepática grave. Se aconseja precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (hipopotasemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que prolongan el QT) y con enfermedades cardíacas relevantes previas (isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva) por el riesgo teórico de taquicardia, que puede predisponer a arritmia e isquemia.

A pesar de la eficacia y los escasos efectos secundarios de estos fármacos, se sabe que la adherencia al tratamiento es muy baja (Haab F, 2005), de entre el 14 y el 35% a los 12 meses. (Wagg A, 2012) Según un estudio reciente, ese bajo nivel de cumplimiento se mantiene al año, siendo el 35% en los pacientes que reciben fesoterodina y del 31,9% en los tratados con solifenacina. (Sicras-Mainar, 2014) Con el paso del tiempo la adherencia al tratamiento disminuye aún más, hasta situarse en el 6-12% a los 24 meses.(Veenboer, 2014) Las posibles razones para ello son la aparición de efectos secundarios, la falta de conciencia sobre el carácter crónico del proceso y el hecho de que el beneficio clínico sea insuficiente, es decir, que la reducción de los episodios de urgencia e incontinencia, aunque se produzca no sea percibida por el paciente como relevante al no desaparecer la sintomatología por completo. Para mejorar la adherencia se han descrito diversas estrategias, entre ellas las de informar al paciente de la cronicidad del proceso y las expectativas alcanzables (aclararle que no se pretende la desaparición completa de la sintomatología, sino una disminución suficiente que permita mejorar la calidad de vida) Otras estrategias de mejora de la adherencia serían la combinación del tratamiento farmacológico con la reeducación vesical, lo que facilita la retirada del fármaco y favorece la toma de conciencia del proceso; y efectuar un primer seguimiento del paciente a los 2-3 meses, y posteriormente de forma periódica.

Respecto a la respuesta al tratamiento, existen diversos factores que pueden predecirla. Se ha visto que la edad más joven, el sexo femenino, la ausencia de tratamiento antimuscarínico previo y el diagnóstico reciente del SVH se relacionan con una mejor respuesta. (Herschorn S, 2014) En un estudio realizado con solifenacina, otros factores que se asociaron a un mejor efecto terapéutico fueron un mayor flujo miccional medio y un bajo residuo postmiccional. (Hsiao SM, 2014)

Aunque los antimuscarínicos han demostrado su eficacia en el tratamiento del SVH, la existencia de contraindicaciones, efectos secundarios, la baja adherencia al tratamiento y la existencia de casos de ausencia de respuesta a estos fármacos (SVH resistente) han llevado a investigar otros grupos farmacológicos para el tratamiento del SVH.

3. Agonistas Beta-adrenérgicos

Existen receptores adrenérgicos en la vejiga, siendo los del subtipo beta los predominantes en inducir la relajación cuando son estimulados por medio del sistema simpático. De los tres tipos de receptores beta que existen (beta-1, beta-2 y beta-3), el más prevalente en la vejiga es el beta-3. La investigación se ha dirigido a encontrar fármacos que, actuando como agonistas de los receptores beta-3, produzcan relajación vesical y faciliten, por tanto, la fase de llenado e impidan la aparición de contracciones no inhibidas del detrusor. El primero de ellos es el YM178 (Mirabegrón), que ha sido ampliamente estudiado en ensayos clínicos en fase II y III, realizados en Estados Unidos, Europa y Australia, (Khullar V, 2013; Nitti VW, 2013a; Chapple CR, 2014a) y que comparaban con placebo y con anticolinérgicos como tolterodina o solifenacina.

Estos ensayos han constatado una disminución en el número de los episodios de urgencia, de episodios de incontinencia y de micciones. Los efectos secundarios más comunes que se han observado han sido la sequedad de boca (comparable a la asociada a placebo) y las molestias gastrointestinales de leves a moderadas. También se han detectado pequeños aumentos de la frecuencia cardíaca (1 latido por minuto) y de la presión arterial (1 mmHg) con la dosis habitual de 50 mg, pero que desaparecían al suspender la medicación. Obtuvo su autorización para la comercialización en España en Abril de 2014.

Sus indicaciones son el tratamiento sintomático de la urgencia, el aumento de la frecuencia de la micción y/o la incontinencia urinaria de urgencia, en pacientes adultos con SVH. La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. Presenta un rápido inicio terapéutico, pudiendo observarse mejoría sintomática a la semana de tratamiento, a diferencia de los anticolinérgicos que pueden demorar su inicio terapéutico en 2-3 semanas. (Chapple CR, 2014b) Las contraindicaciones y precauciones especiales de empleo son la hipersensibilidad al producto o a algunos de sus componentes, la insuficiencia renal en enfermedad renal en fase terminal, la insuficiencia hepática grave, la hipertensión grave no controlada y la prolongación congénita o adquirida del intervalo QT. (Maman K, 2014)

Se han publicado diversos estudios de revisión (Chapple CR, 2014^a; Nitti VW, 2013b) acerca del tratamiento con mirabegrón donde se resumen los hallazgos de los distintos ensayos de fase III. Se constata que la respuesta terapéutica con las dosis de 25, 50 y 100 mg en la eliminación de los episodios de incontinencia, con una reducción de los episodios de incontinencia en más de un 50% y la disminución de la frecuencia urinaria. En los test de calidad de vida los pacientes referían una mejoría significativa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la hipertensión, la nasofaringitis y la ITU, siendo la incidencia de sequedad de boca similar a la detectada con placebo.

También se ha evaluado el efecto de mirabegrón en pacientes que han recibido con anterioridad tratamiento con antimuscarínicos, y se ha observado que la reducción de la frecuencia miccional y los episodios de urgencia era similar en los pacientes tratados previamente y en los que no, (Khullar V, 2013) por tanto mirabegrón se considera una opción válida tanto en pacientes que no toleran los antimuscarínicos como en los que no responden a ellos. (Rossanese M, 2015)

En conclusión el tratamiento del SVH se basa en en los antimuscarínicos o los agonistas beta-adrenérgicos, con un nivel de evidencia 1 y nivel de recomendación A. (Jayarajan J, 2013) Otra estrategia de tratamiento es la terapia combinada. Un ensayo clínico desarrollado en Europa evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con solifenacina (5 o 10 mg) y mirabegrón (25 o 50 mg), que mostró una mayor eficacia que solifenacina sola en el aumento del volumen vesical medio por micción y en la reducción de la frecuencia miccional, así como en la calidad de vida sin aumento apreciable de los efectos secundarios. (Abrams P, 2015)

Investigación farmacológica en SVH

Se han investigado fármacos con potencial de modulación de la señalización aferente. Una de las vías implicadas es el NGF, habiéndose observado un aumento de su secreción en la orina y el suero de los pacientes con SVH. En un estudio se ha constatado la utilidad de un anticuerpo anti-NGF (tanezumab) en el tratamiento de la cistitis intersticial, (Evans RJ, 2011) y en otro el bloqueo de su sobreexpresión disminuye la hiperactividad del detrusor en animales de laboratorio. (Kashyap M, 2013) También se ha observado un aumento de la PGE2 y del trifosfato de adenosina en la orina de pacientes con SVH y/u obstrucción uretral, (Kim JC, 2006) y que los antimuscarínicos inhiben la secreción de ambos mediadores. Modelos experimentales en animales han demostrado una mejoría del almacenamiento vesical a través de la inhibición de las fibras C. Estas acciones pueden llevarse a cabo mediante la administración de bien de un antagonista del receptor Ep 1 de las prostaglandinas, bien de inhibidores de la ciclooxigenasa, aunque hay pocos datos del uso en humanos. (Ozdemir I, 2009)

Otro abordaje es la supresión de la señal aferente patológica, o la modulación de la misma en el SNC (Yoshimura N, 2014) a través del bloqueo de los receptores de potencial transitorio (TRP) en la vejiga, siendo el receptor de vaniloides tipo 1 (TRPV1) el más importante. Estos receptores se activan por la nocicepción y por valinoides como la capsaicina y la resinferatoxina, que en dosis altas producen desensibilización y mejoría clínica en pacientes con SVH rebelde. (Kissin I, 2011; Cruz F, 2011) Se están desarrollando antagonistas del TRPV1 y su aplicación en SVH. (Round P, 2011)

En cuanto a la contracción muscular, los inhibidores de la fosfodiesterasa actúan evitando la degradación del monofosfato de guanosina cíclico y del monofosfato de adenosina cíclico, promoviendo así la relajación del músculo liso. En humanos se ha evaluado la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil, vardenafil...) como coadyuvante en el tratamiento de la HBP asociada a alteraciones del TUI y también en el SVH. (Kanai A, 2012) Así como la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en 2011 la administración de Tadalafil en hombres con HBP asociada o no a disfunción eréctil, dada la mejoría demostrada en los síntomas urinarios. Sin embargo, queda por aclarar el papel de estos fármacos en el tratamiento de los síntomas vesicales en las mujeres y/o su asociación con otros fármacos.

La contracción del músculo liso está mediada además por el calcio intracelular, que a su vez depende de la sensibilización al calcio, que está mediada por la vía de la enzima RhoA/Rho quinasa asociada. Esta enzima puede ser inhibida por análogos de la

vitamina D, que se unen a sus receptores. En un ensayo (Digesu GA, 2012) se ha comparado la administración de un análogo de la vitamina D (elocalcitol) frente a placebo en mujeres con SVH. Aunque el ensayo no ha demostrado superioridad del fármaco en el objetivo principal buscado (aumento del volumen vesical en el primer deseo miccional), sí ha observado una disminución de los episodios de incontinencia y una mejora en los test de calidad de vida, con una buena tolerancia. Se piensa que este fármaco puede ser una alternativa más, solo o en combinación con anticolinérgicos, aunque se precisan más estudios para confirmarlo.

Por último, otros fármacos que modularían la integración sensorial o la señalización aferente son los opioides. Se ha visto que en pacientes con síndromes vesicales de llenado y/o dolorosos se produce un aumento de los receptores a cannabinoides. El tramadol es un derivado opiáceo capaz de inhibir la recaptación de serotonina y adrenalina y la actividad de los receptores colinérgicos M1 y M3; pero quizá su principal interés está en que inhibe la transmisión por la fibras C inhibiendo el dolor. Su administración aumenta la continencia en animales de laboratorio, y es capaz de incrementar el volumen miccional medio en humanos. (Safarinejad MR, 2006) También se ha estudiado el papel de la gabapentina en el SVH. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, se señala una posible implicación de la transmisión neural. Este fármaco ha demostrado su eficacia en pequeños estudios sobre SVH neurogénica y no neurogénica. (Ansari MS, 2013; Carbone A, 2006)

Las taquininas son un grupo de neuropéptidos que se unen a los receptores de las neuroquininas. La más importante y conocida es la sustancia P, que se encarga de transmitir impulsos nociceptivos al SNC, donde es transformada en dolor. También se ha estudiado el valor de los antagonistas de los receptores de las neuroquininas en la SVH. (Green SA, 2006; Frenkl TL, 2010)

4. Anestésicos locales

Los anestésicos locales actúan bloqueando la rama aferente del reflejo miccional. Según su mecanismo de acción podemos distinguir dos tipos:

- Agentes que bloquean la conducción sensitiva
- Agentes que bloquean los receptores nociceptivos

Entre los bloqueantes de la conducción sensitiva se encuentra la lidocaína. Este compuesto se debe administrar en instilación intravesical. Sus efectos farmacológicos incluyen un aumento de la capacidad vesical y mejoría de la acomodación vesical. Su principal inconveniente es su corta duración, que obliga a repetir la dosis a intervalos cortos. (Higson RH, 1979)

Los agentes bloqueantes de los receptores nociceptivos incluyen dos compuestos: la capsaicina y la resiniferatoxina. La capsaicina es un alcaloide extraído de los pimientos picantes, que se administra mediante instilación intravesical. Se ha utilizado para el tratamiento de los síntomas de llenado e incontinencia urinaria asociada a la hiperactividad del detrusor, hiperreflexia o urgencia sensorial. Se ha comprobado que además aumenta la capacidad vesical. (Cruz F, 1997) En pacientes con hiperactividad neurógena, una sola instilación de una solución de 1 a 2 mmoles/l de

capsaicina, disueltos en etanol al 30% consiguió la continencia urinaria en el 40% de los pacientes y mejoría en otro 30%, prolongándose sus efectos durante 6 meses. (De Ridder D, 1997) Su efectividad en la hiperactividad no neurógena, la urgencia miccional o los síndromes de dolor pélvico crónico sería menor. (De Seze M, 2006) Su principal efecto secundario es la aparición de dolor suprapúbico. (Salinas J, 2001)

La resinferatoxina es otro alcaloide extraído de algunas especies de cactus. Su administración también se realiza a través de instilación intravesical a dosis de 30 cc de solución salina conteniendo 10^{-8} M de resinferatoxina, mantenida durante 30 minutos. En sujetos normales este compuesto carece de efecto, pero en pacientes con hiperactividad del detrusor aumenta la capacidad vesical sin alterar la presión del detrusor durante la micción. (Lazzery M, 2004) Recientemente se están estudiando diversos fármacos inhibidores del neuropéptido P, para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor.

5. *Inyecciones intravesicales de toxina botulínica*

Una vez descartada la presencia de patología orgánica vesical, y cuando han fracasado los tratamientos convencionales, se ha ensayado la inyección de toxina botulínica A, a dosis de 100 UI a 200 UI en 20/30 puntos diferentes de la vejiga respetando o no el trígono. El tratamiento ha mostrado su eficacia, aunque precisa de nuevas inyecciones cada 6-9 meses. (Chancellor MB, 2013) Su eficacia terapéutica es similar a la que tiene lugar en la hiperactividad del detrusor neurógena. (Datta SN, 2010)

1.3.7.3 FISIOTERAPIA

Las técnicas fisioterápicas utilizadas en el tratamiento de la hiperactividad vesical son las siguientes:

1. *Entrenamiento vesical*

Esta técnica consiste en cambiar los hábitos miccionales del paciente mediante un control de su frecuencia miccional. Esta técnica reduciría significativamente el número de episodios de incontinencia en mujeres con hiperactividad. (Theofrastous JP, 2002) Existe controversia sobre su mecanismo de acción. Para algunos autores el entrenamiento vesical no modifica los parámetros urodinámicos, reflejando únicamente cambios conductuales adaptativos. (McClish DK, 1991; Elser DM, 1999) Sin embargo, (Goode PS, 2003), en un ensayo clínico comparativo, consideran que el entrenamiento vesical aumenta significativamente la capacidad vesical, en comparación con un grupo tratado con oxibutinina, si bien no hubo diferencias significativas en los tres grupos respecto a la desaparición de la hiperactividad del detrusor (la cual desapareció espontáneamente a las 8 semanas en el 58% de los pacientes del grupo control). En cualquier caso, parece evidente que no hay ninguna relación entre la mejoría clínica y los resultados urodinámicos. (Davies JA, 2000)

2. Entrenamiento del suelo pélvico

Esta técnica consiste en enseñar a la paciente a inhibir la contracción involuntaria del detrusor mediante la contracción de la musculatura perineal. (Theofrastous JP, 2002) indican que los ejercicios del suelo pélvico son igual de eficaces para reducir los episodios de incontinencia urinaria en pacientes con hiperactividad vesical o incontinencia urinaria de esfuerzo.

3. Biofeedback

El principio de las técnicas de *biofeedback* es hacer consciente para el paciente una función orgánica habitualmente inconsciente. Para este fin se utilizan señales luminosas o acústicas. El tratamiento con técnicas de biofeedback en la hiperactividad del detrusor se ha utilizado inicialmente en niños con enuresis por hiperactividad del detrusor. Mediante esta técnica se trata de que el niño observe como es capaz de inhibir una contracción involuntaria del detrusor al contraer el suelo pélvico. (Kjølseth D, 1994) consiguen con esta técnica mejorías clínicas en pacientes con hiperactividad, tanto en niños como en adultos, aunque en ningún caso llegó a desaparecer la hiperactividad del detrusor. (Wang AC, 2004) refiere que el biofeedback es mucho más efectivo que los ejercicios del suelo pélvico de manera aislada para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor.

4. Electroestimulación

Se entiende por electroestimulación la excitación de las fibras nerviosas y musculares mediante corrientes eléctricas. Según la estructura a estimular se distinguen dos tipos de electroestimulaciones: central (si se estimulan directamente los centros nerviosos centrales, medulares o cerebrales) y periférica (si se estimulan las terminaciones nerviosas o las fibras musculares). Las bases teóricas del uso de la electroestimulación para el tratamiento de la hiperactividad vesical consisten en la estimulación de circuitos neurológicos capaces de inhibir la contracción del detrusor. (Virsedá M, 1997)

La electroestimulación central para el tratamiento de la hiperactividad se ha aplicado principalmente a nivel de las raíces medulares sacras mediante electrodos profundos implantados permanentemente a través del foramen sacro. Bosch y Groen (Bosch JL, 2000) estimulan las raíces sacras de las metámeras S3; con esta técnica tratan a un grupo de 24 pacientes con hiperactividad refractaria al tratamiento anticolinérgico, y a 5 pacientes con hiperactividad neurógena, notando una mejoría tanto de la clínica como de los parámetros urodinámicos, aunque no existió una correlación entre ambos factores. (Carey M, 2001) refieren con esta técnica una mejoría clínica en 10 de las 12 mujeres tratadas por hiperactividad del detrusor y urgencia sensorial.

La electroestimulación periférica es el tipo de electroestimulación más habitualmente empleado en el tratamiento de la hiperactividad vesical. En la mujer existen tres formas de aplicación: intravaginal, transrectal o cutánea. Aristizábal et al (Esteban M, 1995) aconsejan, para el tratamiento de la hiperactividad vesical, realizar una estimulación intravaginal o transrectal utilizando una frecuencia de estímulos de 10

Hz, a máxima intensidad tolerada. Con esta pauta consiguen una mejoría o curación clínica en el 89% de los casos, observando además un aumento significativo de la capacidad vesical. Smith (Smith JJ, 1996) obtiene un 72% de buenos resultados con esta técnica, que además no serían estadísticamente diferentes a los obtenidos con el tratamiento anticolinérgico habitual. Resultados similares han sido publicados por Caputo et al (Caputo RM, 1993) y Elgamasy et al (Elgamasy AN, 1996).

La electroestimulación cutánea puede realizarse a su vez en dos localizaciones: en el periné o a nivel del nervio tibial superficial. La electroestimulación perineal utiliza electrodos superficiales. Mauroy et al (Mauroy B, 2001), mediante corrientes interferenciales, consiguen un 81% de curaciones al año de tratamiento, pero refieren que son frecuentes las recaídas, disminuyendo la tasa de curaciones a los cinco años al 40%. Midway et al (Midway, 1997), utilizando quince minutos diarios de estimulación durante 20 semanas, consiguen una reducción significativa de la incontinencia urinaria asociada a hiperactividad. La electroestimulación periférica del nervio tibial se ha utilizado como paso previo a la implantación definitiva de electrodos profundos sacros. (Kingler HC, 2000). Esta técnica, estimula los dermatomas sacros S3 mediante la estimulación periférica del nervio tibial posterior. Hasan et al (Hasan ST, 1996) obtienen una mejoría estadísticamente significativa de la capacidad vesical y una disminución de la frecuencia y número de contracciones involuntarias del detrusor. Amarenco et al (Amarenco G, 2003) también refieren una mejoría significativa con esta técnica. Soomro et al (Soomro NA, 2001) realizan un ensayo clínico comparativo entre estimulación del tibial y la oxibutinina, y encuentran una mejoría significativa de los síntomas y del índice de calidad de vida con ambos tratamientos, pero solo el tratamiento con oxibutinina mejoró significativamente los parámetros urodinámicos. Sin embargo, Burton en un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados sobre la estimulación del nervio tibial posterior, concluyen que, reduce el número y la severidad de los escapes de orina, mejora la capacidad cistométrica y la CVRS. (Burton C, 2012)

1.3.7.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de la hiperactividad del detrusor tiene dos finalidades: realizar una denervación quirúrgica vesical de tal manera que el SVH se convierta en acontráctil, y disminuir la presión vesical durante la contracción involuntaria mediante la creación de una cámara de baja presión (procedimientos de ampliación vesical).

1. *Procedimientos de denervación vesical*

Estos procedimientos incluyen desde la inyección intravesical de un agente neurotóxico como el fenol, hasta procedimientos neuroquirúrgicos de sección de las raíces medulares sacras. Blackford et al (Blackford HN, 1984) realizan inyecciones intravesicales de fenol en los pacientes en los que habían fallado otros tratamientos. Estos autores refieren mejores resultados en pacientes con hiperactividad neurógena (82%) que en pacientes con hiperactividad no neurógena o urgencia sensorial (68%). Harris et al (Harris RG, 1988) utilizan inyecciones subtrigonales de etanol al 50%, consiguiendo la anulación de la hiperactividad del detrusor en 9 de los 10 pacientes. Como complicaciones refieren la aparición en tres casos de fistulas urinarias. Sin embargo, Rosenbaum et al, (Rosenbaum TP, 1990) refieren que a los 5 años solo uno

de los 60 pacientes a los que se les realizó inyección subtrigonal de fenol continuaba sin recidiva de la hiperactividad.

Entre los procedimientos de denervación quirúrgica se encuentra la transección vesical, con la finalidad de seccionar las terminaciones nerviosas. Mundy (Mundy AR, 1980) indica que esta técnica produce una mejoría sintomática en el 79% de los pacientes. La sección selectiva de las raíces sacras también ha sido descrita como una técnica eficaz en pacientes seleccionados. Opsomer et al (Opsomer RJ, 1984) indican que, a los seis meses, tres de los ocho pacientes a los que se realizó esta intervención permanecían continentes, cuatro mejoraron y uno precisó de cateterismo vesical. Sin embargo, al año, solo dos pacientes permanecieron continentes.

2. Ampliación vesical

La ampliación vesical se puede realizar con dos técnicas: la miotomía del detrusor y la enterocistoplastia. La detrusotomía consiste en crear un divertículo vesical incidiendo la capa muscular y dejando que la capa mucosa se hernie a su través. Meulen et al (Meulen PH, 1997) con esta intervención solo consiguen la continencia en uno de los cinco pacientes intervenidos, a pesar de que en todos aumentó su capacidad vesical, por lo que desaconsejan esta técnica. Sethia et al (Sethia KK, 1991) realizan ampliación vesical con ileon (ileocistoplastia). Estos autores observan que sus pacientes experimentaron un aumento significativo del residuo postmiccional, aunque el aumento de la capacidad vesical fue mucho menor. La hiperactividad persistió en la mitad de los pacientes, aunque disminuyó significativamente su severidad. Los autores aconsejan realizar cateterismo vesical después de la intervención. Hasan et al (Hasan ST, 1996), por su parte refieren que esta técnica produjo un aumento significativo de la capacidad vesical y eliminó la hiperactividad en el 69% de los casos, aunque el 75% de los pacientes precisó de cateterismo vesical para eliminar el residuo.

2. Justificación y Objetivos

2.1 ESTADO DE LA CUESTIÓN: CONSIDERACIONES PRELIMINARES

Todos los trastornos neurológicos centrales y periféricos conllevan un alto riesgo de trastornos funcionales del tracto urinario. La DNTUI es una patología multiforme. Se requiere una amplia investigación y un diagnóstico preciso antes de que el médico pueda iniciar el tratamiento individualizado. El tratamiento debe tener en cuenta el estado y la expectativa médica y física del paciente con respecto a su futura situación social, física y médica.

El diagnóstico de DNTUI debe basarse en una evaluación exhaustiva de las condiciones neurológicas y no neurológicas. La evaluación inicial del paciente debe incluir una historia detallada, examen físico y análisis de orina. Las pruebas urodinámicas son muy útiles en pacientes con incontinencia urinaria neurológica, aunque no se aplican en general, como a menudo se piensa.

La calidad de vida es un aspecto muy importante de la gestión global de un paciente con DNTUI. La restauración y el mantenimiento del patient'sQoL, en lo posible, deben ser uno de los principales objetivos del tratamiento. QoL debe ser parte integral de la evaluación de los síntomas en pacientes con DNTUI y también cuando se considera cualquier tipo de tratamiento para la disfunción de vejiga neurogénica.

Actualmente, no hay medidas de resultado específicos de la enfermedad para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con DNTUI. Debido a esta razón el OAB-q-SF se utilizarán en este estudio, ya que recogen muchos aspectos acerca de los síntomas y la molestia de CVRS.

Hay algunos datos publicados con respecto a la enfermedad neurogénica como la razón principal para la vejiga neurogénica. Sin embargo, no hay ninguna publicación de datos con respecto a la prevalencia de la vejiga neurogénica en pacientes con diagnóstico de SVH en España.

Por otra parte, no hay datos sobre la prevalencia de la DNTUI en la población general disponibles. Se dispone de datos, sin embargo, de la prevalencia de enfermedades subyacentes causantes y el riesgo de que estas condiciones representan para el desarrollo de DNTUI, aunque en general esta información viene del estudio con sólo pequeños tamaños de muestra.

Debido a estas razones, el objetivo de esta propuesta es obtener la prevalencia en España de etiología neurogénica e idiopática entre pacientes diagnosticados de SVH.

2.2 OBJETIVO

El objetivo principal es la evaluación clínica y de calidad de vida en España de la disfunción neurógena del tracto urinario inferior (DNTUI) en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) y de vejiga hiperactiva idiopática entre los pacientes diagnosticados de síndrome de vejiga hiperactiva, en las unidades de urología especializadas.

Como objetivos secundarios se propone comparar los principales datos clínicos, los síntomas referidos por los pacientes y la utilización de recursos sanitarios de los pacientes con DNTUI y respecto de los pacientes sin DNTUI y SVH.

Así, los objetivos secundarios de este trabajo incluyen los siguientes aspectos:

- CVRS del paciente (OABq-SF)
- La información demográfica
- OAB y la medicación concomitante
- Utilización de los recursos de la Salud (información retrospectiva)
- Las visitas médicas
- PAD / Utilización de absorbentes

3. Material y Métodos

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio epidemiológico transversal, multicéntrico, de corte (*cross sectional study*), no intervencionista.

3.2 POBLACIÓN DIANA Y PERÍODO DE ESTUDIO

Pacientes que acuden a un servicio de urología por SVH idiopática o no. La recogida de datos se realizó durante el período comprendido entre enero de 2012 y noviembre de 2013.

3.3 ÁMBITO

Incluyó 8 Servicios de Urología de 8 hospitales nacionales.

| Tabla 8. Centros que participaron en el estudio |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – Hospital Clínic. Barcelona – Fundación Puigvert. Barcelona – Hospital de Basurto. Bilbao – Hospital la Fe. Valencia – Hospital de Cabueñes. Gijón – Hospital Puerta del Mar. Cádiz – Hospital Clínico San Carlos. Madrid – Hospital General de Elche. Alicante |

3.4 TAMAÑO MUESTRAL

Muestra de 561 pacientes con SVH caracterizada por la urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, por lo general con el aumento de frecuencia diurna y nocturia, (con todos los STUI de llenado), obtenidos entre los pacientes que acudieron a los Servicios de Urología de 8 centros. (Tabla 8)

El tamaño de la muestra, se recoge en un número mínimo de 10 consultas externas de urología a lo largo del país; con, al menos, cuatro regiones geográficas diferentes incluidas en el proceso de muestreo. El muestreo fue consecutivo y se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de SVH, con independencia del tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

Se estima que, con el tamaño muestral, el estudio tiene un tamaño suficiente para detectar una prevalencia estimada de la vejiga neurogénica de entre un 10-12%, en pacientes con SVH entre los pacientes diagnosticados de SVH en las unidades de urología especializadas, con un margen de error de 5% (de precisión) y un nivel de confianza del 95%.

3.5 METODOLOGÍA

3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

Cabe resaltar que el diagnóstico de SVH es puramente clínico, no siendo necesaria para el diagnóstico la evaluación urodinámica, según criterios de las Guías de la *European Association of Urology* (EAU).

- Hombre o mujer \geq 18 años
- Los diagnósticos de SVH según la definición ICS. OAB-V8 será utilizada como datos preliminares y complementarias, pero no se considera como criterio de inclusión
- Capacidad para cumplimentar el consentimiento por escrito
- Capaz de llenar cuestionarios de salud de autoevaluación

3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

Los criterios de exclusión fueron padecer neoplasia próstata, vejiga o uretra, padecer de litiasis vesical, infección urinaria o estenosis uretral o presentar HBP complicada (infección urinaria, litiasis vesical, hematuria, retención aguda de orina o residuo postmiccional superior a 150 ml). No se incluyeron vejigas acontráctiles o arrefléxicas, definidos por criterios exclusivamente clínicos, con lo que se excluyeron pacientes sometidos a cateterismo limpio intermitente o sondaje permanente.

3.6 PROCEDIMIENTOS

3.6.1 HISTORIA CLÍNICA

A los pacientes que participaron en el estudio se les realizó una historia clínica que incluyó fecha de nacimiento, los datos demográficos (edad, sexo y etnia), los antecedentes personales patológicos (comorbilidades y patología neurológica) y hábitos (consumo de tabaco y alcohol), un interrogatorio sobre la intensidad de la incontinencia mediante el número de compresas diarias, el consumo de recursos sanitarios (número de frecuentaciones a la consulta de atención primaria, días de hospitalización relacionados con SVH y tratamientos de su SVH), se les administró el cuestionario OAB-q-SF, sobre calidad de vida asociada al SVH y el OAB V8, sobre intensidad del SVH.

3.6.2 EXPLORACIÓN FÍSICA

Fueron sometidos a una exploración física con exploración de las metámeras sacras, tacto rectal en varones (tamaño de la próstata y consistencia) y exploración vaginal en mujeres (descartar cistocele, rectocele o prolapso del tercio medio) y una medida del peso, talla, presión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca.

La exploración física neuroginecológica incluyó la sensibilidad de las metámeras sacras S2-S5, evaluando la sensibilidad, el tipo y los segmentos afectados; los reflejos bulbocavernoso, perianal, patelar y Babinski (ausente, normal, reducida, aumentado); y la evaluación del esfínter anal, su tono y contracción voluntaria. (Figuras 37-42)

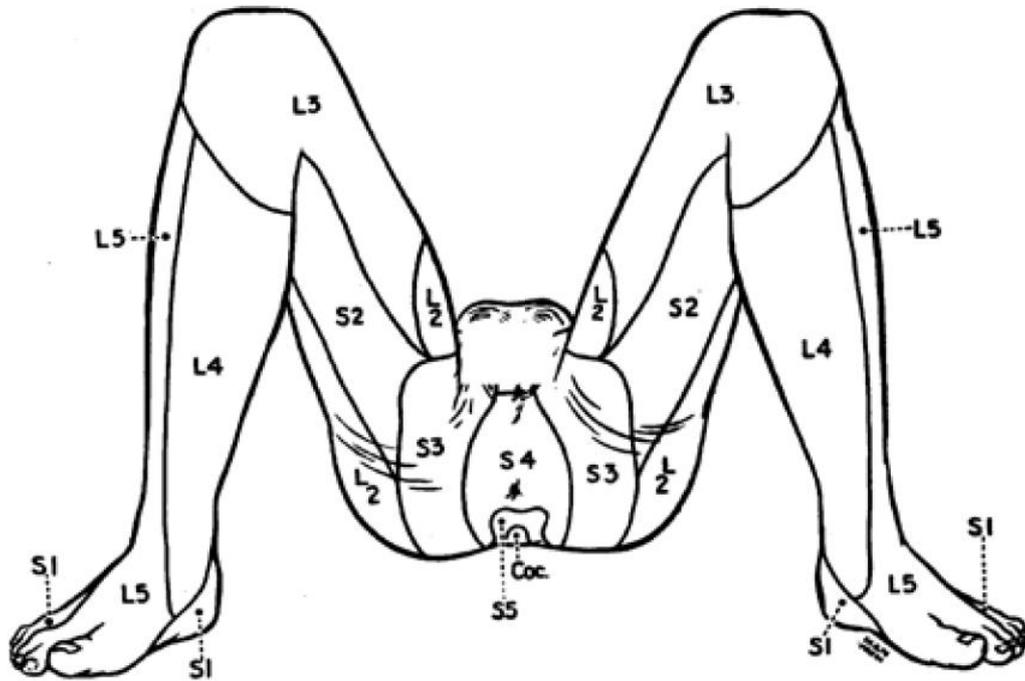


Figura 37. Dermatomas de los niveles L2-S4 de la médula espinal. (Stöhrer M, 2009)

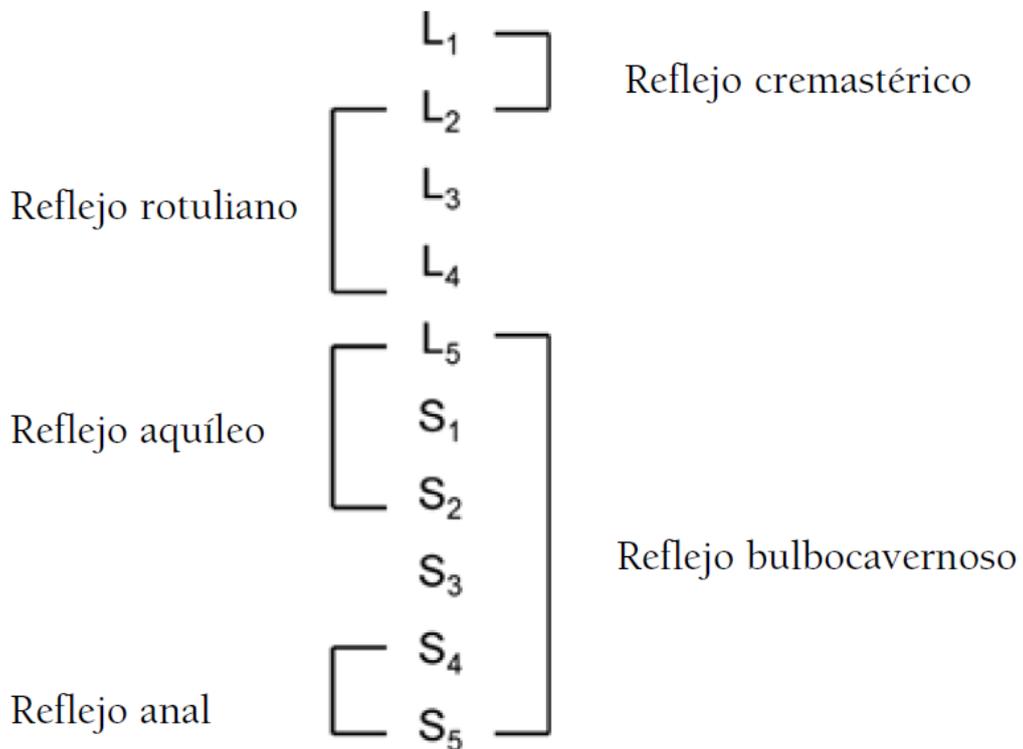


Figura 38. Reflejos urogenitales y otros en la médula espinal inferior. (Stöhrer M, 2009)

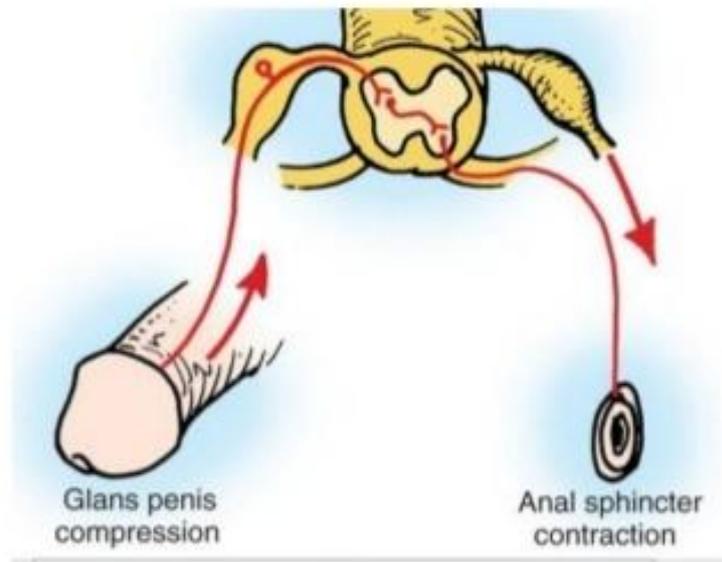


Figura 39. Reflejo bulbocavernoso: explora los centros reflejos segmentarios S3-S4. El paciente se pellizca ligeramente el pene, como respuesta se obtiene una contracción del esfínter anal.

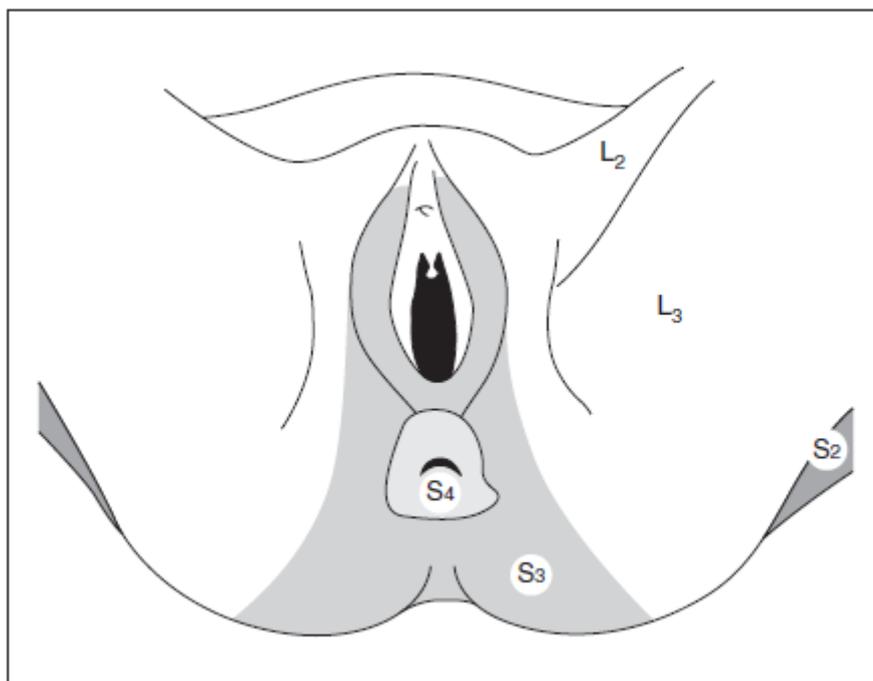


Figura 40. Reflejo perianal: explora los centros reflejos segmentarios S3-S4. Se puede realizar unos leves pinchazos o raspando en el margen anal; en condiciones normales, la musculatura esfinteriana del ano responde con una contracción refleja.

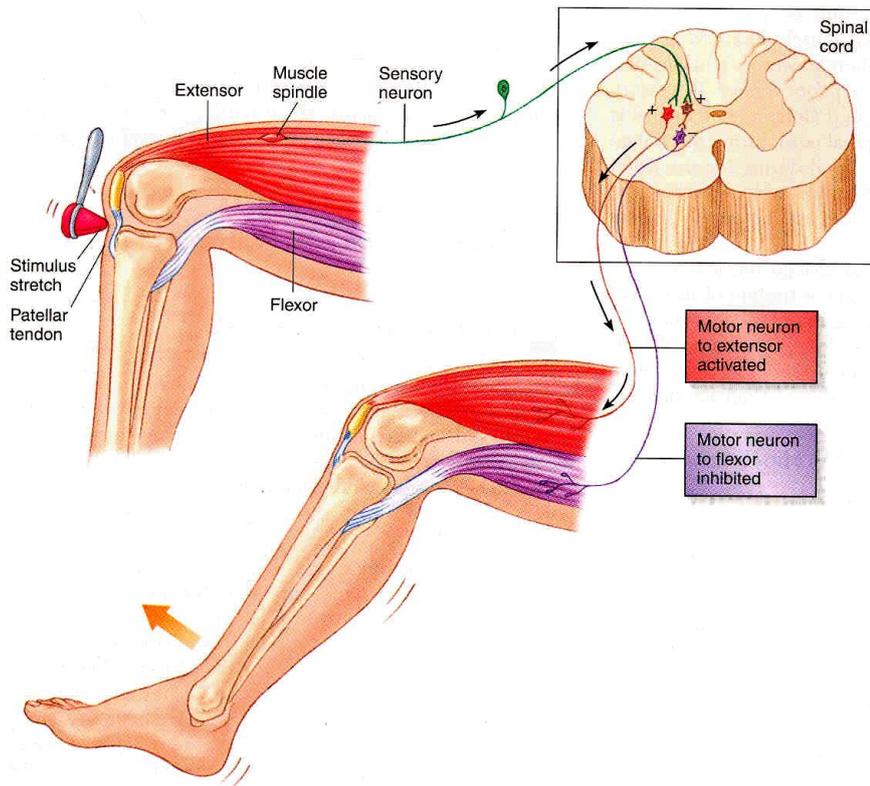


Figura 41. Reflejo patelar: Explora el estado de la médula a nivel de L2-L4. Extensión brusca de la pierna sobre el muslo provocada por la percusión del tendón rotuliano.

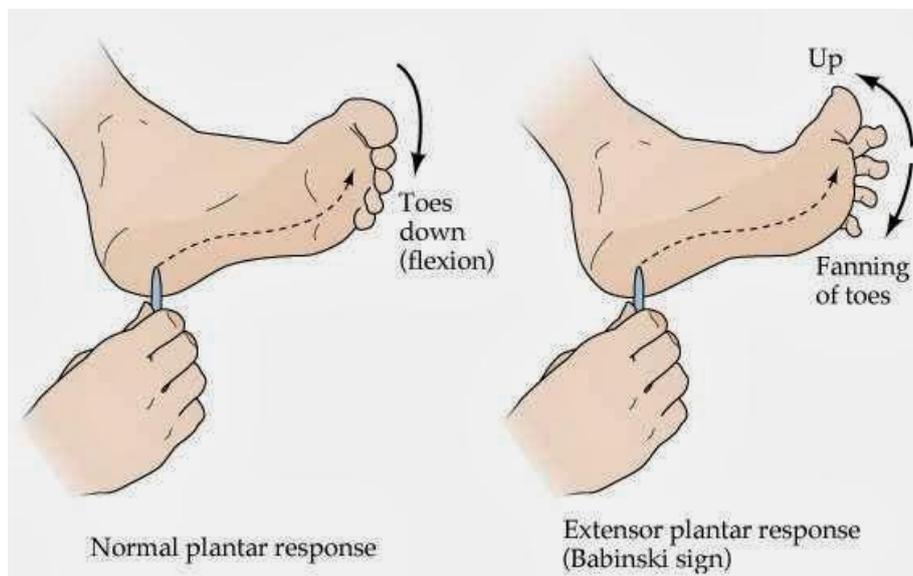


Figura 42. Reflejo de Babinski: Explora el estado de las vías piramidales. Se explora mediante el roce de la parte externa de la planta del pie. Esto produce un reflejo de retirada de la extremidad inferior y una flexión de los dedos del pie, la garra plantar. Si se lesiona la vía de la neurona motora superior, la respuesta obtenida sería la extensión del dedo gordo mientras que el resto de los dedos del pie se abren en abanico, este es el denominado signo de Babinski. En los recién nacidos, hasta los 6 meses, mientras madura el sistema nervioso es normal que la respuesta al estímulo sea extensora.

3.6.3 DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Para el diagnóstico de SVH idiopática, como se ha comentado previamente, se ha utilizado el criterio establecido actualmente: complejo sintomático que comprende la urgencia urinaria, con o sin incontinencia de urgencia, acompañada generalmente de polaquiuria y nicturia, en ausencia de factores patológicos o metabólicos que las expliquen. En el caso de la DNTUI, es aquella alteración dinámica del TUI que genera disfunción, secundaria a una enfermedad confirmada de la inervación por alteración de las vías o núcleos de inervación vesicoesfinteriana. Para que se produzca esta alteración se precisa la existencia de dos hechos: la alteración dinámica vesicouretral y la demostración de una lesión de las vías nerviosas del TUI. La DNTUI se diagnosticó de acuerdo con los antecedentes médicos, los síntomas y los signos clínicos (exploración física de las metámeras sacras). Se definió el diagnóstico de vejiga neurogénica como paciente con lesión del esfínter vesical de origen neurogénico o debido a una enfermedad neurogénica. El paciente debe presentar una lesión neurogénica en la historia clínica y los signos y síntomas en la exploración física neurológica. No será necesaria para el diagnóstico la evaluación urodinámica, según criterios de las Guías de la *European Association of Urology* (EAU), la cual dice que el diagnóstico de la DNTUI se debe basar en una evaluación exhaustiva de las condiciones neurológicas y no neurológicas. (Tabla 9)

Tabla 9. Procedimientos

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica. <ul style="list-style-type: none"> – Datos demográficos – Antecedentes personales patológicos – Hábitos – Intensidad de la incontinencia (número de compresas diarias) – Consumo de recursos sanitarios. <ul style="list-style-type: none"> • Número de frecuentaciones a la consulta de atención primaria. • Días de hospitalización relacionados con SVH. • Tratamientos (fecha de inicio y fecha de finalización). – Tratamiento del SVH. • Exploración física <ul style="list-style-type: none"> – Exploración neurológica de las metámeras sacras – Tacto rectal en varones – Exploración vaginal en mujeres – Talla. – Presión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) – Frecuencia cardiaca (FC) • Cuestionario OAB-q-SF sobre calidad de vida asociada al SVH. • Cuestionario OAB V8 sobre intensidad de SVH. |
|--|

3.7 CUESTIONARIO

Las diversas variables analizadas que se han recogido en el cuestionario se dividieron en 5 apartados:

1. Filiación
2. Clínica
3. Consumo de recursos sanitarios
4. Cuestionario OAB-q-SF
5. Cuestionario OAB V8

Se presentan los cuestionarios con las diferentes variables del estudio a continuación en las siguientes tablas.

1. Filiación

| | |
|--------------------------|---|
| Número de identificación | |
| Iniciales del paciente | |
| Código centro | |
| Fecha de nacimiento | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Sexo | Variable dicotómica (Hombre/Mujer) |
| Etnia | Variable categórica (Caucásica, negra, asiática, otras) |

Tabla 10. Variables de filiación-demográficas.

The screenshot shows a web application window titled "ENTRADA". The main heading is "FILIACIÓN" in large red letters. To the right of the heading is a button labeled "Abrir Clínica". Below the heading, there is a form with the following fields:

- Nº identificación: text input field
- Iniciales: text input field
- Código Centro: text input field
- Fecha nacimiento: date input field
- Sexo: dropdown menu
- Etnia: dropdown menu

At the bottom of the window, there is a status bar with the text "Registro: 569 de 569", a "Sin filtro" indicator, and a "Buscar" button.

Figura 43. Cuestionario de filiación

2. Clínica

| | |
|--------------------------------------|--|
| Número de identificación | |
| Fecha de visita | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Antecedentes personales | |
| Hábitos | |
| Consumo de tabaco | Variable categórica (No fumador, <5 cigarrillos, 5-10 cigarrillos, 11-20 cigarrillos, >20 cigarrillos) |
| Consumo de alcohol | Variable categórica (No bebedor, bebedor moderado, bebedor importante) |
| Comorbilidades | |
| Comorbilidades | Variable cadena (literal: Ninguna o específica la/s comorbilidad/es) |
| Patología neurológica | Variable cadena (literal: Ninguna o específica la/s patología/s neurológica/s) |
| Anamnesis | |
| Severidad de la incontinencia | Variable ordinal (número de compresas diarias) |
| Exploración física básica | |
| Peso | Variable cuantitativa continua (Kg) |
| Talla | Variable cuantitativa continua (cm) |
| TAS | Variable cuantitativa continua (mm Hg) |
| TAD | Variable cuantitativa continua (mm Hg) |
| FC | Variable cuantitativa continua (l/min) |
| Exploración física neuroginecológica | |
| Sensibilidad S2-S5 | |
| Sensibilidad | Variable categórica (Ausente, normal, reducida, aumentado) |
| Tipo de sensibilidad | Variable dicotómica (Aguda/Sorda) |
| Segmentos afectados | Variable cadena (literal: Ninguna o específica el/los segmento/s afectado/s) |
| Reflejos | |
| Bulbocavernoso | Variable categórica (Ausente, normal, reducida, aumentado) |
| Perianal | Variable categórica (Ausente, normal, reducida, aumentado) |
| Patelar | Variable categórica (Ausente, normal, reducida, aumentado) |
| Babinski | Variable categórica (Ausente, normal, reducida, aumentado) |
| Esfínter anal | |

| | |
|-----------------------------|--|
| Tono del esfínter anal | Variable categórica (Ausente, normal, reducida, aumentado) |
| Contracción voluntaria | Variable categórica (Ausente, normal, reducida, aumentado) |
| Exploración prostática | |
| Tamaño de la próstata | Variable categórica (Ausencia, grado I, grado II, grado III, grado IV) |
| Consistencia de la próstata | Variable categórica (Normal, nódulos, adenomatosa, pética) |
| Exploración genital | |
| Cistocele | Variable categórica (Ausencia, grado I, grado II, grado III, grado IV) |
| Rectocele | Variable categórica (Ausencia, grado I, grado II, grado III, grado IV) |
| Tercio medio | Variable categórica (Ausencia, grado I, grado II, grado III, grado IV) |

Tabla 11. Variables clínicas.

CLINICA

Abrir consumo de recursos del Sistema sanitario

Nº identificación
 Fecha de visita

ANTECEDENTES PERSONALES

Hábitos

Consumo de tabaco

Consumo de alcohol

Comorbilidades

Comorbilidades

Patología neurológica

ANAMNESIS

Severidad incontinencia

Nº compresas diarias

EXPLORACIÓN

Peso (Kg)

Talla (cm)

TAS (mm Hg)

TAD (mmHg)

FC (l/min)

EXPLORACIÓN FÍSICA NEUROUROGINECOLÓGICA

Sensibilidad S2-S5

Sensibilidad

Tipo de sensibilidad

Segmentos afectados

Reflejos

Bulbocavernoso

Perianal

Petelear

Esfínter anal

Tono del esfínter anal

Contracción voluntaria

Exploración

Tamaño pró

Consistencia

Exploración

Abrir cuestionario OAB-q-SF

Abrir cuestionario OAB V8

Figura 44. Cuestionario de clínica.

3. Consumo de recursos del sistema sanitario

| | |
|--|------------------------------------|
| Número de identificación | |
| Fecha de la visita | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Número de frecuentaciones a la consulta de atención primaria | Variable ordinal (número) |
| Días de hospitalización relacionados con SVH | Variable ordinal (número) |
| Tratamiento 1 | Variable cadena (literal: fármaco) |
| Fecha de inicio | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Fecha de finalización | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Tratamiento 2 | Variable cadena (literal: fármaco) |
| Fecha de inicio | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Fecha de finalización | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Tratamiento 3 | Variable cadena (literal: fármaco) |
| Fecha de inicio | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Fecha de finalización | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Tratamiento 4 | Variable cadena (literal: fármaco) |
| Fecha de inicio | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Fecha de finalización | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Tratamiento 5 | Variable cadena (literal: fármaco) |
| Fecha de inicio | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Fecha de finalización | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |

Tabla 12. Variables de consumo de recursos sanitarios.

CONSUMO DE RECURSOS DEL SISTEMA SANITARIO

▶ Nº identificación

 Fecha de la visita

Nº frecuentaciones consulta atención primaria

 Días de hospitalización relacioandos SVH

| | | | | | |
|---------------|--|-----------------|--|-----------------------|--|
| Tratamiento 1 | <input style="width: 90%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> ▼ | Fecha de inicio | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> | Fecha de finalización | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> |
| Tratamiento 2 | <input style="width: 90%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> ▼ | Fecha de inicio | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> | Fecha de finalización | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> |
| Tratamiento 3 | <input style="width: 90%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> ▼ | Fecha de inicio | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> | Fecha de finalización | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> |
| Tratamiento 4 | <input style="width: 90%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> ▼ | Fecha de inicio | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> | Fecha de finalización | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> |
| Tratamiento 5 | <input style="width: 90%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> ▼ | Fecha de inicio | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> | Fecha de finalización | <input style="width: 80%; border: 1px solid #ccc;" type="text"/> |

Figura 45. Cuestionario del consumo de recursos sanitarios.

| CONSUMO DE RECURSOS DEL SISTEMA SANITARIO | | | | | |
|---|----------------------|--|----------------------|-----------------------|----------------------|
| Nº identificación | <input type="text"/> | Fecha de la visita | <input type="text"/> | | |
| Nº frecuentaciones consulta atención primaria | <input type="text"/> | Días de hospitalización relacionando SVF | <input type="text"/> | | |
| Tratamiento 1 | <input type="text"/> | Fecha de inicio | <input type="text"/> | Fecha de finalización | <input type="text"/> |
| Tratamiento 2 | <input type="text"/> | Fecha de inicio | <input type="text"/> | Fecha de finalización | <input type="text"/> |
| Tratamiento 3 | <input type="text"/> | Fecha de inicio | <input type="text"/> | Fecha de finalización | <input type="text"/> |
| Tratamiento 4 | <input type="text"/> | Fecha de inicio | <input type="text"/> | Fecha de finalización | <input type="text"/> |
| Tratamiento 5 | <input type="text"/> | Fecha de inicio | <input type="text"/> | Fecha de finalización | <input type="text"/> |

- Toxina botulínica (Dysport, B)
- Tolterodina (Urotrol, Detrusit)
- Oxibutinina (Ditropán)
- Solifenacina (Vesicare)
- Fesoterodina (Toviaz)
- Duodart
- Tamsulosina (Urolosin, Omni)
- Antidepresivos
- Silodesina (Silodix)
- Inhibidores 5 alfa reductasa (
- Trospio (Uraplex)
- DMSO
- Desmopresina (minurin)
- Ac. Hialurónico (cystistat)
- Baclofeno
- Pygeum africanus (Tebetane)

Figura 46. Cuestionario del consumo de recursos sanitarios con detalle de tratamientos.

4. Cuestionario OAB-q-SF

| | |
|--|---|
| Número de identificación | |
| Fecha en que se rellenó el cuestionario | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| Durante las 4 últimas semanas cuánto le molestó... | |
| 1. Tener molestos deseos de orinar | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 2. Tener repentinos deseos de orinar | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 3. Tener pérdida accidental de pequeñas cantidades de orina | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 4. Tener que orinar por la noche | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 5. Despertarse por la noche por tener que orinar | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 6. Tener pérdida asociada a un fuerte deseo de orinar | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| Durante las 4 últimas semanas con que frecuencia sus síntomas vesicales... | |
| 1. Le hicieron planear rutas de escape | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 2. Le hicieron sentir que algo no estaba bien | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 3. Interfirieron con su capacidad de descansar | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 4. Le hicieron sentirse frustrado o irritado | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 5. Le hicieron evitar actividades lejos de baños | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 6. Lo despertaron mientras dormía | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 7. Le hicieron disminuir la actividad | Variable ordinal de 6 categorías: 1 |

| | |
|--|---|
| física | (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 8. Le causaron problemas con su pareja | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 9. Le hicieron sentirse incómodo al viajar | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 10. Influyeron en sus relaciones con familiares | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 11. Le dificultaron obtener la cantidad de sueño necesario | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 12. Le dieron vergüenza | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |
| 13. Le hicieron ubicar el baño más cercano | Variable ordinal de 6 categorías: 1 (nada), 2 (un poco), 3 (algo), 4 (bastante), 5 (mucho) y 6 (muchísimo). |

Tabla 13. Variables del cuestionario OAB-q-SF.

CUESTIONARIO OAB-q-SF

► Nº identificación Fecha en que se rellenó el cuestionario

Durante las 4 últimas semanas cuánto le molestó...

Tener molestos deseos de orinar? Tener pérdida accidental de pequeñas cantidades Despertarse por la noche por tener que orinar

Tener repentinos deseos de orinar Tener que orinar por la noche Tener pérdida asociada a un fuerte deseo de orinar

Durante las 4 últimas semanas con qué frecuencia sus síntomas de

Le hicieron planear rutas de escape Lo despertaron mientras dormía Le dificultaron obtener la cantidad de sueño necesario

Le hicieron sentir que algo no estaba bien Le hicieron disminuir la actividad física Le dieron vergüenza

Interfirieron con su capacidad de descansar Le causaron problemas con su pareja Le hicieron ubicar el baño más cercano

Le hicieron sentirse frustrado o irritado Le hicieron sentirse incómodo al viajar

Le hicieron evitar actividades lejos de baños Influyeron en sus relaciones con familiares

Figura 47. Cuestionario de calidad de vida OAB-q-SF.

5. Cuestionario OAB V8

| | |
|---|---|
| Número de identificación | |
| Fecha en que se rellenó el cuestionario | Variable tipo fecha dd/mm/aaaa |
| ¿Hasta que punto ha sentido molestias debido a | |
| 1. Tener que orinar con frecuencia en el día? | Variable ordinal de 6 categorías: 0 (nada), 1 (un poco), 2 (algo), 3 (bastante), 4 (mucho) y 5 (muchísimo). |
| 2. Tener deseos molestos de orinar? | Variable ordinal de 6 categorías: 0 (nada), 1 (un poco), 2 (algo), 3 (bastante), 4 (mucho) y 5 (muchísimo). |
| 3. Tener deseos repentinos de orinar? | Variable ordinal de 6 categorías: 0 (nada), 1 (un poco), 2 (algo), 3 (bastante), 4 (mucho) y 5 (muchísimo). |
| 4. Tener pérdida accidental de pequeñas cantidades? | Variable ordinal de 6 categorías: 0 (nada), 1 (un poco), 2 (algo), 3 (bastante), 4 (mucho) y 5 (muchísimo). |
| 5. Tener que orinar por la noche? | Variable ordinal de 6 categorías: 0 (nada), 1 (un poco), 2 (algo), 3 (bastante), 4 (mucho) y 5 (muchísimo). |
| 6. Despertarse por la noche por tener que orinar? | Variable ordinal de 6 categorías: 0 (nada), 1 (un poco), 2 (algo), 3 (bastante), 4 (mucho) y 5 (muchísimo). |
| 7. Tener deseo incontrolable de orinar? | Variable ordinal de 6 categorías: 0 (nada), 1 (un poco), 2 (algo), 3 (bastante), 4 (mucho) y 5 (muchísimo). |
| 8. Tener pérdida asociada a un fuerte deseo? | Variable ordinal de 6 categorías: 0 (nada), 1 (un poco), 2 (algo), 3 (bastante), 4 (mucho) y 5 (muchísimo). |

Tabla 14. Variables del cuestionario OAB V8.

CUESTIONARIO OAB V8

▶ N° identificación Fecha en que se relleno el cuestionario

¿Hasta qué punto ha sentido molestias debido a..

| | | | |
|---|---|---|---|
| Tener que orinar con frecuencia en el día | <input style="width: 30px;" type="text"/> | Tener que orinar por la noche | <input style="width: 30px;" type="text"/> |
| Tener deseos molestos de orina | <input style="width: 30px;" type="text"/> | Despertarse por la noche por tener que orinar | <input style="width: 30px;" type="text"/> |
| Tener deseos repentinos de orinar | <input style="width: 30px;" type="text"/> | Tener deseo incontrolable de orinar | <input style="width: 30px;" type="text"/> |
| Tener perdida accidental de pequeñas cantidades | <input style="width: 30px;" type="text"/> | Tener pérdida asociada a un fuerte deseo | <input style="width: 30px;" type="text"/> |

Figura 48. Cuestionario de calidad de vida OAB V8.

3.8 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

3.8.1 BASE DE DATOS

Los datos que se han recogido durante el periodo de estudio se han introducido en una base de datos excel desarrollada para la realización de la tesis. Esta base ha permitido la fácil introducción de datos para su posterior exportación a SPSS. El análisis estadístico se realizó mediante el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 11.

3.8.2 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron: el test exacto de Fisher para variables dicotómicas, la prueba de la Chi cuadrado para variables categóricas, la prueba de comparación de medias de la t de Student para variables paramétricas y la prueba de la U de Mann-Whitney para variables no paramétricas.

Para estudiar la tasa de abandonos del tratamiento se realizó un análisis de supervivencia con test de LogRank.

El nivel de significación se fijó en el 95% bilateral. El intervalo de confianza se calculó con una probabilidad del 95%.

Tabla 15. Metodología estadística

- | |
|--|
| Tabla 15. Metodología estadística |
| <ul style="list-style-type: none"> – Programa estadístico SPSS versión 11 – Pruebas estadísticas utilizadas <ul style="list-style-type: none"> ○ Test exacto de Fisher para variables dicotómicas ○ Prueba de la X^2 para variables categóricas ○ Prueba de comparación de medias de la t de Student para variables paramétricas. ○ Prueba U de Mann Whitney para variables no paramétricas. ○ Analisis de supervivencia y prueba log-Rank – Nivel de significación: 95% bilateral – Intervalo de confianza: Probabilidad del 95% |

3.9 CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMICIDAD

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la OMS y de la Ley de Cohesión y Calidad del SNS. De esta manera, se garantizó la absoluta anonimidad de los pacientes y que los datos no iban a ser utilizados con otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente para mejorar en todo lo que se pueda la asistencia sanitaria garantizando una calidad óptima.

La presentación de datos siempre fue agregada, de tal modo que en ningún caso, a partir de la difusión de datos se podía llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento la anonimidad de los mismos.

Durante todo el estudio no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiera una nueva revisión de la historia.

Se ha mantenido una confidencialidad absoluta sobre la información a la que se tuvo acceso en el transcurso del estudio.

4. Resultados

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

Durante el periodo de estudio se han incluido 561 pacientes con SVH caracterizada por la urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, por lo general con el aumento de frecuencia diurna y nocturia, (con todos los STUI de llenado), obtenidos entre los pacientes que acudieron a los Servicios de Urología de 8 centros nacionales. El tamaño de la muestra, se recoge en un número mínimo de 10 consultas externas de urología a lo largo del país; con, al menos, cuatro regiones geográficas diferentes incluidas en el proceso de muestreo. El muestreo fue consecutivo y se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de SVH, con independencia del tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

Se estima que, con el tamaño muestral, el estudio tiene un tamaño suficiente para detectar una prevalencia estimada de la vejiga neurogénica de entre un 10-12% con un margen de error de 5% (de precisión) y un nivel de confianza del 95%.

4.1.2 DATOS GENERALES CLÍNICOS

A continuación se exponen los resultados en cuanto a las variables demográficas y clínicas, con las alteraciones en la exploración de los pacientes con DNTUI.

4.1.3 DATOS DEMOGRÁFICOS: EDAD, SEXO Y RAZA

La edad media de los pacientes fue de 59 años (desviación típica: 15,6 años), (Figura 49) formado por 388 mujeres (69,1%) y 173 varones (30,9%). (Figura 50) En cuanto a la raza, el 98,2% eran de raza caucásica, 0,8% de raza negra y el 1% de otras razas. (Figura 51)

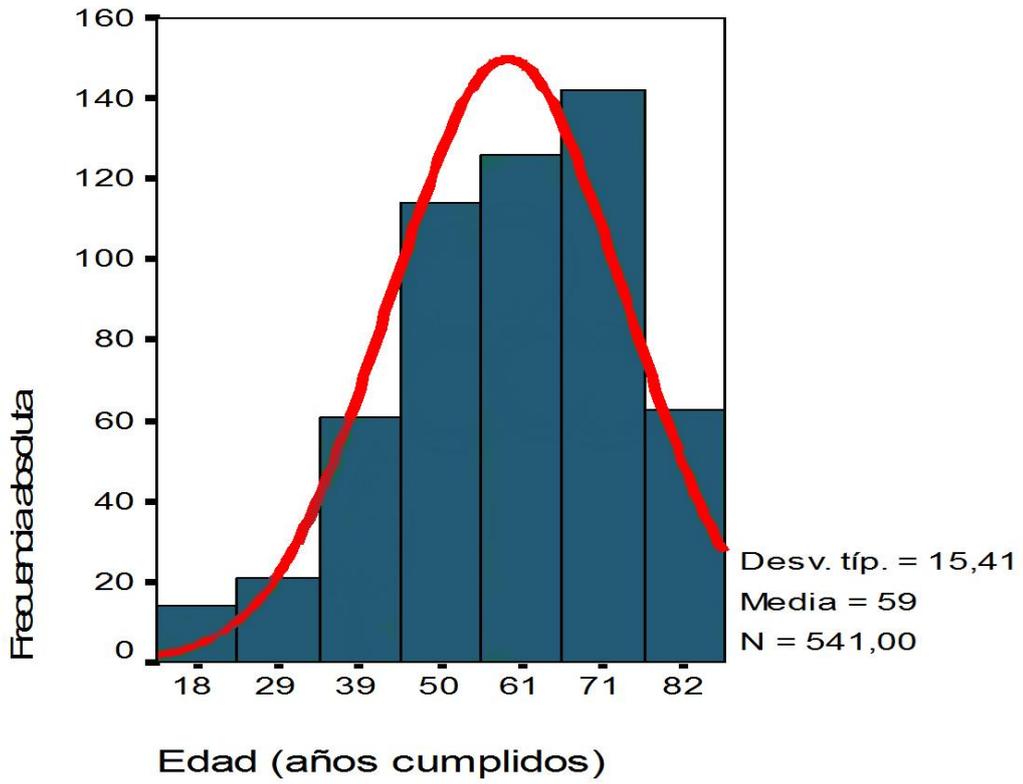


Figura 49. Distribución por edad.

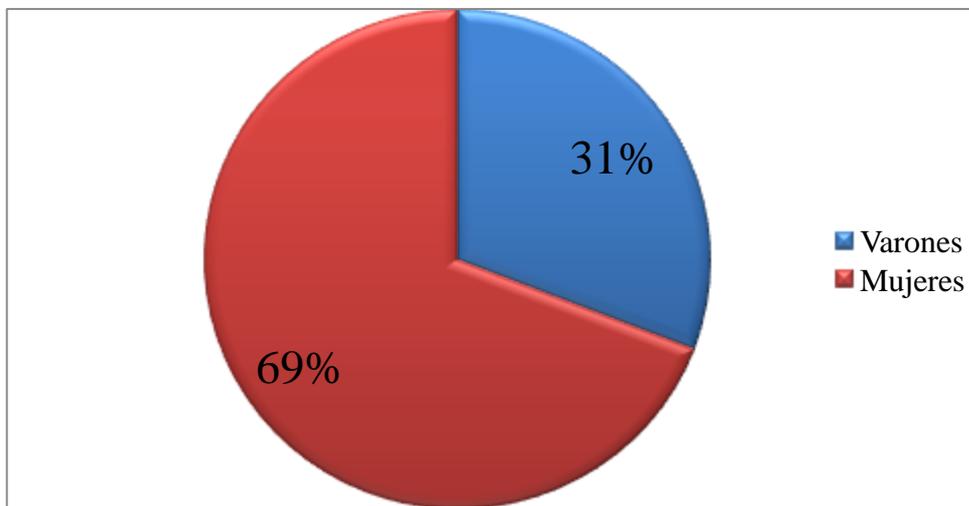


Figura 50. Distribución por sexo N = 561.

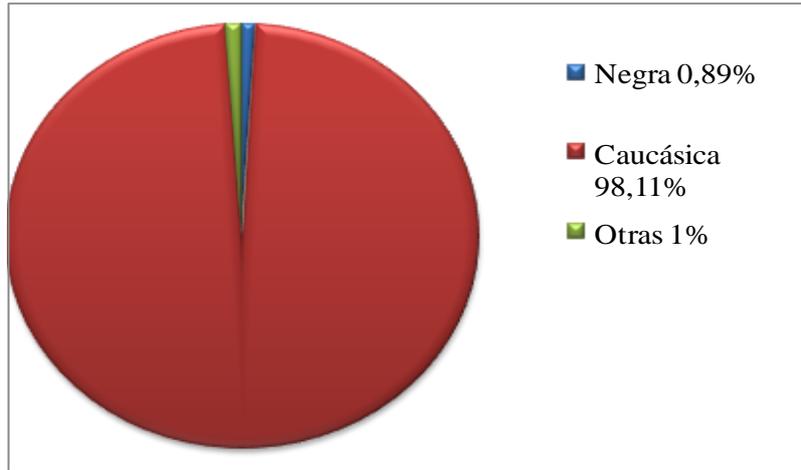


Figura 51. Distribución por raza N=561.

ANTECEDENTES PERSONALES

4.1.4 HÁBITOS: CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL

Consumo de tabaco

De los 561 pacientes del estudio, se objetivó que 442 (78,7%) pacientes no consumían tabaco. Siendo los datos muy similares en cuanto a los que consumían <5 cigarrillos (37 pacientes (6,5%)), 5-10 cigarrillos (34 pacientes (6%)) y 11-20 cigarrillos (33 pacientes (5,8%)). Los datos se presentan en la figura adjunta. (Figura 52)

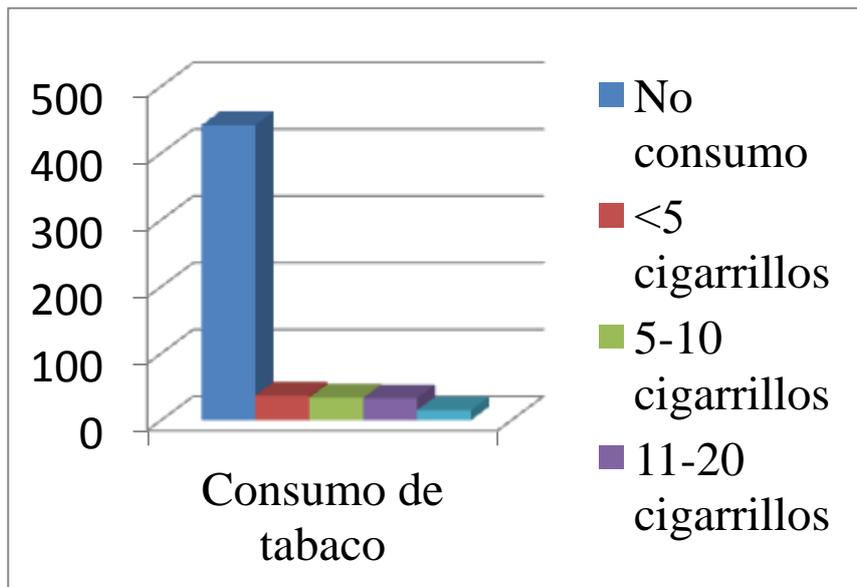


Figura 52. Distribución del consumo de tabaco.

Consumo de alcohol

De los 561 pacientes del estudio, se objetivó que 460 (81,9%) pacientes no consumían alcohol siendo los bebedores moderados 96 pacientes (17,1%) y solo 5 pacientes eran bebedores importantes (0,89%). Los datos se presentan en la figura adjunta. (Figura 53)

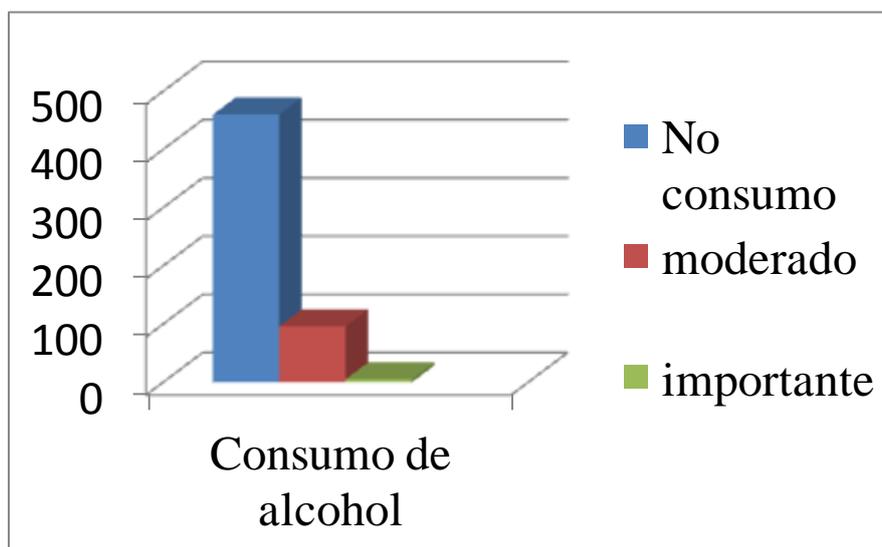


Figura 53. Distribución del consumo de alcohol.

4.1.5 COMORBILIDADES

De los 561 pacientes del estudio se registraron comorbilidades en 265 pacientes (47,2%), siendo la más frecuente la hipertensión arterial (HTA) aislada, en 89 pacientes (33,5%), la HTA con diabetes mellitus, en 70 pacientes (26,4%) y la hiperlipidemia, en 43 pacientes (16,2%). No presentaban comorbilidades 296 pacientes (52,7%). La distribución de las patologías presentadas por estos pacientes se muestra en la tabla. (Tabla 16)

Tabla 16. Distribución del tipo de comorbilidad en los pacientes

| Comorbilidad | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|------------------------------------|---------------------|------------|
| Hipertensión arterial (HTA) | 89 | 33,5% |
| HTA y diabetes mellitus | 70 | 26,4% |
| Hiperlipidemia | 43 | 16,2% |
| Diabetes mellitus | 21 | 7,9% |
| Depresión | 11 | 4,1% |
| Hiperlipidemia y diabetes mellitus | 7 | 2,6% |
| Fibromialgia | 7 | 2,6% |
| Hiperlipidemia y depresión | 4 | 1,5% |
| Neoplasia digestiva | 4 | 1,5% |
| VIH | 3 | 1,1% |
| EPOC | 3 | 1,1% |
| Diabetes mellitus y depresión | 3 | 1,1% |
| EPOC y cardiopatía | 2 | 0,7% |
| Osteoporosis | 2 | 0,7% |
| Hipotensión, asma y depresión | 1 | 0,3% |
| Diabetes mellitus y obesidad | 1 | 0,3% |
| Diabetes mellitus y EPOC | 1 | 0,3% |
| Hipotiroidismo | 1 | 0,3% |
| Leucemia | 1 | 0,3% |
| Cáncer de mama | 1 | 0,3% |
| Anemia | 1 | 0,3% |
| Colelitiasis | 1 | 0,3% |
| Colon irritable | 1 | 0,3% |
| Enuresis | 1 | 0,3% |
| Hepatitis | 1 | 0,3% |
| Hernia de hiato | 1 | 0,3% |
| Hiperlipidemia e HTA | 1 | 0,3% |
| Hiperlipidemia y cardiopatía | 1 | 0,3% |
| Hiperlipidemia y EPOC | 1 | 0,3% |
| Hiperlipidemia y esofagitis | 1 | 0,3% |
| Total | 265 | 100,0% |

4.1.6 PREVALENCIA DE VEJIGA NEURÓGENA EN PACIENTES CON VEJIGA HIPERACTIVA

La frecuencia absoluta de pacientes con DNTUI fue de 133, de un total de 496 pacientes que fueron evaluados neurológicamente, lo que correspondió a un porcentaje del 26,7% (intervalo de confianza del 95%, entre el 30,6% y el 22,8%). En 65 pacientes no se registró en el cuestionario la evaluación neurológica. (Figura 54)

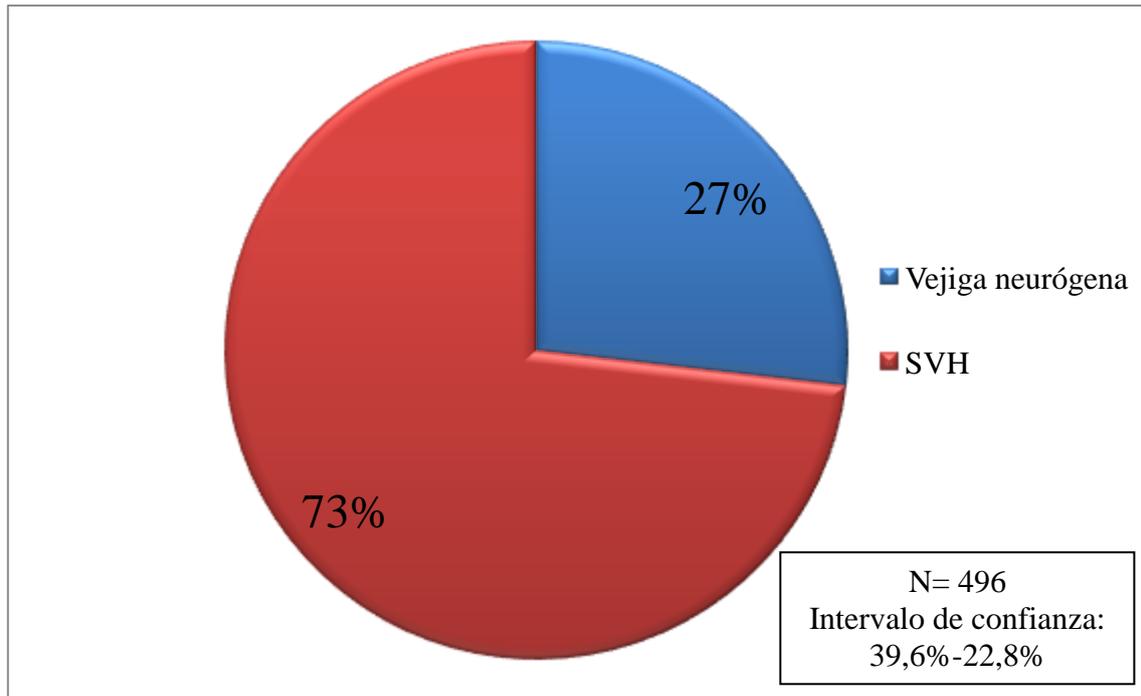


Figura 54. Prevalencia de Vejiga Neurógena en pacientes con SVH.

4.1.7 DISTRIBUCIÓN DE LAS PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS

De los 133 pacientes con DNTUI la más frecuente fue la esclerosis múltiple. La distribución de las patologías neurológicas presentadas por estos pacientes se muestra en la tabla y figura adjuntas. (Tabla 17 y Figura 55)

Tabla 17. Distribución del tipo de enfermedad neurológica en los pacientes con DNTUI

| Neuropatía | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|-----------------------------------|---------------------|------------|
| Esclerosis múltiple (EM) | 45 | 33,8% |
| Lesión medular traumática | 25 | 18,8% |
| Enfermedad de Parkinson | 12 | 9,0% |
| Accidente cerebrovascular | 12 | 9,0% |
| Mielomeningocele | 11 | 8,2% |
| Hernia discal | 6 | 4,5% |
| Estenosis canal medular | 4 | 3,0% |
| Neuropatía diabética | 4 | 3,0% |
| Lesión medular tumoral | 3 | 2,3% |
| EM y Parkinson | 1 | 0,7% |
| Epilepsia | 1 | 0,7% |
| EM y epilepsia | 1 | 0,7% |
| EM y lupus eritematoso diseminado | 1 | 0,7% |
| Malformación vascular cerebral | 1 | 0,7% |
| Enfermedad de Alzheimer | 1 | 0,7% |
| Miastenia gravis | 1 | 0,7% |
| Leucodistrofia | 1 | 0,7% |
| Porfiria | 1 | 0,7% |
| Lesión medular vascular | 1 | 0,7% |
| Cirugía radical pelviana | 1 | 0,7% |
| Total | 133 | 100,0% |

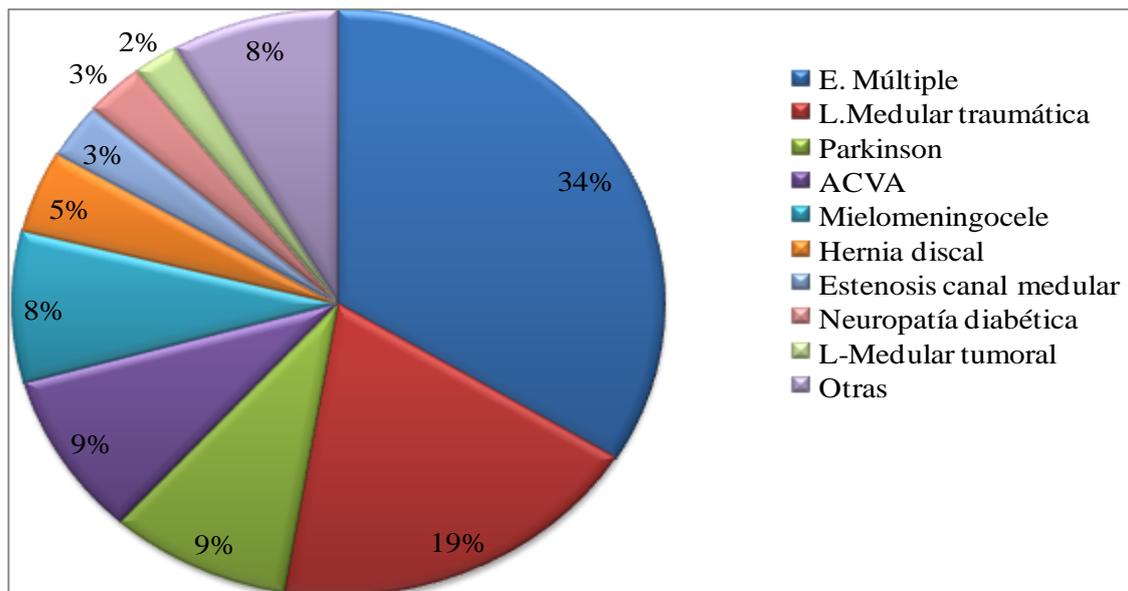


Figura 55. Tipo de enfermedad neurológica en pacientes con Vejiga Neurógena y SVH

4.1.8 EXPLORACIÓN NEUROGINECOLÓGICA

1. Sensibilidad S2-S5

La sensibilidad objetivada del segmento S2-S5 fue normal en 495 pacientes, siendo la alteración más frecuente que apareciera disminuida en 53 pacientes. (Figura 56)

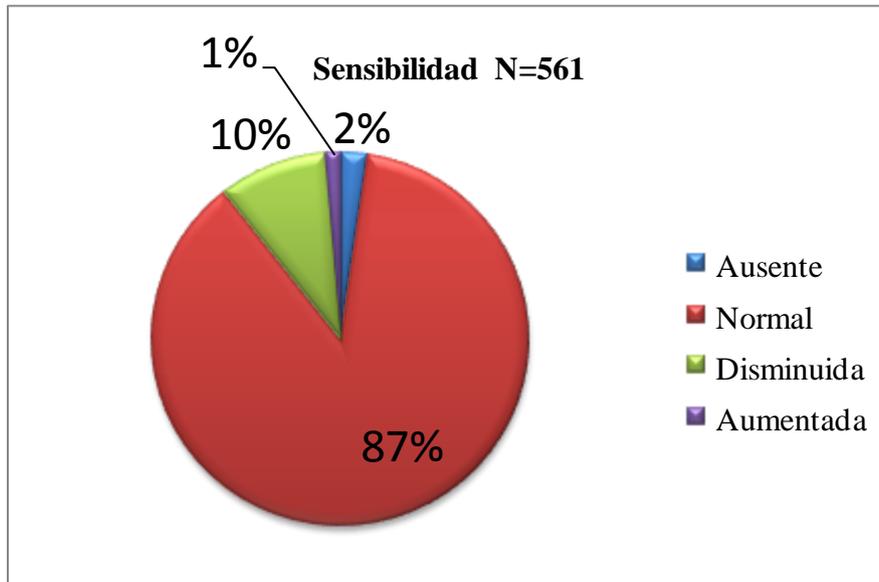


Figura 56. Sensibilidad del segmento S2-S5.

Tipo de sensibilidad

El tipo de sensibilidad del segmento S2-S5 solo se registró en el cuestionario de 186 pacientes. Se distribuyó en sensibilidad aguda, que fue la más frecuente (pacientes (81%)), y sorda (pacientes (19%)). (Figura 57)

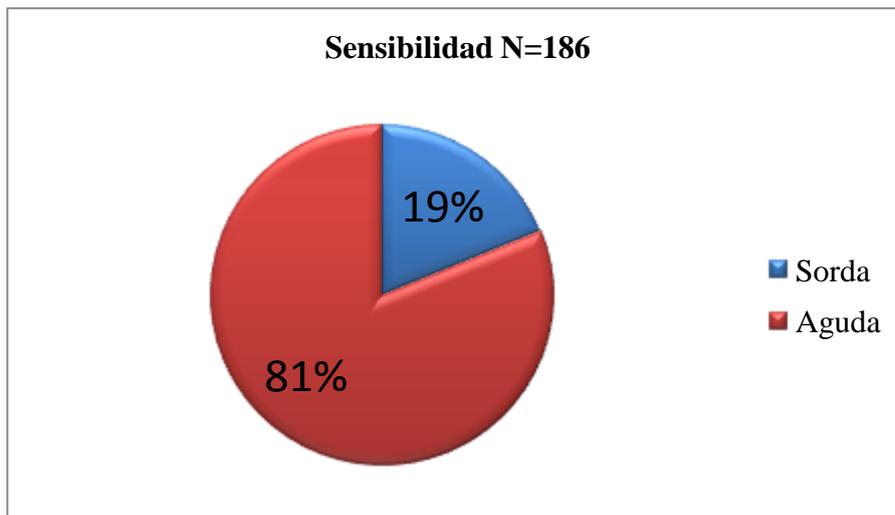


Figura 57. Tipo de sensibilidad del segmento S2-S5.

Segmentos afectados

Del total de pacientes evaluados neurológicamente, se objetivó afectación de segmentos neurológicos en 43 pacientes, siendo los niveles más frecuentes C7, en 7 pacientes (16,2%) y S3, en 6 pacientes (13,9%). Los segmentos afectados en la exploración neurológica se representan en la siguiente tabla. (Tabla 18)

Tabla 18. Distribución de los segmentos afectados en la exploración neurológica.

| Segmentos afectados | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|---------------------|---------------------|------------|
| C7 | 7 | 16,2% |
| S3 | 6 | 13,9% |
| S4 | 5 | 11,6% |
| S2-S4 | 4 | 9,3% |
| S2-S5 | 3 | 7% |
| L5 | 3 | 7% |
| L5-S1 | 2 | 4,6% |
| S1 | 2 | 4,6% |
| D4 | 2 | 4,6% |
| Cola de caballo | 1 | 2,3% |
| S5 | 1 | 2,3% |
| S2 | 1 | 2,3% |
| L3-L5 | 1 | 2,3% |
| L4 | 1 | 2,3% |
| L3 | 1 | 2,3% |
| L2 | 1 | 2,3% |
| D10-D11 | 1 | 2,3% |
| C5 | 1 | 2,3% |
| Total | 43 | 100,0% |

2. Reflejos

En la mayor parte de los pacientes los reflejos estudiados, bulbocavernoso, perianal, patelar y de Babinski, presentaban una exploración dentro de los parámetros de la normalidad. Cuando presentaban una alteración, la más frecuente en todos los casos, fue que el reflejo estuviera disminuido.

Reflejo bulbocavernoso

El reflejo bulbocavernoso fue normal en 364 pacientes. Siendo la alteración más frecuente que se presentara disminuido en 145 pacientes (65%). (Figura 58)

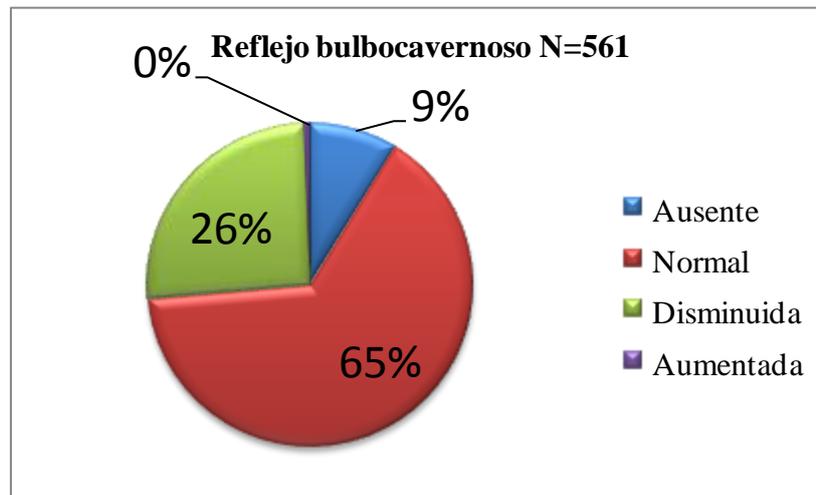


Figura 58. Resultados de la exploración del reflejo bulbocavernoso.

Reflejo perianal

El reflejo perianal fue normal en 465 pacientes. Siendo la alteración más frecuente que se presentara disminuido en 66 pacientes (66%). (Figura 59)

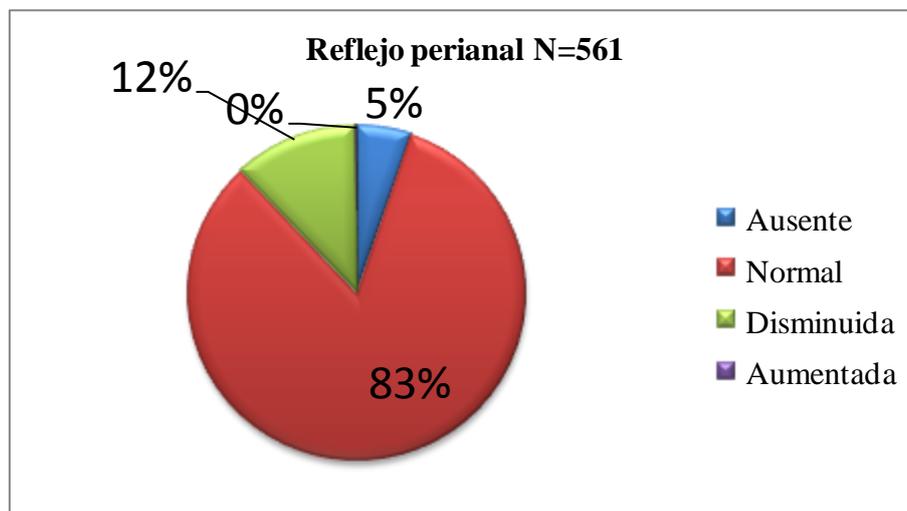


Figura 59. Resultados de la exploración del reflejo perianal.

Reflejo patelar

El reflejo patelar fue normal en 488 pacientes. Siendo la alteración más frecuente que se presentara disminuido en 52 pacientes (87%). (Figura 60)

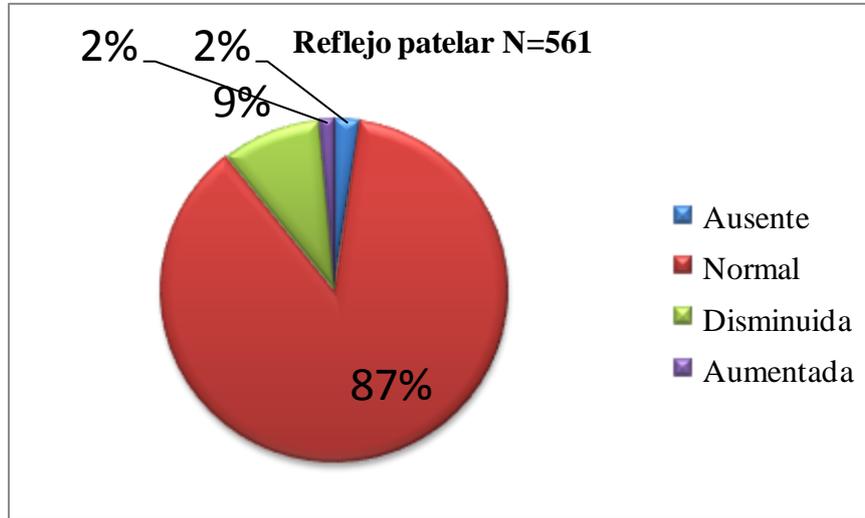


Figura 60. Resultados de la exploración del reflejo patelar.

Reflejo de Babinski

El reflejo de Babinski fue normal en 479 pacientes. Siendo la alteración más frecuente que se presentara disminuido en 35 pacientes (85%). (Figura 61)

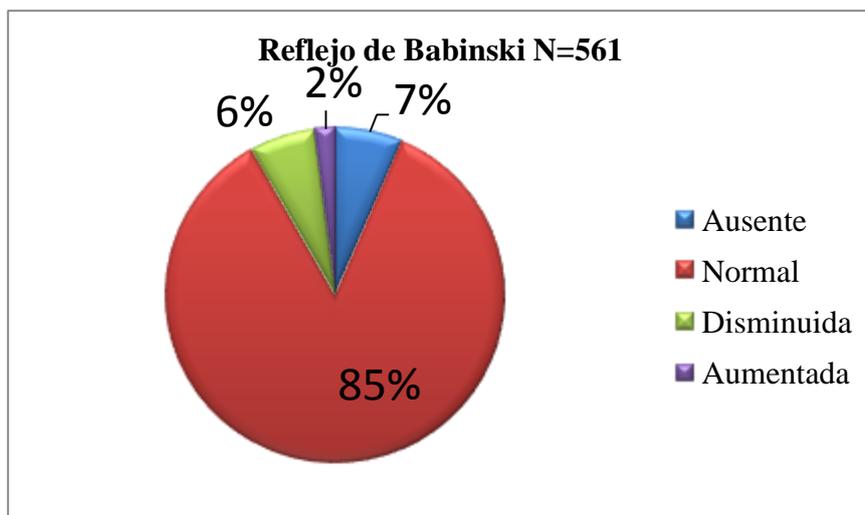


Figura 61. Resultados de la exploración del reflejo de Babinski.

3.Esfínter anal

Tono del esfínter anal

El tono del esfínter anal, era normal en 393 pacientes, siendo la alteración más frecuente que estuviera disminuido en 145 pacientes (70%). (Figura 62)

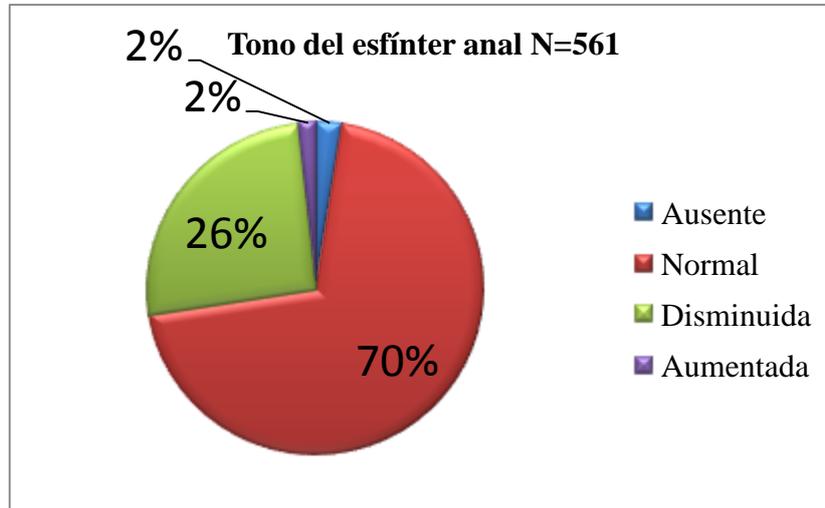


Figura 62. Resultados de la exploración del tono del esfínter anal.

Contracción voluntaria esfínter anal

La contracción del esfínter anal, era normal en 426 pacientes, siendo la alteración más frecuente que estuviera disminuido en 104 pacientes. (Figura 63)

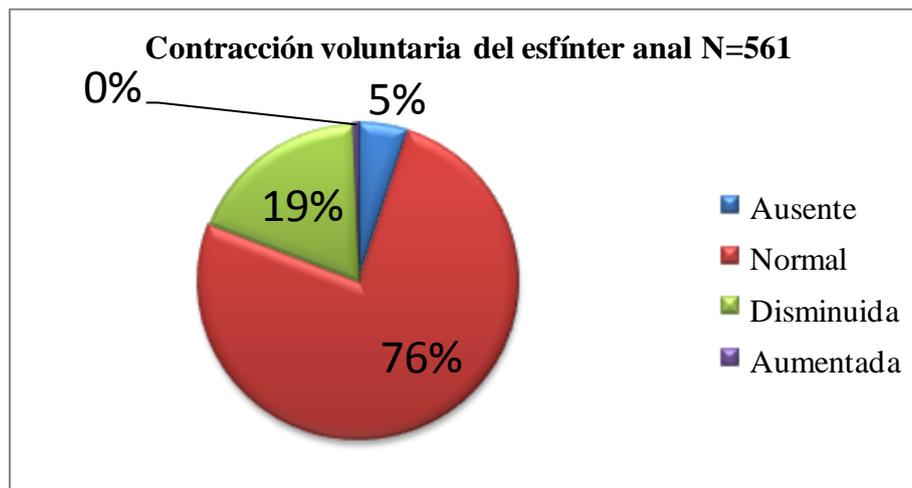


Figura 63. Resultados de la exploración de la contracción voluntaria del esfínter anal.

4.Exploración prostática

Tamaño de la próstata

El tamaño de la próstata se objetivó en 152 de los 173 pacientes varones del estudio. En 21 pacientes no se registró el tamaño de la próstata en el cuestionario. El tamaño de la próstata se distribuyó según la figura adjunta, siendo el grado I más frecuente (50 pacientes (33%)), seguido del grado III (41 pacientes (27%)) y II (37 pacientes (24%)). (Figura 64)

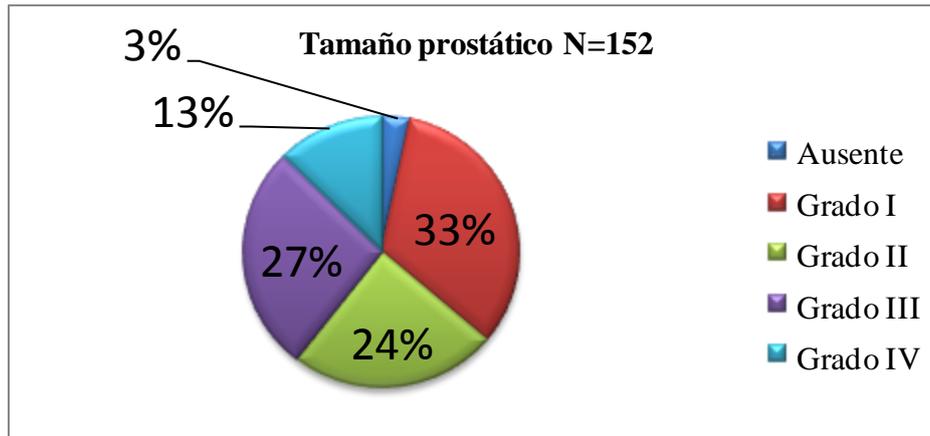


Figura 64. Resultados de la exploración del tamaño de la próstata.

Consistencia de la próstata

La consistencia de la próstata se objetivó en 88 de los 173 pacientes varones del estudio. En 85 pacientes no se registró la consistencia de la próstata en el cuestionario. La consistencia de la próstata se distribuyó según la figura adjunta, siendo la próstata adenomatosa la más frecuente (56 pacientes (64%)), seguida de la consistencia normal (28 pacientes (32%)). No se objetivó ninguna consistencia prostática de tipo pétreo. (Figura 65)

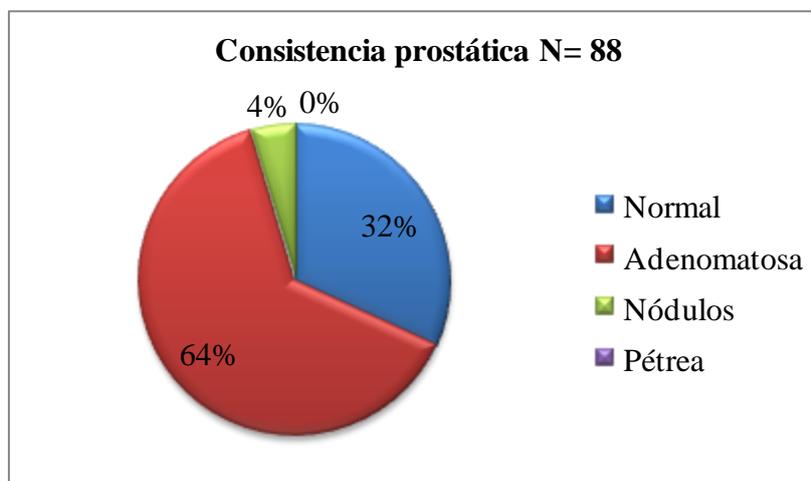


Figura 65. Resultados de la exploración de la consistencia de la próstata.

5.Exploración genital

En la exploración genital de las 388 pacientes mujeres del estudio, sobre cistocele, rectocele o prolapso del tercio medio, la ausencia de los mismos fue lo más frecuente y no se objetivó ninguno de grado IV.

Cistocele

El cistocele no se objetivó en 335 pacientes (86%) de las 388 pacientes mujeres del estudio. El grado de cistocele se distribuyó según la figura adjunta, siendo el grado I el más frecuente (37 pacientes (10%)), seguido del grado II (11 pacientes (3%)). (Figura 66)

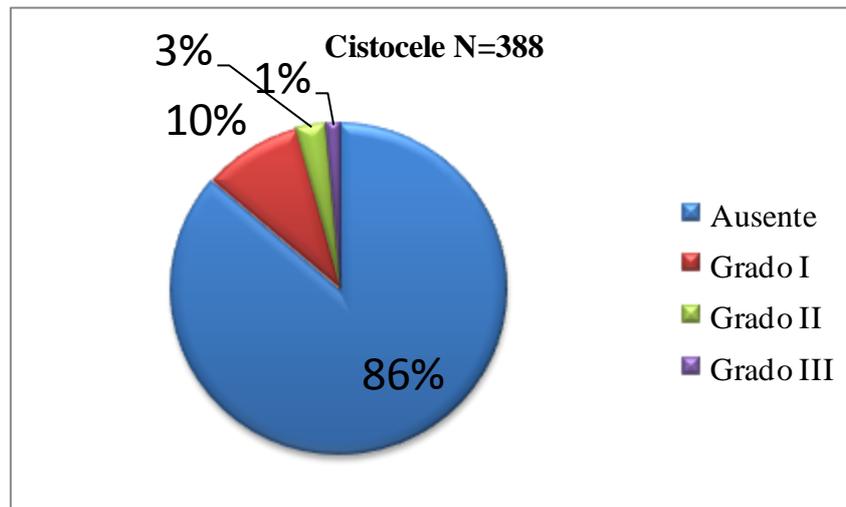


Figura 66. Resultados de la exploración genital del cistocele.

Rectocele

El rectocele no se objetivó en 376 pacientes (97%) de las 388 pacientes mujeres del estudio. El grado de rectocele se distribuyó según la figura adjunta, siendo el grado I el más frecuente (6 pacientes (2%)), seguido del grado II (5 pacientes (1%)). (Figura 67)

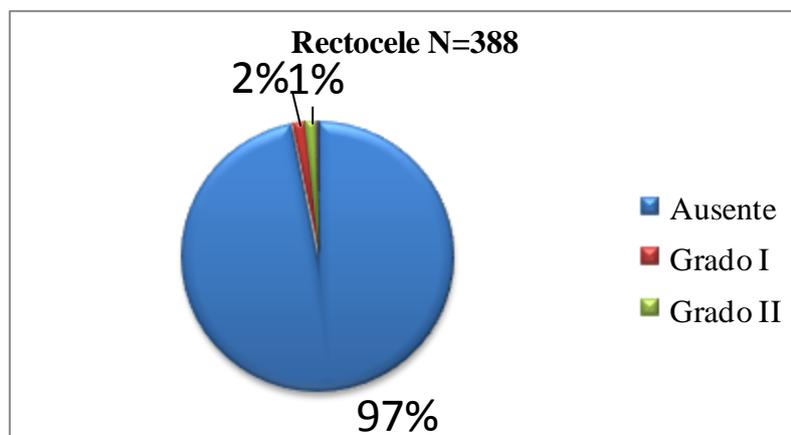


Figura 67. Resultados de la exploración genital del rectocele.

Tercio medio

El prolapso del tercio medio no se objetivó en 386 pacientes (99%) de las 388 pacientes mujeres del estudio. El grado de rectocele se distribuyó según la figura adjunta, siendo el grado I el único patológico objetivado (2 pacientes (1%)). (Figura 68)

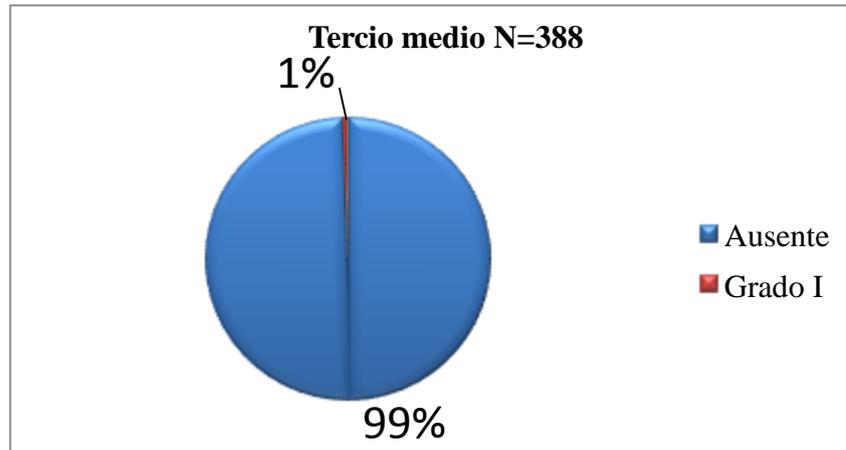


Figura 68. Resultados de la exploración genital del tercio medio.

4.1.9 DISTRIBUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN DEL CUESTIONARIO OAB-q-SF

Con el cuestionario OAB-q-SF, con 6 variables de respuesta en cada ítem, que mide como repercute el SVH en la calidad de vida subjetivamente según el paciente, se objetiva que:

- De los 13 ítems que evalúan “*durante las 4 últimas semanas con que frecuencia sus síntomas vesicales...*” (dimensión que evalúa la repercusión en la calidad de vida), la media de todos los ítems se encuentra por $\geq 3,0$ (algo) y excepto los ítems 8 (2,2) y 10 (2,3) es decir entre 3 (algo) y 2 (un poco).
- De los 6 ítems que evalúan “*durante las 4 últimas semanas cuánto le molestó...*”, (dimensión que evalúa el grado de molestias de algunos síntomas), la media de todos los ítems se encuentra entre 3,6 (algo) y 4 (bastante).

La distribución de puntuaciones se expone en la siguiente tabla. (Tabla 19)

Tabla 19. Distribución de las puntuaciones del cuestionario OAB-q-SF.

| Cuestionario OAB-q-SF | Media | Desviación típica |
|-----------------------|-------|-------------------|
| Con qué frecuencia | | |
| Nº ítem | | |
| 1 | 3,5 | 1,47 |
| 2 | 3,4 | 1,48 |
| 3 | 3,6 | 1,53 |
| 4 | 3,4 | 1,50 |
| 5 | 3,2 | 1,56 |
| 6 | 3,8 | 1,59 |
| 7 | 3,0 | 1,58 |
| 8 | 2,2 | 1,49 |
| 9 | 3,4 | 1,53 |
| 10 | 2,3 | 1,43 |
| 11 | 3,4 | 1,57 |
| 12 | 3,0 | 1,61 |
| 13 | 3,7 | 1,65 |
| Cuánto le molestó | | |
| Nº ítem | | |
| 1 | 3,6 | 1,40 |
| 2 | 4,0 | 1,34 |
| 3 | 3,9 | 1,69 |
| 4 | 3,9 | 1,52 |
| 5 | 3,9 | 1,55 |
| 6 | 3,9 | 1,72 |
| Total | 65,4 | 18,91 |

En relación con el cuestionario OAB-q-SF la muestra se redujo a 477 pacientes, debido a la presencia de pacientes no respondedores o cuestionarios no válidos. (Figura 69)

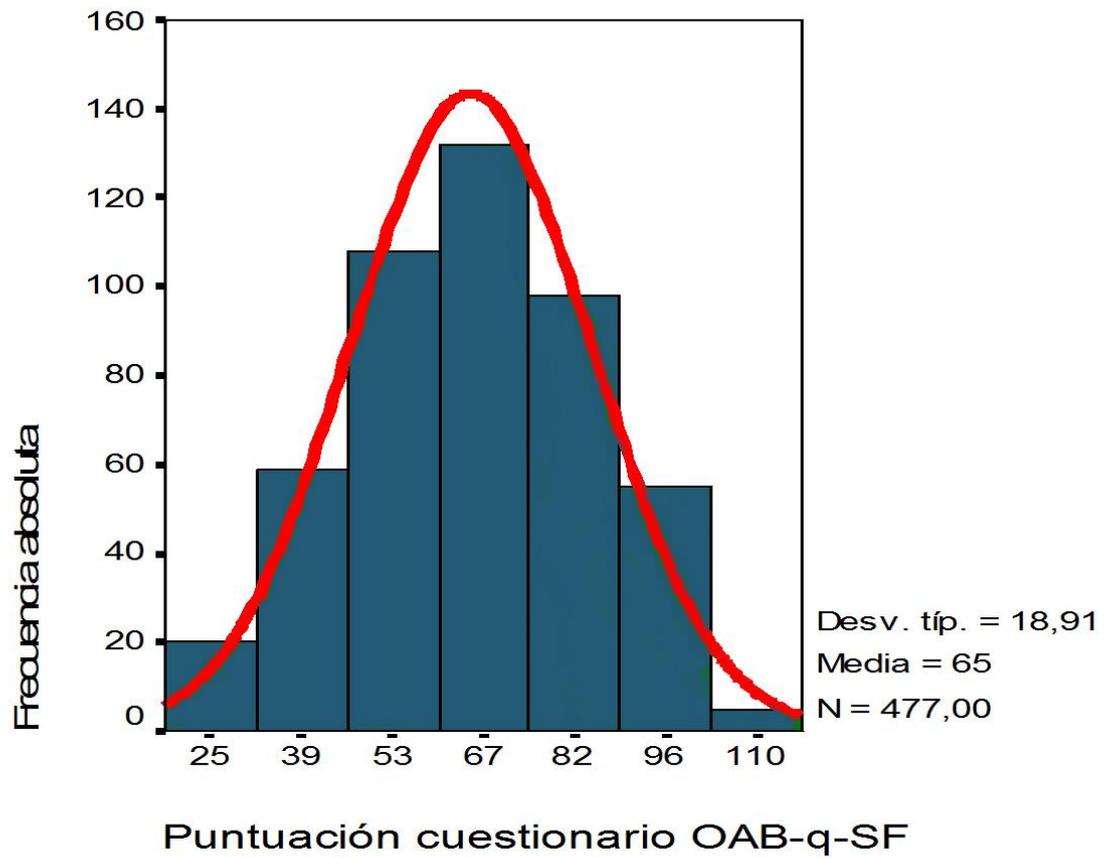


Figura 69. Distribución de las puntuaciones del cuestionario OAB-q-SF.

4.1.10 DISTRIBUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN DEL CUESTIONARIO OABV8

Con el cuestionario OAB V8, con 5 variables de respuesta en cada uno de los 8 ítems, que mide la magnitud de afectación por los principales síntomas del SVH, se objetiva que:

- De los 8 ítems que evalúan “¿Hasta que punto ha sentido molestias debido a” (dimensión que evalúa la magnitud de afectación por los principales síntomas del SVH), la media de todos los ítems se encuentra entre 2,7 (algo) y 3,2 (bastante).
- La puntuación media es de 24, siendo la moda 28, lo que constituye una distribución asimétrica. Un resultado por encima de 8, indica la sospecha de padecer SVH. (Tabla 20)

Tabla 20. Distribución de las puntuaciones del cuestionario OABV8.

| Cuestionario OABV8 No de ítem | Media | Desviación típica |
|----------------------------------|-------|-------------------|
| 1 | 3,1 | 1,27 |
| 2 | 2,7 | 1,45 |
| 3 | 3,2 | 1,37 |
| 4 | 2,9 | 1,68 |
| 5 | 3,0 | 1,45 |
| 6 | 3,0 | 1,48 |
| 7 | 3,2 | 1,44 |
| 8 | 3,0 | 1,70 |
| total | 24,0 | 8,74 |

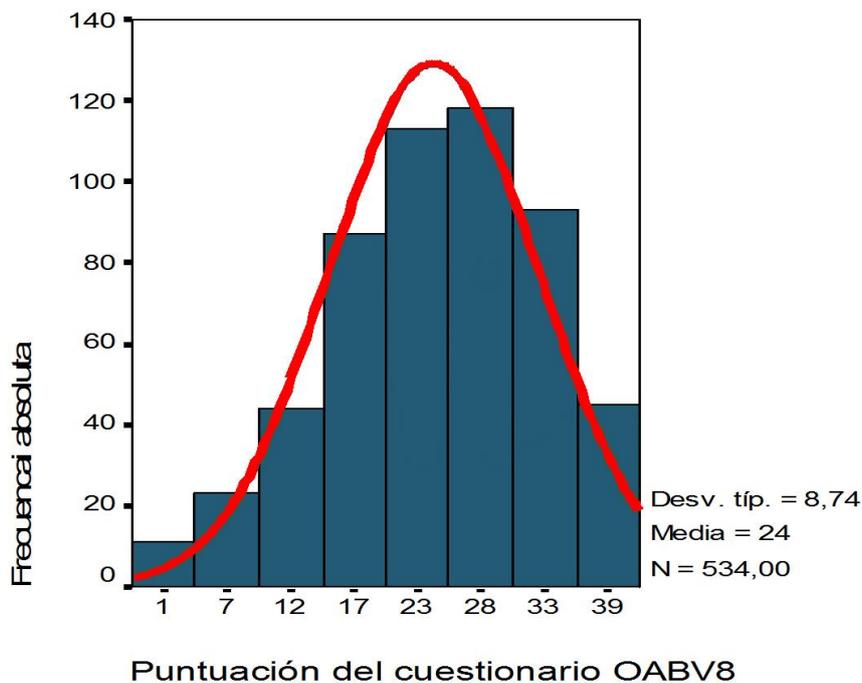


Figura 70. Distribución de las puntuaciones del cuestionario OABV8.

4.1.11 CONSUMO DE RECURSOS

4.1.11.1 DISPOSITIVOS ABSORBENTES DIARIOS UTILIZADOS

El número medio de dispositivos absorbentes utilizados por los pacientes fue de 1,8 compresas/día (desviación típica: 2,57 compresas/ día). (Figura 71)

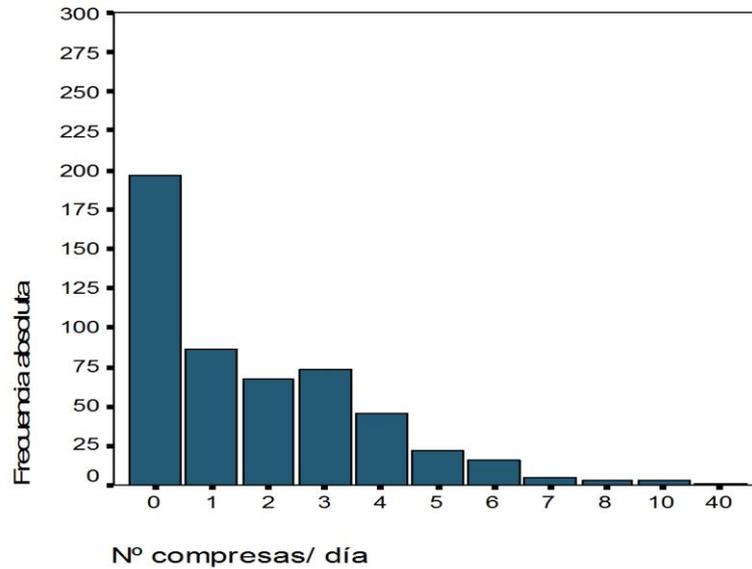


Figura 71. Distribución de los dispositivos absorbentes diarios utilizados.

4.1.11.2 NÚMERO DE VISITAS

El número medio de visitas a la consulta realizados por los pacientes fue de 3,4 (desviación típica 3,45 días). (Figura 72)

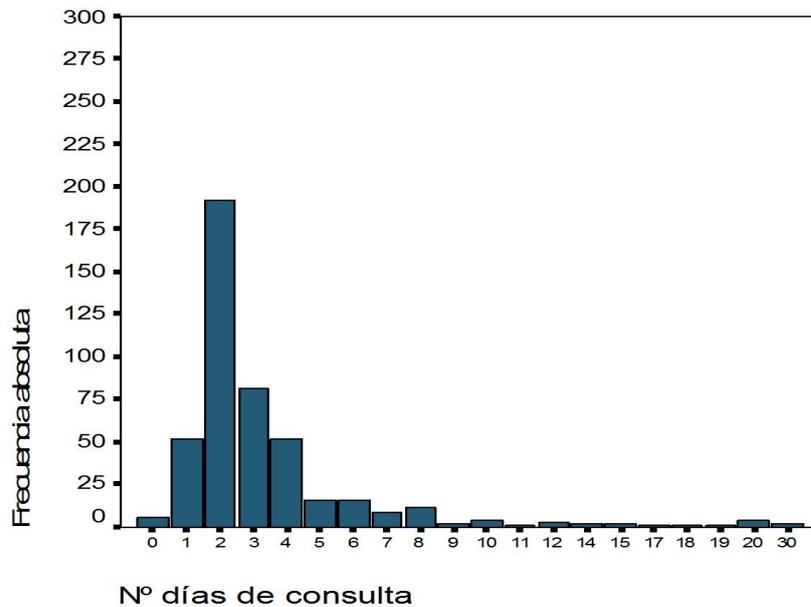


Figura 72. Distribución del número de visitas.

4.1.11.3 DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN

El número medio de días de hospitalización de los pacientes fue de 0,4 (desviación típica 1,81 días). (Figura 73)

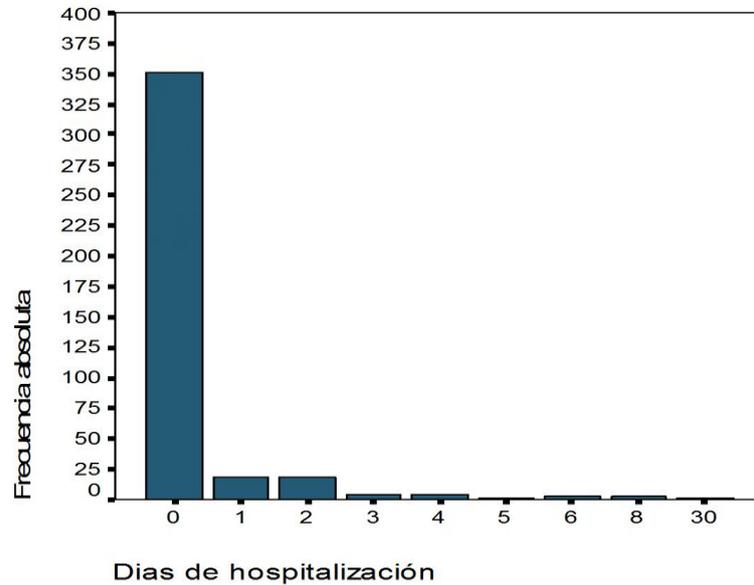


Figura 73. Distribución de los días de hospitalización.

4.1.11.4 DISTRIBUCIÓN DE TRATAMIENTOS

El número medio de tratamientos utilizados por los pacientes fue de 1,0 (desviación típica de 0,92). Del total de pacientes de la muestra 166 (29,59%) pacientes no utilizaron ningún tratamiento, iniciándose tratamiento en 395 pacientes (70,40%). A 123 (21,9%) pacientes se les pautó un segundo tratamiento, a 36 (6,41%) pacientes un tercer tratamiento y a 13 (2,31%) pacientes un cuarto tratamiento. (Figura 74)

La duración media del tratamiento, evaluado en días, fue mayor en el caso del segundo tratamiento, con 760,9 días (Desviación típica: 3253,80) y cuarto, con 640,7 días (Desviación típica: 792,88) y cuarto, que con el primer tratamiento: 544,9 días (Desviación típica: 870,07). La distribución del número de pacientes tratados y la media de la duración de los tratamientos utilizados se muestra en la tabla 21. (Tabla 21 y Figura 75)

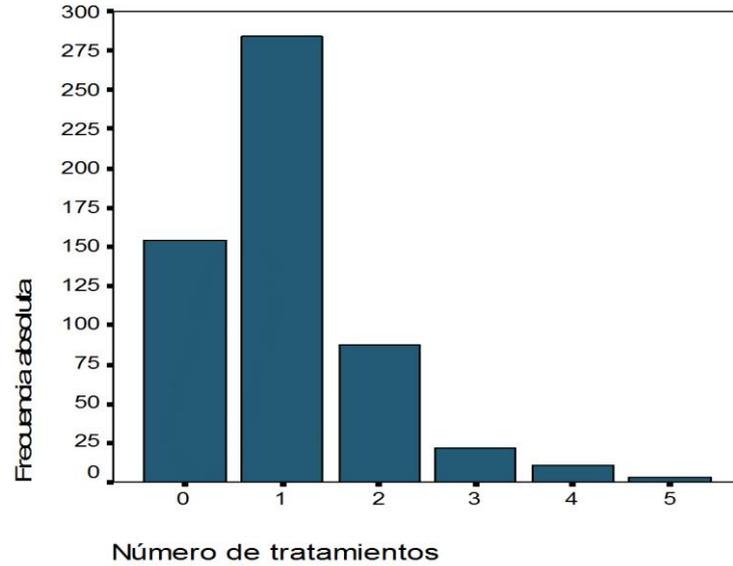


Figura 74. Distribución del número de los tratamientos.

Tabla 21. Distribución de la duración de los tratamientos.

| Orden tratamiento | del N° de pacientes en tratamiento | Duración del tratamiento (días) Media | Desviación típica |
|-------------------|------------------------------------|--|-------------------|
| Primero | 395 | 544,9 | 870,07 |
| Segundo | 123 | 760,9 | 3253,80 |
| Tercero | 36 | 243,2 | 268,87 |
| Cuarto | 13 | 640,7 | 792,88 |

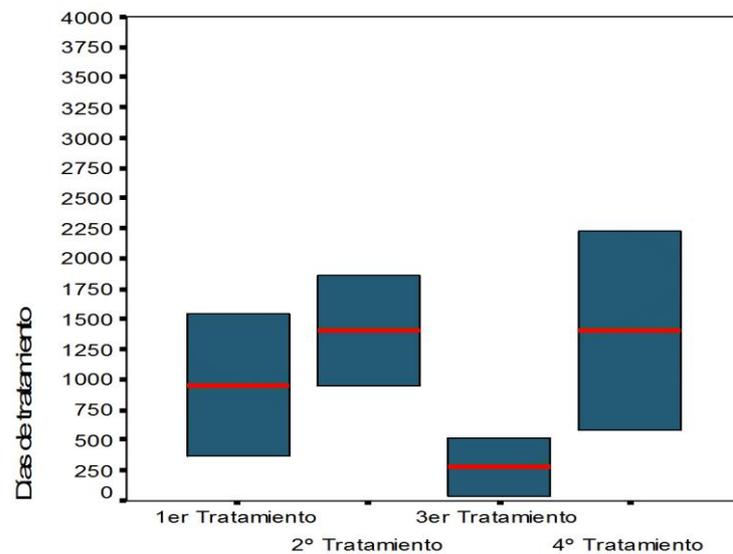


Figura 75. Distribución de la duración de los tratamientos.

El tratamiento más utilizado, como primer tratamiento, fue la Solifenacina en 171 pacientes (42,0%), seguido de la Fesoterodina en 104 pacientes (25,6%). El segundo tratamiento más frecuente fue la Fesoterodina en 35 pacientes (28,5%), seguido de la Solifenacina en 32 pacientes (26%). La Toxina botulínica fue el tratamiento más utilizado como tercero (13 pacientes (36 %)) y cuarto (4 pacientes (29%)) en el orden de tratamiento. Los tratamientos más utilizados según el orden del tratamiento se muestran en la tabla 22. (Tabla 22)

Tabla 22. Distribución de los tratamientos utilizados según el orden del tratamiento.

| Agente * | Orden de tratamiento | | | |
|-------------------|----------------------|-------------|-----------|---------|
| | Primero | Segundo | Tercero | Cuarto |
| Solifenacina | 171 (42,0%) | 32 (26,0 %) | 5 (14%) | 2 (14%) |
| Fesoterodina | 104 (25,6%) | 35 (28,5%) | 5 (14%) | 1 (7%) |
| Tolterodina | 42 (7,4 %) | 6 (4,9%) | 4 (11%) | 3 (21%) |
| Oxibutinina | 30 (5,3 %) | 13 (10,6%) | 5 (14%) | 1 (7%) |
| Toxina botulínica | 20 (4,9 %) | 17 (13,8%) | 13 (36 %) | 4 (29%) |
| Trospio | 15 (2,7%) | 10 (8%) | 3 (8%) | 1 (7%) |
| Otros | 13 (3,2%) | 10 (8,1%) | 1 (3%) | 1 (7%) |

*Nº de pacientes que lo usan (entre paréntesis porcentaje del total)

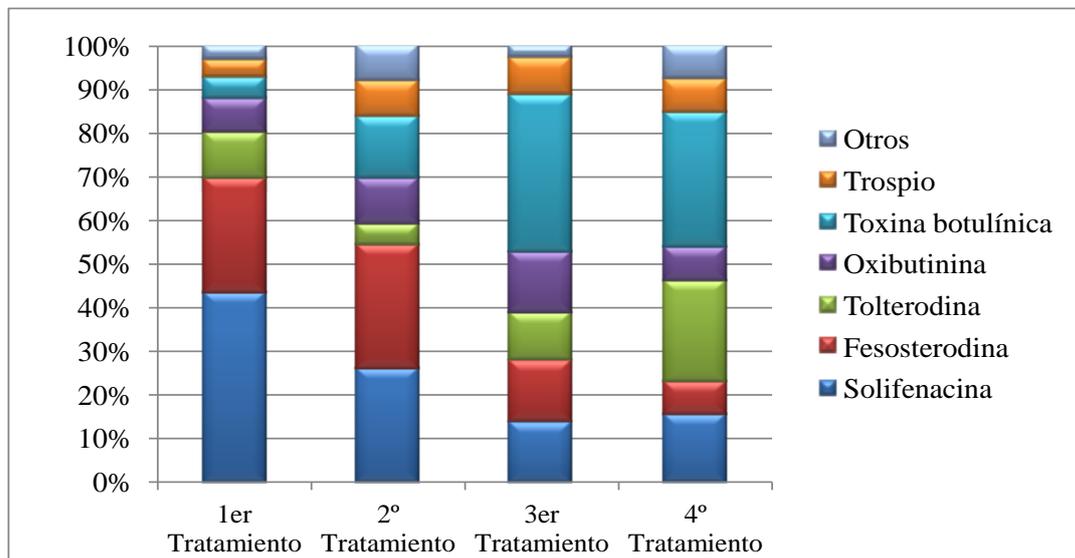


Figura 76. Distribución de los tratamientos utilizados según el orden del tratamiento

4.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

A continuación se realiza la comparación entre los pacientes con DNTUI y respecto de los pacientes sin DNTUI y SVH.

4.2.1 DATOS DEMOGRÁFICOS: EDAD Y SEXO

Edad

La edad media de los pacientes con SVH sin DNTUI fue de 61 años (desviación típica: 14,4 años), siendo mayor que la edad media de los pacientes con DNTUI, que fue de 51 años (desviación típica: 16,9 años), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,000$, test de la t de Student). (Figura 77)

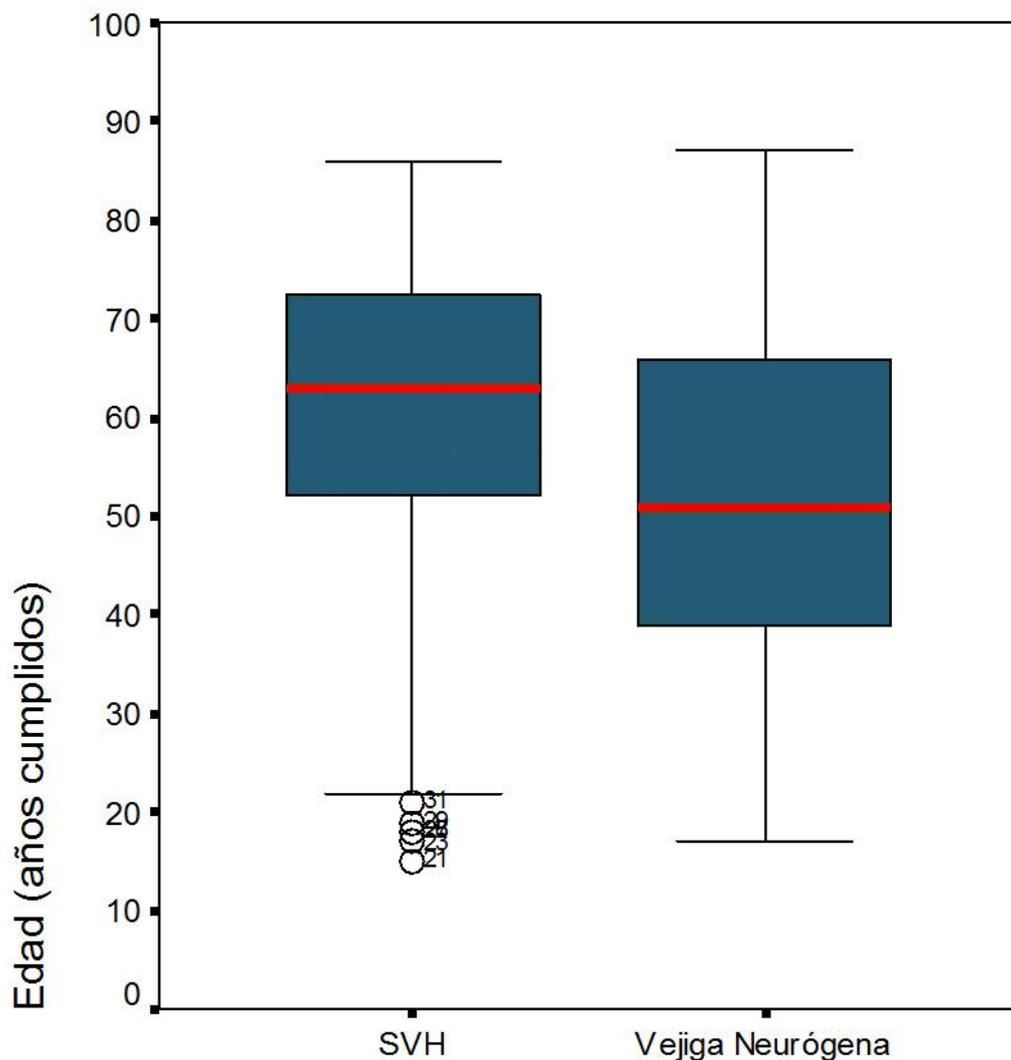


Figura 77. Comparación por edades.

Sexo

El porcentaje de varones con DNTUI, fue del 39,3%, mayor que el porcentaje de varones con SVH sin DNTUI, que fue del 28,1%, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$, test exacto de Fisher). (Figura 78)

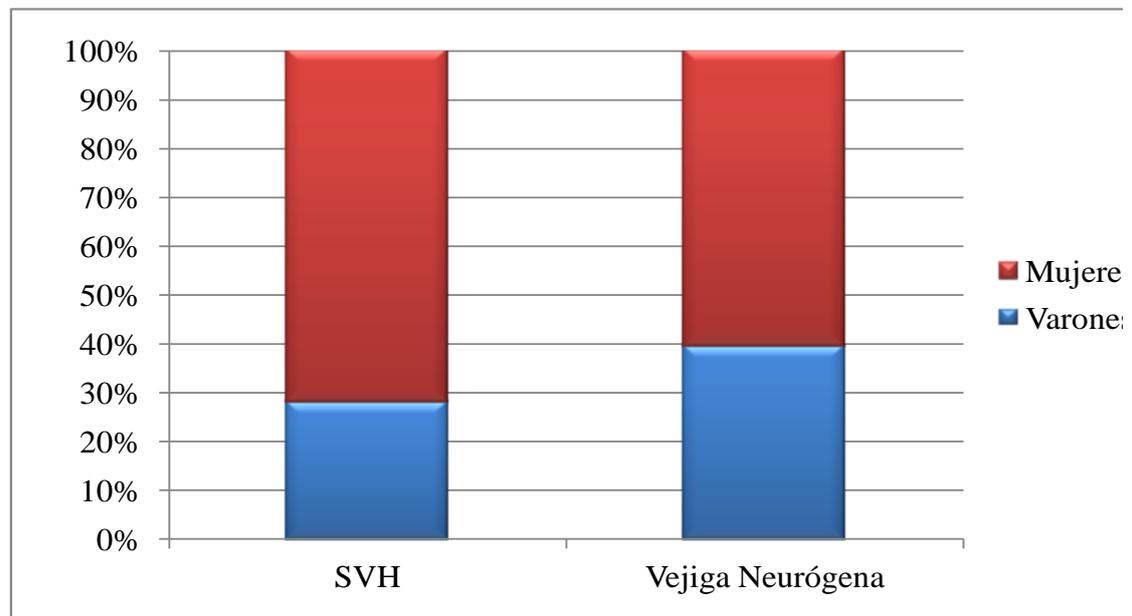


Figura 78. Comparación por sexos.

4.2.2 DISTRIBUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN DEL CUESTIONARIO OAB-q-SF

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas ($p = 0,557$) respecto a los síntomas en los pacientes con DNTUI y SVH sin DNTUI, excepto una menor puntuación de los ítems 3 (interferencia de los síntomas con la capacidad de descanso) y 6 (los síntomas le despertaron mientras dormía) del cuestionario OAB-q-SF, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El resultado no es significativo en sensación de afectación de calidad de vida ($p = 0,557$). (Figura 79)

La distribución de la puntuación de los cuestionarios OAB-q-SF en pacientes con DNTUI y pacientes con SVH se muestra en la tabla 23. (Tabla 23)

Tabla 23. Comparación de la puntuación del cuestionario OAB-q-SF en los dos grupos de pacientes.

| Cuestionario OAB-q-SF | DNTUI | SVH | Significación |
|-----------------------|--------------|--------------|---------------|
| Con qué frecuencia | | | |
| Nº ítem* | | | |
| 1 | 3,4 (1,67) | 3,5 (1,40) | 0,458 |
| 2 | 3,4 (1,60) | 3,4 (1,44) | 0,677 |
| 3 | 3,4 (1,61) | 3,7 (1,50) | 0,033† |
| 4 | 3,4 (1,56) | 3,4 (1,48) | 0,960 |
| 5 | 3,2 (1,68) | 3,2 (1,52) | 0,689 |
| 6 | 3,6 (1,63) | 3,9 (1,57) | 0,035† |
| 7 | 3,2 (1,75) | 3,0 (1,53) | 0,435 |
| 8 | 2,2 (1,53) | 2,2 (1,49) | 0,492 |
| 9 | 3,5 (1,63) | 3,4 (1,50) | 0,316 |
| 10 | 2,3 (1,50) | 2,3 (1,41) | 0,528 |
| 11 | 3,2 (1,62) | 3,5 (1,55) | 0,099 |
| 12 | 2,9 (1,72) | 3,0 (1,58) | 0,502 |
| 13 | 3,9 (1,76) | 3,7 (1,61) | 0,122 |
| Cuánto le molestó | | | |
| Nº ítem | | | |
| 1 | 3,6 (1,59) | 3,6 (1,34) | 0,730 |
| 2 | 4,0 (1,50) | 4,0 (1,28) | 0,897 |
| 3 | 4,0 (1,67) | 3,9 (1,70) | 0,338 |
| 4 | 3,7 (1,72) | 4,0 (1,45) | 0,210 |
| 5 | 3,7 (1,74) | 3,9 (1,48) | 0,166 |
| 6 | 3,9 (1,80) | 3,9 (1,69) | 0,944 |
| Total | 64,4 (21,30) | 65,8 (18,05) | 0,557 |

* Media (entre paréntesis desviación típica)

†Significativo (U de Mann-Whitney)

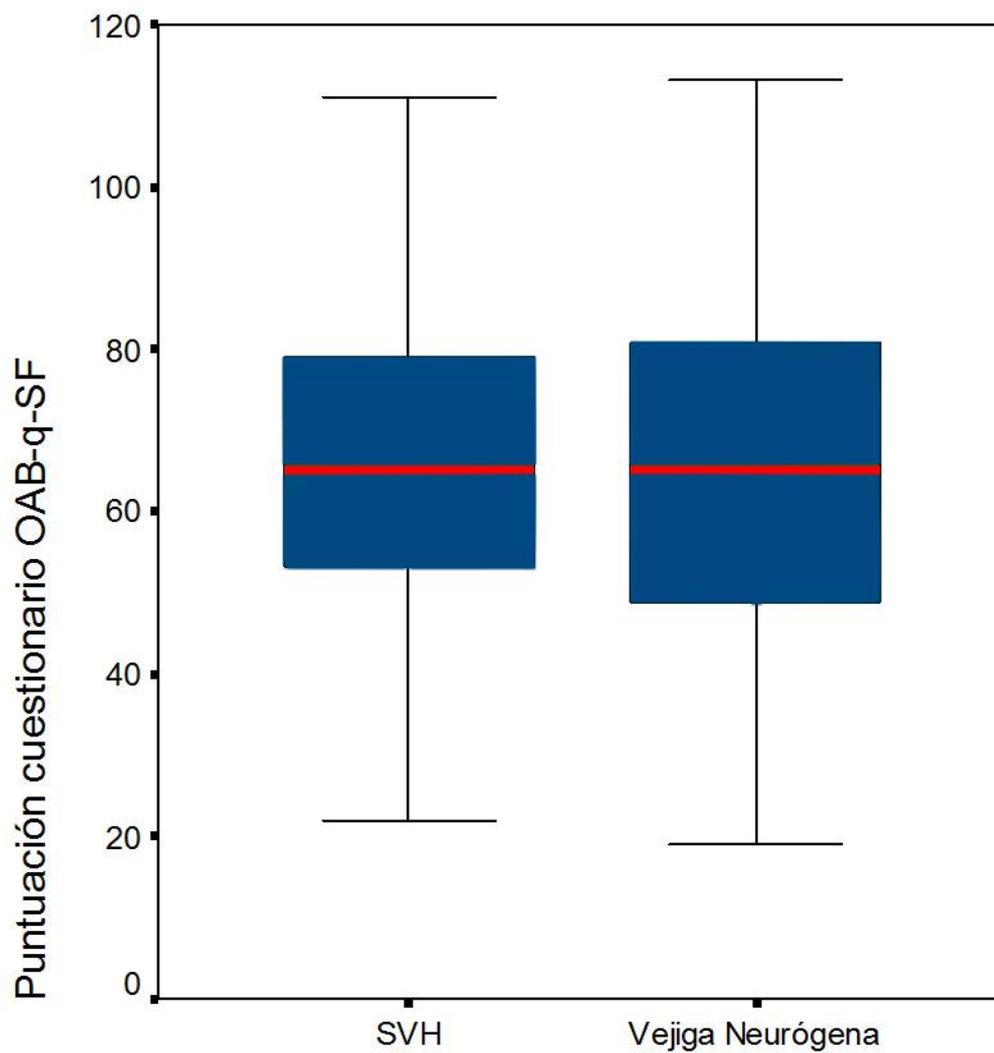


Figura 79. Comparación puntuación cuestionario OAB-q-SF.

El ítem 3 del cuestionario OAB-q-SF (*Interferencia de los síntomas en la capacidad de descanso*), resultó estadísticamente significativa ($p = 0,033$) en la comparación entre los pacientes con DNTUI y SVH sin DNTUI, siendo más frecuente entre los pacientes con DNTUI. (Figura 80)

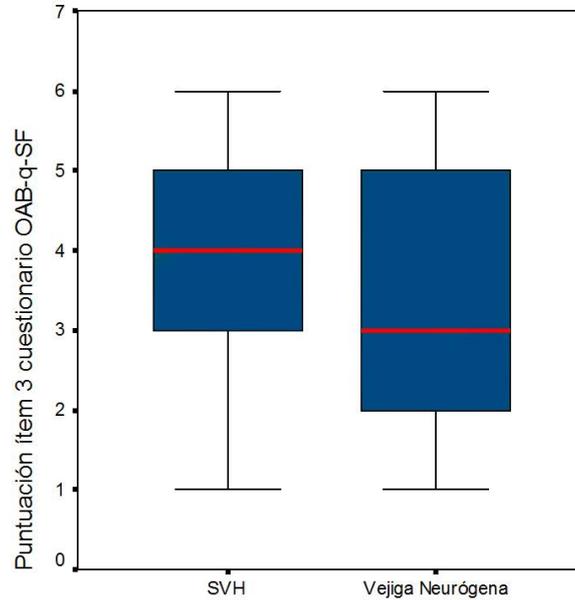


Figura 80. Comparación del ítem 3 del cuestionario OAB-q-SF.

El ítem 6 del cuestionario OAB-q-SF (*Los síntomas le despertaron mientras dormía*), resultó estadísticamente significativa ($p = 0,035$) en la comparación entre los pacientes con DNTUI y SVH sin DNTUI, siendo más frecuente entre los pacientes con DNTUI. (Figura 81)

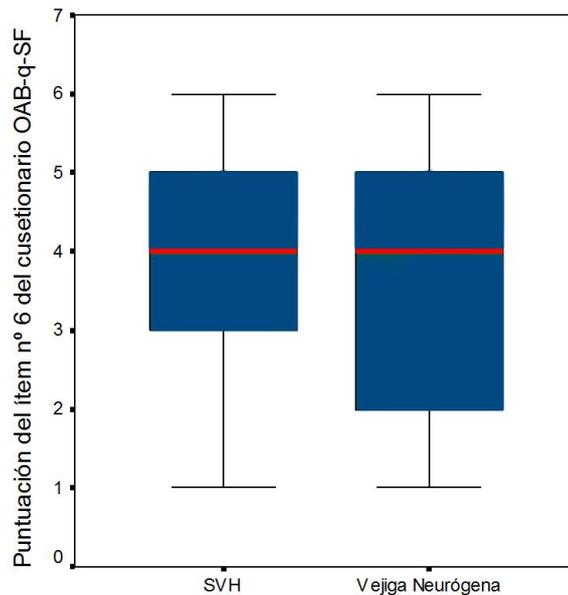


Figura 81. Comparación del ítem 6 del cuestionario OAB-q-SF.

4.2.3 DISTRIBUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN DEL CUESTIONARIO OAB V8

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas ($p = 0,466$) respecto a los síntomas en los pacientes con DNTUI y SVH sin DNTUI, excepto una menor puntuación de los ítems 5 (necesidad de orinar por la noche) y 6 (despertarse por la noche para orinar) del cuestionario OAB V8 (siempre menores en los pacientes con DNTUI), siendo estas diferencias aunque estadísticamente significativas. (Figura 82)

La distribución de la puntuación de los cuestionarios OABV8 en pacientes con DNTUI y pacientes con SVH se muestra en la tabla 24. (Tabla 24)

Tabla 24. Comparación de la puntuación del cuestionario OABV8 en los dos grupos de pacientes.

| Cuestionario OABV8 Nº de ítem* | DNTUI | SVH | Significación |
|-----------------------------------|--------------|-------------|---------------|
| 1 | 2,9 (1,49) | 3,1 (1,30) | 0,364 |
| 2 | 2,6 (1,58) | 2,7 (1,40) | 0,791 |
| 3 | 3,1 (1,56) | 3,2 (1,30) | 0,863 |
| 4 | 3,1 (1,65) | 2,9 (1,699) | 0,155 |
| 5 | 2,7 (1,57) | 3,1 (1,40) | 0,014† |
| 6 | 2,7 (1,58) | 3,0 (1,44) | 0,022† |
| 7 | 3,1 (1,66) | 3,3 (1,36) | 0,725 |
| 8 | 3,0 (1,72) | 3,0 (1,69) | 0,848 |
| total | 23,1 (10,14) | 24,3 (8,25) | 0,466 |

* Media (entre paréntesis desviación típica)

†Significativo (U de Mann-Whitney)

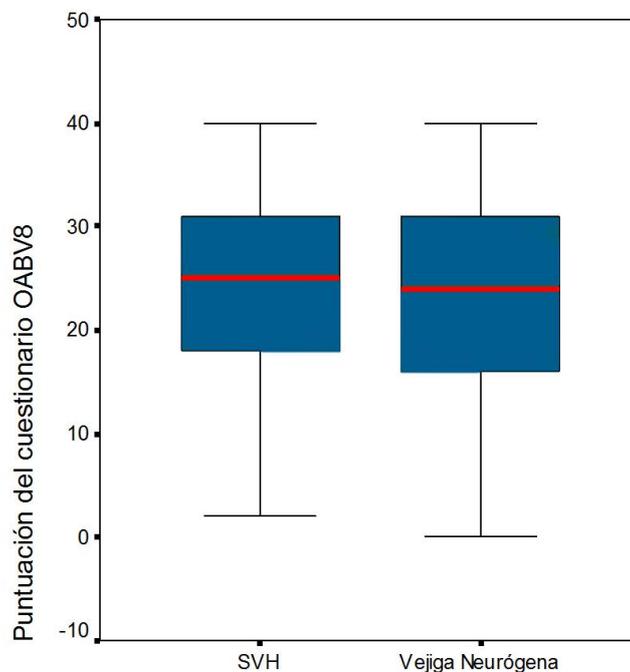


Figura 82. Comparación puntuación cuestionario OAB V8.

El ítem 5 del cuestionario OAB V8 (*necesidad de orinar por la noche*), resultó estadísticamente significativa ($p = 0,014$) en la comparación entre los pacientes con DNTUI y SVH sin DNTUI, siendo más frecuente entre los pacientes con DNTUI, que indica que los pacientes con DNTUI son más tolerantes, soportan más. (Figura 83)

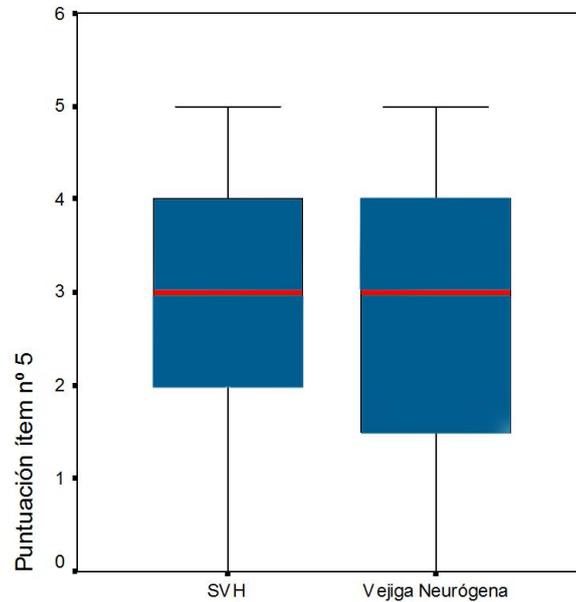


Figura 83. Comparación del ítem 5 del cuestionario OAB V8.

El ítem 6 del cuestionario OAB V8 (*despertarse por la noche para orinar*), resultó estadísticamente significativa ($p = 0,022$) en la comparación entre los pacientes con DNTUI y SVH sin DNTUI, siendo más frecuente entre los pacientes con DNTUI. (Figura 84)

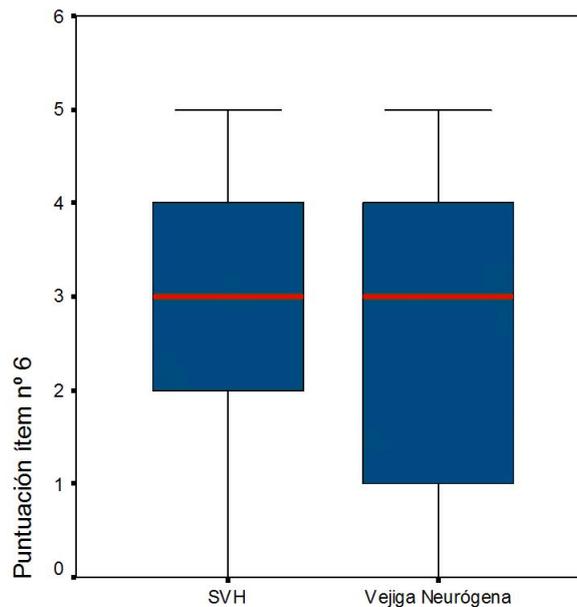


Figura 84. Comparación del ítem 6 del cuestionario OAB V8.

4.2.4 CONSUMO DE RECURSOS

Los pacientes con DNTUI generan mayor consumo de recursos en todos los apartados, siendo estadísticamente significativo en el número de días de hospitalización y en el número de tratamientos utilizados. En el caso del uso de dispositivos absorbentes diarios utilizados y número de visitas, el resultado de la comparación con los pacientes con SVH sin DNTUI, no resulta estadísticamente significativo.

4.2.4.1 DISPOSITIVOS ABSORBENTES DIARIOS UTILIZADOS

El número medio de compresas diarias utilizadas por el grupo con DNTUI fue de 2,2 compresas/día (desviación típica: 4,08 compresas/día), mayor que el número medio de compresas del grupo con SVH sin DNTUI, que fue de 1,7 compresas/día (desviación típica: 1,88 compresas/día), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,525$, U de Mann Whitney). (Figura 85)

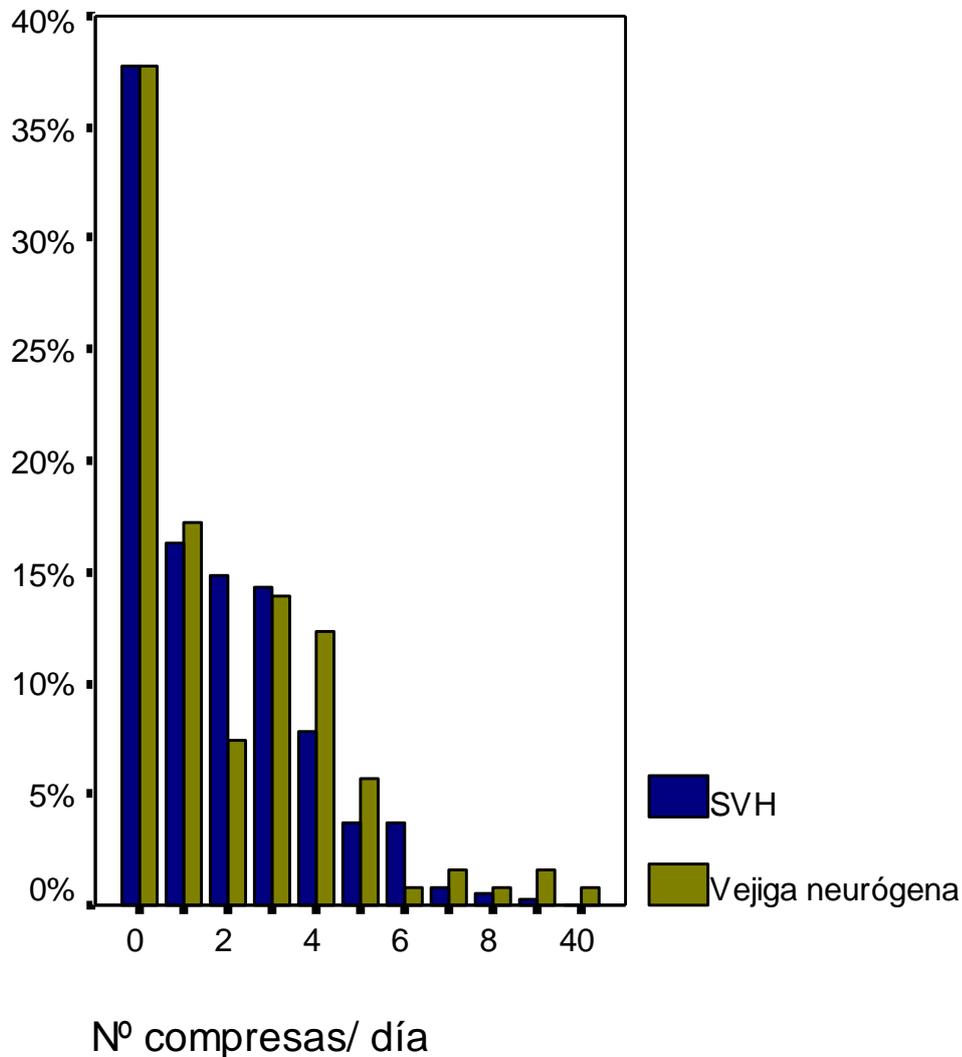


Figura 85. Comparación número medio de compresas diarias utilizadas.

4.2.4.2 NÚMERO DE VISITAS

El número medio de visitas efectuadas (días) de los pacientes con DNTUI fue de 4,0 (desviación típica: 3,89), mayor que el número medio de visitas de los pacientes con SVH sin DNTUI, que fue de 3,3 (desviación típica: 3,28), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,119$, U de Mann Whitney). Considerando significativo si $p < 0,05$. (Figura 86)

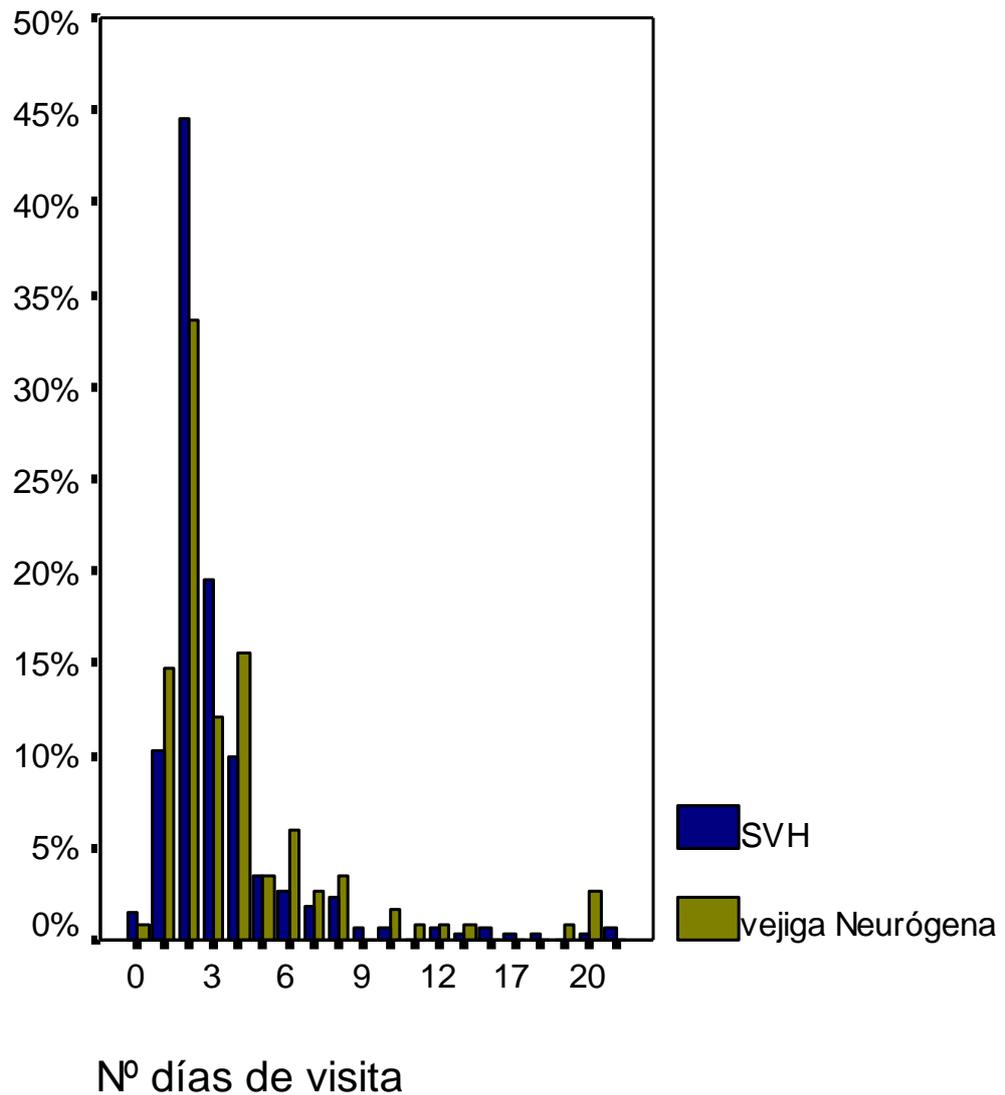


Figura 86. Comparación del número de visitas efectuadas (días).

4.2.4.3 DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN

El número medio de días de hospitalización de los pacientes con DNTUI fue de 0,9 (desviación típica: 3,34), mayor que el número medio de días de hospitalización de los pacientes con SVH sin DNTUI, que fue de 0,2 (desviación típica:0,85). Siendo en este caso las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$, U de Mann Whitney). (Figura 87)

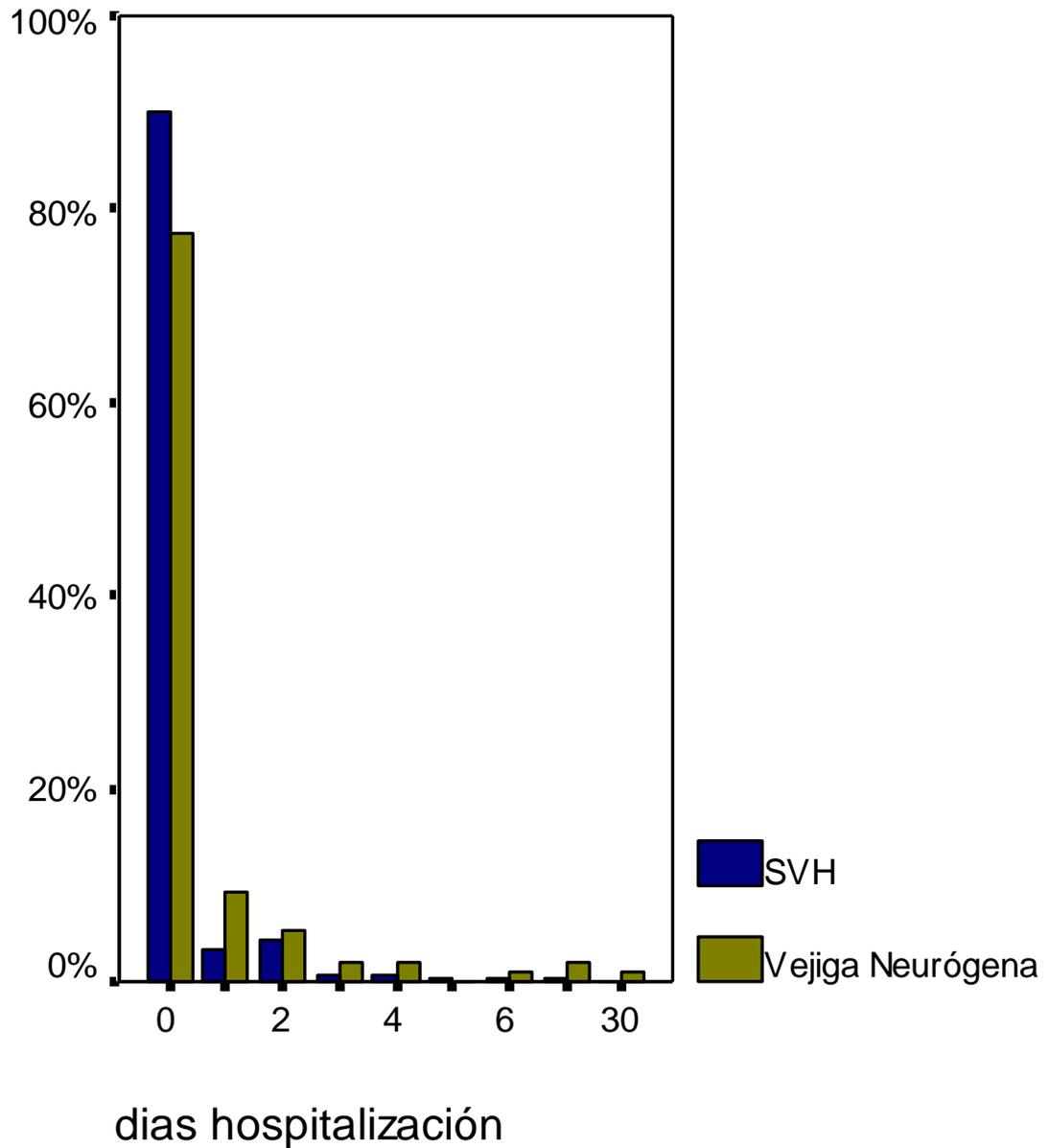


Figura 87. Comparación del número días de hospitalización.

4.2.4.4 DISTRIBUCIÓN DE TRATAMIENTOS

El número medio de tratamientos utilizados por los pacientes con DNTUI fue de 1,2 (desviación típica: 0,91), mayor que el número medio de tratamientos utilizados por los pacientes con SVH sin DNTUI, que fue de 1,0 (desviación típica: 0,92), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,019$, U de Mann Whitney). (Figura 88)

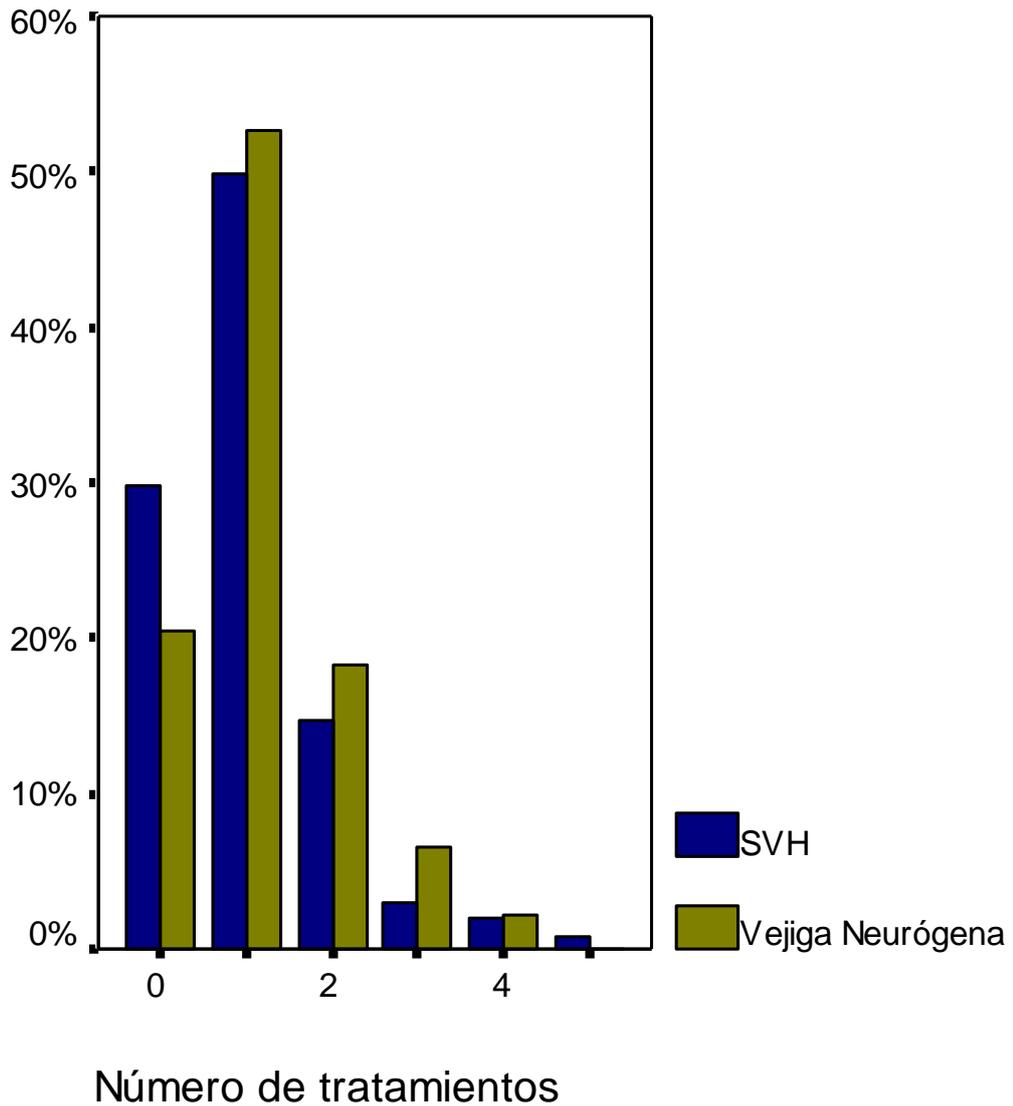


Figura 88. Comparación de la distribución de los tratamientos.

No se encuentran diferencias en la duración de los tratamientos entre ambos grupos. El análisis de supervivencia respecto de la duración del primer y segundo tratamiento entre ambos grupos no mostró diferencias significativas ($p=0,988$, prueba Log-Rank, para el primer tratamiento y $p=0,8656$, prueba Log-Rank, para el segundo tratamiento) (figuras 1 y 2.). Siendo el abandono del tratamiento igual en los 2 grupos, con una mediana de tratamiento inicial de 4000 días en un 50% de los pacientes. (Figura 89)

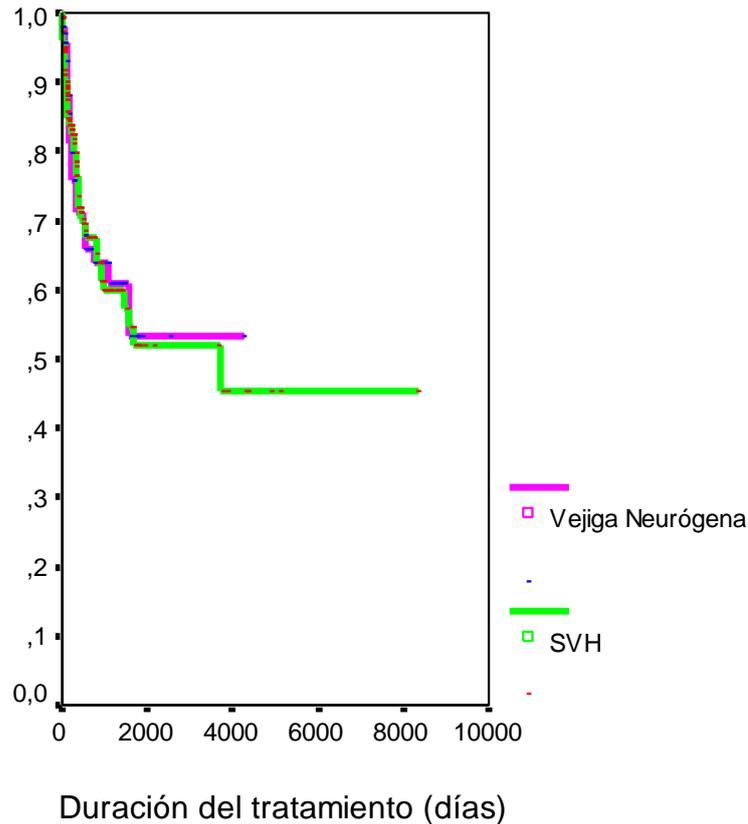


Figura 89. Función de supervivencia del primer tratamiento en ambos grupos. Comparación tiempo de duración del primer tratamiento. ($p =0,988$)

En el caso del segundo tratamiento, el abandono es más precoz, siendo mayor el seguimiento en los pacientes con SVH sin DNTUI, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. (Figura 90)

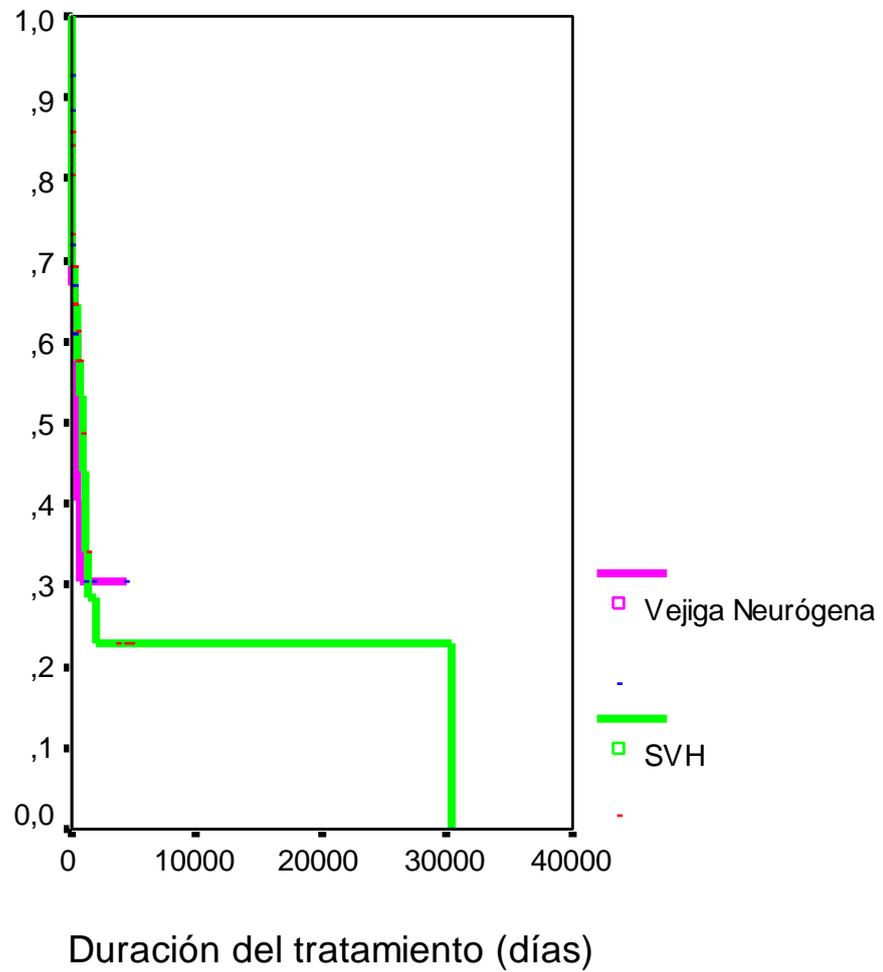


Figura 90. Función de supervivencia del segundo tratamiento en ambos grupos. Comparación tiempo de duración del segundo tratamiento. ($p=0,865$)

El tratamiento más utilizado en ambos grupos en primer lugar fue la Solifenacina, 43 pacientes (40,6 %) con DNTUI y 128 pacientes (46,5%) con SVH sin DNTUI, siendo el segundo en ambos casos la Fesoterodina. Esta comparativa no resultó estadísticamente significativa ($p=0,658$, Chi cuadrado de Pearson). (Figura 91) En segundo lugar el tratamiento más utilizado en los pacientes con DNTUI fue la Fesoterodina, 12 pacientes (33%), siendo la Fesoterodina y Solifenacina, en igual porcentaje, 23 pacientes (30%), el tratamiento de segundo orden en los pacientes con SVH sin DNTUI. Esta comparativa tampoco resultó estadísticamente significativa ($p = 0,985$, Chi cuadrado de Pearson). (Figura 92)

Los seis tratamientos más utilizados por los pacientes con DNTUI y SVH tanto en primer lugar como en segundo se muestran en las tablas 25 y 26. (Tablas 25 y 26)

Tabla 25. Comparación de los seis tratamientos más utilizados inicialmente en los dos grupos de pacientes.

| Agente* | DNTUI | SVH |
|-------------------|-------------|-------------|
| Solifenacina | 43 (40,6 %) | 128 (46,5%) |
| Fesoterodina | 30 (28,3%) | 73 (26,5%) |
| Tolterodina | 11 (10,4%) | 31 (11,3%) |
| Oxibutinina | 12 (11,3%) | 18 (6,5%) |
| Toxina botulinica | 5 (4,7%) | 15 (5,5%) |
| Trospio | 5 (4,7%) | 10 (3,6%) |
| Total | 106 (100%) | 275 (100%) |

*Nº de pacientes que lo usan (entre paréntesis porcentaje del total)

No significativo ($p=0,658$, Chi cuadrado de Pearson).

Tabla 26. Comparación de los seis tratamientos más utilizados en segundo lugar en los dos grupos de pacientes.

| Agente* | DNTUI | SVH |
|-------------------|-----------|-----------|
| Solifenacina | 9 (25%) | 23 (30%) |
| Fesoterodina | 12 (33%) | 23 (30%) |
| Tolterodina | 2 (6%) | 4 (5%) |
| Oxibutinina | 4 (11%) | 9 (12%) |
| Toxina botulinica | 5 (14%) | 12 (16%) |
| Trospio | 4 (11%) | 6 (8%) |
| Total | 36 (100%) | 77 (100%) |

*Nº de pacientes que lo usan (entre paréntesis porcentaje del total)

No significativo ($p = 0,985$, Chi cuadrado de Pearson).

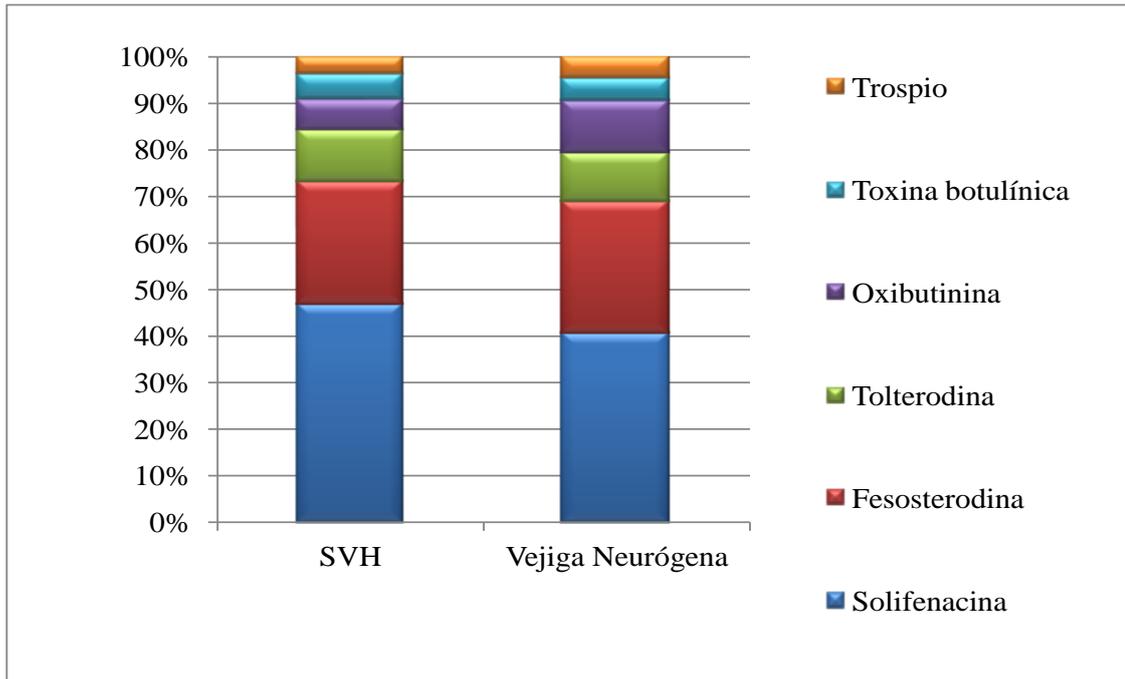


Figura 91. Comparación tratamientos más utilizados en primer lugar. (p =0,658).

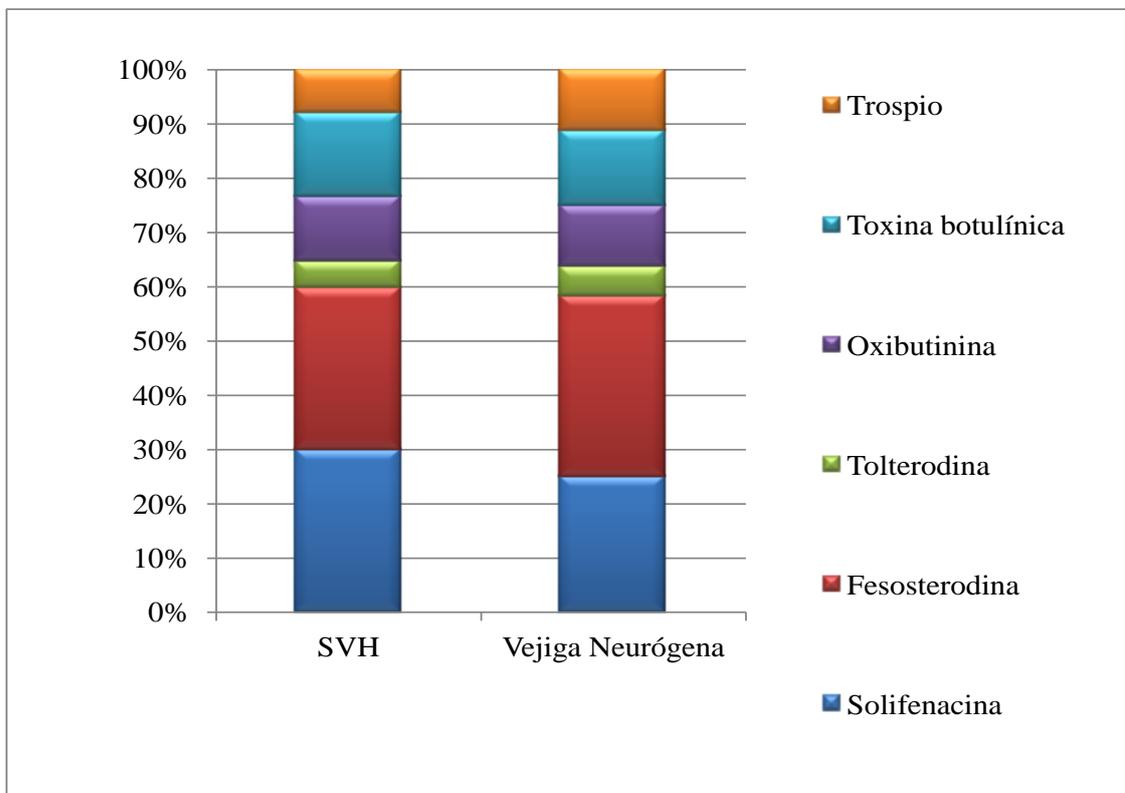


Figura 92. Comparación tratamientos más utilizados en segundo lugar. (p =0,985)

5. Discusión

5.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio epidemiológico transversal de corte (*cross sectional study*), útil para el estudio de enfermedades de alta prevalencia, identificando diferentes variables, que pueden guardar relación con la enfermedad y por tanto pueden identificar grupos vulnerables, y son útiles en la planificación y administración sanitarias, posibilitando el conocimiento de la demanda de servicios de salud en los servicios sanitarios. En general no permiten establecer relaciones causales entre variables, ya que no es posible conocer si fue anterior la existencia del factor de riesgo o lo fue la enfermedad, no permiten el cálculo “real” de la incidencia y no permiten estimar el riesgo, de un determinado factor, no siendo estos puntos el objetivo del estudio.

La muestra de pacientes analizada en el presente estudio, estuvo formada por 561 pacientes con SVH caracterizada por la urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, por lo general con el aumento de frecuencia diurna y nocturia, (con todos los STUI de llenado), obtenidos entre los pacientes que acudieron a los Servicios de Urología de 8 centros españoles. El tamaño de la muestra, se recoge en un número mínimo de 10 consultas externas de urología a lo largo del país; con, al menos, cuatro regiones geográficas diferentes incluidas en el proceso de muestreo. El muestreo fue consecutivo y se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de SVH, con independencia del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Respecto al muestreo, se produce un sesgo de duración en relación al diseño transversal del estudio, que generalmente sobrerrepresenta a los casos con larga duración de la enfermedad y se subrepresenta aquéllos de corta duración. Aunque se estima que, con el tamaño muestral, el estudio tiene un tamaño suficiente para detectar una prevalencia estimada de la vejiga neurogénica de entre un 10-12% con un margen de error de 5% (de precisión) y un nivel de confianza del 95%.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, se encuentran que no se trata de un estudio poblacional, sino que es una muestra de pacientes que acudieron a la consulta del especialista en una serie de centros seleccionados con criterios no aleatorios, por lo que tampoco pueden considerarse representativos de todos los centros especializados que tratan esta patología, generando un sesgo de selección.

Con los datos que recogidos, no es posible hablar de prevalencia de SVH en la consulta de urología, ya que debería compararse con las consultas totales en el mismo periodo de tiempo. Así no figura el dato en resultados de prevalencia en individuos por 100.000 habitantes ni en porcentaje sobre consultas totales en los resultados. Sin embargo, sí es de destacar que se presenta la proporción de SVH en pacientes con DNTUI, recalcando la inexistencia de un estudio similar en España.

Además el criterio diagnóstico de DNTUI fue únicamente clínico, sin realizar ninguna otra prueba neurofisiológica ni urodinámica. Si bien, las Guías de la *European Association of Urology* (EAU) establecen que el diagnóstico de DNTUI deben estar basados en una valoración exhaustiva de las enfermedades neurológicas y no neurológicas en las que se debe incluir una historia clínica detallada. (Stöhrer M, 2009)

El cuestionario de recolección de datos se realizó para que fuera fácilmente cumplimentado y las preguntas elaboradas con fines del estudio, estaban adaptadas a la población objetivo, con preguntas fácilmente entendibles por la persona que responde. No se ha registrado el cuestionario completo en algunos apartados en 65 pacientes, no siendo esos apartados determinantes para el resultado final del estudio por su baja trascendencia.

Se evaluó sobre el cuestionario, la confiabilidad (capacidad del instrumento para dar resultados similares en distintos momentos del tiempo) y la validez (capacidad del instrumento para medir la variable que realmente desea medir). Además se utilizaron cuestionarios para evaluar CVRS validados, que, posteriormente, pueden permitir comparar la información obtenida con otros estudios. Con el objetivo de evitar, al ser un estudio multicéntrico, que el entrevistador o recolector de datos también sea una fuente de sesgo, lo que se produce cuando un mismo entrevistador obtiene mediciones diferentes de la característica o atributo de interés (variabilidad intraobservador), o cuando una misma medición se obtiene de manera diferente entre un observador y otro (variabilidad entre observadores), evitando el sesgo de observación.

5.2 CONSIDERACIONES GENERALES

El interés por los problemas de control de la vejiga, por ejemplo, pérdidas de orina y el SVH, se ha incrementado en los últimos años. Este aumento es el resultado de la mayor conciencia de los efectos perjudiciales de los STUI en la calidad de vida y las actividades de la Primera Consulta Internacional sobre Incontinencia promovido por la Organización Mundial de la Salud (Abrams P, 1999)

El diagnóstico de SVH es cada vez más frecuente en las consultas de atención primaria, urología y ginecología, a pesar de lo cual se sospecha que la prevalencia observada de SVH es inferior a la prevalencia real. Por un lado, un amplio porcentaje de personas es reticente a acudir a la consulta médica. (Sánchez R, 1999)

Por otro lado, a pesar de haberse realizado diferentes estudios sobre esta patología, la utilización de definiciones diversas y las diferencias culturales de las distintas zonas geográficas donde se han realizado los trabajos, hacen difícil establecer unos márgenes exactos de prevalencia de SVH. Por ejemplo, un meta-análisis de 48 estudios epidemiológicos de la incontinencia urinaria se encontró que las tasas de prevalencia varían considerablemente en función de la definición. (Hampel C, 1997; Payne CK, 2007) Para solucionar este problema, crear conciencia de la enfermedad y la promoción de los enfoques estándar para el tratamiento, el ICS incluyen una nueva definición de SVH (Abrams P, 1988; 2002) que destaca tres puntos clave: el diagnóstico de la VH no se basa en las evaluaciones urodinámicas, sino únicamente en los síntomas del paciente, la urgencia es reconocida como el síntoma fundamental del SVH, y pone de relieve que la VH es un síndrome, con varios síntomas juntos para determinar la gravedad y el estado de esta condición. (Milsom I, 2001; Wein AJ, 2002; Abrams P, 1998; Fultz NH, 1996; Harrison GL, 1994; Malmsten UG, 1997)

El SVH es una patología cuya aparición aumenta con la edad. El envejecimiento progresivo de la población española, junto al infradiagnóstico de esta enfermedad hace necesario tener datos reales sobre el impacto de esta patología en España.

El objetivo principal de nuestro estudio es la evaluación clínica y de calidad de vida en España de DNTUI en pacientes con SVH y de SVH Idiopática entre los pacientes diagnosticados de SVH en las unidades de urología especializadas. No existen muchos estudios similares al nuestro y ninguno en España, para poder comparar resultados con los obtenidos en cuanto a etiología o CVRS del SVH entre otros aspectos. Los resultados se comparan con trabajos que parten de pacientes neurológicos, como el estudio de Hall en 2012 o de población general, como los estudios de Milson en 2001, Castro en 2005 o Martínez Agulló en 2010, entre otros, y obtienen el % de SVH. Este trabajo lo hace al contrario, parte del SVH y establece el % de etiología neurológica.

Solo unos pocos estudios han abordado la historia natural del SVH. Wennberg et al (Wennberg AL, 2009) publicaron un estudio longitudinal de 1.081 mujeres evaluadas por un cuestionario en dos ocasiones durante un período de tiempo de 16 años, aunque su estudio se ve dificultado por la definición de SVH descrita en 1991 y el hecho de que los autores no han utilizado un cuestionario idéntico. Garnett et al (Garnett S, 2009) proporcionaron datos longitudinales de 11 años sobre los síntomas del SVH debido a la

hiperactividad del detrusor idiopática en una pequeña serie de pacientes. Donaldson et al (Donaldson MM, 2006) introdujo un sistema marcador de gravedad para SVH/UI con un enfoque especial de la historia natural, con un seguimiento de 3 años. Malmsten et al (Malmsten UG, 2010) publicaron un estudio sobre los resultados longitudinales de más de 11 años, con especial énfasis en la prevalencia del SVH y la calidad de vida. Por último, Irwin et al (Irwin DE, 2010) enfatizó en una revisión sistemática del proceso dinámico del SVH.

El estudio de Heidler que analiza la evolución natural del SVH en 386 mujeres con una edad media de 54 años durante un período de 6,5 años sometidas a una investigación detallada de la salud y que completaron el *Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire* (BFLUTS) concluyen que el SVH es una enfermedad dinámica con cursos de enfermedad estable de larga duración, así como las remisiones y progresiones. Al inicio del estudio, la prevalencia del SVH fue del 19,4% y aumentó a 27,2% 6,5 años más tarde lo que resulta en una tasa de progresión anual media del 1,2%. Observaron una remisión en el 40% (edad media: 49,9 años), enfermedad estable en el 41,3 % (edad media: 58,2 años) progresión de la enfermedad en el 6,7% (edad media: 61,8 años) y una mejora en el 12% (edad media: 57,4 años) de los pacientes inicialmente diagnosticados de SVH. (Heidler S, 2011)

Se ha comprobado que la prevalencia del SVH aumenta con la edad. Los pacientes fueron predominantemente adultos en el momento del estudio (edad media 59 años (desviación típica: 15,6 años), por tratarse de Hospitales Generales, no dedicado específicamente al estudio de la patología infantil. Milson et al (Milsom I, 2001) en su estudio poblacional multinacional en seis países europeos (Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y el Reino Unido) por teléfono o entrevista directa, de edad ≥ 40 años seleccionadas al azar de la comunidad en general observando una prevalencia total de 16,6% (hombres 16 %, mujeres 17 %), se calcula que afecta un total de 22.180.000 personas en estos países, y aumenta con la edad. Se estimó que la prevalencia del SVH en la población general española de 40 años de edad era del 22% siendo la máxima del estudio. En España la encuesta se realizó mediante entrevista directa en la que los encuestados pueden haberse sentido más capaces de discutir sus problemas de control de vejiga, justificando las diferencias entre países, debido a que la prevalencia varió entre un 12% en Francia e Italia, 18-19% en Alemania, Inglaterra y Suecia. (Figura 93)

En este estudio se observa que esta patología afecta al 8,7% de las personas de menos de 45 años, frente al 31, 3% de las personas de más de 75 años, siendo el grupo de edad más frecuente también los pacientes de mas de 75 años. (Milsom I, 2001) Frente a este dato, la media poblacional de las personas con DNTUI es 62,5 años. (Manack A, 2011) Sin embargo la media de edad de la población con SVH y DNTUI es ligeramente superior (57,4 años), que la de los pacientes con SVH sin DNTUI (53,6 años). Es decir que en los pacientes con DNTUI, el SVH se da en pacientes más jóvenes, siendo mayor la media de edad de los pacientes con DNTUI sin SVH (62 años) (Hall SA, 2012). En nuestro estudio la media de los pacientes con DNTUI y SVH fue significativamente menor que la de los pacientes sin DNTUI (51 años frente a 61 años). Esta discrepancia también se explica por la infrarrepresentación de los pacientes con accidentes cerebrovasculares que tienen lugar a edades más avanzadas. (Gao X, 2012) Este dato está infrarrepresentado debido a que en la población general las enfermedades neurológicas más frecuentes son los accidentes cerebrovasculares (73%), seguida de la

esclerosis múltiple (21%), así como, entre los pacientes que presentan SVH la enfermedad más frecuente son los accidentes cerebrovasculares (33%), seguido de la esclerosis múltiple (10%), (Hall SA, 2012) mientras que en nuestro estudio el grupo de pacientes con DNTUI la enfermedad neurológica más frecuente fue la esclerosis múltiple (39%), siendo los accidentes cerebrovasculares la cuarta causa con tan sólo un 9% del total, probablemente por la edad media más baja de los pacientes de nuestro estudio. Aunque el SVH aumenta con la edad, no solo las personas mayores sufren de los síntomas debilitantes del SVH, en el estudio de Milson et al el 43% de los encuestados con síntomas de esta afección tenían entre 40 y 64 años. (Milsom I, 2001)

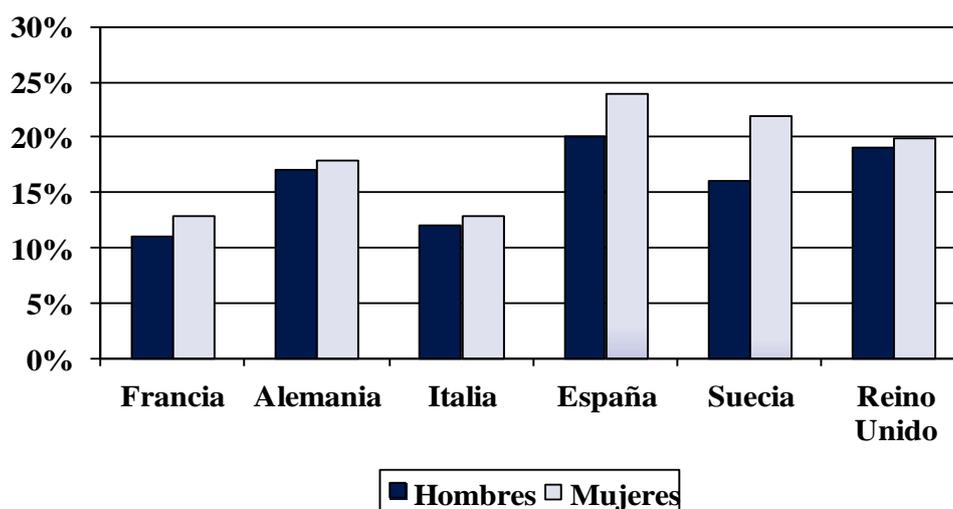


Figura 93. Prevalencia del SVH en diferentes países de Europa. (Milsom I, 2001)

Castro et al, (Castro D, 2005) realizaron 1669 entrevistas telefónicas efectivas a hombres y mujeres de 40 años con un porcentaje de mujeres del 50,6% y de varones del 49,4%, recogiendo datos sobre aparición y prevalencia de los principales síntomas del SVH así como diagnósticos médicos y tratamiento por condiciones urinarias, para el cálculo de la prevalencia de SVH en España. Estimaron que la prevalencia de la sintomatología compatible con SVH según la definición de la ICS fue del 21,5%, siendo significativamente mayor en las mujeres (25,6%) que en los hombres (17,4%) ($p < 0,05$). Ajustando estos resultados a la población española según el censo del año 2000 del INE, dicha prevalencia se situó en el 19,9%, siendo igualmente superior en mujeres (23,6%) que en hombres (15,4%). Stewart y col. (Stewart WF, 2003) llevaron a cabo un estudio de población general en EE.UU mediante una encuesta telefónica de 5.204 encuestados de ambos sexos de edad ≥ 18 años observando una prevalencia global del 16,5%, siendo del 16,0 % para los hombres y 16,9 % para las mujeres. Otro estudio realizado en Canadá muestra una prevalencia global del SVH del 18,1%. (Corcos J, 2004)

En nuestro estudio observamos una frecuencia significativamente alta de pacientes de sexo femenino, formada la muestra por 388 mujeres (69,1%) y 173 varones (30,9%). Varios estudios basados en la población y de cohortes a gran escala han demostrado que la prevalencia del SVH aumenta con la edad en ambos sexos. La

proporción de mujeres con SVH es superior al de varones hasta los 55 años, edad en la que aumenta significativamente el porcentaje de varones con SVH (Milsom I, 2001) Milson et al describen que en los hombres aumenta poco a poco hasta los 69 años ligeramente, aumentando drásticamente después de 75 años y en las mujeres, aumenta gradualmente hasta los 59 años, estabilizándose entre los 60 y 69 años, y aumentando más dramáticamente después de 70 años, similar con lo reportado en estudios anteriores (Brocklehurst JC, 1997) En varones, al contrario que en mujeres son más frecuentes los casos de hiperactividad no neurógena del detrusor, asociados principalmente con HBP. (Prieto L, 2012)

En el estudio de Homma et al (Homma Y, 2005), la prevalencia estimada de SVH fue del 12,4%, lo que representa un estimado de 8,1 millones de adultos japoneses de edades ≥ 40 años (hombres 14%, mujeres 11%). Las tasas de prevalencia del SVH con y sin incontinencia de urgencia (uno o más episodios/semana) fueron 6,4% y 6,0%, respectivamente. Las tasas de prevalencia aumentaron con la edad, el 5% de los encuestados de 40-49 años y el 37% de los mayores de ≥ 80 años tenían VH.

En nuestra serie de pacientes se rompe la correlación entre edad y sexo, ya que a pesar de ser el grupo de pacientes con DNTUI más joven que el grupo sin DNTUI, la proporción de varones es mayor. En la población general la DNTUI es más frecuente el sexo femenino, al afectar la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson más a las mujeres. (Hall SA, 2012) Únicamente la lesión medular traumática afecta más a los varones y además suele ocurrir a edades más jóvenes como consecuencia de los accidentes de tráfico, por lo que esta diferencia con los datos poblacionales puede atribuirse a una sobrerrepresentación de pacientes con lesión medular traumática. (Hasler RM, 2011)

El SVH es una de las enfermedades urológicas más frecuentes que afectan a casi una de cada cinco mujeres y hombres mayores de 60 años. En la séptima década de la vida, casi 20% de los hombres y las mujeres están afectadas. Un conocimiento detallado sobre la historia natural de los STUI y en particular del SVH ayuda para dirigir los recursos de tratamiento, proporcionar ideas para medidas preventivas en el futuro, y para interpretar ensayos clínicos a largo plazo. Hay sólo unos pocos estudios longitudinales disponibles sobre la historia natural de los STUI/incontinencia urinaria en mujeres. Todos estos estudios han demostrado que los STUI no son estáticos, sino que más bien es un proceso dinámico con cursos clínicos estables, progresiones, y remisiones. (Heidler S, 2011; McGrother CW, 2004; Möller LA, 2000; Heidler S, Deveza 2007; Wehrberger C, 2006; Thomas AW, 2005)

5.3 DISFUNCIÓN NEURÓGENA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR EN PACIENTES CON VEJIGA HIPERACTIVA

Las características de las personas con trastornos neurológicos de la vejiga siguen siendo poco conocidos, pese a la alta prevalencia de enfermedades neurológicas a nivel mundial. (Figura 94) (Hernández Lao, 2001) Nuevas publicaciones basadas en una revisión de la evidencia reciente y panel de expertos llaman la atención sobre la falta de datos para estimar la prevalencia de DNTUI. (Hall S, 2012) No hay cifras relativas a la prevalencia global de DNTUI en la población general, pero sí se dispone de datos sobre la prevalencia de los trastornos subyacentes y el riesgo relativo de estos en cuanto a la aparición de DNTUI. Es importante tener en cuenta que la mayor parte de estos datos ponen de manifiesto un intervalo muy amplio de cifras de prevalencia debido al bajo grado de comprobación científica existente en la mayoría de los datos publicados y al pequeño tamaño de las muestras. (Figura 95) (Stöhrer M, 2009) En nuestro estudio comprobamos que la prevalencia de pacientes con DNTUI entre los que padecen SVH es del 26,7% (intervalo de confianza del 95%, entre el 30,6% y el 22,8%), siendo la edad de estos pacientes menor y con mayor porcentaje de varones que aquellos pacientes sin DNTUI.

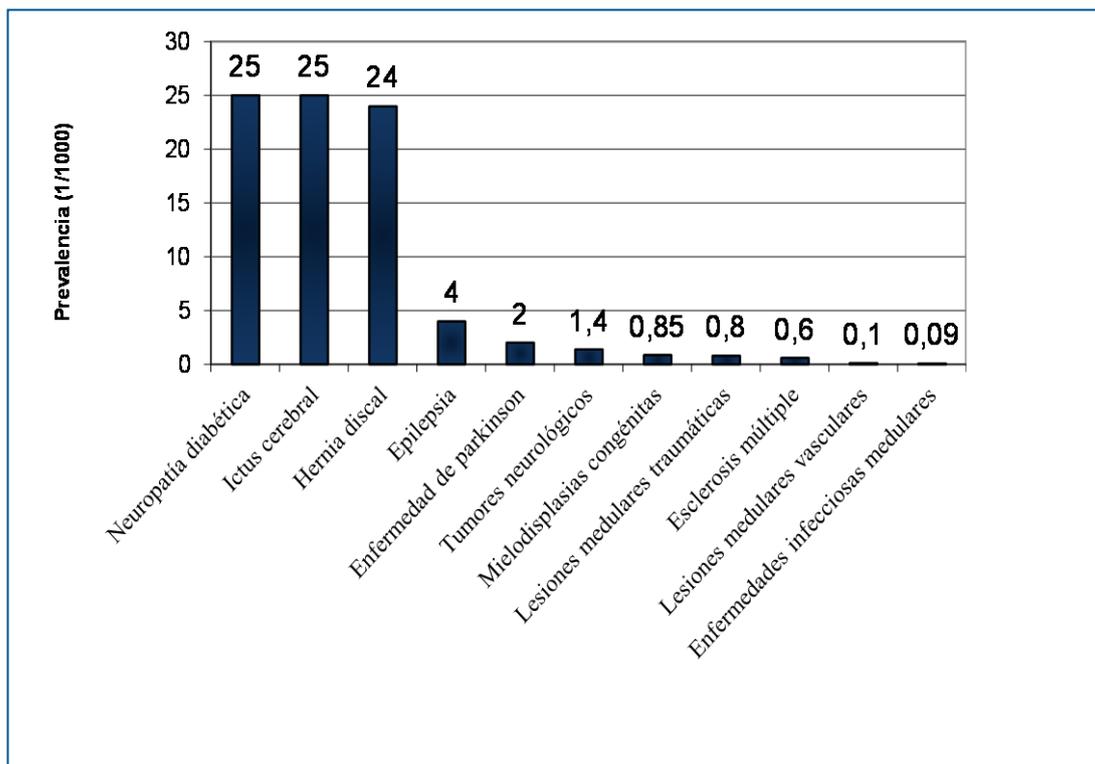


Figura 94. Prevalencia enfermedades neurológicas a nivel mundial. (Hernández Lao, 2001)

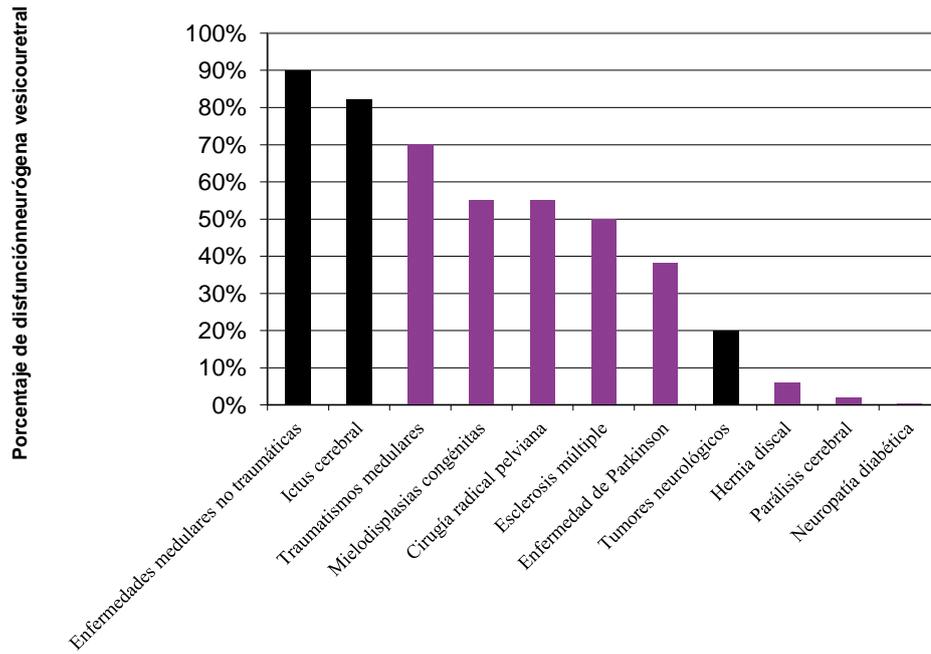


Figura 95. Porcentaje de disfunción neurógena vesicouretral en función de enfermedades neurológicas en Europa. (Stöhrer M, 2009)

El porcentaje de pacientes con DNTUI entre los pacientes con SVH en la población es del 76% (Hall SA, 2012), mucho mayor que el porcentaje de pacientes vistos por las consultas del especialista en nuestro estudio, que osciló entre el 21% y el 31%. En España el número de pacientes diagnosticados de hiperactividad neurógena del detrusor en las consultas especializadas es del 38% (Prieto L, 2012) cifra equiparable a los pacientes con DNTUI y SVH idiopática observado en nuestro estudio. Este dato también se puede explicar porque la mayoría de los pacientes con accidentes cerebrovasculares no son vistos en la consulta del especialista.

La DNTUI puede ser consecuencia de diversas enfermedades y episodios que afectan a las distintas estructuras nerviosas que controlan el TUI. Como exponíamos previamente, la micción y la continencia se deben en gran parte al control del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, su fisiopatología no está clara. Los modelos animales generalmente investigan contracciones del detrusor sin vaciamiento, pero no estudian la urgencia ya que esta es una sensación subjetiva. Muchos estudios de SVH idiopática se han centrado en la vejiga y su comportamiento usando métodos histológicos, bioquímicos, o de investigación urodinámica, y recientemente, en la función del SNC sin concluir el origen miogénico, neurogénico o los mecanismos sensoriales en la urgencia. (Michel MC, 2009). La DNTUI resultante depende claramente de la localización y extensión de la lesión neurológica.

La etiología del SVH es discutida, atribuyéndose a factores idiopáticos, miogénicos o neurogénicos. (Banakhar MA, 2012) Como se ha expuesto previamente, el SVH debido a factores neurogénicos se produce por una alteración de los circuitos neuronales que facilitan el llenado vesical, inhibiendo las contracciones involuntarias

del detrusor y la sensación de urgencia miccional procedente de los receptores aferentes. En el grupo de pacientes con DNTUI la enfermedad neurológica más frecuente fue la esclerosis múltiple (39%), seguida de la lesión medular traumática (19%), la enfermedad de Parkinson (9%) y los accidentes cerebrovasculares (9%). En la población general las enfermedades neurológicas más frecuentes son los accidentes cerebrovasculares (73%), seguida de la esclerosis múltiple (21%) y la enfermedad de Parkinson (5%), mientras que entre los pacientes que presentan SVH la enfermedad más frecuente son los accidentes cerebrovasculares (33%), seguido de la esclerosis múltiple (10%) y la enfermedad de Parkinson (7%). (Hall SA, 2012) De estos datos se deduce que en las consultas del especialista están sobrerrepresentados los pacientes con esclerosis múltiple y lesión medular traumática, mientras que acuden con menos frecuencia los pacientes con enfermedades cerebrovasculares. La organización médica colegial así como otras instituciones, resaltan la importancia de unidades multidisciplinarias de EM en los centros sanitarios, debido a que es una enfermedad degenerativa que comienza en gente joven, implicando no sólo una dolencia física sino, más aún, psicológica con repercusiones importantes en toda su forma de vida (laboral, social, familiar...).

En nuestra serie observamos que la esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica más frecuentemente observada con 45 casos (33,8%) de forma independiente, menor que lo observado en estudios previos. En los estudios basados en la población, la prevalencia de síntomas urológicos entre las personas con EM fue del 44% (con urgencia y frecuencia más común) (Hennessey A, 1999) y el 57,5 %, (Bakke A, 1996) La esclerosis múltiple causa DNTUI en el 50 %-90 % de los pacientes (Litwiller SE, 1999; Giannantoni A, 1999; Hinson JL, 1996). La incidencia comunicada de disfunción miccional en la esclerosis múltiple es del 33 %-52% en pacientes seleccionados de forma consecutiva, con independencia de los síntomas urinarios. Esta incidencia está relacionada con el grado de discapacidad del paciente. (Bemelmans BL, 1991) Hay casi un 100 % de posibilidades de presentar disfunción de las TUI cuando estos pacientes experimentan problemas para caminar. La DNTUI es el síntoma inicial en el 2 %-12 % de los pacientes y este hallazgo llega a ser del 34 % en algunos estudios. (DasGupta R, 2002) La disfunción de las TUI aparece principalmente en los 10 años siguientes al diagnóstico. (Perrigot M, Richard F, 1982) No estimamos el tiempo de evolución en nuestro estudio. A su vez observamos 3 casos asociados a otras enfermedades neurológicas como son el Parkinson, la epilepsia y el lupus eritematoso diseminado.

La causa más frecuente global en orden de frecuencia en nuestro estudio son las lesiones medulares con 50 casos (37,5%). Las lesiones medulares pueden ser traumáticas, vasculares, médicas o congénitas. La que más frecuentemente observamos es la lesión medular traumática en 25 casos (18,8%), en segundo lugar, con 11 casos, el mielomeningocele (8,2%) y posteriormente la hernia discal, 6 casos (4,5%) y la estenosis de canal medular, 4 casos (3%). Una incidencia de 30-40 casos nuevos por millón de habitantes es la media aceptada en Estados Unidos. La mayoría de estos pacientes presentaran DNTUI. (Burns AS, 2001) La prevalencia de espina bífida y otros defectos congénitos del tubo neural en el Reino Unido es de 8-9 por 10.000 personas de 10-69 años, con una mayor prevalencia en el grupo de 25-29 años, (Lawrenson R, 2000) y en los Estados Unidos es de 1 por cada 1.000 partos. (Selzman AA, 1993) La incidencia de disfunción uretrovesical en el mielomeningocele no se conoce por

completo, aunque en la mayoría de los estudios se indica que es muy elevada, del 90 %-97 %. (Smith E; 1965) Alrededor del 50 % de estos niños manifestara una disinergia detrusor-esfínter. (van Gool JD, 2001; Wyndaele JJ, 1985) En los casos de discopatía, se ha comunicado que esta afección causa DNTUI en el 28%-87 % de los pacientes. (Bartolin Z, 1998; O'Flynn KJ, 1992) La aparición de un síndrome de la cola de caballo por prolapsos central de discos lumbares es relativamente rara y corresponde a aproximadamente el 1 %-5 % de los discos lumbares prolapsados, (O'Flynn KJ, 1992; Jennett WB, 1956; Tay EC, 1979; Nielsen B, 1980; Bartels RH, 1996; Goldman HB, 1999; Ahn UM, 2000; Shapiro S, 2000) también se han descrito casos de DNTUI sin síndrome de la cola de caballo. (Rosomoff HL, 1963)

En los pacientes con estenosis raquídea y cirugía vertebral, cerca del 50 % de los pacientes que solicitan ayuda por dolor incontrolable en las extremidades inferiores debido a estenosis raquídea refiere síntomas de DNTUI, como una sensación de vaciamiento incompleto de la vejiga, dificultad para iniciar la micción, incontinencia, nicturia e infecciones urinarias. (Kawaguchi Y, 2001) Estos síntomas pueden pasarse por alto o atribuirse a trastornos urológicos primarios, con un 61 %-62 % de afectados por DTUI. (Tammela TL, 1992; Inui Y, 2004) La prevalencia de vejiga neurógena se relaciona de manera más significativa con el diámetro anteroposterior del saco dural que con su área transversal. La cirugía vertebral guarda relación con una DTUI en el 38 %-60 % de los pacientes. (Boulis NM, 2001; Brooks ME, 1985)

Las enfermedades de los ganglios basales (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Shy-Drager, etc.) se correlacionan con DNTUI. En nuestra serie observamos 12 casos de pacientes con Parkinson (9%) y uno asociado a la Esclerosis Múltiple. La enfermedad de Parkinson se acompaña de DNTUI en el 37,9 %-70 % de los casos. (Murnaghan GF, 1961; Campos-Sousa RN, 2003) Hattori y cols. (Hattori T, 1992) describieron que el 60 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson manifiesta síntomas urinarios. Sin embargo, Grey y cols. (Gray R, 1995) comunicaron que los trastornos funcionales del TUI en la enfermedad de Parkinson no son específicos de la enfermedad y solo se correlacionan con la edad. En estudios controlados recientes se ha obtenido una prevalencia de síntomas de las TUI del 27 %-63,9 % mediante cuestionarios validados, (Araki I, 2000; Lemack GE, 2000; Sakakibara R, 2001) o del 53 % en los varones y el 63 % en las mujeres mediante un cuestionario no validado, que incluyó una categoría de incontinencia urinaria, (Sakakibara R, 2001) siendo todos estos valores significativamente mayores que en los controles sanos. La prevalencia publicada de urgencia es del 36,3% y de incontinencia relacionada con urgencia del 20,9%. (Sammour ZM, 2009)

En la mayoría de los casos, el inicio de la disfunción vesical se produjo tras la aparición del trastorno motor. En el raro síndrome de Shy-Drager, casi todos los pacientes presentan DNTUI, (Salinas JM, 1986) con incontinencia en el 73 %. (Chandiramani VA, 1997)

Las enfermedades cerebrovasculares causan hemiplejía con DNTUI de incontinencia residual en el 20 %-50 % de los pacientes, (Currie CT, 1986; Codine PH, 1988) con una prevalencia decreciente en el periodo posterior a la lesión. (Barer DH, 1989) En nuestra serie supone la cuarta causa de enfermedad neurológica con 12 pacientes (9%). En 1996, el 53 % de los pacientes con enfermedades cerebrovasculares

manifestó síntomas urinarios importantes al cabo de 3 meses. (Sakakibara R, 1996) Sin el tratamiento adecuado, a los 6 meses de la enfermedad CV, el 20 %-30 % de los pacientes todavía presentaba incontinencia urinaria. (Nakayama H, 1997) El hallazgo cistométrico más frecuente consistió en hiperactividad del detrusor, (Khan Z, 1981; Tsuchida S, 1983; Kuroiwa Y, 1987; Khan Z, 1990; Taub NA, 1994; Borrie MJ, 1986) En 39 pacientes con ictus troncoencefálicos, aparecieron síntomas urinarios en casi el 50 %, nicturia y dificultad para orinar en el 28 %, retención urinaria en el 21 % e incontinencia urinaria en el 8 %. Se han publicado varios casos clínicos de dificultad miccional en presencia de diversas enfermedades del tronco encefálico. (Betts CD, 1992; Manente G, 1996)

Las neuropatías periféricas son causa descrita de DNTUI. La diabetes es el trastorno metabólico frecuente, tiene una prevalencia aproximada del 2,5 % en la población estadounidense, si bien la enfermedad puede ser subclínica durante muchos años. No existen criterios específicos de neuropatía secundaria en esta enfermedad, aunque normalmente se acepta que el 50 % de los pacientes presentara una neuropatía somática, de los que el 75 %-100 % manifestara una DNTUI. (Ellenberg M, 1980; Fridodt-Moller C, 1980) Los pacientes diabéticos sufren diversas polineuropatías, de modo que se comunica una 'cistopatía diabética' en el 43 %-87 % de los diabéticos insulino-dependientes sin diferencias en cuanto a sexo o edad. También se describe en alrededor del 25 % de los diabéticos tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales. (Bradley WE, 1980) En nuestro estudio se describen 4 casos (3%) de neuropatía diabética.

En relación con las neuropatías se encuentra el consumo excesivo de alcohol que provoca, con el tiempo, una neuropatía periférica. Su prevalencia comunicada varía enormemente entre el 5 %-15 % (Barter F, 1987) y el 64 %, (Anonymous, 1989) en nuestra serie no se describe ningún caso. La existencia de una DNVNTUI es más probable en los pacientes con cirrosis hepática. El sistema nervioso parasimpático resulta más afectado que el sistema nervioso simpático. (Anonymous, 1989)

Entre las neuropatías periféricas menos prevalentes figura la porfiria en la que se produce dilatación vesical en hasta el 12 % de los pacientes, (Bloomer JR, 1989) hallándose un caso en nuestra serie. Otras causas menos prevalentes son la sarcoidosis, en la que la DNTUI es infrecuente, (Chapelon C, 1990) el herpes zoster lumbosacro y herpes genital con una incidencia de disfunción de las TUI que llega a ser del 28 % cuando solo se tienen en cuenta los pacientes con afectación de dermatomas lumbosacros, con una incidencia global del 4 %, (Chen PH, 2002; Greenstein A, 1988) siendo la DNTUI transitoria en la mayoría de los pacientes, y el síndrome de Guillain-Barré, en el que la prevalencia de trastornos miccionales varía entre el 25 % y más del 80 %, (Grbavac Z, 1989; Sakakibara R, 1997) si bien son regresivos en la mayoría de los casos (Lichtenfeld P, 1971), siendo la incidencia real incierta porque, durante la fase aguda, los pacientes suelen ser tratados mediante una sonda permanente.

No es fácil distinguir la DNTUI asociada a demencia de la debida a alteraciones de la vejiga relacionadas con la edad y otras enfermedades coexistentes, por lo que se desconoce la incidencia real de incontinencia causada por demencia. Sin embargo, se ha demostrado que la incontinencia es mucho más frecuente en los ancianos con demencia que en aquellos sin demencia. (Toba K, 1996; Campbell AJ, 1985) Las enfermedades de

Alzheimer, Binswanger, Nasu-Hakola y Pick y la demencia con cuerpos de Lewy causan DNTUI inespecífica con frecuencia. (Horimoto Y, 2003; Sugiyama T, 1994; McGrother C, 1998; Madersbacher H, 1998; Olsen CG, 1998; Honig LS, 2001) Se ha comunicado que la aparición de incontinencia oscila entre el 23 % y 48 % (Burns A, 1990; Cacabelos R, 1996) de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. El comienzo de la incontinencia suele guardar relación con la progresión de la enfermedad. (Reid AH, 1978) La proporción varones: mujeres de incontinencia relacionada con demencia es de 1:15. En nuestra serie encontramos 1 paciente con enfermedad de Alzheimer.

La afectación del sistema nervioso se produce en aproximadamente la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Pueden aparecer síntomas de disfunción del TUI, aunque los datos de prevalencia son infrecuentes y deparan una incidencia del 1 %, (Sakakibara R, 2003; Min JK, 2000) similar a nuestro estudio, 1 caso (0,7%).

Las causas yatrógenas también producen DNTUI, describiéndose en nuestra serie 1 caso de cirugía radical pelviana. Se ha descrito que la resección abdominoperineal del recto causa DNTUI en hasta el 50 % de los pacientes. (Hollabaugh RS Jr, 2000; Baumgarner GT, 1976) En un estudio se ha comunicado que la DNTUI sigue siendo un problema a largo plazo en tan solo el 10 %, (Eickenberg HU, 1976) sin embargo, no está claro si este hecho obedeció a que la lesión neurológica se curó o a que la rehabilitación vesical tuvo éxito. Se ha comprobado que la prevención quirúrgica con conservación nerviosa es importante. (Pocard M, 2002; Kim NK, 2002) Se ha descrito una DNTUI tras una histerectomía simple (Parys BT, 1990) y en el 8 %-57 % de las pacientes sometidas a una histerectomía radical o radioterapia pélvica por un cáncer de cuello uterino, (Sekido N, 1997; Zanolli R, 1985; Seski JC, 1977; Lin HH, 1998) la prevención quirúrgica puede utilizarse para evitarla. (Kuwabara Y, 2000) Se ha demostrado una disfunción neurológica del suelo de la pelvis después de una prostatectomía radical. (Zermann DH, 2000)

Otro tipo de patologías neurológicas menos frecuentes pueden producir DNTUI, sin encontrar en nuestro estudio ningún caso relacionado se describen a continuación. Los tumores cerebrales causan DNTUI en el 24 % de los pacientes (Andrew J, 1964) Lo que más se ha publicado han sido casos clínicos o pequeñas series (Ueki K. 1960; Maurice-Williams RS, 1974; Lang EW, 1996). En una serie de pacientes con tumores cerebrales se comunicó dificultad miccional en 46/152 (30 %) con tumores en la fosa posterior, mientras que solo se observó incontinencia urinaria en tres (1,9 %). Se constató retención urinaria en 12/17 (71 %) niños con gliomas pontinos. (Renier WO, 1980) En el retraso mental, dependiendo del grado del trastorno, se ha descrito DNTUI en el 12 %-65 % de los casos. (Leung KS, 1997; Mitchell SJ, 1981) Se ha descrito DNTUI en aproximadamente el 30 %-40 % de los afectados por parálisis cerebral. (McNeal DM, 1983; Decter RM, 1987) Solo se han publicado casos clínicos de DNTUI en pacientes con hidrocefalia normotensiva. (Jonas S, 1975; Black PM, 1980; Mulrow CD, 1987) Se han descrito problemas miccionales en el 12 % de los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad (Gyrtrup HJ, 1995; Khan Z, 1992). La anestesia raquídea regional puede causar DNTUI, aunque no se han identificado cifras de prevalencia. (Mardirosoff C, 2001; Auroy Y, 2002)

5.4 VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA EN VEJIGA HIPERACTIVA

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se refiere a la evaluación subjetiva de la influencia de la salud sobre la capacidad del individuo para tener un grado de funcionamiento que le permita realizar aquellas actividades importantes para él y que afectan a su bienestar. La valoración de la CVRS, habitualmente realizada con cuestionarios estandarizados, es un elemento imprescindible para la toma de decisiones clínicas adecuadas, mediante la determinación de la eficacia de las intervenciones médicas y para la valoración de la calidad de los cuidados, especialmente en el seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas. (Rebollo P, 2005)

El SVH por sí mismo no implica un pronóstico de gravedad; sin embargo, numerosos estudios han demostrado el importante impacto que causa sobre la calidad de vida. (Nicolson P, 2008; Dmochowski RR, 2007) De hecho, un estudio comparativo del impacto de diferentes patologías sobre la calidad de vida, a nivel poblacional, demuestra que la artrosis de cadera o rodilla, la depresión, los problemas de espalda y la incontinencia urinaria son las enfermedades crónicas que mayor pérdida de CVRS producen. (Saarni SI, 2006) Se ha demostrado que diferentes síntomas urinarios, además de asociarse a peor CVRS, son predictores de ansiedad y depresión tanto en mujeres como en varones. También se ha demostrado la asociación de la presencia de SVH con la presencia de disfunción eréctil y la disminución de actividad sexual, en varones y en mujeres. (Coyne KS, 2009; Coyne KS, 2008)

La *Internacional Consultation on Incontinence* señala que, en las pacientes con síntomas urinarios, la evaluación de la presencia o ausencia del síntoma por sí solo, no evalúa el impacto que este problema produce en su vida y que la forma más adecuada de evaluar los síntomas y la afectación de la calidad de vida, es recogiendo la opinión del paciente a través de la auto-cumplimentación de cuestionarios de evaluación robustos desde el punto de vista de la psicometría. Así pues el impacto que los síntomas urinarios producen en la calidad de vida, dependen de: el tipo de síntomas, de la gravedad de los mismos y del grado de afectación que estos producen en el paciente de acuerdo a sus características individuales (edad, tipo de actividad en la que se siente limitada, etc.). (Donovan J, 2005)

El importante impacto del SVH en la CVRS es variable de unas personas a otras y debe ser evaluado de manera individual en cada caso y desde el punto de vista del paciente, en el momento de decidir qué estrategia terapéutica aplica el médico responsable; de hecho, parece claro que los médicos infraestiman, respecto al propio paciente, los cambios relevantes en la sintomatología urinaria. (Tannenbaum C, 2008) La ICS pone de relieve que la VH es un síndrome. Sin embargo, para determinar la gravedad y el estado de esta condición, los ensayos clínicos no consideran que esta definición y por lo general informan de las variables de un solo resultado, cuando una variable combinada que incluye varios síntomas clave podría reflejar con mayor precisión la respuesta del paciente al tratamiento. También es importante que las medidas de resultados reflejen como el SVH compromete profundamente la calidad de vida, incluyendo los aspectos sociales, físicos, psicológicos, laborales y sexuales. (Thomas TM, 1980) En última instancia, los pacientes son tratados debido a que sus síntomas afectan su calidad de vida y es lógico concluir que la terapia eficaz, si se mide

por los criterios de valoración clínicos pertinentes, debe correlacionar con las mejoras en la calidad de vida del paciente.

En la práctica asistencial, dado que el SVH es una disfunción que no supone una amenaza vital para la persona que la padece, es fundamental adaptar el tratamiento a la necesidad del paciente. Hay tres perspectivas para la evaluación de los resultados de los tratamientos: los del paciente, los del médico, y los derivados por mediciones objetivas. El resultado ideal debería considerar todas estas perspectivas y debe reconocer que no habrá diferencias entre ellos. En última instancia, la satisfacción del paciente y la mejora de la calidad de vida son la definición de éxito en el tratamiento de enfermedades benignas tales como SVH. La utilización de los cambios en la calidad de vida para validar las medidas de eficacia clínica, refleja las opiniones actuales en la urología, tal como se utiliza en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. (Giersson G, 1999)

La aplicación de cuestionarios autocumplimentados específicos de calidad de vida puede permitir valorar los pacientes con síntomas urinarios, evaluando simultáneamente el tipo de síntomas y el grado de afectación de su calidad de vida y según la información obtenida decidir la estrategia de tratamiento más adecuada no sólo por el tipo de síntomas sino por la afectación que éstos producen en la vida del paciente. (Espuña M. 2003) (Figura 96) El tratamiento apropiado debe abordar los síntomas, la capacidad funcional y la CVRS y evitar las complicaciones secundarias (Pappalardo A, 2004). En nuestro estudio utilizamos los cuestionarios OAB-q-SF y OAB V8 validados para la población española. (Arlandis S, 2012; Brenes FJ, 2014) y que resultan ser herramientas útiles de cribado autoadministrado, factibles, fiables, válidas y con capacidad de respuesta para la detección de pacientes con probable SVH en la población general en España.

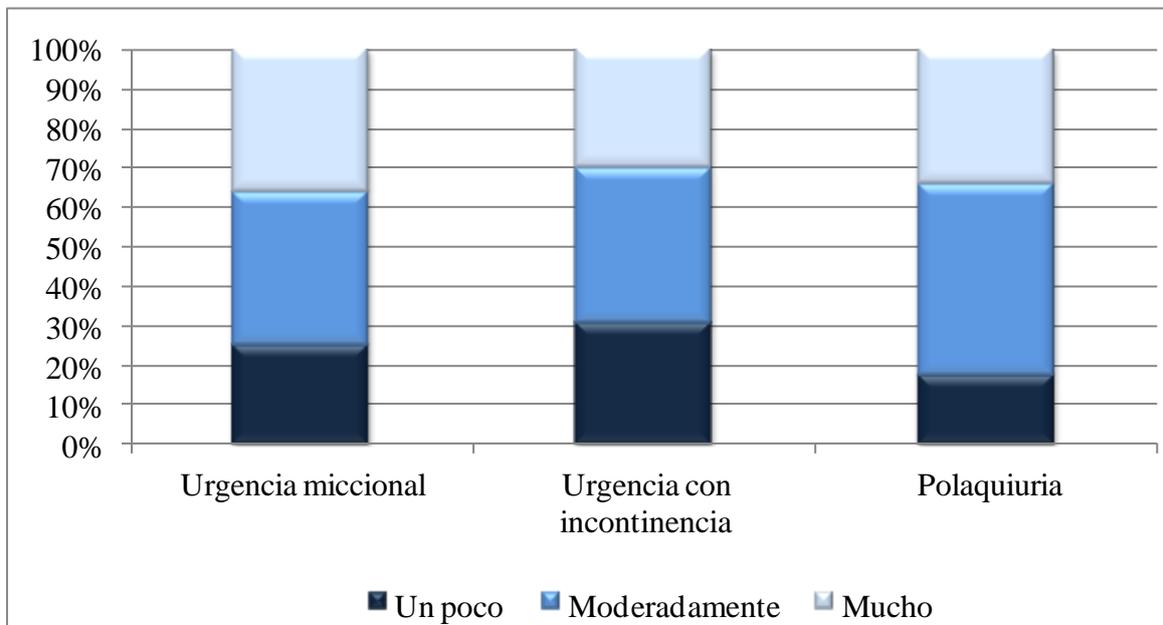


Figura 96. Grado de afectación de los síntomas urinarios en mujeres (Espuña 0, 2006)

El cuestionario OAB-q desarrollado por Coyne et al, es ampliamente utilizado para la evaluación de resultados del tratamiento del SVH. (Coyne K, 2002) Matza et al. revisaron los cuestionarios de CVRS para la incontinencia y el SVH, y demostró que el único instrumento a disposición para su uso con pacientes con SVH fue el OAB-q. (Matza LS, 2004) Este cuestionario se refiere a los resultados informados por los pacientes, como molestias por los síntomas y la CVRS. Los autores mencionan que aunque el KHQ y otros instrumentos han sido validados en muestras de pacientes con SVH con incontinencia, la OAB-q es el primer cuestionario específico para SVH con o sin incontinencia, reflejando medidas subjetivas informadas por el paciente. (Coyne K, 2002) Según el informe de Coyne, la OAB-q detecta diferencias entre los pacientes normales y con SVH, indicando que el SVH continente tiene un impacto muy real sobre la CVRS. OAB-q es una herramienta ampliamente aceptada para medir los síntomas del SVH y la CVRS en la gestión clínica y evaluación de los resultados del tratamiento. Sin embargo, la desventaja de OAB-q es obvia. Se necesita mucho tiempo de los pacientes para completar los 33 artículos, pudiéndose sentir incómodos respondiendo a todas las preguntas. Esta desventaja limita las aplicaciones en la práctica clínica. (Coyne KS, 2006) Debido a esta limitación se desarrolló el El OAB- q Short Form (OAB- q SF) se derivó de la OAB- q original para reducir al mínimo la carga del paciente, y fue utilizado en nuestro estudio. La fiabilidad, validez y capacidad de respuesta de la OAB-q siguen permaneciendo. Los 8 ítems de síntomas de la OAB- q se redujo a 6 puntos, y los 25 ítems de CVRS de la OAB — q se redujo a 13 ítems. Aunque en comparación con la OAB — q los ítems y el contenido de la OAB — q SF se reducen, la OAB- q SF capta adecuadamente la afectación por los síntomas de VH definida por el paciente. (Coyne KS, 2004) La OAB- q SF ha demostrado buena consistencia interna, la validez concurrente, la validez discriminante, y capacidad de respuesta. La OAB- q SF ha sido incluido en el Incontinence Modular Questionnaire (ICIQOAB) para evaluar el impacto de la VH en la vida de los pacientes.

La escala *Overactive Bladder Awareness Tool* (OAB-V8), mide la magnitud de afectación por los principales síntomas del SVH de fácil cumplimentación, siendo de gran utilidad su empleo en el entorno de atención primaria para ayudar a los clínicos a identificar mejor a los pacientes que puedan beneficiarse de recibir un tratamiento. (Coyne KS, 2005) Es uno de los principales instrumentos de cribado empleado en la rutina asistencial y tiene gran utilidad para el despistaje del SVH (Basra RK, 2012) e incluso para predecir la efectividad del tratamiento antimuscarínico autopercebida en pacientes con síntomas producidos por este proceso. (Villacampa F, 2013) Esta escala ha sido adaptada de la Escala de Calidad de Vida en Síntomas de VH OAB-q de 33 ítems y de la específica OAB HRQL de 12 ítems (Coyne K, 2002), en la que se mantienen los 8 ítems de la OAB-q, pero se modifican las instrucciones para su cumplimentación, quedando como una herramienta de detección (Coyne KS, 2005) Los síntomas son evaluados mediante una escala tipo Likert de 6 puntos (0 = nada a 5 = muchísimo) más una pregunta dicotoma sobre el sexo del paciente (varón = 2 puntos adicionales). La calificación total se obtiene sumando las puntuaciones individuales de los ítems. Una puntuación ≥ 8 puntos indica que es probable que el paciente padezca SVH. (Coyne KS, 2005)

En otros estudios se utilizan otro tipo de cuestionarios como el KHQ. Milson et al mediante su uso demuestran que los pacientes con hiperactividad vesical tienen puntuaciones significativamente más bajas en la mayoría de los dominios de este

instrumento que tiene una población normal. (Milsom I, 2001; Kobelt G, 1999) Espuña et al concluyen con el KHQ que los síntomas que más contribuyen a la afectación de la CVRS son la “incontinencia urinaria en el acto sexual”, la “incontinencia urinaria de urgencia” y las “infecciones frecuentes en vías urinarias”.

Por lo tanto, la calidad de vida representa un aspecto muy importante en el tratamiento integral de los pacientes con DNTUI. El restablecimiento de la calidad de vida en la medida de lo posible es uno de los objetivos del tratamiento. La calidad de vida es un reflejo de la capacidad de la persona de adaptarse a la nueva situación vital. (Ku JH, 2006) Además de las limitaciones relacionadas directamente con la enfermedad neurológica, en la mayoría de los pacientes es posible un tratamiento adecuado que no debería interferir en la independencia social. La calidad de vida se ve afectada por varios factores, tales como apoyo familiar, adaptación y afrontamiento, productividad, autoestima, estabilidad económica, educación y entorno físico y social (Whiteneck G, 2004) Ha de tenerse en cuenta la edad, el sexo, el grupo étnico y la aceptación de la enfermedad por parte del paciente (Marschall-Kehrel D, 2006). Las variaciones de la DNVUI parecen ser los principales determinantes de la calidad de vida del paciente. (Henze T, 2005; Kalsi V, 2006)

Los síntomas urinarios referidos por los pacientes de nuestro estudio fueron similares a los de otras series. Así Martínez Agulló et al (Martínez Agulló E, 2010) refieren una media de puntuaciones del cuestionario OAB V8 de entre 18,56 para varones de menos de 64 años y 35,34 para valores de más de 65 años, frente a una media de 24,0 puntos en nuestro estudio. En el estudio de Martínez Agulló, los datos se recogieron mediante una encuesta presencial, realizada en 5 áreas representativas de todo el ámbito nacional (Madrid, Barcelona, Valencia, Sevilla y Zaragoza), cada una bajo la supervisión de responsables médicos del Grupo de Estudio Cooperativo EPICC. La encuesta a personas mayores de 65 años se realizó en residencias ubicadas en una provincia española representativa de todo el ámbito nacional (Valencia). Mientras que la repercusión sobre la calidad de vida fue menor en nuestra serie: entre 76,76 para los varones mayores de 65 años y 86,74 para las mujeres menores de 65 años en la serie de Martínez Agulló et al, frente a los 65,4 puntos de nuestra serie. En este estudio se concluye además que la presentación conjunta de síntomas del SVH junto con síntomas de incontinencia urinaria ocasiona mayor impacto en la CVRS que la presentación aislada del SVH o incontinencia urinaria.

Hall et al (Hall SA, 2012) se entrevistó a 5503 personas entre 30-79 años de edad, midiendo el impacto de la incontinencia urinaria en la CVRS utilizando una modificación del Cuestionario de Impacto de la incontinencia urinaria *health-related quality-of-life* (HRQOL), concluyendo que los pacientes con SVH y DNTUI parecían tener una mayor carga de enfermedad urológica y CVRS en comparación con los pacientes sin DNTUI. Sin embargo hay que tener en cuenta que en esa serie estos pacientes también tenían una mayor prevalencia de HTA, diabetes, enfermedades cardíacas y menores índices de autoestima. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas respecto a los síntomas en los pacientes con y sin DNTUI, excepto una menor puntuación de los ítems 3 (*interferencia de los síntomas con la capacidad de descanso*) y 6 (*los síntomas le despertaron mientras dormía*) del cuestionario OAB-q-SF y los ítems 5 (*necesidad de orinar por la noche*) y 6

(*despertarse por la noche para orinar*) del cuestionario OAB V8 (siempre menores en los pacientes con DNTUI), pero estas diferencias aunque estadísticamente significativas, desde el punto de vista clínico carecen de importancia. Esto es debido a que la urgencia es el síntoma más importante en el SVH y la incontinencia de urgencia, el más invalidante. La nicturia, que por lo general acompaña a la urgencia con incontinencia, genera la molestia que tiene que pasar el individuo por tener que levantarse una o más veces durante la noche para orinar, pero está muy influida por la ingesta de líquidos y el tipo de éstos (bebidas con cafeína o carbonatadas).

Hay que tener en cuenta no obstante, que para que los pacientes con DNTUI presenten síntomas urinarios deben darse al menos dos condiciones: que conserven la inervación aferente y que realicen micción voluntaria o al menos tengan incontinencia urinaria refleja por hiperactividad neurógena del detrusor. El porcentaje de pacientes con lesión medular traumática y síntomas de la fase de llenado o incontinencia en algunas series se sitúa alrededor del 76%, siendo el porcentaje de pacientes que orina de forma voluntaria mucho menor (alrededor del 10%) (Bonniaud V, 2011) En pacientes con esclerosis múltiple el porcentaje de pacientes con micción voluntaria es superior (63%), aunque la prevalencia de incontinencia urinaria es similar (67%) (Ciudin A, 2012) Estos síntomas están muy correlacionados con el grado y la localización de la lesión neurológica. Sería interesante comprobar si el grado de lesión medular de estos pacientes es menor que el de la población general.

En el estudio de Stewart et al, (Stewart WF, 2003) que llevaron a cabo de la población general en EE.UU mediante una encuesta telefónica de 5.204 encuestados de ambos sexos de edad ≥ 18 años se observó que la prevalencia de nicturia era la más alta (29%), seguida de frecuencia (22%). El SVH en este estudio se asoció con incontinencia de urgencia en el 6% de los encuestados, más en mujeres.

Resultados similares se observan en el estudio poblacional de SVH en España de Castro et al, (Castro D, 2005) El 62% de los varones y el 52,4% de las mujeres afirmaban levantarse por la noche para orinar. El síntoma más común relacionado con SVH fue la frecuencia urinaria (es decir, >8 micciones/24 h) (14%), este valor está de acuerdo con estudios previos que han reportado la frecuencia diurna a ocurrir en 79-100% del los pacientes con urodinámicamente con hiperactividad del detrusor (Jarvis GJ, 1980) El tercer síntoma más prevalente es la incontinencia de urgencia (6%). Observan que la urgencia miccional y la frecuencia, son más prevalente en las mujeres españolas que en los hombres, así como la incontinencia urinaria de urgencia y la incontinencia urinaria de esfuerzo. (Figuras 97 y 98)

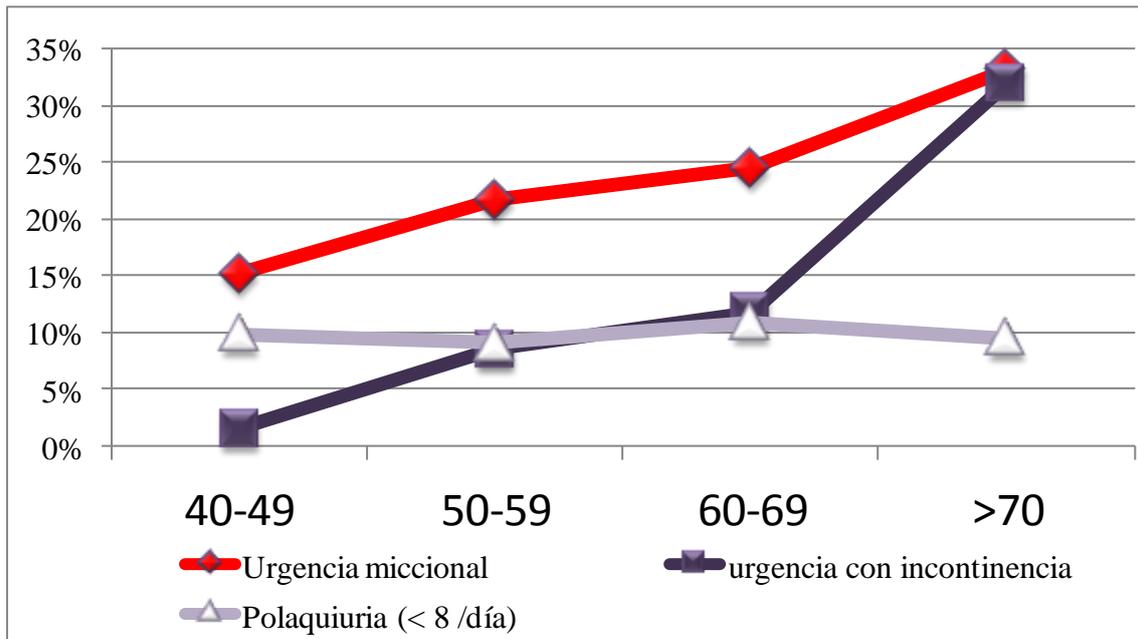


Figura 97. Prevalencia síntomas urinarios/edad en mujeres. (Castro D, 2005)

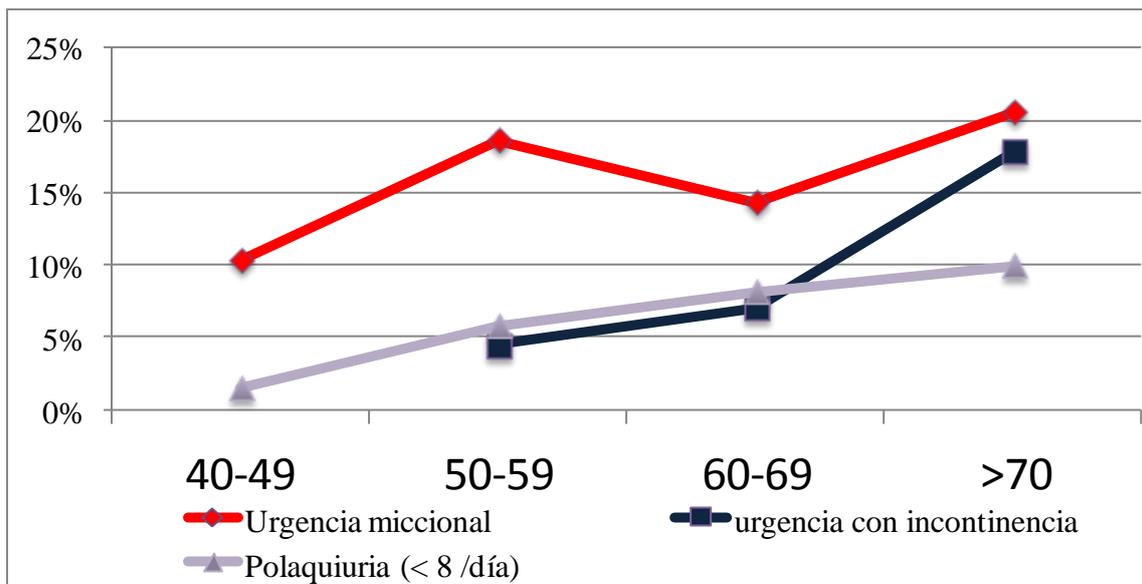


Figura 98. Prevalencia síntomas urinarios/edad en hombres. (Castro D, 2005)

Los síntomas del SVH, de las que la frecuencia y la urgencia son tan molestas como la incontinencia de urgencia, tienen una alta prevalencia en la población general. Sin embargo, sólo unos pocos individuos afectados reciben actualmente tratamiento. Cuando se le preguntó explícitamente sobre el impacto de sus síntomas, al menos el 65% de los encuestados con síntomas del SVH informó que su condición afectó negativamente a su vida diaria. Este valor es sorprendentemente alto en muchas personas con esta afección, desarrollan estrategias de supervivencia con complejos mecanismos de afrontamiento, tales como “localización de aseos” y la anulación de defensa, así como la autoimposición de limitaciones en las actividades diarias (Thomas

TM, 1980), en un intento de manejar sus problemas de la vejiga, y con el consiguiente efecto perjudicial que estos síntomas tienen en su calidad de vida. (Milsom I, 2001) En nuestro estudio, en relación con las molestias generadas por los síntomas del SVH, los 6 ítems del cuestionario OAB-q-SF presentaban una media de 3,6 del ítem 1 (*tener molestos deseos de orinar*) a 4 del ítem 2 (*tener repentinos deseos de orinar*), es decir que oscilaban entre una molestia de 3 (algo) a 4 (bastante). En cuanto a la intensidad de los síntomas del SVH en relación con el cuestionario OAB V8, la media oscilaba entre 2,7 del ítem 2 (*tener deseos molestos de orinar*) y 3,2 de los ítems 3 (*tener deseos repentinos de orinar*) y 6 (*despertarse por la noche por tener que orinar*), es decir la media encontraba que los síntomas afectaban entre 2 (algo) y 3 (bastante). En relación con las estrategias de supervivencia, los 13 ítems del cuestionario OAB-q-SF de calidad de vida relacionados con estas estrategias de supervivencia (*durante las últimas 4 semanas con que frecuencia sus síntomas vesicales...*) presentan una media que oscilaba entre 2 (un poco) a 3 (algo), siendo que la media oscilaba de 2,3 del ítem 10 (*influyeron en sus relaciones familiares*) a 3,8 del ítem 10 (*lo despertaron mientras dormía*), es decir que en mayor o menor medida, los pacientes presentaban molestias debido a sus síntomas relacionados con el SVH y realizaban estrategias de supervivencia relacionadas con sus síntomas del SVH.

La urgencia es el síntoma fundamental que define el SVH y definida por la ICS como ‘‘un deseo repentina y poderosa de orinar que es difícil aplazar’’. (Abrams P, 2002). Sin embargo, esta definición está en debate. (Blaivas JG, 2009; De Wachter S, 2010; De Wachter S, 2008) Algunos pacientes que experimentan la urgencia, como una sensación diferente de las sensaciones normales de llenado, mientras que otras experimentan urgencia más como una intensificación de la sensación normal durante el llenado vesical (Blaivas JG, 2009) La urgencia aparece en diferentes tipos, de manera repentina o es precedida por las sensaciones normales de llenado de la vejiga y se presenta como un continuo. (De Wachter S, 2008) Por otra parte, los pacientes y los voluntarios utilizan las mismas descripciones de urgencia. Los voluntarios afirman que la urgencia se puede desarrollar súbitamente cuando por ejemplo se detuvieron en una actividad en la que se encontraban centrados, sugiriendo un impacto cerebral importante en la percepción de la sensación de la vejiga, y se indica que los voluntarios sanos tienen la capacidad de suprimir la conciencia de sus sensaciones de la vejiga. Esta puede ser la gran diferencia con los pacientes con SVH, en los que, la supresión de un deseo fuerte de orinar es difícil y casi nunca se puede eliminar de la mente por completo. Esto puede estar relacionado con la modulación central de información sensorial. (Gillespie JI, 2009) En nuestro estudio, los ítems 3 (tener deseos repentinos de orinar) del cuestionario OAB V8 y 2 (tener repentinos deseos de orinar) del cuestionario OAB-q-SF, en ambos casos reflejaban que afectaban bastante a los pacientes con SVH, reflejando que era el síntoma que generaba mayor afectación en la calidad de vida y molestias.

Heeringa et al realizan un estudio en el que describen las sensaciones vesicales de los pacientes y las diferencias entre condiciones normales y SVH. Los pacientes describen sus sensaciones de la vejiga como una presión o una sensación de hormigueo, similar a lo que se ha descrito urodinámicamente como ‘‘primera sensación de llenado’’ dependiente de la interpretación cortical, y el patrón puede ser descrito por plazos que van desde la ausencia de sensación de una necesidad absoluta para orinar. Este estudio muestra que los pacientes y los voluntarios utilizan los mismos términos para describir

sensaciones de la vejiga. Sin embargo, el volumen al que se percibe la primera sensación es menor en los pacientes de SVH y la velocidad de aumento de la sensación es mayor. Concluyen también que otros factores como la edad, la postura, el nivel de actividad, el estado del intestino, la conducta de ingesta de líquidos, el estado de hidratación, y otras patologías, por ejemplo el síndrome de dolor pélvico crónico o el síndrome de vejiga dolorosa, también podrían influir en cómo se perciben sensaciones de la vejiga. (Heeringa R, 2012)

En relación a las sensaciones percibidas, estudios en animales concluyen que no hay diferencia entre la actividad de las fibras aferentes del nervio hipogástrico y pélvico o las fibras mielínicas y amielínicas. Durante la fase de llenado, hay un pulso aferente con amplitud variable que representa el “ruido aferente” (Gillespie JI, 2009) Los cambios en esta actividad pueden ser utilizados por el SNC para la medida del llenado de la vejiga y se traduce en la sensación. Estos datos apoyan la teoría de intensidad, que indica que varias sensaciones viscerales son provocadas por diferentes patrones de actividad de una población homogénea de fibras aferentes, en lugar de la teoría de la especificidad, que propone que diferentes poblaciones son responsables de sensaciones diferentes. (De Wachter S, 2011) Estos hallazgos son importantes porque implican que las diferencias en la sensibilidad de la vejiga entre los sujetos sanos y los pacientes no tienen que ver con el carácter de la sensación. Esto sugiere, además, que la urgencia no puede ser una sensación patológica, sino una intensificación de un deseo normal de orinar que los pacientes, así como los sujetos sanos pueden experimentar.

Este concepto implica que las sensaciones generadas durante el llenado vesical controlado son continuas y son el patrón básico de la percepción de la sensación de la vejiga. Los voluntarios sanos pueden tener la capacidad de elegir qué información llegará a un nivel consciente, mientras que los pacientes con SVH pueden no tener esta capacidad. La sensación de la vejiga se desarrolla de manera diferente para los voluntarios y los pacientes de SVH. En los pacientes con SVH, la sensación comienza a volúmenes más bajos de la vejiga y la intensidad de la sensación progresa más rápidamente. (Blaiwas JG, 2009) Sin embargo, el procesamiento exacto y la traducción de la actividad aferente hacia la sensación para desencadenar la micción son aún en gran medida desconocidos. (Gillespie JI, 2009)

Si bien la definición de la ICS de VH en relación a la urgencia, como síntoma fundamental como se ha descrito previamente, facilita la comunicación y la atención básica del paciente, no se ocupa de la investigación clínica, ni proporciona un enlace directo con los criterios de ingreso de los ensayos clínicos o las medidas de resultado.

Quedan muchas maneras diferentes en que se reportan los resultados del tratamiento, sin definición aparente universalmente aceptada de «respuesta». (Kobelt G, 1999; Johannesson M, 1997; Hu T-W, 1990; Ekelund P, 1993) Para apoyar la investigación y la atención al paciente, los ensayos deben informar los resultados por medio de criterios comunes basados en la terminología aceptada. Sostienen, por tanto, que a medida que la urgencia está en el corazón del SVH, la reducción de la urgencia debe ser un objetivo primordial de la evaluación de la efectividad de cualquier tratamiento para esta condición. Es lamentable que los resultados no suelen reportar reducciones en la urgencia como una variable de resultado primario, principalmente porque no hay método comúnmente aceptado para evaluar este síntoma clave. (Feneley

RC, 1979) Milson et al (Milsom I, 2001) exponen que es fundamental el desarrollo de un método definitivo simple, reproducible y fiable para medir la urgencia, el más difícil de los síntomas de OAB de medir con fiabilidad (Feneley RC, 1979), con un enfoque unificado para la evaluación de la urgencia urinaria, y que debe haber un acuerdo sobre el papel y la importancia de la calidad de vida específica de la enfermedad en la evaluación de los resultados, que por sí sola podría ser el único resultado medido.

Tradicionalmente, los datos de los resultados del SVH de ensayos clínicos han reportado síntomas individuales de forma aislada, con episodios de frecuencia urinaria e incontinencia siendo las medidas de resultado primarias. Sin embargo, este enfoque podría no representar óptimamente el verdadero resultado terapéutico, ya que no refleja adecuadamente el síntoma principal y la definición aceptada del SVH, ni refleja lo que más importa a los pacientes, es decir, la mejora de la calidad de vida diaria y el beneficio del tratamiento por parte del paciente. (Milsom I, 2001)

5.5 CONSUMO DE RECURSOS DE PACIENTES CON VEJIGA HIPERACTIVA

Dada su prevalencia y morbilidad asociada, los costes económicos que representa el SVH son altos, y equiparables a otras enfermedades crónicas. (Ganz ML, 2010; Irwin DE, 2009) La prevalencia del SVH se incrementa con la edad, hasta alcanzar cifras preocupantes en la población anciana. Un estudio poblacional realizado en España reveló que en las mujeres con más de 70 años de edad la prevalencia de urgencia miccional alcanza el 33,2%, y la de incontinencia urinaria de urgencia el 31,9%. (Castro D, 2005) Son unas cifras similares a las del estudio NOBLE (The National Overactive Bladder Evaluation), que señalaba una prevalencia del SVH cercana al 30% en mujeres norteamericanas con edades comprendidas entre los 65 y 74 años. (Stewart WF, 2003). En el estudio europeo la prevalencia en mujeres por encima de los 75 años fue el 31,3%. (Milson I, 2001) Si nos centramos en las pacientes mayores de 65 años de edad que están institucionalizadas, la prevalencia del SVH supera el 50%. (Martínez Agulló E, 2010) En edades más extremas (85 años), la urgencia miccional afecta hasta el 56% de las mujeres. (Wehrberger C, 2012) También cabe destacar que la edad aumenta la severidad de los síntomas (Wagg AS, 2007). Estas cifras revelan la magnitud del problema que representa el SVH.

La definición de la ICS destaca que el diagnóstico del SVH se basa únicamente en los síntomas del paciente. Esto permite y alienta a un mayor número de médicos, más allá de los especialistas, para identificar a los pacientes adecuados para el tratamiento. (Milson I, 2001) No sólo los episodios de pérdida de orina afectan el bienestar y, de hecho, la frecuencia y la urgencia también tienen considerables efectos negativos en las actividades diarias. La preocupación constante acerca de cuándo la urgencia puede producirse produce el desarrollo de los mecanismos de adaptación elaborados para que los pacientes puedan controlar su enfermedad (por ejemplo, la micción frecuente, en un esfuerzo para evitar los episodios de pérdida, el conocimiento de la ubicación de los baños, beber menos, o el uso de absorbentes de incontinencia).

A pesar del efecto negativo de estos síntomas en la calidad de vida (Jackson S, 1997), muchas personas afectadas no consultan esta situación a sus médicos, y a menudo sufren los inconvenientes y estos síntomas desagradables durante muchos años. Esto puede ser porque les da vergüenza o posiblemente debido a la opinión errónea de que el tratamiento efectivo no está disponible. En el estudio de Homma et al (Homma Y, 2005) sobre 10096 hombres y mujeres japoneses, alrededor del 15 % de los encuestados estaban demasiado avergonzadas o piensa que no hay tratamientos efectivos disponibles. La diferencia de género a la vergüenza era una razón más para no buscar atención médica en la población japonesa, ya que los hombres consultan un urólogo con más frecuencia que las mujeres, que sugieren mayores preocupaciones con enfermedades prostáticas en varones y su mayor nivel de comodidad en visitar los urólogos que las mujeres. Este hallazgo contrasta con el estudio europeo de Milson, que indicó que la razón más común para no buscar ayuda fue la falta de conciencia de los tratamientos eficaces en $\approx 60\%$ de los encuestados, independientemente de su sexo. En Japón, el mayor número de encuestados que creían que los síntomas del SVH no estaban molestos o que el SVH no es una condición médica, puede ser explicada por los antecedentes culturales del país, tales como un fácil acceso a los aseos, la paciencia con las molestias físicas, y la aceptación social de la anulación de la frecuencia. Un

instrumento para la captura de las conductas de afrontamiento, como el cuestionario OABSS, puede ser útil para comparar las diferencias interculturales. En nuestro estudio el 98% de los pacientes eran de raza caucásica, no permitiendo debido a la pequeña variación intercultural una comparación de los mismos.

Aunque los costos de la salud para la gestión de las personas con un SVH se desconocen actualmente, es razonable suponer que son altas, ya que estudios previos indican que la incontinencia urinaria por sí solo representa > 2 % de los costes de salud en Suecia y en los EE.UU, suponiendo en EEUU gastos por encima de 1,37 billones de dólares en ingresos, debido a la morbilidad asociada al SVH. (Hu T-W, 2003; Ekelund P, 1993). La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre el SVH se han limitado a los pacientes en clínicas especializadas, los ancianos o las personas con incontinencia ambulatorios. (Ueda T, 2000; Grimby A, 1993; Diokno AC, 1986)

En nuestro estudio, el consumo de recursos sanitarios fue similar en ambos grupos, excepto que los pacientes con DNTUI utilizaron un número de tratamientos ligeramente mayor y que la estancia hospitalaria de estos pacientes fue asimismo mas elevada. El consumo de recursos sanitarios de los pacientes con SVH es en general bajo. En el estudio de Milson et al (Milsom I, 2001), sólo el 60% de los pacientes acudieron al médico por causa de sus síntomas y de ese porcentaje sólo el 27% seguían bajo tratamiento médico, habiéndolo abandonado otro 20% y no habiendo iniciado tratamiento alguno el 53% restante. Castro et al, (Castro D, 2005) refleja que un 52,1% de los pacientes con sintomatología compatible con SVH refirió haber visitado al médico por causas relacionadas con problemas urinarios mientras que, solo un 16,7% declaró estar recibiendo tratamiento por algún síntoma urinario. El SVH es una enfermedad autolimitada y en ocasiones hay una remisión espontánea de los síntomas. En un estudio de cohortes sobre 386 mujeres, Heidler et al (Heidler S, 2011) refieren una incidencia de SVH del 2,9 % anual, con una tasa de remisión del 6,2% anual. El porcentaje de mujeres tratadas fue del 16%, de las cuales el 75% seguían en tratamiento a los seis años. En relación con los tratamientos administrados, en nuestro estudio, no se han evaluado las causas por las cuales del total de pacientes de la muestra, 166 pacientes no utilizaron ningún tratamiento y en relación con la duración de los tratamientos entre ambos grupos, siendo el abandono del tratamiento igual en los 2 grupos, no se han investigado las causas de abandono del tratamiento.

En la serie de Hall et al (Hall SA, 2012), los pacientes con SVH y DNTUI acudieron significativamente más veces al médico, 15 visitas de media, y recibieron en un porcentaje mayor de casos tratamiento médico que los pacientes sin DNTUI y SVH.

En nuestra serie el número de visitas fue semejante en ambos grupos, aunque sí observamos un mayor número de tratamientos y una mayor frecuencia de ingresos hospitalarios en el grupo de pacientes con DNTUI. En la serie poblacional de pacientes con DNTUI de Manack et al (Manack A, 2011), analizan 46.271 pacientes con vejiga neurogénica basados en un gran conjunto de datos de reclamaciones médicas proporciona algunas comparaciones con respecto a los datos demográficos y el uso de atención médica. El número medio de fármacos utilizados para el SVH es de 1,3 (algo superior al referido en nuestra serie), mientras que el número de visitas anuales al especialista es muy superior a las de nuestra serie (16 visitas frente a 4 de nuestra serie) y el número de días hospitalizados también fue mayor (3,5 frente a 0,9 de nuestra serie). (Figura 99) Esta diferencia nos plantea la cuestión de si los pacientes con DNTUI vistos

en la consulta de los especialistas son representativos de la población general de pacientes con esta patología, o si sólo acuden a esas consultas los casos más leves, siendo los enfermos más graves vistos en centros especializados como la unidades o centros monográficos de lesión medular. (Figura 100)

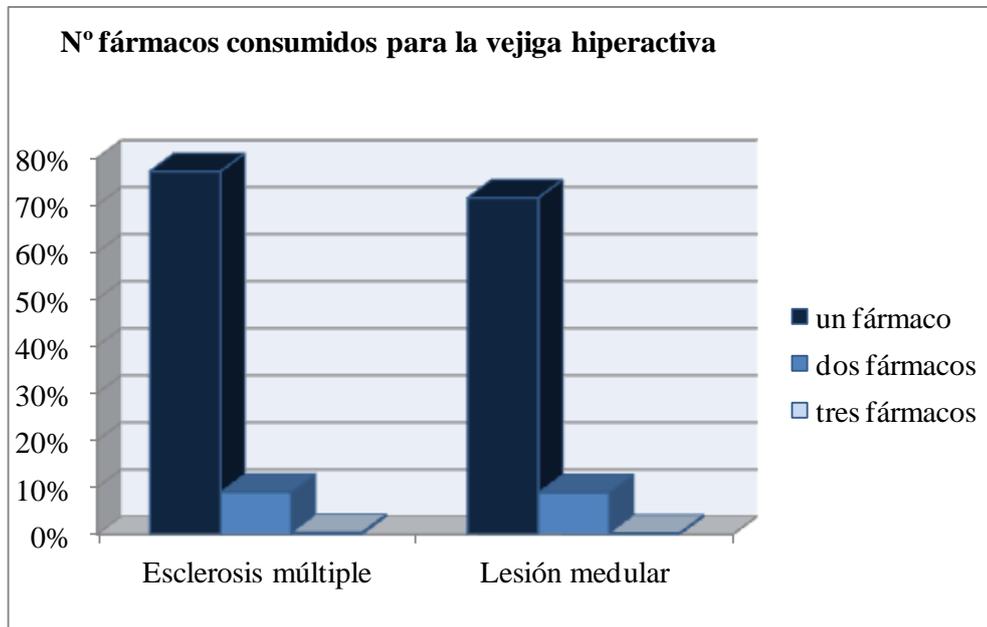


Figura 99. Número de fármacos consumidos para SVH. Utilización de recursos sanitarios. (Manack A, 2011)

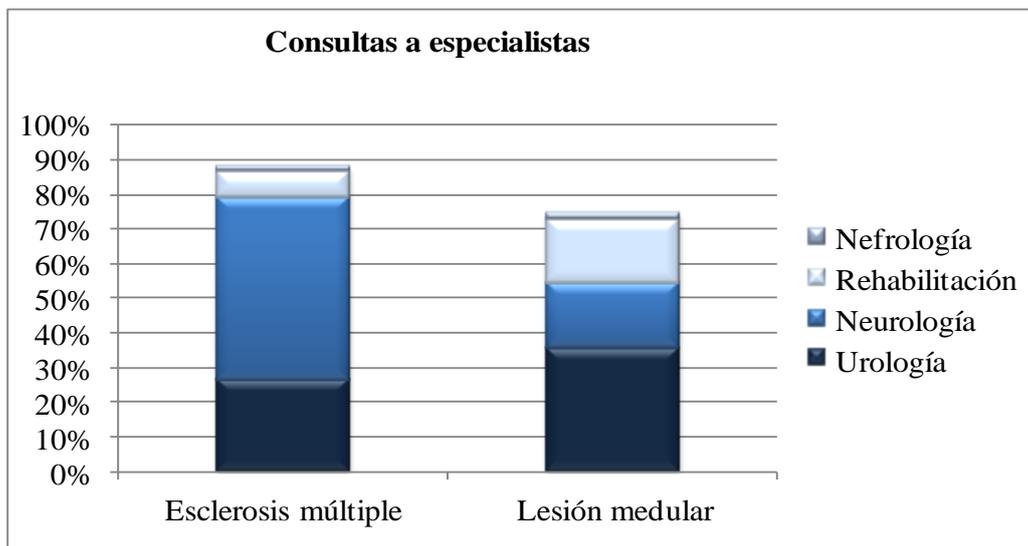


Figura 100. Número de consultas a especialistas. Utilización de recursos sanitarios. (Manack A, 2011)

En el estudio de Homma et al (Homma Y, 2005) sobre la población japonesa, la CVRS utilizando una encuesta desarrollada por el Comité de la Sociedad de la vejiga neurogénica Japón, se vieron comprometida en el 53% de los encuestados con síntomas del SVH, específicamente las emociones (42%), sueño/vitalidad (37%), limitación física (34%), limitación de roles (29%) y la limitación social (22%). Entre aquellos cuya CVRS fue afectada, solo el 23% (hombres 36%, mujeres 8%) había visitado a una institución médica a causa de sus problemas urinarios. Mientras que en otro estudio de Homma et al, se demostró una prevalencia tan alta como el 53 % de 5502 mujeres con SVH (Homma Y, 2003) La tasa fue claramente menor que en el estudio europeo de Milson (60%), pero sólo el 27 % recibía tratamiento en el estudio de Milson. En ≈60 % de los encuestados, la falta de molestia, o creencias que el SVH no era una enfermedad, fueron las razones para no buscar atención médica. Por lo tanto, como refieren Fantl et al, el aumento de la educación pública y profesional acerca de los problemas de control de la vejiga, y que este tipo de problemas se pueden tratar o al menos manejable, por lo tanto, es un objetivo importante para el futuro (Fantl JA, 1996; Rockville MD, 1996)

La proporción de pacientes que continuaban con medicamentos para el SVH fue mucho mayor en el estudio de Manack et al en comparación con el estudio de Hall et al. (29 % vs 14,6 %, respectivamente). En ambos estudios hay una alta incidencia de otras comorbilidades urológicas tales como infecciones del TUI, retención urinaria y uropatía obstructiva en los pacientes con SVH y DNTUI. Además refieren que las personas con SVH y DNTUI eran más propensas que aquellos sin DNTUI a buscar atención y recibir tratamiento para la incontinencia urinaria. También se observó que eran sustancialmente más molestos sus síntomas. Hall et al. objetivan que los síntomas molestos se asociaban más a recibir tratamiento con medicamentos para una variedad de síntomas urológicos. (Hall SA, 2009) Aunque estos hallazgos también pueden reflejar una mayor voluntad por parte de los médicos a tratar el SVH en relación con DNTUI, ya que ésta se considera menos transitoria. En conclusión, aumentar la conciencia pública de los síntomas urinarios y el impacto negativo resultante en la CVRS podría aumentar la tasa de asistencia hospitalaria de los pacientes con SVH.

6. Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de vejiga neurógena en pacientes con vejiga hiperactiva en España en nuestro estudio oscila alrededor del 30%.
2. La edad es menor en los pacientes con disfunción neurógena del tracto urinario inferior.
3. El porcentaje de varones es mayor en pacientes con disfunción neurógena del tracto urinario inferior.
4. No existen diferencias significativas respecto de la intensidad y repercusión sobre la calidad de vida de los síntomas urinarios globalmente considerado.
5. Encontramos diferencias significativas respecto a los síntomas en los pacientes con y sin disfunción neurógena del tracto urinario inferior, con una menor puntuación de los ítems 3 (interferencia de los síntomas con la capacidad de descanso) y 6 (los síntomas le despertaron mientras dormía) del cuestionario OAB-q-SF y los ítems 5 (necesidad de orinar por la noche) y 6 (despertarse por la noche para orinar) del cuestionario OAB V8 (siempre menores en los pacientes con disfunción neurógena del tracto urinario inferior), pero estas diferencias aunque estadísticamente significativas, desde el punto de vista clínico carecen de importancia.
6. No existe diferencia respecto del consumo de recursos sanitarios, excepto en los días de hospitalización y el número de tratamientos que es mayor en los pacientes con disfunción neurógena del tracto urinario inferior.

7. Anexos

ANEXO 1: ABREVIATURAS

- TUI: tracto urinario inferior
- ICS: International Continence Society
- VH: vejiga hiperactiva
- SVH: síndrome de vejiga hiperactiva
- DNTUI: disfunción neurógena del tracto urinario inferior
- NG: núcleo de Gert
- PAG: gris periacueductal
- NA: noradrenalina
- Ach: Acetilcolina
- SNC: sistema nervioso central
- PMC: centro pontino de la micción
- fMRI: resonancia nuclear magnética funcional
- IB4: isolectina-B4
- TRPV1: receptor de potencial transitorio vanilloide 1
- OV: obstrucción vesical
- NGF: nerve growth factor
- PGE2: prostaglandina E2
- 5-HT: 5-hidroxitriptamina
- CVRS: calidad de vida relacionada con la salud
- OAB-q: Overactive Bladder Questionnaire
- KHQ: King's Health Questionnaire
- OAB-q SF: Overactive Bladder Questionnaire Short Form
- OAB-V8: Overactive Bladder Awareness Tool
- OAB-V3: Overactive Bladder Awareness Tool versión abreviada
- PPBC: Patient perception of bladder conditions
- EVA: Escala Visual Analógica
- OABSS: Overactive Bladder Symptom Score
- IPSS: International Prostate Symptoms Score
- OABSS: Overactive Bladder Symptom Score
- HBP: hiperplasia benigna de próstata
- PCR: proteína C reactiva
- BK: gran conductancia
- SK: pequeña conductancia
- EM: esclerosis múltiple

ANEXO 2: LISTADO DE TABLAS

| Número | Título | Sección | Página |
|--------|---|---------|--------|
| 1 | Subtipos de receptores muscarínicos | I | 63 |
| 2 | Efecto de los receptores muscarínicos en la vejiga | I | 64 |
| 3 | Subtipos de receptores adrenérgicos | I | 65 |
| 4 | Causas de SVH | I | 69 |
| 5 | Condiciones que pueden causar o contribuir a los síntomas de SVH | I | 83 |
| 6 | Escala de Percepción de Urgencia | I | 90 |
| 7 | Antimuscarínicos comercializados en España | I | 113 |
| 8 | Centros que participaron en el estudio | MM | 129 |
| 9 | Procedimientos | MM | 134 |
| 10 | Variables de filiación-demográficas. | MM | 135 |
| 11 | Variables clínicas | MM | 136 |
| 12 | Variables del consumo de recursos sanitarios | MM | 138 |
| 13 | Variables del cuestionario OAB-q-SF | MM | 140 |
| 14 | Variables del cuestionario OAB V8 | MM | 142 |
| 15 | Metodología estadística | MM | 144 |
| 16 | Distribución del tipo de comorbilidad | R | 153 |
| 17 | Distribución del tipo de enfermedad neurológica en los pacientes con DNTUI | R | 155 |
| 18 | Distribución de los segmentos afectados en la exploración neurológica | R | 158 |
| 19 | Distribución de las puntuaciones del cuestionario OAB-q-SF | R | 165 |
| 20 | Distribución de las puntuaciones del cuestionario OABV8 | R | 167 |
| 21 | Distribución de la duración de los tratamientos | R | 170 |
| 22 | Distribución de los tratamientos utilizados según el orden del tratamiento | R | 171 |
| 23 | Comparación de la puntuación del cuestionario OAB-q-SF | R | 174 |
| 24 | Comparación de la puntuación del cuestionario OAB V8 | R | 177 |
| 25 | Comparación de los seis tratamientos más utilizados inicialmente en los dos grupos de pacientes | R | 185 |
| 26 | Comparación de los seis tratamientos más utilizados en segundo lugar en los dos grupos de pacientes | R | 185 |

*NOTA. I (introducción); MM (Materia y métodos); R (Resultados)

ANEXO 3: LISTADO DE FIGURAS

| Número | Título | Sección | Página |
|--------|---|---------|--------|
| 1 | Filogenia del tracto urinario inferior | I | 18 |
| 2 | Fases de la dinámica miccional | I | 19 |
| 3 | Modelo anatómico vesical | I | 22 |
| 4 | Regiones o zonas de división de la próstata | I | 27 |
| 5 | Correspondencia ecográfica con zonas de Mcneal | I | 28 |
| 6 | Función de soporte del suelo pélvico | I | 28 |
| 7 | Clasificación funcional de las cámaras musculares del suelo pélvico en la mujer | I | 29 |
| 8 | Representación de los principales ligamentos de sustentación de la pared vaginal anterior | I | 30 |
| 9 | Componentes que participan en la innervación y control del funcionamiento del TUI | I | 31 |
| 10 | Centros y vías neurológicas del TUI | I | 32 |
| 11 | Reflejo de la micción. Regulación nerviosa de llenado y vaciado de la vejiga urinaria | I | 34 |
| 12 | Centros supramedulares y corticales | I | 35 |
| 13 | Sección a nivel medular sacro. Láminas de Rexed de topografía neurológica | I | 40 |
| 14 | Distribución neuroanatómica de los componentes aferentes y eferentes primarios en la médula espinal sacra involucrados en los reflejos de la vejiga | I | 43 |
| 15 | Sección de la columna lumbar, donde se aprecia la anatomía de las raíces y nervios lumbares | I | 44 |
| 16 | Innervación simpática aferente y eferente de la vejiga y uretra | I | 49 |
| 17 | Innervación parasimpática aferente y eferente de la vejiga y uretra | I | 49 |
| 18 | Innervación somática aferente y eferente de la vejiga y uretra | I | 49 |
| 19 | Esquema de acción de los diferentes sistemas nerviosos durante la fase de llenado | I | 55 |
| 20 | Reflejos de almacenamiento vesical | I | 56 |
| 21 | Esquema de acción de los diferentes sistemas nerviosos durante la fase de vaciado | I | 57 |
| 22 | Reflejos de vaciamiento vesical | I | 58 |
| 23 | Distribución y efecto de los receptores vesicales | I | 61 |
| 24 | Neurotransmisores que regulan el TUI | I | 62 |
| 25 | Factor urotelial | I | 75 |
| 26 | Diario miccional de 3 días | I | 96 |

| | | | |
|----|--|----|-----|
| 27 | Hoja de evaluación del diario miccional de 3 días | I | 96 |
| 28 | Cuestionario OAB-q | I | 99 |
| 29 | Cuestionario OAB-q Short Form (OAB-q SF) | I | 100 |
| 30 | Resumen del KHQ. | I | 101 |
| 31 | Versión española (España) de la escala OAB-V3 | I | 102 |
| 32 | Versión española (España) de la escala OAB-V8 | I | 103 |
| 33 | Cuestionario PPBC | I | 104 |
| 34 | Cuestionario OABSS: autoadministrado de Blaivas | I | 106 |
| 35 | Cuestionario OABSS | I | 107 |
| 36 | Terapia conductual para la urgeincontinencia | I | 111 |
| 37 | Dermatomas de los niveles L2-S4 de la médula espinal | MM | 131 |
| 38 | Reflejos urogenitales y otros de la médula espinal inferior | MM | 131 |
| 39 | Reflejo bulbocavernoso | MM | 132 |
| 40 | Reflejo perianal | MM | 132 |
| 41 | Reflejo patelar | MM | 133 |
| 42 | Reflejo de Babinski | MM | 133 |
| 43 | Cuestionario de filiación | MM | 135 |
| 44 | Cuestionario de clínica | MM | 137 |
| 45 | Cuestionario del consumo de recursos sanitarios | MM | 138 |
| 46 | Cuestionario del consumo de recursos sanitarios con detalle de los tratamiento | MM | 139 |
| 47 | Cuestionario de calidad de vida OABq-SF | MM | 141 |
| 48 | Cuestionario de calidad de vida OAB V8 | MM | 143 |
| 49 | Distribución por edad | R | 150 |
| 50 | Distribución por sexo | R | 150 |
| 51 | Distribución por raza | R | 151 |
| 52 | Distribución del consumo de tabaco | R | 151 |
| 53 | Distribución del consumo de alcohol | R | 152 |
| 54 | Prevalencia de vejiga neurógena en pacientes con SVH | R | 154 |
| 55 | Tipo de enfermedad neurológica en pacientes con Vejiga Neurógena y SVH | R | 156 |
| 56 | Sensibilidad del segmento S2-S5 | R | 157 |
| 57 | Tipo de sensibilidad del segmento S2-S5 | R | 157 |
| 58 | Resultados de la exploración del reflejo bulbocavernoso | R | 159 |
| 59 | Resultados de la exploración del reflejo perianal | R | 159 |
| 60 | Resultados de la exploración del reflejo patelar | R | 160 |
| 61 | Resultados de la exploración del reflejo de Babinski | R | 160 |
| 62 | Resultados de la exploración del tono esfínter anal | R | 161 |

| | | | |
|----|---|---|-----|
| 63 | Resultados de la exploración de la contracción voluntaria del esfínter anal | R | 161 |
| 64 | Resultados de la exploración del tamaño de la próstata | R | 162 |
| 65 | Resultados de la exploración de la consistencia de la próstata. | R | 162 |
| 66 | Resultados de la exploración genital del cistocele | R | 163 |
| 67 | Resultados de la exploración genital del rectocele | R | 163 |
| 68 | Resultados de la exploración genital del tercio medio | R | 164 |
| 69 | Distribución de las puntuaciones del cuestionario OAB-q-SF | R | 166 |
| 70 | Distribución de las puntuaciones del cuestionario OABV8 | R | 167 |
| 71 | Distribución de los dispositivos absorbentes diarios utilizados | R | 168 |
| 72 | Distribución del número de visitas | R | 168 |
| 73 | Distribución de los días de hospitalización | R | 169 |
| 74 | Distribución del número de los tratamientos | R | 170 |
| 75 | Distribución de la duración de los tratamientos | R | 170 |
| 76 | Distribución de los tratamientos utilizados según el orden del tratamiento | R | 171 |
| 77 | Comparación por edades | R | 172 |
| 78 | Comparación por sexos | R | 173 |
| 79 | Comparación puntuación cuestionario OAB-q-SF | R | 175 |
| 80 | Comparación del ítem 3 del cuestionario OAB-q-SF | R | 176 |
| 81 | Comparación del ítem 6 del cuestionario OAB-q-SF | R | 176 |
| 82 | Comparación puntuación cuestionario OAB V8 | R | 177 |
| 83 | Comparación del ítem 5 del cuestionario OAB V8 | R | 178 |
| 84 | Comparación del ítem 6 del cuestionario OAB V8 | R | 178 |
| 85 | Comparación número medio de compresas diarias | R | 179 |
| 86 | Comparación del número de visitas efectuadas | R | 180 |
| 87 | Comparación de los días de hospitalización | R | 181 |
| 88 | Comparación de la distribución de los tratamientos | R | 182 |
| 89 | Función de supervivencia del primer tratamiento | R | 183 |
| 90 | Función de supervivencia del segundo tratamiento | R | 184 |
| 91 | Comparación tratamientos más utilizados en primer lugar | R | 186 |
| 92 | Comparación tratamientos más utilizados en segundo lugar | R | 186 |
| 93 | Prevalencia de SVH en diferentes países de Europa | D | 193 |
| 94 | Prevalencia enfermedades neurológicas mundial | D | 195 |
| 95 | Porcentaje de disfunción neurógena vesicouretral en | D | 196 |

| | función de enfermedades neurológicas en Europa | | |
|-----|--|---|-----|
| 96 | Grado de afectación de síntomas urinarios en mujeres | D | 202 |
| 97 | Prevalencia síntomas urinarios/edad en mujeres | D | 206 |
| 98 | Prevalencia síntomas urinarios/edad en hombres | D | 206 |
| 99 | Número de fármacos consumidos para SVH | D | 212 |
| 100 | Número de consultas a especialistas | D | 212 |

*NOTA. I (introducción); MM (Materia y métodos); R (Resultados); D (Discusión)

8. Bibliografía

1. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 1988;7:403-27.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):167-78.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49.
4. Abrams P, Freeman R, Anderson C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxibutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81: 801.
5. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000;6:580-90. (b)
6. Abrams P, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence: Proceedings of the 1st International Consultation on Incontinence; Monaco, June 28-July 1 1998. Plymouth: Health Publication Ltd 1999
7. Abrams P, Wein AJ, eds. The overactive bladder: From basic science to clinical management. *Urology* 1997;50(6 suppl):1-3.
8. Abrams P, Wein AJ. The overactive bladder and incontinence: Definitions and a plea for discussion. *Neurourol Urodyn* 1999;18:413-6.
9. Abrams P. Introduction: Overactive bladder and its treatments. *Urology* 2000;55:1-2.
10. Abrams PH, FarrarDJ, Turner-Warwick RT et al. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol* 1979;121: 640-2.
11. Abrams PH, Feneley RCL. The significance of the symptoms associated with bladder outflow obstruction. *Urol Int* 1978;33: 171-174.
12. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, Newgreen D, Paireddy A, van Maanen R, Ridder A. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):577-88.
13. Ahn UM, Ahn NU, Buchowski JM, Garrett ES, Sieber AN, Kostuik JP. Cauda nnerv syndrome secondary to lumbar disc herniation: a meta-analysis of surgical outcomes. *Spine* 2000 Jun;25(12): 1515-22.
14. Aitchison M, Carter R, Paterson P, Ferrie B. Is the treatment of urgency incontinence a placebo response? Results of a five-year follow-up. *Br J Urol*. 1989 Nov;64(5):478-80.
15. Aizawa N, Igawa Y, Nishizawa O, Wyndaele JJ. Effects of CL316,243, a beta 3-adrenoceptor agonist, and intravesical prostaglandin E2 on the primary bladder afferent activity of the rat. *Neurourol Urodyn* 2010;29: 771-6.
16. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J et al. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491): 1059-62.
17. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539-53.

18. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, Kerdraon J. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol*. 2003;169(6):2210
19. Amundsen C, Lau M, English SF, McGuire EJ. Do urinary symptoms correlate with urodynamic findings? *J Urol*. 1999;161(6):1871-4.
20. Andersson KE. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997;50:74-84.
21. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46-53
22. Andersson KE, Pehrson R. CNS involvement in overactive bladder: pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention. *Drugs* 2003;63:2595–2611
23. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004;56: 581–631.
24. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor—which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 2003;43: 1–5.
25. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, Tannenbaum C, Wein AJ. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol*. 2009;19(4):380-94.
26. Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*. 2011;59(3):377-86.
27. Andrew J, Nathan PW. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defecation. *Brain* 1964;87:233-62.
28. Anonymous. Autonomic neuropathy in liver disease. *Lancet* 1989;2(8665):721-2.
29. Ansari MS, Bharti A, Kumar R, Ranjan P, Srivastava A, Kapoor R. Gabapentin: a novel drug as add-on therapy in cases of refractory overactive bladder in children. *J Pediatr Urol*. 2013;9(1):17-22.
30. Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008; 53: 1245–53.
31. Applebaum M., Clifton G., Coggeshall R., et al.: Unmyelinated fibers in the sacral 3 and caudal ventral roots of the cat. *J.Physiol*. 1976. 256:557
32. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(4):429-33.
33. Arlandis S, Ruiz MA, Errando C, Villacampa F, Arumí D, Lizarraga I, Rejas J. Quality of life in patients with overactive bladder: validation and psychometric properties of the Spanish Overactive Bladder Questionnaire-short Form. *Clin Drug Investig*. 2012;32(8):523-32.
34. Artibani W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. *Urology* 1997;50(6A Suppl):25-32.
35. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, Bouaziz H, Samii K. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002;97(5):1274-80.

36. Austin P, Spyropoulos E, Lotenfoe R, Helal M, Hoffman M, Lockhart JL. Urethral obstruction after anti-incontinence surgery in women: evaluation, methodology, and surgical results. *Urology* 1996;47(6):890-4.
37. Azadzoï KM, Radisavljević ZM, Golabek T. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2010;183: 362–9.
38. Azadzoï KM, Shinde VM, Tarcan T. Increased leukotriene and prostaglandin release, and overactivity in the chronically ischemic bladder. *J Urol* 2003;169: 1885–91.
39. Bahns E., Halsband U., Janig W.: Responses of sacral visceral afferents from the lower urinary tract, colon and anus to mechanical stimulation. *Pflugers Arch.* 1987;410:296-303.
40. Baker SA, Hatton WJ, Han J. Role of TREK-1 potassium channel in bladder overactivity after partial bladder outlet obstruction in mouse. *J Urol* 2010;183: 793–800.
41. Baker SA, Hennig GW, Han J. Methionine and its derivatives increase bladder excitability by inhibiting stretchdependent K(+) channels. *Br J Pharmacol* 2008;153: 1259–71.
42. Bakke A, Myhr KM, Gronning M. bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis-A cohort study. *Scand J Urol Nephrol* 1996;179:61–6.
43. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999;16: 442–3.
44. Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2012;23(8):975-82.
45. Barbalias GA, Meares EM Jr. Female urethral syndrome: clinical and urodynamic perspectives. *Urology.* 1984 Feb;23(2):208-12.
46. Barer DH. Continence after stroke: useful predictor or goal of therapy? *Age Ageing* 1989 May;18(3):183-91.
47. Barrington F. The component reflexes of micturition in the cat. *Brain* 1931;54:177-188.
48. Barrington F. The nervous mechanism of micturition. *Q.J.Exp. Phys.* 1915;8:33
49. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992;148: 1549–57.
50. Bartels RH, de Vries J. Hemi-cauda nnerve syndrome from herniated lumbar disc: a neurosurgical emergency? *Can J Neurol Sci* 1996;23(4):296-9.
51. Barter F, Tanner AR. Autonomic neuropathy in an alcoholic population. *Postgrad Med J.* 1987;63(746):1033-6.
52. Bartolin Z, Gilja I, Bedalov G, Savic I. Bladder function in patients with lumbar intervertebral disc protrusion. *J Urol* 1998;159(3):969-71.
53. Basra RK, Cortes E, Khullar V, Kelleher C. A comparison study of two lower urinary tract symptoms screening tools in clinical practice: The B-SAQ and OAB-V8 questionnaires. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:666–71.
54. Baumgarner GT, Miller HC. Genitourinary complications of abdominoperineal resection. *South Med J* 1976;69(7):875-7.
55. Bemelmans BL, Hommes OR, Van Kerrebroeck PE, Lemmens WA, Doesburg WH, Debruyne FM. Evidence for early lower urinary tract dysfunction in clinically silent multiple sclerosis. *J Urol* 1991;145(6):1219-24.

56. Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM. Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1987;138:836–838
57. Bergman A, Bader K. Reliability of the patient's history in the diagnosis of urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;32(3):255-9.
58. Bergman J, Elia G. Effects of the menstrual cycle on urodynamic work-up: should we change our practice?. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10(6):375-7.
59. Betts CD, Kapoor R, Fowler CJ. Pontine pathology and voiding dysfunction. *Br J Urol* 1992;70(1): 100-2.
60. Birder L.A., De Groat W.: Increased c-fos innervation in spinal neurons after chemical irritation of the lower urinary tract of the rat. *J Neurosci* 1992;12:4878.
61. Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4: 46-54.
62. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC et al. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 13396–401.
63. Birder LA, Nakamura Y, Kiss S et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 2002;5: 856-60.
64. Black PM. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients. *J Neurosurg* 1980;52(3):371-7.
65. Blackford HN, Murray K, Stephenson TP, Mundy AR. Results of transvesical infiltration of the pelvic plexuses with phenol in 116 patients. *Br J Urol* 1984;56(6):647-9.
66. Blaivas G. Overactive Bladder and the Definition of Urgency. *Neurourology and Urodynamics* 2007;26:757–758. (a)
67. Blaivas J., Labib k., Bauer S., Retik A.: A new approach to electromyography of the external urethral sphincter. *J Urol* 1977;117:773.
68. Blaivas JG, Panagopoulos G, Weiss JP. Two types of urgency. *Neurourol Urodyn* 2009;28:188.
69. Blaivas JG, Panagopoulos G, Weiss JP. Validation & test-retest. *J Urol* 2007;17:199–20.b
70. Blaivas JG. The neurophysiology of micturition: A clinical study of 550 patients. *J Urol* 1982;127:958–63.
71. Blok B., Willemsen A., Holstege G.: Mapping micturition centro areas in the central nervous system with positron emission tomography (PET), *Soc Neurosci Abstr* 1995;21:1872.
72. Blok C, Coolsaet BL, Mansour M, Razzouk A. Dynamics of the ureterovesical junction: interaction between diuresis and detrusor instability at the ureterovesical junction in pigs. *J Urol* 1986 Nov;136(5):1123-6.
73. Bloomer JR, Bonkovsky HL. The porphyrias. *Dis Mon* 1989 Jan;35(1):1-54.
74. Boiteux JP, Conquy S, Boccon-Gibod L. Primary polyuria in the female. Classification and evolution. *Ann Urol (Paris)*.1986;20(3):171-4.
75. Bonniaud V, Bryant D, Pilati C, Menarini M, Lamartina M, Guyatt G, Del Popolo G. Italian version of Qualiveen-30: cultural adaptation of a neurogenic urinary disorder-specific instrument. *Neurourol Urodyn* 2011;30(3):354-9.
76. Booth CM, Whiteside CG, Turner-Warwick RT. A long-term study of the persistence of the urodynamic characteristics of the unstable bladder. *Br J Urol* 1981;53(4):310-4.

77. Borrie MJ, Campbell AJ, Caradoc-Davies TH, Spears GF. Urinary incontinence after stroke: a prospective study. *Age Ageing* 1986;15(3):177-81.
78. Bosch JL, Groen J. Neuromodulation: urodynamic effects of sacral (S3) spinal nerve stimulation in patients with detrusor instability or detrusor hyperflexia. *Behav Brain Res* 1998;92(2):141-50.
79. Bosch JL, Groen J. Sacral nerve neuromodulation in the treatment of patients with refractory motor urge incontinence: long-term results of a prospective longitudinal study. *J Urol* 2000;163(4):1219-22.
80. Bosch JL, Kranse R, van Mastrigt R, Schröder FH. Dependence of male voiding efficiency on age, bladder contractility and urethral resistance: development of a voiding efficiency nomogram. *J Urol* 1995;154(1):190-4.
81. Boulis NM, Mian FS, Rodriguez D, Cho E, Hoff JT. Urinary retention following routine neurosurgical spine procedures. *Surg Neurol* 2001;55(1):23-7.
82. Brading A. Overactive bladder: why it occurs. *Women's Health Med* 2005; 2: 20-3.
83. Brading AF, Symes S. Ischemia as an etiological factor in bladder instability: implications for therapy. *Adv Exp Med Biol* 2003; 539: 255-69.
84. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 57-67.
85. Bradley W.: Micturition reflex amplification. *J Urol* 1969;101:403. (a)
86. Bradley W.: Regulation of the micturition reflex by negative biofeedback. *J Urol* 1969;101:400. (b)
87. Bradley WE. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;92:323-6.
88. Brenes FJ, Angulo J, Ochayta D, Rejas J, Arumíe D, Cañadas A, Lizarraga I. Validación psicométrica de las escalas OAB-V8 y OAB-V3 para la detección de pacientes con probable vejiga hiperactiva en la población española. *Med Clin (Barc)* 2014;143(12):521-529.
89. Bretheau D, Rossi D, Chiapello A, Gabriel H, Serment G. Female vesical instability: etiologic problems in 209 cases. *Ann Urol (Paris)* 1990;24(5):363-6.
90. Brocklehurst JC. Urinary incontinence in the community ± analysis of a MORI poll. *BMJ* 1993; 306: 832±4 / Malmsten UGH, Milsom I, Molander U, NorleÅn LJ. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms. An epidemiological study of men aged 45-99 years. *J Urol* 1997;158: 1733-7.
91. Brooks ME, Moreno M, Sidi A, Braf ZF. Urologic complications after surgery on lumbosacral spine. *Urology* 1985;26:202-4.
92. Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000;6(Suppl 11): S574-9.
93. Brubaker L, Chapple C, Coyne KS, Kopp Z. Patient-reported outcomes in overactive bladder: importance for determining clinical effectiveness of treatment. *Urology* 2006;68(Suppl 2): 3-8.
94. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Behavioural vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women. *JAMA* 1998;280:1995-2000
95. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of innervat. *Br J Psychiatry* 1990;157:86-94.
96. Burns AS, Rivas DA, Ditunno JF. The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(24 Suppl):S129-36.

97. Burton C, Sajja A, Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(8):1206-16.
98. Buzelin J.M.: Bases anatomiques de la physiologie vesico-sphincterienne. En: *Urodynamique, Bas Appareil Urinaire.* Paris, Masson. 1984. Pp 19-39.
99. Cacabelos R, Rodriguez B, Carrera C, Caamano J, Beyer K, Lao JI, Sellers MA . APOE-related frequency of cognitive and noncognitive symptoms in dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1996;18(10):693-706.
100. Campbell AJ, Reinken J, McCosh L. Incontinence in the elderly: prevalence and prognosis. *Age Ageing* 1985;14(2):65-70.
101. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(2B):359-63.
102. Cantor TJ, Bates CP. A comparative study of symptoms and objective urodynamic findings in 214 incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980 Oct;87(10):889-92.
103. Caputo RM, Benson JT, McClellan E. Intravaginal maximal electrical stimulation in the treatment of urinary incontinence. *J Reprod Med.* 1993 Sep;38(9):667-71.
104. Carbone A, Palleschi G, Conte A, Bova G, Iacovelli E, Bettolo CM, Pastore A, Inghilleri M. Gabapentin treatment of neurogenic overactive bladder. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(4):206-14.
105. Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, Strösser W, Ballering-Brühl B, Schäfer M. Efficacy of tiroprium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 2000;85(6):659-64.
106. Carey M, Fynes M, Murray C, Maher C. Sacral nerve root stimulation for lower urinary tract dysfunction: overcoming the problem of lead migration. *BJU Int* 2001;87(1):15-
107. Carlson KV, Rome S, Nitti VW. Dysfunctional voiding in women. *J Urol.* 2001;165(1):143-7.
108. Castro D, España M, Prieto M, Badia, X. Prevalencia de vejiga hiperactiva en España: estudio poblacional. *Arch. Esp. Urol.* 2005; 58(2): 131-138.
109. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
110. Chai T, Steers W. Neurofisiología de la micción y la continencia. En: *Clínicas Urológicas de Norte América*. Urodinámica I W.B. Saunders Company Philadelphia. 1996;Volume 23: 235-250.
111. Chai TC, Gray ML, Steers WD. The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: evidence for bladder neural plasticity. *J Urol.* 1998;160(1):34-8.
112. Chancellor MB. New frontiers in the treatment of overactive bladder and incontinence. *Rev Urol* 2002;4(Suppl 4):S50-S56
113. Chancellor MB, Yoshimura N. Neurophysiology of stress urinary incontinence. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 3):S19-S28
114. Chancellor MB, Elovic E, Esquenazi A, Naumann M, Segal KR, Schiavo G, Smith CP, Ward AB. Evidence-based review and assessment

- of botulinum neurotoxin for the treatment of urologic conditions. *Toxicol*. 2013;67:129-40.
115. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol* 1997;80(1):100-4.
 116. Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, Bitker MO, Bletry O, Laplane D, Bousser MG. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69(5):261-76.
 117. Chapple CR, Artibani W, Cardoza LD. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: Current concepts and future prospects. *BJU Int* 2005;95:335-40.
 118. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008;54(3):543-62.
 119. Chapple CR, Parkhouse H, Gardener C, Milroy EJ. Double-blind, placebo-controlled, cross-over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol*. 1990;66(5):491-4.
 120. Chapple C, Schneider T, Haab F, Sun F, Whelan L, Scholfield D, Dragon E, Mangan E. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int*. 2014;114(3):418-26.
 121. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):17-30. (a)
 122. Chapple CR, Nitti VW, Khullar V, Wyndaele JJ, Herschorn S, van Kerrebroeck P, Blauwet MB, Siddiqui E. Onset of action of the β 3-adrenoceptor agonist, mirabegron, in Phase II and III clinical trials in patients with overactive bladder. *World J Urol*. 2014;32(6):1565-72. (b)
 123. Chen PH, Hsueh HF, Hong CZ. Herpes zoster-associated voiding dysfunction: a retrospective study and literature review. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(11):1624-8.
 124. Cheng JT, Yu BC, Tong YC. Changes of M3-muscarinic receptor protein and Mrna expressions in the bladder urothelium and muscle layer of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 2007; 423: 1-5.
 125. Chess-Williams R. Muscarinic receptors of the urinary bladder: detrusor, urothelial and prejunctional. *Auton Autacoid Pharmacol* 2002; 22: 133-45.
 126. Choe JM, Gallo ML, Staskin DR. A provocative maneuver to elicit cystometric instability: measuring instability at maximum infusion. *J Urol* 1999;161(5):1541-4
 127. Chou TP, Gorton E, Stanton SL, Atherton M, Baessler K, Rienhardt G. Can uroflowmetry patterns in women be reliably interpreted? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11(3):142-7.
 128. Chu FM, Dmochowski R. Pathophysiology of overactive bladder. *Am J Med* 2006;119:3-8
 129. Chuang YC, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. The role of bladder afferent pathways in the bladder hyperactivity induced by intravesical administration of nerve growth factor. *J Urol* 2001; 165: 975-9.

130. Chuang YC, Thomas CA, Tyagi S, Yoshimura N, Tyagi P, Chancellor MB. Human urine with solifenacin intake but not tolterodine or darifenacin intake blocks detrusor overactivity. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19: 1353–7.
131. Chuang YC, Tyagi V, Liu RT, Chancellor MB, Tyagi P. Urine and serum C-reactive protein levels as potential biomarkers of lower urinary tract symptoms. *Urol Sci* 2010;21: 132–6.
132. Ciudin A, Franco A, Diaconu MG, Peri L, Vivas V, Gonzalez MA, Alcaraz A. Quality of life of multiple sclerosis patients: translation and validation of the Spanish version of Qualiveen. *Neurourol Urodyn* 2012;31(4):517-20.
133. Clegg E.: The musculature of the human prostatic urethra. *J. Anat* 1959;91:345-351.
134. Clemow DB, McCarty R, Steers WD, Tuttle JB. Efferent and afferent neuronal hypertrophy associated with micturition pathways in spontaneously hypertensive rats. *Neurourol Urodyn* 1997;16:293–303
135. Clemow DB, Steers WD, McCarty R, Tuttle JB. Altered regulation of bladder nerve growth factor and neutrally mediated hyperactive voiding. *Am J Physiol* 1998; 275: R1279–86.
136. Codine PH, Pellissier J, Manderscheidt JC, Costa P, Enjalbert M, Perrigot M. Les troubles urinaires au cours des hemiplegies vasculaires. In: *Hemiplegie vasculaire et médecine de reeducation*. Pellissier J, ed. Paris, Masson, 1988, pp. 261-269.
137. Conejero J, Chavarría J, Zamora P, Conejero A. *Vejiga Hiperactiva*. En: J. Salinas, M. Romero, editores. *Urodinámica Clínica*. Madrid: Luzan, S.A. de Ediciones; 2002, pp. 141-156.
138. Cook SP, McCleskey EW. ATP, pain and a full bladder. *Nature* 2000; 407: 951–2.
139. Corcos, J, Schick E: Prevalence of overactive bladder and incontinence in Canada. *Can. J. Urol* 2004;11: 2278.
140. Correa Lacárcel J, Puchades Orts A. Aspectos estructurales y funcionales del tracto urinario inferior. En: Salinas J, Romero J. *Urodinámica Clínica*. Luzan 5 Ediciones. Madrid 2002, pp. 23-59.
141. Coyne K, Revicki D, Hunt T. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res* 2002; 11: 563–74.
142. Coyne KS, Lai JS, Zyczynski T. An overactive bladder symptom and quality-of-life short form: development of the Overactive Bladder Questionnaire Short Form (OAB-q SF). 34th Joint Meeting of the International Continence Society and the International UroGynecological Association, Paris, France. 2004.
143. Coyne KS, Margolis MK, Bavendam T, Roberts R, Elinoff V. Validation of a 3-item OAB awareness tool. *Int J Clin Pract*. 2011;65:219–24.
144. Coyne KS, Matza LS, Kopp Z, Abrams P. The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a singleitem global measure for patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2006; 49: 1079–86.
145. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, Revicki DA, Thompson C, Corey R, Hunt TL. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health*. 2004;7(4):455-463.
146. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality

- of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int* 2008;101:1388–95.
147. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS. The burden of lower urinary tract symptoms: Evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009;103:4–11.
 148. Coyne KS, Zhou Z, Bhattacharyya SK, Thompson CL, Dhawan R, Versi E. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *BJU Int* 2003;92: 948–54.
 149. Coyne KS, Zhou Z, Thompson C. The impact on health-related quality of life of stress, urge and mixed urinary incontinence. *BJU Int* 2003; 92: 731–5.
 150. Coyne KS, Zyczynski T, Margolis MK, Elinoff V, Roberts RG. Validation of an overactive bladder awareness tool for use in primary care settings. *Adv Ther* 2005;22:381–94.
 151. Crowe R., Burnstock G., Light J.: Adrenergic innervations of the striated muscle of the intrinsic external urethral sphincter from patients with lower motor spinal cord lesion. *J Urol* 1989;141:47-49.
 152. Cruz F, Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2007;26(6 Suppl):920-7.
 153. Cruz F, Guimarães M, Silva C, Rio ME, Coimbra A, Reis M. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol* 1997;157(2):585-9.
 154. Cucchi A. A possible link between stress urinary incontinence and detrusor instability in the female—urodynamic (pressure/flow) data and speculative considerations. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;9(1):3-8.
 155. Cucchi A. Acceleration of flow rate as a screening test for detrusor instability in women with stress incontinence. *Br J Urol* 1990;65(1):17-9.
 156. Cucchi A. Sequential changes in voiding dynamics related to the development of detrusor instability in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*.1999;18(2):73-80.
 157. Currie CT. Urinary incontinence after stroke. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6558):1322-3.
 158. Darblade B, Behr-Roussel D, Oger S. Effects of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology* 2006; 68: 442–8.
 159. DasGupta R, Fowler CJ. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol* 2002;15(3):271-8.
 160. Datta SN, Roosen A, Pullen A, Popat R, Rosenbaum TP, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ, Apostolidis A. Immunohistochemical expression of muscarinic receptors in the urothelium and suburothelium of neurogenic and idiopathic overactive human bladders, and changes with botulinum neurotoxin administration. *J Urol* 2010;184(6):2578-85.
 161. Davies JA, Hosker G, Lord J, Smith AR. An evaluation of the efficacy of in-patient bladder retraining. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2000;11(5):271-5.

162. de Groat W, Nadelhaft I, Nulne R, Boot R, Morgan C, Thor K. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J. Auton Nerv Syst* 1981;3: 135.
163. de Groat W, Ryall R. Reflexes to sacral parasympathetic concerned with micturition in the cat. *J. Physiol* 1969;200:87.
164. de Groat W. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1993;20(3):383-401.
165. de Groat W. Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Res* 1975;87:201.
166. de Groat W. Neuropeptides in pelvic afferent pathways. *Experientia* 1987;43:801-813.
167. de Groat W. Spinal cord projections and neuropeptides in visceral afferent neurons. *Prog Brain Res.* 1986;67:165.
168. de Groat WC, Booth AM, Yoshirnura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. En: Maui CA (ed) *The autonomic nervous system*. Harwood Academic Publishers, London, 1997, pp 227–289.
169. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004; 64(Suppl 1): 7–11.
170. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997;50(6A Suppl):36-52.
171. De Laet K, De Wachter S, Wyndaele JJ. Systemic oxybutynin decreases afferent activity of the pelvic nerve of the rat: new insights into the working mechanism of antimuscarinics. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 156–61.
172. de Nunzio C, Franco G, Rocchegiani A. The evolution of detrusor overactivity after watchful waiting, medical therapy and surgery in patients with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2003; 169: 535–9.
173. De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P, Van Poppel H, Baert L, Fowler CJ. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol*. 1997;158(6):2087-92.
174. de Sèze M, Gallien P, Denys P, Labat JJ, Serment G, Grise P, Salle JY, Blazejewski S, Hazane C, Moore N, Joseph PA. Intravesical glucidic capsaicin versus glucidic solvent in neurogenic detrusor overactivity: a double blind controlled randomized study. *Neurourol Urodyn* 2006;25(7):752-7.
175. De Wachter S, Hanno P. Urgency: All or none phenomenon? *Neurourol Urodyn* 2010;29:616.
176. De Wachter S, Wyndaele JJ. How sudden is a compelling desire to void? An observational cystometric study on the suddenness of this sensation *BJU Int* 2008;101:1000.
177. De Wachter S, Wyndaele JJ. Frequency-volume charts: A tool to evaluate bladder sensation. *Neurourol Urodyn* 2003;22:638–43
178. De Wachter S. Afferent signaling from the bladder: Species differences evident from extracellular recordings of pelvic and hypogastric nerves. *Neurourol Urodyn* 2011;30:647–52.
179. Decter RM, Bauer SB, Khoshbin S, Dyro FM, Krarup C, Colodny AH, Retik AB. Urodynamic assessment of children with cerebral palsy. *J Urol* 1987;138:1110-2.

180. Dennis PJ, Rohner TJ Jr, Hu TW, Igou JF, Yu LC, Kaltreider DL. Simple urodynamic evaluation of incontinent elderly female nursing home patients. A descriptive analysis. *Urology* 1991;37(2):173-9.
181. Di Meglio G, Zucconelli R, Belmonte P, Fiaccavento G. Post-voiding contraction: evidence and characterization in other 250 urodynamic studies. *Arch Ital Urol Androl.* 1997;69 Suppl 1:39-41.
182. Di Meo S, Venditti P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Biol Signals Recept* 2001; 10: 125–40.
183. Di Stasi SM, Giannantoni A, Vespasiani G, Navarra P, Capelli G, Massoud R, Stephen RL Intravesical electromotive administration of oxybutynin in patients with detrusor hyperreflexia unresponsive to standard anticholinergic regimens. *J Urol.* 2001;165(2):491-8.
184. Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: do we need urodynamics? *Neurourol Urodyn.* 2003;22(2):105-8. Erratum in: *Neurourol Urodyn.* 2003;22(4):356.
185. Digesu GA, Verdi E, Cardozo L, Olivieri L, Khullar V, Colli E. Phase IIB, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to determine effects of felocalcitol in women with overactive bladder and idiopathic detrusor overactivity. *Urology.* 2012;80(1):48-54.
186. Diokno AC, Brock BM, Brown MB, Herzog AR. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1986;136: 1022–5.
187. Dixon J, Gilpin S, Gilpin C, Gosling S. Intramural ganglia of the human urinary bladder. *Br J Urol* 1983;55:195-198.
188. Dmitrieva N, Shelton D, Rice ASC, McMahon SB. The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation. *Neuroscience* 1997;78: 449–59.
189. Dmochowski RR, Newman DK. Impact of overactive bladder on women in the United States: Results of a national survey. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:65–76.
190. Donaldson MM, Thompson JR, Matthews RJ. The natural history of overactive bladder and stress urinary incontinence in older women in the community: A 3-year prospective cohort study. *Neurourol Urodyn* 2006;25:709-16.
191. Donker P, Droes J, Ulden B. Anatomy of the musculature and innervations of the bladder and the urethra. En: Williams DI, Chisholm G. (Ed). *Scientific Foundation of Urology.* Vol 2 London Heinemann, 1978, pp 32-39.
192. Donovan J, Bosch R. Symptoms and quality of life assessment. En: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. *Incontinence. 3rd International Consultation on Urinary Incontinence.* Edition 2005. Plymbridge, Mass: Health Publication Ltd. United Kingdom.
193. Drake MJ, Fowler CJ, Griffiths D, Mayer E, Paton JF, Birder L. Neural control of the lower urinary and gastrointestinal tracts: supraspinal CNS mechanisms. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):119-27.
194. Edvarsen P, Ursin T.: Micturition threshold in cats with innervat lesions. *Expl Neurol* 1968;21: 495.
195. Eickenberg HU, Amin M, Klompus W, Lich R Jr. Urologic complications following abdominoperineal resection. *J Urol* 1976;115(2):180-2.
196. Ekelund P, Grimby A, Milsom I. Urinary incontinence: social and financial costs high. *BMJ* 1993; 306: 1344.

197. Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VII. Prospective ultrastructural/ urodynamic evaluation of its natural evolution. *J Urol* 1997;157:1814–1822
198. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993;150:1668–1680. (a)
199. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol*. 1993;150:1681-95. (b)
200. Elbadawi A. Functional anatomy of the organs of micturition. En: *The urologics clinics of North America. Urodynamics 1*, W.B. Saunders Company Philadelphia. May 1996. Volume 23, 2. pp 178-210.
201. Elbadawi A, Blaivas J. (Ed): *Neurourology and Urodynamics. Principles and Practice*. New York. McMillan Publishing Co. 1988, pp: 3-36.
202. Elbadawi A, Schenk E. Parasympathetic and sympathetic postganglionic synapses in ureterovesical autonomic pathways. *Zellforsch* 1973;146:147-156.
203. Elbadawi A: Microstructural basis of detrusor contractility. The “MIN” approach to its understanding and study. *Neurourol. Urodyn* 1991;10:77-85.
204. Elbadawi A: Neuromorphologic basis of vesicouretral function: I Histochemistry,
205. Elbadawi A: Ultrastructure of vesico-urethral innervations II. Postganglionic axoaxonal synapses in intrinsic lissosphincter. A new structural and functional concept in micturition. *J Urol* 1984;131:781-790.
206. Elbadawi A. What role of the prostate in Bph-associated voiding dysfunction?. *Contemp. Urol.* 6 1994: 29-37.
207. Elgamasy AN, Lewis V, Hassouna ME, Ghoniem GM. Effect of transvaginal stimulation in the treatment of detrusor instability. *Urol Nurs.* 1996;16(4):127-30.
208. Ellenberg M. Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;92:321-3.
209. Elser DM, Wyman JF, McClish DK, Robinson D, Fantl JA, Bump RC. The effect of bladder training, pelvic floor muscle training, or combination training on urodynamic parameters in women with urinary incontinence. *Continence Program for Women Research Group. Neurourol Urodyn.* 1999;18(5):427-36.
210. Ericksen BC, Hustar S. Urogenital ostrogenmangel-syndrom. Utredning og behandling med vekt på hormone-substitution. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991;111: 2949-51.
211. España M. Incontinencia de orina en la mujer. *Med Clín (Barc).* 2003;120(12):464-472.
212. Esteban Fuertes M, González-Chamorro Ladrón de Guevara F, Sánchez Chapado M. Inestabilidad vesical femenina En: *Actualizaciones temáticas en urología*. 1ª ed. Madrid: Madaus; 1998.
213. Esteban Fuertes M, Salinas Casado J, Bravo De Rueda Acinelli C, Aristizabal Agudelo JM, Virseda Chamorro M, Salman Moh'd S, Resel Estevez L, Jimenez Muñoz Delgado N, Paisan Grisolia L, Martínez Frias ML. resultados clinicos del tratamiento de la incontinencia urinaria con estimulación eléctrica periférica *Act Urol Esp* 1995;551-9.
214. Evans RJ, Moldwin RM, Cossons N, Darekar A, Mills IW, Scholfield D. Proof of concept trial of tanezumab for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis. *J Urol.* 2011;185(5):1716-21.

215. Everaerts W, Gevaert T, Nilius B, De Ridder D. On the origin of bladder sensing: Trips in urology. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 264–73.
216. Falconer M.: Mesial temporal sclerosis as a common cause of epilepsy. *Lancet* 1974;2:767.
217. Fantl JA, Newman DK, Colling J. Urinary Incontinence in Adults: Acute and Chronic Management. Clinical Practice Guideline n.2, 1996 Update (AHCPR Publications no. 96-0682).
218. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Bump RC. Urinary incontinence in community-dwelling women: clinical, urodynamic, and severity characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(4):946-51.
219. Fantl JA, Wyman JF, Anderson RL, Matt DW, Bump RC. Postmenopausal urinary incontinence: comparison between non-estrogen-supplemented and estrogen-supplemented women. *Obstet Gynecol.* 1988;71(6 Pt 1):823-8.
220. Fantl JA, Smith PJ, Schneider V, Hurt WG, Dunn LJ. Fluid weight uroflowmetry in women. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(8):1017-24.
221. Fedirchuk B., Downie J., Shefchyk S.: Reduction of perineal evoked excitatory postsynaptic potentials in cat lumbar and sacral motoneurons during micturition. *J. Neurosci* 1994;14:6153-6159.
222. Feneley RC, Shepherd AM, Powell PH, Blannin J. Urinary incontinence: prevalence and needs. *Br J Urol* 1979;51: 493-6.
223. Fetscher C, Fleichman M, Schmidt M, Krege S, Michel MC. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol* 2002;136:641–643
224. FitzGerald MP, Brubaker L. Urinary incontinence symptom scores and urodynamic diagnoses. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:30-5.
225. Fleischmann N, Christ G, Sclafani T, Melman A. The effect of ovariectomy and long-term estrogen replacement on bladder structure and function in the rat. *J Urol.* 2002;168:1265-8.
226. Flisser AJ, Walmsley K, Blaivas JG. Urodynamic classification of patients with symptoms of overactive bladder. *J Urol.* 2003;169:529-33.
227. Floyd K., McMahon S., Morrison J.: Inhibitory interactions between colonic and vesical afferents in the micturition reflex of the cat. *J, Physiol* 1982; 332:472.
228. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J AmMedAssoc* 2002; 287: 356–9.
229. Foster HE Jr, Lake AG. Use of vanilloids in urologic disorders. *Prog Drug Res.* 2014;68:307-17.
230. Fowler CJ. Urinary disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Funct Neurol* 2001;16:277–282
231. Fowler O. Neurological disorders of micturition and their treatment. *Brain* 1999; 122:1213-1231
232. Brenes FJ, Angulo J, Ochayta D, Rejas J, Arumí D, Cañadas A, Lizarraga I. Psychometric validation of the OAB-V8 and OAB-V3 scales for the screening of patients with probable overactive bladder in the Spanish population. *Med Clín* 2014; 143:521-529.

233. Frenkl TL, Zhu H, Reiss T, Seltzer O, Rosenberg E, Green S. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of a neurokinin-1 receptor antagonist for overactive bladder. *J Urol*. 2010;184(2):616-22.
234. Frewen WK. An objective assessment of the unstable bladder of psychosomatic origin. *Br J Urol* 1978;50(4):246-9.
235. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 1980; 92:318-21.
236. Fuertes ME, García Matres MJ, González Romojaro V, de la Rosa S, Anguera Vila A, de la Peña J, Leiva Galvis O, Sánchez Chapado M. Clinical trial to evaluate tiroprium chloride (Uraplex) effectiveness and tolerance in patients with detrusor instability incontinence and its impact on quality of life. *Arch Esp Urol*. 2000;53(2):125-36.
237. Fultz NH, Herzog R: Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. *Geriatr Urol* 1996; 23: 1, 1996.
238. Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, Anger JT, Hu JC, Wittrup-Jensen KU, Pashos CL. Economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology*. 2010;75(3):526-32.
239. Gao X, Zhang J, Peng Y, Fan H, Chen M, Xu T, Zhang Y. Admission clinical characteristics and early clinical outcomes among acute ischemic stroke patients. *J Biomed Res* 2012;26(3):152-8.
240. Gardy M., Kozminski M., Delancey J. Stress incontinence and cystoceles. *J Urol* 1991;145:1211-1213.
241. Garnett S, Swithinbank L, Ellis-Jones J. The long-term natural history of overactive bladder symptoms due to idiopathic detrusor overactivity in women. *BJU Int* 2009;104:958-63
242. Geirsson G, Fall M, Lindström S. Subtypes of overactive bladder in old age. *Age Ageing* 1993 Mar;22(2):125-31.
243. German K, Bedwani J, Davies J, Brading AF, Stephenson TP. Physiological and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. *J Urol* 1995;153: 1678–83.
244. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Finazzi Agro E, Collura G, Vespasiani G. Lower urinary tract dysfunction and disability status in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1999 Apr;80(4):437-41.
245. Giersson G, Fall M, Lindström S. Cystometric classification of bladder overactivity: assessment of a new system in 501 patients. *Int Urogynecol J* 1993; 4: 186-93.
246. Cardozo LD. Urgency frequency and urgency. En: Stanton SL, Monga A eds, *Clinical Urogynaecology*, 2nd edn. London: Churchill Livingstone, 1999: 309-19
247. Gillespie JJ, Van Koeveeringe GA, de Wachter SG. On the origins of the sensory output from the bladder: The concept of afferent noise. *BJU Int* 2009;103:1324.
248. Gjone R, Setekleiv J: Excitatory and inhibitory bladder responses to stimulation of the cerebral cortex in the cat. *Acta Physiol. Scand* 1963. 59:337.
249. Gobet R, Cisek LJ, Chang B, Barnewolt CE, Retik AB, Peters CA. Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage, and is associated with persistent bladder instability. *J Urol*. 1999;162:1090-5.

250. Goepel M, Hoffmann JA, Piro M, Rubben H, Michel MC. Prevalence and physician awareness of symptoms of urinary bladder dysfunction. *Eur Urol* 2002;41:234-239.
251. Goldman HB, Appell RA. Voiding dysfunction in women with lumbar disc nnervati. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10(2):134-8.
252. Goode PS, Burgio KL, Locher JL, Roth DL, Umlauf MG, Richter HE, Varner RE, Lloyd LK. Effect of behavioral training with or without pelvic floor electrical stimulation on stress incontinence in women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;16;290(3):345-52.
253. Gosling JA. Innervations of the bladder and uretra in relation to function. *Urol Clin NN am*.1979;6, 31.
254. Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing* 1995;24(6):499-504.
255. Grbavac Z, Gilja I, Gubarev N, Bozicevic D. [Neurologic and urodynamic characteristics of patients with Guillain- Barre syndrome]. *Lijec Vjesn* 1989;111(1-2):17-20.
256. Green SA, Alon A, Ianus J, McNaughton KS, Tozzi CA, Reiss TF. Efficacy and safety of a neurokinin-1 receptor antagonist in postmenopausal women with overactive bladder with urge urinary incontinence. *J Urol*. 2006;176:2535-40.
257. Greenstein A, Matzkin H, Kaver I, Braf Z. Acute urinary retention in herpes genitalis infection. Urodynamic evaluation. *Urology* 1988;31(5):453-6.
258. Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn* 2008;27: 466-74.
259. Griffiths D., Hostelge G., Dalm E., de Wall H.: Control and coordination of bladder and urethral function in the brainstem of the cat. *Neurourol Urodynam*. 1990;9:63-82.
260. Grimby A, Milsom I, Molander U, Wiklund I, Ekelund P. The influence of urinary incontinence on the quality of life of elderly women. *Age Aging* 1993; 22: 82-9.
261. Gross C. Gray's Anatomy of the Human Body ed 29. Philadelphia, Lea & Febiger 1973, pp 443-444.
262. Guarisi T, Pinto-Neto AM, Herrmann V, Faúndes A. Urodynamics in climacteric women with urinary incontinence: correlation with route of delivery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002;13(6):366-71.
263. Guarneri L, Cova R, Angelico P, Colli E, Testa R. Effects of different drugs on the cystometrogram in conscious rats. *Pharmacol Res*. 1991;24(2):175-87.
264. Guía de la Vejiga Hiperactiva de la AEU [Internet]. Asociación Española de Urología; 2014.
Disponibile en: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/GuiaVejigaHiperactivaAEU.pdf>
265. Gyrtrup HJ, Kristiansen VB, Zachariae CO, Krogsgaard K, Colstrup H, Jensen KM. Voiding problems in patients with HIV infection and AIDS. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29(3):295-8.
266. Haab F, Castro-Diaz D. Persistence with antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):931-7.
267. Haddad E, Brunel P, Delmas V, Tiengou L, Chautard D, Soret JY, Boccon-Gibod L. *Prog Urol*. 1993;3(3):462-8.
268. Haeusler G, Hanzal E, Joura E, Sam C, Koelbl H. Differential diagnosis of detrusor instability and stress-incontinence by patient history: the Gaudenz-Incontinence-Questionnaire revisited. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(8):635-7.

269. Haferkamp A, Dörsam J, Resnick NM, Yalla SV, Elbadawi A. Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. II. Myogenic basis of detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2003;169(2):547-54. (a)
270. Haferkamp A, Dörsam J, Resnick NM, Yalla SV, Elbadawi A. Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. III. Intrinsic detrusor innervation. *J Urol* 2003;169(2):555-62. (b)
271. Hall SA, Curto TM, Onyenwenyi A, Lemack GE, Tennstedt SL, Link CL, McKinlay JB. Characteristics of persons with overactive bladder of presumed neurologic origin: results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Neurourol Urodyn* 2012;31(7):1149-55.
272. Hall SA, Link CL, Hu JC. Drug Treatment of Urological Symptoms: Estimating the Magnitude of Unmet Need in a community-Based Sample. *BJU Int* 2009;104:1680–8.
273. Hampel C, Wienhold N, Benken C, Eggersmann C, Thuroff JW. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology* 1997;50 (Suppl. 6A): 4-14
274. Harris RG, Constantinou CE, Stamey TA. Extravesical subtrigonal injection of 50 per cent ethanol for detrusor instability. *J Urol*. 1988;140(1):111-6.
275. Harrison GL, Mewmel DS. Urinary incontinence in women: its prevalence and its management in a health promotion clinic. *Br J Gen Pract*;44: 149, 1994.
276. Hasan ST, Shanahan DA, Pridie AK, Neal DE. Surface localization of sacral foramina for neuromodulation of bladder function. An anatomical study. *Eur Urol* 1996;29(1):90-8.
277. Hasan ST, Marshall C, Robson WA, Neal DE. Clinical outcome and quality of life following enterocystoplasty for idiopathic detrusor instability and neurogenic bladder dysfunction. *Br J Urol*. 1995;76(5):551-7.
278. Hashim H, Abrams P. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 2006; 175: 191–5.
279. Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: an update. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 231–6.
280. Hasler RM, Exadaktylos AK, Bouamra O, Benneker LM, Clancy M, Sieber R, Zimmermann H, Lecky F. Epidemiology and predictors of spinal injury in adult major trauma patients: European cohort study. *Eur Spine J*. 2011;20(12):2174-80.
281. Hattori T, Yasuda K, Kita K, Hirayama K. Voiding dysfunction in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46(1):181-6.
282. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4-20.
283. Haylen BT, Parys BT, Anyaegbunam WI, Ashby D, West CR. Urine flow rates in male and female urodynamic patients compared with the Liverpool nomograms. *Br J Urol* 1990;65(5):483-7.
284. Hebert DB, Ostergard DR. Vesical instability: urodynamic parameters by microtip transducer catheters. *Obstet Gynecol* 1982;60(3):331-7.
285. Heeringa R, Van Koevinge GA, Winkens B, Van Kerrebroeck PEV, De Wachter SGG. Do Patients With OAB Experience Bladder Sensations in the Same Way as

- Healthy Volunteers? A Focus Group Investigation. *Neurourology and Urodynamics* 2012;31:521–525.
286. Heidler S, Deveza C, Temml C. The natural history of lower urinary tract symptoms in female: Analysis of a health screening project. *Eur Urol* 2007;52:1744-50.
 287. Heidler S, Mert C, Temml C, Madersbacher S The natural history of the overactive bladder syndrome in females: a long-term analysis of a health screening project. *Neurorol Urodyn.* 2011;30(8):1437-41.
 288. Hennessey A, Robertson NP, Swingle R. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246: 1027–32.
 289. Henze T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. *Int MS J* 2005;12(2): 60-8.
 290. Hernández Rodríguez MV, Bustamante Alarma S. Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas de la vejiga urinaria. En: Salinas J, Esteban M: *Compendio de la vejiga neurogénica traumática*. Astra tech S.A. Eds. L'Hospitalet de Llobregat. 2010, pp: 17-54.
 291. Herrera GM, Pozo MJ, Zvara P. Urinary bladder instability induced by selective suppression of the murine small conductance calcium-activated potassium (SK3) channel. *J Physiol* 2003;551: 893–903.
 292. Herschorn S, Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, Gong J. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int* 2010;105:58-66.
 293. Herschorn S, Kaplan SA, Sun F, Ntanios F. Do patient characteristics predict responsiveness to treatment of overactive bladder with antimuscarinic agents? *Urology* 2014;83(5):1023-9.
 294. Heslington K, Hilton P. Ambulatory monitoring and conventional cystometry in asymptomatic female volunteers. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 May;103(5):434-41.
 295. Higson RH, Smith JC, Hills W. Intravesical lignocaine and detrusor instability. *Br J Urol.* 1979;51(6):500-3.
 296. Hindmarsh JR, Byrne PO. Adult enuresis—a symptomatic and urodynamic assessment. *Br J Urol* 1980;52(2):88-91.
 297. Hinson JL, Boone TB. Urodynamics and multiple sclerosis. *Urol Clin North Am* 1996;23(3):475-81.
 298. Hodgkinson CP, Ayers MA, Durkner BH. Dissynergic detrusor dysfunction in the apparently normal female. *Bm. J. obstret. Gynaecol.* 1963;87:717-730.
 299. Hohlbrugger G. Urinary potassium and the overactive bladder. *BJU Int.* 1999;83 Suppl 2:22-8.
 300. Hollabaugh RS Jr, Steiner MS, Sellers KD, Sann BJ, Dmochowski RR. Neuroanatomy of the pelvis: implications for colonic and rectal resection. *Dis Colon Rectum* 2000;43(10):1390-7.
 301. Holmes DM, Stone AR, Barry PR. Bladder training 3 years on. *Br J Urol* 1983;55:660–664
 302. Holroyd-Leduc JM, Tannenbaum C, Thorpe KE, Straus SE. What type of urinary incontinence does this woman have? *JAMA* 2008;299:1446–1456
 303. Holstege G., Griffiths D., Wall H., Dalm A.: Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J.Comp Neurol* 1986;250:449.

304. Holstege G. The emotional motor system and micturition control. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):42-8.
305. Homma Y, Kakizaki H, Gotoh M. Epidemiologic survey on lower urinary tract symptoms in Japan. *J Neurogen Bladder Soc* 2003;14: 266–77.
306. Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K, the members of the Neurogenic Bladder Society Committee. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJUI* 2005. 96: 114–1318.
307. Homma Y, Yoshida M, Seki N. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome—overactive bladder symptom score. *Urology* 2006;68: 318–23.
308. Honig LS, Mayeux R. Natural history of Alzheimer’s disease. *Aging (Milano)* 2001 Jun;13:171-82.
309. Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Ikari H, Kojima K, Yamamoto T, Otsuka Y, Ojika K, Ueda R, Kosaka K. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2003;250(5):530-3.
310. Hougaard C, FraserMO, Chien C. A positive modulator of K Ca 2 and K Ca 3 channels, 4,5-dichloro-1,3-diethyl- 1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one (NS4591), inhibits bladder afferent firing in vitro and bladder overactivity in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;328: 28–39.
311. Housami F, Abrams P. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate. *Curr Urol Rep* 2008;9: 284–90.
312. Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. Factors associated with a better therapeutic effect of solifenacin in patients with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(3):331-4.
313. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, LeBlanc K, Piantentini A, Stewart WF, Corey R, Zhou SZ, Hunt TL. Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology*. 2003;61(6):1123-8.
314. Hutch J.: *Anatomy and Physiology of the bladder Trigone and Urethra*. New York, Appleton- Century Crofts. 1972;71-122.
315. Inui Y, Doita M, Ouchi K, Tsukuda M, Fujita N, Kurosaka M. Clinical and radiological features of lumbar spinal stenosis and disc herniation with neurologic bladder. *Spine* 2004;29(8):869-73.
316. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011;108: 1132–8.
317. Irwin DE, Milsom I, Chancellor MB. Dynamic progression of overactive bladder and urinary incontinence symptoms: A systemic review. *Eur Urol* 2010;58:532-43
318. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50: 1306–15.
319. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, Kopp Z, Reeves P, Kelleher C. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU Int*. 2009;103(2):202-9.
320. Jackson S. The patient with an overactive bladder: symptoms and quality of life issues. *Urology* 1997;50 (Suppl. 6A): 18-22.
321. Jarvis GJ, Hall S, Stamp S, Millar DR, Johnson A. An assessment of urodynamic examination in incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87: 893-6

322. Jayarajan J, Radomski SB. Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life. *Res Rep Urol*. 2013;6:1-16.
323. Jennett WB. A study of 25 cases of compression of the cauda nnerve by prolapsed intervertebral discs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956;19(2):109-16.
324. Jiang LH, Kim M, Spelta V. Subunit arrangement in P2X receptors. *J Neurosci* 2003; 23: 8903–10.
325. Jirschele K, Sand PK. Oxybutynin: past, present, and future. *Int Urogynecol J*. 2013;24(4):595-604.
326. Johannesson M, O'Connor RM, Kobelt G, Mattiasson A. Willingness to pay for reduced incontinence symptoms. *Br J Urol* 1997; 80: 557-62.
327. Jonas S, Brown J. Neurologic bladder in normal pressure hydrocephalus. *Urology* 1975;5(1): 44-50.
328. Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, Yokoyama O, Yoshiyama M, De Groat WC, Chancellor MB. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol*. 1999;162(1):204-12.
329. Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006;49(3):528-35.
330. Kanai A, Zabbarova I, Oefelein M, Radziszewski P, Ikeda Y, Andersson KE. Mechanisms of action of botulinum neurotoxins, β 3-adrenergic receptor agonists, and PDE5inhibitors in modulating detrusor function in overactive bladders: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(3):300-8.
331. Kanie S, Yokoyama O, Komatsu K, Kodama K, Yotsuyanagi S, Niikura S, Nagasaka Y, Miyamoto KI, NamikiM. GABAergic contribution to rat bladder hyperactivity after middle cerebral artery occlusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:1230-1238.
332. Karram MM, Togli MR, Serels SR, Andoh M, Fakhoury A, Forero-Schwanhaeuser S. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: results fromVENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*. 2009;73(1):14-8.
333. Kashyap M, Kawamorita N, Tyagi V, Sugino Y, Chancellor M, Yoshimura N, Tyagi P. Down-regulation of nerve growth factor expression in the bladder by antisense oligonucleotides as new treatment for overactive bladder. *J Urol*. 2013;190(2):757-64.
334. Kavia R, Dasgupta R, Critchley H, Fowler C, Griffiths D. A functional magnetic resonance imaging study of the effect of sacral neuromodulation on brain responses in women with Fowler's syndrome. *BJU Int*. 2010;105(3):366-72.
335. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Fujiuchi Y, Matsui H, Kimura T. Clinical symptoms and surgical outcome in lumbar spinal stenosis patients with neurologic bladder. *J Spinal Disord* 2001;14:404-10.
336. Kellar R.: Certain problems of micturition in the female. *Proc. Soc. Med.* 1956. 49:657- 660.
337. Kelleher C. Quality of life and urinary incontinence. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 363–79.

338. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1374–9. B
339. Kelleher CJ, Resse PR, Pleil AM. Health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care* 2002; 8: 608–15.
340. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Sep;104(9):988-93. A
341. Keller SL. Urinary incontinence: occurrence, knowledge and attitudes among women aged 55 and older in a rural Midwestern setting. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1999; 26: 30–8.
342. Kerr LA, Bauer SB, Staskin DR. Abnormal detrusor function precipitating hydronephrosis identified by extended voiding cystometry. *J Urol.* 1994 Jul;152(1):89-92.
343. Kershen RT, Azadzo KM, Siroky MB. Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder. *J Urol* 2002; 168: 121–5.
344. Kessler TM, Burkhard FC, Z'Brun S. Effect of thalamic deep brain stimulation on lower urinary tract function. *Eur Urol* 2008; 53: 607–12.
345. Khan Z, Hertanu J, Yang WC, Melman A, Leiter E. Predictive correlation of urodynamic dysfunction and brain injury after cerebrovascular accident. *J Urol* 1981;126(1):86-8.
346. Khan Z, Singh VK, Yang WC. Neurologic bladder in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Urology* 1992;40(3):289-91.
347. Khan Z, Starer P, Yang WC, Bhola A. Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. *Urology* 1990;35(3):265-70.
348. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, Radziszewski P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013;63(2):283-95.
349. Khullar V, Cambroner J, Angulo JC, Wooning M, Blauwet MB, Dorrepaal C, Martin NE. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. *BMC Urol.* 2013;18:13:45.
350. Khullar V, Cardozo LD, Salvatore S, Hill S. Ultrasound: a noninvasive screening test for detrusor instability. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Sep;103(9):904-8.
351. Khurona R.: Autonomic dysfunction in ponto-medullary stroke. *Ann Neurol* 1982;12: 86. 1982.
352. Kim JC, Kim DB, Seo SI. Nerve growth factor and vanilloid receptor expression, and detrusor instability, after relieving bladder outlet obstruction in rats. *BJU Int* 2004;94: 915–8.
353. Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol* 2006;175: 1773–6.
354. Kim JC, Yoo JS, Park EY. Muscarinic and purinergic receptor expression in the urothelium of rats with detrusor overactivity induced by bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2008;101: 371–5.

355. Kim NK, Aahn TW, Park JK, Lee KY, Lee WH, Sohn SK, Min JS. Assessment of sexual and voiding function after total mesorectal excision with pelvic autonomic nerve preservation in males with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45(9):1178-85.
356. Kissin I, Szallasi A. Therapeutic targeting of TRPV1 by resiniferatoxin, from preclinical studies to clinical trials. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(17):2159-70.
357. Kita M, Yunoki T, Takimoto K. Effects of bladder outlet obstruction on properties of Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat bladder. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298: 1310–9.
358. Kjøseth D, Madsen B, Knudsen LM, Nørgaard JP, Djurhuus JC. Biofeedback treatment of children and adults with idiopathic detrusor instability. *Scand J Urol Nephrol.* 1994;28(3):243-7.
359. Klein LA. Urge incontinence can be a disease of bladder sensors. *J Urol.* 1988;139(5):1010-4.
360. Klevmark B. Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates. II. Effects of extrinsic bladder denervation on intramural tension and on intravesical pressure patterns. *Acta Physiol Scand.* 1977;101(2):176-84.
361. Klingler HC, Pycha A, Schmidbauer J, Marberger M. Use of peripheral neuromodulation of the S3 region for treatment of detrusor overactivity: a urodynamic-based study. *Urology.* 2000;56(5):766-71.
362. Klovning A, Hunskaar S, Eriksen BC. Validity of a scored urological history in detecting detrusor instability in female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75(10):941-5.
363. Kobelt G, Kirchberger I, Malone-Lee J. Quality-of-life aspects of overactive bladder and effect of treatment with tolterodine. *BJU Int* 1999;83: 583±90.
364. Kodama K, Yokoyama O, Komatsu K, Yotsuyanagi S, Niikura S, Namiki M. Contribution of cerebral nitric oxide to bladder overactivity after cerebral infarction in rats. *J Urol* 2002;167:391–396.
365. Kogan MI, Zachoval R, Ozyurt C, Schäfer T, Christensen N. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1-12.
366. Koonings P, Bergman A, Ballard CA. Combined detrusor instability and stress urinary incontinence: where is the primary pathology? *Gynecol Obstet Invest.* 1988;26(3):250-6.
367. Kruse M., Mallory B, Noto H. Properties of the descending limb of the spinobulbospinal micturition reflex pathways in the cat. *Am. J. Physiol. Brain Resp.* 1991;556:6-12
368. Kruse M., Noto H., Roppolo J., de Groat W.: Pontine control of urinary bladder and external urethral sphincter in the cat. *Brain Resp.* 1990. 532:182-190.
369. Ku JH, The management of neurogenic bladder and quality of life in spinal cord injury. *BJU Int* 2006;98(4):739-45.
370. Kupelian V, McVary KT, Barry MJ. Association of C-reactive protein and lower urinary tract symptoms in men and women: results from Boston area community health survey. *Urology* 2009;73: 950-7.

371. Kuroiwa Y, Tohgi H, Ono S, Itoh M. Frequency and urgency of micturition in hemiplegic patients; relationship to hemisphere laterality of lesions. *J Neurol* 1987;234(2):100-2.
372. Kuru M., Yamamoto H.: Fiber connections of the pontine detrusor nucleus (Barrington). *J Comp Neurol* 1964;123:161.
373. Kuru M: Nervous control of micturition. *Physiol. Rev.*, 1965. 45:425.
374. Kuwabara Y, Suzuki M, Hashimoto M, Furugen Y, Yoshida K, Mitsuhashi N. New method to prevent bladder dysfunction after radical hysterectomy for uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26(1):1-8.
375. Lang EW, Chesnut RM, Hennerici M. Urinary retention and space-occupying lesions of the frontal cortex. *Eur Neurol* 1996;36(1):43-7.
376. Langer R, Golan A, Ron-El R, Neuman M, Pansky M, Bukovsky I, Caspi E. Colposuspension for urinary stress incontinence in premenopausal and postmenopausal women. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;171(1):13-6.
377. Langworthy O, Kolb L, Lewis L. Physiology of Micturition. En: *Experimental and Clinical Studies with Suggestion as to Diagnosis and Treatment.* Baltimore. Williams and Wilkins. 1940, pp 1-211.
378. Larsson G, Victor A. Micturition patterns in a healthy female population, studied with a frequency-volume chart. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988;114: 53–7.
379. Larsson G, Hallén B, Nilvebrant L. Tolterodine in the treatment of overactive bladder: analysis of the pooled phase II efficacy and safety data. *Urology* 1999;53(5):990-8.
380. Lawrence JM, Lukacz ES, Liu IL, Nager CW, Luber KM. Pelvic floor disorders, diabetes, and obesity in women: findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study. *Diabet Care* 2007; 30: 2536–41.
381. Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S. A UK general practice database study of prevalence and mortality of people with neural tube defects. *Clin Rehabil* 2000;14(6):627- 30.
382. Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, Malaguti S, Giardiello G, Turini D. Intravesical infusion of resiniferatoxin by a temporary in situ drug delivery system to treat interstitial cystitis: a pilot study. *Eur Urol* 2004;45(1):98-102.
383. Leach G, Forsaie A, Karls P, Raz S. Urodynamic manifestation of cerebellar ataxia. *J Urol* 1982;128:348.
384. Leal A, Pena J. Neuroanatomía de la micción. *Act. Urol. Esp.* 1978; 2:263.
385. Lecci A, Giuliani S, Tramontana M, Santicioli P, Criscuoli M, Dion S, Maggi CA. Bladder distension and activation of the efferent function of sensory fibres: similarities with the effect of capsaicin. *Br J Pharmacol* 1998;124(2):259-66.
386. Lee T, Andersson KE, Streng T, Hedlund P. Simultaneous registration of intraabdominal and intravesical pressures during cystometry in conscious rats—effects of bladder outlet obstruction and intravesical PGE2. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 88–95.
387. Lee WC, Chien CT, Yu HJ, Lee SW. Bladder dysfunction in rats with metabolic syndrome induced by long-term fructose feeding. *J Urol* 2008; 179: 2470–6.
388. Lee WC, Chuang YC, Chiang PH, Chien CT, Yu HJ, Wu CC. Pathophysiological studies of overactive bladder and bladder motor dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *J Urol* 2011; 186: 318–25.

389. Lee WC, Wu CC, Wu HP, Tai TY. Lower urinary tract symptoms and uroflowmetry in women with type 2 diabetes mellitus with and without bladder dysfunction. *Urology* 2007; 69: 685–90.
390. Lee WC. The impact of diabetes on the lower urinary tract dysfunction. *JTUA* 2009; 20: 155–61.
391. Lehtoranta K, Tainio H, Lukkari-Lax E, Hakonen T, Tammela TL. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol.* 2002 36(1):18-24.
392. Leidy NK, Revicki DA, Geneste B. Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion. *Value Health* 1999; 2: 113–27.
393. Lemack GE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000;56(2):250-4.
394. Lemack GE, Zimmern PE. Identifying patients who require urodynamic testing before surgery for stress incontinence based on questionnaire information and surgical history. *Urology.* 2000;55(4):506-11.
395. Leung KS, Ng MF, Pang FC, Au SY. Urinary incontinence: an ignored problem in elderly patients. *Hong Kong Med J* 1997;3(1):27-33.
396. Levin RM. Potential future pharmacological approaches. *Urology* 1997;50:87–88
397. Lichtenfeld P. Autonomic dysfunction in the Guillain-Barre syndrome. *Am J Med* 1971;50(6): 772-80.
398. Lien CS, Chieh-Lung Chou E. Outcome measurement of overactive bladder. *LUTS* 2012;4, 62–66
399. Lin HH, Sheu BC, Lo MC, Huang SC. Abnormal urodynamic findings after radical hysterectomy or pelvic irradiation for cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63(2):169-74.
400. Lin HH, Torng PL, Sheu BC, Shau WY, Huang SC. Urodynamically aged-specific prevalence of urinary incontinence in women with urinary symptoms. *Neurourol Urodyn* 2003;22(1):29-32.
401. Lips KS, Wunsch J, Zarghooni S. Acetylcholine and molecular components of its synthesis and release machinery in the urothelium. *Eur Urol* 2007;51: 1042–53.
402. Lipsky H. Urodynamic assessment of women with urethral syndrome. *Eur Urol.* 1977;3(4):202-8.
403. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*;1999;161(3): 743-57.
404. Liu G, Daneshgari F. Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 1220–6.
405. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;103: 1668–72.
406. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *Eur Urol* 2009;56: 700–6.
407. Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level could be a potential biomarker for diagnosis of overactive bladder. *J Urol* 2008;179: 2270–4.

408. Liu RT, Chung MS, Lee WC. Prevalence of Overactive Bladder and associated risk factors in 1,359 patients with type 2 diabetes. *Urology* 2011;78: 1040–5.
409. Lluel P, Duquenne C, Martin D. Experimental bladder instability following bladder outlet obstruction in the female rat. *J Urol.* 1998;160:2253-7.
410. Lluel P, Palea S, Barras M, Grandadam F, Heudes D, Bruneval P, Corman B, Martin DJ. Functional and morphological modifications of the urinary bladder in aging female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278(4): 964-72.
411. Macaulay AJ, Stern RS, Stanton SL. Psychological aspects of 211 female patients attending a urodynamic unit. *J Psychosom Res* 1991;35(1):1-10.
412. Mackel R.: Segmental and descending control of the external urethral and anal sphincters in the cat. *Physiology* 1979;294: 105.
413. Madersbacher H, Awad S, Fall M, Janknegt RA, Stohrer M, Weisner B. Urge incontinence in the elderly-supraspinal reflex incontinence. *World J Urol* 1998;16 (Suppl 1):S35-S43.
414. Madersbacher S, Pycha A, Klingler CH, Schatzl G, Marberger M. The International Prostate Symptom score in both sexes: a urodynamics-based comparison. *Neurourol Urodyn.* 1999;18(3):173-82.
415. Maggi CA, Santicioli P, Parlani M, Astolfi M, Patacchini R, Meli A. The presence of mucosa reduces the contractile response of the guinea-pig urinary bladder to substance P. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 653–5.
416. Major H, Culligan P, Heit M. Urethral sphincter morphology in women with detrusor instability. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):63-8.
417. Mallory B, Steers W, de Groat W. Electrophysiological study of micturition reflexes in the rat. *Am J Physiol* 1989;257:410-421.
418. Malmsten UG, Milsom I, Molander U. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: an epidemiological study of men aged 45- 99 years. *J urol.* 1997;158: 1733.
419. Malmsten UG, Molander U, Pecker R. Urinary incontinence, overactive bladder, and other urinary tract symptoms: A longitudinal population based survey in men aged 45-103 years. *Eur Urol* 2010;58:149-56.
420. Malone-Lee J, Henshaw DJ, Cummings K. Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response. *BJU Int.* 2003;92(4):415-7.
421. Malysz J, Buckner SA, Daza AV. Functional characterization of large conductance calcium-activated K⁺ channel openers in bladder and vascular smooth muscle. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 481–9.
422. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, Siddiqui E, Odeyemi I, Hakimi Z. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol.* 2014;65(4):755-65.
423. Manack A, Motsko SP, Haag-Molkenteller C, Dmochowski RR, Goehring EL Jr, Nguyen-Khoa BA, Jones JK. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(3):395-401.
424. Manente G, Melchionda D, Uncini A. Urinary retention in bilateral pontine tumour: evidence for a pontine micturition centre in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5):528-9.

425. Mardirosoff C, Dumont L. Bowel and bladder dysfunction after spinal bupivacaine. *Anesthesiology* 2001;95(5):1306.
426. Marinkovic SP, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359–370
427. Marschall-Kehrel D, Roberts RG, Brubaker L. Patient-reported outcomes in overactive bladder: the influence of perception of condition and expectation for treatment benefit. *Urology* 2006;68(2 Suppl):29-37.
428. Martínez Agulló E, Burgués Gasió JP, Alapont Alacreu, JM. Dinámica del tracto urinario inferior. En: Salinas J, Romero J. *Urodinámica Clínica*. Luzan 5 Ediciones. Madrid 2002, pp 61-84
429. Martínez Agulló E, Ruíz Cerdá JL, Gómez Pereira L, Rebollo P, Pérez M, Chaves J y Grupo de Estudio Cooperativo EPICC Impacto de la incontinencia urinaria y del síndrome de vejiga hiperactiva en la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes de mediana edad laboralmente activos y mayores de 65 años institucionalizados *Actas Urol Esp* 2010;34(3) : 242–250.
430. Martínez Agulló J., Gallego Gómez J., Giner M, Arnau T: Exploración neurológica. En: *Incontinencia urinaria. Conceptos actuales*. 1ª Ed. Graficuatre S.L. Valencia 1990, pp 109-124.
431. Matza LS, Zyczynski TM, Bavendam T. A review of quality of life questionnaires for urinary incontinence and overactive bladder: which ones to use and why. *Curr Urol Rep* 2004;5: 336–42.
432. Maurice-Williams RS. Micturition symptoms in frontal tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974 Apr;37(4):431-6.
433. Mauroy B, Gouillet E, Bonnal JL, Devillers P, Soret R, Ametepe B. Long-term results of interferential current stimulation in the treatment of bladder instability. *Prog Urol*. 2001;11(1):34-9.
434. McClish DK, Fantl JA, Wyman JF, Pisani G, Bump RC. Bladder training in older women with urinary incontinence: relationship between outcome and changes in urodynamic observations. *Obstet Gynecol*. 1991;77(2):281-6.
435. McGrother C, Resnick M, Yalla SV, Kirschner-Hermanns R, Broseta E, Muller C, Welz-Barth A, Fischer GC, Mattelaer J, McGuire EJ. Epidemiology and etiology of urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;16(Suppl 1):S3-9.
436. McGrother CW, Donaldson MM, Shaw C. Storage symptoms of the bladder: Prevalence, incidence and need for services in the UK. *BJU Int* 2004;93:763-9.
437. McLennan MT, Melick C, Bent AE. Urethral instability: clinical and urodynamic characteristics. *Neurourol Urodyn*. 2001;20(6):653-60.
438. McMahan SB, Dmitrieva N, Koltzenburg M. Visceral pain. *Br J Anaesth* 1995; 75.
439. McNeal DM, Hawtrey CE, Wolraich ML, Mapel JR. Symptomatic neurologic bladder in a cerebralpalsied population. *Dev Med Child Neurol* 1983;25(5):612-6.
440. McNeal, J. E. Prostate. En: SS Sterenberg (Ed), *Histology for Pathologists*. 2nd, Chap 42, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 997-1017.
441. Méndez Rubio S, Salinas Casado J. Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas de la vejiga urinaria. En: Salinas J, Esteban M: *Compendio de la vejiga neurogénica traumática*. Astra tech S.A. Eds. L'Hospitalet de Llobregat, 2010, pp 118-178.
442. Meng E, Wei-Yu L, Wei-Chia L, Yao-Chi CH *Pathophysiology of Overactive Bladder*. *LUTS* 2012;4: 48–55

443. Meng E, Young JS, Brading AF. Spontaneous activity of mouse detrusor smooth muscle and the effects of the urothelium. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 79–87.
444. Meredith AL, Thorneloe KS, Werner ME et al. Overactive bladder and incontinence in the absence of the BK large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel. *J Biol Chem* 2004; 279: 36746–52.
445. Messelink EJ. The overactive bladder and the role of the pelvic floor muscles. *BJU Int.* 1999;83 Suppl 2:31-5.
446. Meulen PH, Heesakkers JP, Janknegt RA. A study on the feasibility of vesicomyotomy in patients with motor urge incontinence. *Eur Urol.* 1997;32(2):166-9.
447. Michel MC, Chapple CR. Basic mechanisms of urgency: Preclinical and clinical evidence. *Eur Urol* 2009;56:298–307.
448. Michel MC, Oelke M, Vogel M, de la Rosette JJ. Which single-item measures of overactive bladder symptom treatment correlate best with patient satisfaction? *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 510–4.
449. Milleman M, Langenstroer P, Guralnick M. Post-void residual urine volume in women with overactive bladder symptoms. *Journal of Urology.* 2004;172, 1911–1914.
450. Miller J, Hoffman E. The causes and consequences of overactive bladder. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:251–260
451. Miller KL, DuBeau CE, Bergmann M, Griffiths DJ, Resnick NM. Quest for a detrusor overactivity index. *J Urol.* 2002;167:578-84.
452. Mills IW, Greenland JE, McMurray G. Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: the physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervations. *J Urol* 2000;163: 646–51.
453. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760–766.
454. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol.* 2014;65(1):79-95.
455. Min JK, Byun JY, Lee SH, Hong YS, Park SH, Cho CS, Kim HY. Urinary bladder involvement in patients with systemic lupus erythematosus: with review of the literature. *Korean J Intern Med* 2000;15(1):42-50.
456. Mitchell G.: *Anatomy of the Autonomic Nervous System.* Edimburg. Livingstone. 1953, pp 257-310.
457. Mitchell SJ, Woodthorpe J. Young mentally handicapped adults in three London boroughs: prevalence and degree of disability. *J Epidemiol Community Health* 1981;35(1):59-64.
458. Möller LA, Lose G, Jörgensen T. Incidence and remission rates of lower urinary tract symptoms at one year in women aged 40-60: Longitudinal study. *Br Med J* 2000;320:1429-32.
459. Monga AK, Marrero JM, Stanton SL, Lemieux MC, Maxwell JD. Is there an irritable bladder in the irritable bowel syndrome? *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(12):1409-12.

460. Monllor J, Martin C. Conceptos actuales en anatomía, fisiología y farmacología del tracto urinario inferior. En: Salinas J, Romero J. Urodinámica Clínica. Luzan 5 Ediciones. Madrid, 2002, pp15-35.
461. Moore KH, Richmond DH, Parys BT. Sex distribution of adult idiopathic detrusor instability in relation to childhood bedwetting. *Br J Urol.* 1991;68(5):479-82.
462. Moore KH, Simons A, Mukerjee C, Lynch W. The relative incidence of detrusor instability and bacterial cystitis detected on the urodynamic-test day. *BJU Int.* 2000;85(7):786-92.
463. Moore KH, Sutherst JR. Response to treatment of detrusor instability in relation to psychoneurotic status. *Br J Urol.* 1990;66(5):486-90.
464. Morgan C.W., Nadelhaft L., De Groat W.C.; The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve within Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to sacral parasympathetic nucleus. *J.Comp.Neurol.* 1981;201:415.
465. Morrison J, Steers WD, Brading AF. Neurophysiology and neuropharmacology. En: Abrams P, Cardoza L, Khoury S, Wein A eds Incontinence, 2nd ed. Health Publications, Plymouth, 2002, pp 86–163
466. Morrison J. Bladder control: Role of higher levels of the central nervous system. Torrens M. And Morrison J. eds. *The Physiology of the Lower Urinary Tract.* Berlin Springer Verla, 1987, pp 238-274.
467. Mulrow CD, Feussner JR, Williams BC, Vokaty KA. The value of clinical findings in the detection of normal pressure hydrocephalus. *J Gerontol* 1987;42(3):277-9.
468. Mundy AR. Bladder transection for urge incontinence associated with detrusor instability. *Br J Urol* 1980;52(6):480-3.
469. Murnaghan GF. Neurogenic disorders of the bladder in Parkinsonism. *Br J Urol* 1961;33:403-9.
470. Nadelhaft L., Devenyi C.: Pontine micturition center in rat revealed by retrograde transport of rhodamine.labeled beads injected into the sacral intermediolateral column. *Abst. Soc. Neurosci.* 1987;13:734.
471. Nadelhaft L., Morgan C., de Groat W.: Localization of the sacral autonomic nucleus in the spinal cord of the cat by the horseradish peroxidase technique. *J.Comp Neurol.* 1980;193:265.
472. Nakayama H, Jorgensen HS, Pedersen PM, Raaschou HO, Olsen TS. Prevalence and risk factors of incontinence after stroke. *The Copenhagen Stroke Study.* 1997;28(1):58-62.
473. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary incontinence: the management of urinary incontinence in women. Clinical guideline 40. Implementation advice. London: NICE, 2006. Disponible en: www.nice.org.uk/cg40
474. Nicolson P, Kopp Z, Chapple CR, Kelleher C. It's just the worry about not being able to control it! A qualitative study of living with overactive bladder. *Br J Health Psychol.* 2008;13:343–59.
475. Nielsen B, de Nully M, Schmidt K, Hansen RI. A urodynamic study of cauda nnerv syndrome due to lumbar disc herniation. *Urol Int* 1980;35(3):167-70.
476. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P, Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5308–5313.

477. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1388-95. (a)
478. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, Wang J, Brodsky M, Bavendam T. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2488-94.
479. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroner J, Angulo JC, Blauwet MB, Dorrepaal C, Siddiqui E, Martin NE. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. 2013 Jul;67(7):619-32. (b)
480. Nixon A, Coleman S, Sabounjian L et al. A validated patient reported measure of urinary urgency severity in overactive bladder for use in clinical trials. *J Urol* 2005;174: 604–7.
481. Nobe K, Yamazaki T, Kumai T. Alterations of glucosedependent and —independent bladder smooth muscle contraction in spontaneously hypertensive and hyperlipidemic rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324: 631–42.
482. North RA, Surprenant A. Pharmacology of cloned P2X receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40: 563–80.
483. Noto H, Roppolo J, Steers W, de Groat W. Excitatory and inhibitory influences on bladder activity elicited by electrical stimulation of the pontine micturition center in the rat. *Brain Res* 1989;492:99-115.
484. Nygaard I. Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2010;363:1156–1163
485. O’Flynn KJ, Murphy R, Thomas DG. Neurologic bladder dysfunction in lumbar intervertebral disc nnervati. *Br J Urol* 1992;69(1):38-40.
486. O’Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 2002;167: 157–64.
487. Oerlich T. The urethral sphincter muscle in the male. *Am.J.Anat.* 1980. 158:229.
488. Oliver S, Fowler C, Mundy A, Craggs M. Measuring the sensations of urge and bladder filling during cystometry in urge incontinence and the effects of neuromodulation. *Neurourol Urodyn* 2003;22: 7–16.
489. Olsen CG, Clasen ME. Senile dementia of the Binswanger’s type. *Am Fam Physician* 1998;58(9): 2068-74.
490. Opsomer RJ, Klarskov P, Holm-Bentzen M, Hald T. Long term results of superselective sacral nerve resection for motor urge incontinence. *Scand J Urol Nephrol*. 1984;18(2):101-5.
491. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004;350:786–799
492. Ouslander J, Staskin D, Raz S, Su HL, Hepps K. Clinical versus urodynamic diagnosis in an incontinent geriatric female population. *J Urol*. 1987;137(1):68-71.
493. Ouslander J, Leach G, Abelson S, Staskin D, Blaustein J, Raz S. Simple versus multichannel cystometry in the evaluation of bladder function in an incontinent geriatric population. *J Urol*. 1988;140(6):1482-6.
494. Ouslander JG, Hepps K, Raz S, Su HL. Genitourinary dysfunction in a geriatric outpatient population. *J Am Geriatr Soc* 1986;34(7):507-14.

495. Ozdemir I, Bozkurt O, Demir O, Aslan G, Esen AA. Combination therapy with doxazosin and tenoxicam for the management of lower urinary tract symptoms. *Urology* 2009 ;74(2):431-5.
496. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci.* 1997;314(4):228-31.
497. Pappalardo A, Patti F, Reggio A. Management of neuropathic bladder in multiple sclerosis. *Clin Ter* 2004;155(5):183-6.
498. Parkin DE, Davis JA, Symonds RP. Urodynamic findings following radiotherapy for cervical carcinoma. *Br J Urol.* 1988;61(3):213-7.
499. Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barme G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol.* 1998;159(6):1862-6.
500. Parys BT, Woolfenden KA, Parsons KF. Bladder dysfunction after simple hysterectomy: urodynamic and neurological evaluation. *Eur Urol* 1990;17(2):129-33.
501. Pavlakis A, Siroky M, Goldstein I, Krane R. Neurourologic finding in Parkinson's disease. *J Urol* 1983;129:80.
502. Payne CK. Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of urinary incontinence and overactive bladder. *Urology* 1998;51:3-10
503. Payne CK. Behavioral therapy for overactive bladder. *Urology* 2000;55(5 Suppl 1):3-6.
504. Payne CK, Kelleher C. Redefining response in overactive bladder syndrome. *BJU international.* 2007;99:101-106.
505. Pelsang RE, Bonney WW. Voiding cystourethrography in female stress incontinence. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(3):561-5.
506. Penders L, Vanstalle-Nelissen G. Unstable bladder and kinesitherapy. The concept of deficient unstable bladder. *J Urol.* 1990;96(6):335-42.
507. Perrigot M, Richard F, Veaux-Renault V, Chatelain C, Kuss R. [Bladder sphincter disorders in multiple sclerosis: symptomatology and evolution. 100 cases.] *Sem Hop* 1982;58(43):2543-6.
508. Petersen T, Chandiramani V, Fowler CJ. The ice-water test in detrusor hyperreflexia and bladder instability. *Br J Urol.* 1997;79(2):163-7.
509. Petkov GV, Bonev AD, Heppner TJ. Beta1-subunit of the Ca²⁺-activated K⁺ channel regulates contractile activity of mouse urinary bladder smooth muscle. *J Physiol* 2001; 537: 443-52.
510. Petros PE, Ulmsten U. An Integral Theory of Female Urinary Incontinence. *Acta Scand O&G* 1990;Suppl 153, 69:1-79.
511. Petros PE. New ambulatory surgical methods using an anatomical classification of urinary dysfunction improve stress, urge and abnormal emptying. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1997;8(5):270-7.
512. Petros PE, Ulmsten U. Bladder instability in women: a premature activation of the micturition reflex. *Neurourol Urodyn.* 1993;12(3):235-9. (b)
513. Philips C., Powell T., Weesendanger M: Projection from low nnervasti muscle afferents of hand and forearm to area 3^a of baboon's cortex *J. Physiol* 1971;217: 419.
514. Porter R.W. A pallidall response to detrusor contraction. *Brain Res.* 1967.

515. Pinna C, Sanvito P, Bolego C. Effect of the ATPsensitive potassium channel opener Z M226600 on cystometric parameters in rats with ligature-intact, partial urethral obstruction. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 71–7.
516. Pocard M, Zinzindohoue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Turet E. A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer. *Surgery* 2002;131(4):368-72.
517. Porru D, Usai E. Standard and extramural ambulatory urodynamic investigation for the diagnosis of detrusor instability-correlated incontinence and micturition disorders.. *Neurourol Urodyn* 1994;13(3):237-42.
518. Porter R.W.: A pallidall response to detrusor contraction. *Brain Res.* 1967. 4:381.
519. Price DA, Ramsden PD, Stobbart D. The unstable bladder and prostatectomy. *Br J Urol* 1980; 52: 529–31.
520. Prieto L, Castro D, Esteban M, Salinas J, Jimenez M, Mora A. Estudio epidemiológico descriptivo del diagnóstico de hiperactividad del detrusor en las unidades de diagnóstico urodinámico de España. *Actas Urol Esp* 2012;36(1):21-8.
521. Radley SC, Rosario DJ, Chapple CR, Farkas AG. Conventional and ambulatory urodynamic findings in women with symptoms suggestive of bladder overactivity. *J Urol.* 2001;166(6):2253-8.
522. Ramsden PD, Smith JC, Pierce JM, Ardran GM. The unstable bladder—fact or artefact? *Br J Urol* 1977;49(7):633-9.
523. Rantell A, Cardozo L. Diagnosis and management of theoveractive bladder syndrome in women. *Trends in urology gynaecology & sexual health. Incontinence update* 2009: 10-16.
524. Rapariz M. Reeducación vesicoesfinteriana en el tratamiento de la micción no coordinada. Tesis Doctoral, Universidad Complutense. Madrid. 1994.
525. Read KE, Sanger GJ, Ramage AG. Evidence for the involvement of central 5-HT7 receptors in the micturition reflex in anaesthetized female rats. *Br J Pharmacol* 2003;140:53–60
526. Rebollo P, Valderas JM, Ortega F. Progress in Spain of the described barriers to the use of perceived health status measures in the clinical practice. *Med Clin (Barc).* 2005;125: 703–5.
527. Reid AH, Ballinger BR, Heather BB. Behavioural syndromes identified by cluster analysis in a sample of 100 severely and profoundly retarded adults. *Psychol Med* 1978;8(3):399-412.
528. Renier WO, Gabreels FJ. Evaluation of diagnosis and non-surgical therapy in 24 children with a pontine tumour. *Neuropediatrics* 1980;11(3):262-73.
529. Rentzhog L, Stanton SL, Cardozo L, Nelson E, Fall M, Abrams P. Efficacy and safety of tolterodine in patients with detrusor instability: a dose-ranging study. *Br J Urol.* 1998;81(1):42-8.
530. Riccetto C, Palma P, Tarazona A. Aplicaciones clínicas de la teoría integral de la continencia. *Actas Urol Esp* 2005;29: 31-40
531. Rick BF, Holstege A. Two pontine micturition centers in the cat are not interconnected directly: implications for the central organization of micturition. *J Comp Neural* 1999;402:209–218
532. Robertson AS, Griffiths CJ, Ramsden PD, Neal DE. Bladder function in healthy volunteers: ambulatory monitoring and conventional urodynamic studies. *Br J Urol.* 1994;73(3):242-9.

533. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research 1996:24.
534. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 310–6.
535. Roppolo J, Nadelhaft I, De Groat W. The organization of pudendal motoneurons and primary afferents projections in the spinal cord of the rhesus monkey revealed by horseradish peroxidase. *J Comp Neurol*, 1985; 234:475.
536. Rosenbaum TP, Shaw PJ, Worth PH Trans-trigonal phenol failed the test of time. *Br J Urol*. 1990;66(2):164-9.
537. Rosomoff HL, Johnston JD, Gallo AE, Ludmer M, Givens FT, Carney FT, Kuehn CA. Cystometry in the evaluation of nerve root compression in the lumbar spine. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:263-70.
538. Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III innervatio control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a β_3 -adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int*. 2015;115(1):32-40.
539. Round P, Priestley A, Robinson J. An investigation of the safety and pharmacokinetics of the novel TRPV1 antagonist XEN-D0501 in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):921-31.
540. Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, Khalaf K, Onyenwenyi A, Globe D, Lereun C, Teneishvili M, Edwards M. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):146-55.
541. Saarni SI, Harkanen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: A general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. *Qual Life Res*. 2006;15:1403–14.
542. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(4):456-63.
543. Sahai A, Mallina R, Dowson C, Larnar T, Khan MS. Evolution of transdermal oxybutynin in the treatment of overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2008;62(1):167-70.
544. Sakakibara R, Hattori T, Kuwabara S, Yamanishi T, Yasuda K. Micturitional disturbance in patients with Guillain- Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(5):649-53.
545. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci* 1996;137(1):47-56.
546. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *J Neurol Sci* 1996;141(1-2):105-10.
547. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001;92(1-2):76-85.

548. Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. Urinary dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurourol Urodyn* 2003;22(6):593-6.
549. Salinas Casado J, Méndez Rubio S, Campanario Pérez F, Virseda Chamorro M, Martínez Urzay G, Pelaquim H, Silmi Moyano A. Correlation of bladder thickness on ultrasound with clinical and urodynamic data in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Arch Esp Urol*. 2010;63(6):441-53.
550. Salinas Casado J, Virseda M, Verdejo C, Gil P, Cruz A, Prieto L, Paez A, Ribera JM. Urinary incontinence in the elderly: clinical and urodynamic review of 195 cases. *Arch Esp Urol*. 1991;44(3):259-64.
551. Salinas J, Virseda M. Introducción a la urodinámica. Síntomas de almacenamiento y vaciamiento. En: J. Salinas, M. Virseda, editores. *Controversias en Urodinámica*. Madrid: Grupo Editorial Entheos, S.L.; 2006, pp 33-47
552. Salinas J, Virseda MM, Teba F. Farmacología del tracto urinario inferior. Tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria. En: *Tratado de Farmacoterapia en Urología*. AA Odriozola, JM Rodríguez-Sasian, L Resel (eds.) Luzan 5, Madrid. 2001, pp 799-850.
553. Salinas JM, Berger Y, De La Rocha RE, Blaivas JG. Urological evaluation in the Shy Drager syndrome. *J Urol* 1986;135(4):741-3.
554. Salkoff L, Butler A, Ferreira G. High-conductance potassium channels of the SLO family. *Nat Rev Neurosci* 2006;7: 921-31.
555. Salvatore S, Khullar V, Cardozo L, Anders K, Zocchi G, Soligo M. Evaluating ambulatory urodynamics: a prospective study in asymptomatic women. *BJOG*. 2001;108(1):107-11.
556. Sánchez R, Rupérez O, Delgado M.A y cols.: Prevalencia de la incontinencia urinaria en la población mayor de 60 años atendida en atención primaria. *Atención Primaria*, 1999;24: 241.
557. Sand PK, Brubaker LT, Novak T. Simple standing incremental cystometry as a screening method for detrusor instability. *Obstet Gynecol*. 1991;77(3):453-7.
558. Sand PK, Hill RC, Ostergard DR. Incontinence history as a predictor of detrusor stability. *Obstet Gynecol*. 1988;71(2):257-60.
559. Sato A, Sato Y, Suzuki A. Mechanism of the reflex inhibition of micturition contractions of the urinary bladder elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats. *Neurosci. Res* 1992;15:189-198.
560. Sato A., Schmidt R.: The modulation of visceral function by somatic afferent activity. *Jpn J. Physiol*. 1987;37:1.
561. Satoh K., Tokyama M., Sakamoto T. Descending projection of the nucleus tegmentalis laterodorsalis to the spinal cord: Studied by the HRP method following 6-hydroxy-DOPA administration. *Neurosci Lett* 1978;8:9.
562. Schafer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P; International Continence Society. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow Studies. *Neurourol Urodyn* 2002;21(3):261-74.
563. Schepferman CG, Griebeling TL, Nygaard IE, et al. Resolution of urge symptoms following sling cystourethropexy. *J Urol* 2000;164:1628-34.

564. Schussler B. Comparison of the mode of action of prostaglandin E2 (PGE2) and sulprostone, a PGE2-derivative, on the lower urinary tract in healthy women. A urodynamic study. *Urol Res* 1990;18: 349–52.
565. Seaman EK, Jacobs BZ, Blaivas JG et al. Persistence or recurrence of symptoms after transurethral resection of the prostate: a urodynamic assessment. *J Urol* 1994;152: 935–7.
566. Segal JL, Vassallo B, Kleeman S, et al. Prevalence of persistent and de novo overactive bladder symptoms after the tension-free vaginal tape. *Obstet Gynecol* 2004;104:1263–9.
567. Seki N, Kai N, Seguchi H et al. Predictives regarding outcome after transurethral resection for prostatic adenoma associated with detrusor underactivity. *Urology* 2006;67: 306–10.
568. Seki S, Sasaki K, Fraser MO et al. Immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats. *J Urol* 2002;168: 2269–74.
569. Sekido N, Kawai K, Akaza H. Lower urinary tract dysfunction as persistent complication of radical hysterectomy. *Int J Urol* 1997;4(3):259-64.
570. Selzman AA, Elder JS, Mapstone TB. Urologic consequences of myelodysplasia and other congenital abnormalities of the spinal cord. *Urol Clin North Am* 1993;20(3):485-504.
571. Semins MJ, Chancellor MB. Diagnosis and management of patients with overactive bladder syndrome and abnormal detrusor activity. *Nat Clin Pract Urol* 2004;1:78-84.
572. Serels SR, Rackley RR, Appell RA. Surgical treatment for stress urinary incontinence associated with valsalva induced detrusor instability. *J Urol.* 2000;163(3):884-7.
573. Seski JC, Diokno AC. Bladder dysfunction after radical abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128(6):643-51.
574. Sethia KK, Brading AF, Smith JC. An animal model of non-obstructive bladder instability. *J Urol.* 1990;143(6):1243-6.
575. Sethia KK, Webb RJ, Neal DE. Urodynamic study of ileocystoplasty in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol.* 1991;67(3):286-90.
576. Shapiro S. Medical realities of cauda nerv syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Spine* 2000;25(3):348-51.
577. Shefchyk SJ. Sacral spinal interneurons and the control of urinary bladder and urethral striated sphincter muscle function. *J Physiol* 2001;533:57–63
578. Shimonovitz S, Monga AK, Stanton SL. Does the menstrual cycle influence cystometry? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1997;8(4):213-5.
579. Shioyama R, Aoki Y, Ito H. Long-lasting breaches in the bladder epithelium lead to storage dysfunction with increase in bladder PGE2 levels in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295: 714–8.
580. Sibley GN. Developments in our understanding of detrusor instability. *Br J Urol* 1997; 80(1): 54–61.
581. Sibley GN. An experimental model of detrusor instability in the obstructed pig. *Br J Urol.* 1985;57(3):292-8.
582. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torrejón A, Ibáñez-Nolla J, Kvasz M. Antimuscarinic persistence patterns in newly treated

- patients with overactive bladder: a retrospective comparative analysis. *Int Urogynecol J* 2014;25(4):485-92.
583. Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F. The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol.* 2002;168(2):575-9.
 584. Silva C, Silva J, Ribeiro MJ, Avelino A, Cruz F. Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in patients with neurogenic detrusor overactivity of spinal origin: results of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2005;48(4):650-5.
 585. Singer C. Urinary dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:78-86
 586. Sloan JA, Aaronson N, Cappelleri JC, Fairclough DL, Varricchio C. Assessing the clinical significance of single items relative to summated scores. *Mayo Clin Proc* 2002;77: 479-87.
 587. Smith E. Spina bifida and the total care of spinal myelomeningocele. Springfield, IL: CC Thomas, ed, 1965, pp. 92-123.
 588. Smith JJ 3rd. Intravaginal stimulation randomized trial. *J Urol.* 1996;155(1):127-30.
 589. Soomro NA, Khadra MH, Robson W, Neal DE. A crossover randomized trial of transcutaneous electrical nerve stimulation and oxybutynin in patients with detrusor instability. *J Urol.* 2001;166(1):146-9.
 590. Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction—a cause of denervation supersensitivity. *J Urol.* 1987;138(6):1461-6.
 591. Steers WD, Ciambotti J, Etzel B. Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. *J Comp Neurol* 1991; 310:401.
 592. Steers WD. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002;4(Suppl 4):7-18
 593. Steers WD, Creedon DJ, Tuttle JB. Immunity to nerve growth factor prevents afferent plasticity following urinary bladder hypertrophy. *J Urol* 1996;155:379-385
 594. Steers WD, De Groat WC. Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat. *J Urol* 1988;140: 864-71.
 595. Steers WD, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle JB (1991) Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* 1991;88:1709-1715
 596. Steers WD. An enlarged prostate is diagnosed more often in patients with type 2 diabetes. *Rev Urol* 2002;4: 7-18.
 597. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327-336.
 598. Sthepenson TP, Wein AJ; The interpretation of urodynamics. En: *Urodynamics. Principles, practice and applications.* Churchill-Livingstone. Edimburg.1984.
 599. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009;56(1):81-8.
 600. Stohrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele JJ. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract

- dysfunction with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. *Neurourol Urodyn* 1999;18(2):139-58.
601. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, Richter HE, Myers D, Burgio KL, Gorin AA, Macer J, Kusek JW, Grady D; PRIDE Investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009;29;360(5):481-90.
 602. Sugiyama T, Hashimoto K, Kiwamoto H, Ohnishi N, Esa A, Park YC, Kurita T. Urinary incontinence in senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Int J Urol* 1994;1(4):337-40.
 603. Sui G, Fry CH, Malone-Lee J, Wu C. Aberrant Ca²⁺ oscillations in smooth muscle cells from overactive human bladders. *Cell Calcium* 2009; 45: 456–64.
 604. Szonyi G, Collas DM, Ding YY, Malone-Lee JG. Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial. *Age Ageing*. 1995;24(4):287-91.
 605. Tai C, Wang J, Jin T, Wang P, Kim SG, Roppolo JR, de Groat WC. Brain switch for reflex micturition control detected by fMRI in rats. *J Neurophysiol*. 2009;102(5):2719-30.
 606. Takahashi S, Moriyama N, Yamazaki R, Kawabe K. Urodynamic analysis of age-related changes of alpha 1-adrenoceptor responsiveness in female beagle dogs. *J Urol* 1996;156(4):1485-8.
 607. Tammela TL, Heiskari MJ, Lukkarinen OA. Voiding dysfunction and urodynamic findings in patients with cervical spondylotic spinal stenosis compared with severity of the disease. *Br J Urol* 1992;70(2):144-8.
 608. Tannenbaum C, Brouillette J, Corcos J. Rating improvements in urinary incontinence: Do patients and their physicians agree? *Age Ageing* 2008;37:379–83.
 609. Taub NA, Wolfe CD, Richardson E, Burney PG. Predicting the disability of first-time stroke sufferers at 1 year. 12-month follow-up of a population-based cohort in southeast England. *Stroke* 1994;25(2):352-7.
 610. Tay EC, Chacha PB. Midline innervation of a lumbar intervertebral disc with compression of the cauda nervi. *J Bone Joint Surg Br* 1979;61(1):43-6.
 611. Teba, F.; Vírveda, M.; Salinas, J. Arredondo F, Fernández Lao A, Fernández Lucas C. Incontinencia urinaria femenina: correlación clínicourodinámica. *Arch Esp Urol* 1999;52:237.
 612. Theofrastous JP, Wyman JF, Bump RC, McClish DK, Elser DM, Bland DR, Fantl JA. Effects of pelvic floor muscle training on strength and predictors of response in the treatment of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(5):486-90.
 613. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: A minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2005;46:1301-6.
 614. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. *BMJ* 1980;281:1243-5.
 615. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J.Comp.Neurol* 1989;228:263.
 616. Thorneloe KS, Knorn AM, Doetsch PE. Small conductance, Ca²⁺-activated K⁺ channel 2 is the key functional component of SK channels in mouse urinary bladder. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294: 1737–43.

617. Thorneloe KS, Meredith AL, Knorn AM. Urodynamic properties and neurotransmitter dependence of urinary bladder contractility in the BK channel deletion model of overactive bladder. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289: 604–10.
618. Toba K, Ouchi Y, Orimo H, Iimura O, Sasaki H, Nakamura Y, Takasaki M, Kuzuya F, Sekimoto H, Yoshioka H, Ogiwara T, Kimura I, Ozawa T, Fujishima M. Urinary incontinence in elderly inpatients in Japan: a comparison between general and geriatric hospitals. *Aging (Milano)* 1996;8(1):47-54.
619. Tohyama M, Satoh K, Sakaumoto T.: Organization and projections of the neurons in the dorsal tegmental area of the rat. *J. Hinforsch* 1978;19:165.
620. Tong YC, Cheng JT, Hsu CT. Alterations of M(2)-muscarinic receptor protein and Mrna expression in the urothelium and muscle layer of the streptozotocin-induced diabetic rat urinary bladder. *Neurosci Lett* 2006; 406: 216–21.
621. Tong YC, Cheng JT. Alterations of M2,3-muscarinic receptor protein and Mrna expression in the bladder of the fructose fed obese rat. *J Urol* 2007; 178: 1537–42.
622. Trowbridge ER, Wei JT, Fenner DE, Ashton-Miller JA, Delancey JO. Effects of aging on lower urinary tract and pelvic floor function in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):715-20.
623. Tse V, Wills E, Szonyi G, Khadra MH. The application of ultrastructural studies in the diagnosis of bladder dysfunction in a clinical setting. *J Urol.* 2000;163(2):535-9.
624. Tsuchida S, Noto H, Yamaguchi O, Itoh M. Urodynamic studies on hemiplegic patients after cerebrovascular accident. *Urology* 1983;21(3):315-8.
625. Turner WH, Brading AF. Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther.* 1997;75(2):77-110.
626. Tyagi P, Barclay D, Zamora R. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 629–35.
627. Ueda T, Tamaki M, Kageyama S, Yoshimura N, Yoshida O. Urinary incontinence among community welling people aged 40 years or older in Japan. Prevalence, risk factors, knowledge and self-perception. *Int J Urol* 2000;7: 95–103.
628. Ueki K. Disturbances of micturition observed in some patients with brain tumor. *Neurol Med Chir* 1960;2:25-33.
629. Ulmsten U. Some reflections and hypotheses on the pathophysiology of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;166:3-8.
630. Vaalasti A. y Hervonew A.: Autonomic nnervations of the human prostate. *Invest Urol* 1980;17:293.
631. Van Arsdalen KG, Wein AJ. Physiology of micturion and continence. En: Krane RJ, Siroky MB. *Clinical neurourology.* Little, Brown and Company. Second Edition, 1991, pp. 25-83.
632. Van Gool JD, Dik P, de Jong TP. Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele. *Eur J Pediatr* 2001;160(7):414-20.
633. Van Venrooij GE, Van Melick HH, Eckhardt MD. Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 2002; 168: 605–9.
634. Van Waalwijk van Doorn E, Remmers A, Janknegt R. Extramural ambulatory urodynamic monitoring during natural filling and normal daily activities. Evaluation of 100 patients. *J Urol* 1991. 146:124-131.

635. Vecchioli Scaldazza C. Bladder instability in the elderly patient with obstructive prostatic hypertrophy: comparative urodynamic study using non-obstructed women of the same age]. *Minerva Urol Nefrol.* 1993;45(4):151-4.
636. Veenboer PW, Bosch JL. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. *J Urol* 2014;191(4):1003-8.
637. Velasco Martín A. Farmacología funcional y neurotransmisión del tracto urinario inferior. En: Salinas J, Romero J. *Urodinámica Clínica: aspectos básicos.* Madrid 1995, pp. 85-104
638. Velasco C, Guarneri L, Leonardi A, Testa R. Effects of intravenous and infravesical administration of suramin, terazosin and BMY 7378 on bladder instability in conscious rats with bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2003;92(1):131-6.
639. Verdejo C, Salinas J, Virseda M, Adot JM, Rexach L, Ribera JM. Overactive bladder: Main urinary symptoms and urodynamic patterns in the elderly. *Int Urol Nephrol.* 2007;31.
640. Vereecken RL. The after-contraction: a true detrusor contraction or a late dyssynergic urethral sphinctercontraction? *BJU Int.* 2000;85(3):246-8.
641. Villacampa F, Ruiz MA, Errando C, Arlandis S, Arumi D, Lizarraga I, et al. Predicting self-perceived antimuscarinic therapy effectiveness on overactive bladder symptoms using the Overactive Bladder 8-Question Awareness Tool. *Int Urogynecol J.* 2013;24:573–81.
642. Virseda Chamorro M, Salinas J. Biofísica de la electroestimulación en el tratamiento de las disfunciones vesicouretrales. Técnicas de aplicación. En Salinas J, Rapáriz M (eds.) *Tratado de reeducación en urogineproctología.* Santher SL: Madrid 1997, pp. 321-338.
643. Vizzard MA, Erdman SL, de Groat WC Increased expression of neuronal nitric oxide synthase in bladder afferent pathways following chronic bladder irritation. *J Comp Neurol* 1996;370:191–202
644. Vodusek D., Light J., Libby J.: Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. *Neurourol Urodyn* 1986. 5:381-389.
645. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int.* 2012;110(11):1767-74.
646. Wagg AS, Cardozo L, Chapple C, De Ridder D, Kelleher C, Kirby M, Milsom I, Vierhout M Overactive bladder syndrome in older people. *BJU Int.* 2007;99(3):502-9.
647. Wagner TH, Hu TW, Bentkover J. Health-related consequences of overactive bladder. *Am J Manag Care* 2002; 8: 598–607.
648. Wang CC, Nagatomi J, Toosi KK. Diabetes-induced alternations in biomechanical properties of urinary bladder wall in rats. *Urology* 2009; 73: 911–5.
649. Wang EC, Lee JM, Johnson JP, Kleyman TR, Bridges R, Apodaca G. Hydrostatic pressure-regulated ion transport in bladder uroepithelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 651–63.
650. Wang AC, Wang YY, Chen MC. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology.* 2004;63(1):61-6.

651. Wehrberger C, Madersbacher S, Jungwirth S, Fischer P, Tragl KH. Lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in a geriatric cohort—a population-based analysis. *BJU Int.* 2012;110(10):1516-2.
652. Wehrberger C, Temml C, Ponholzer A. Incidence and remission of female urinary incontinence over 6.5 years. Analysis of a health screening project. *Eur Urol* 2006;50:327-32.
653. Wein AJ, Rovner E. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology*, 2002;60:7.
654. Wennberg AL, Molander U, Fall M. A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women. *Eur Urol* 2009;55:783-91.
655. White J.: Sensory innervations of the viscera: Studies on visceral afferent neurons in man based on neurosurgical procedures for the relief of intractable pain. *Res Pub. Assoc Res Nerv Ment. Dis.* 1943;23: 373-390.
656. Whiteneck G, Meade MA, Dijkers M, Tate DG, Bushnik T, Forchheimer MB. Environmental factors and their role in participation and life satisfaction after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(11):1793-803.
657. Winkler HA, Sand PK. Treatment of detrusor instability with oxybutynin rectal suppositories. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998;9(2):100-2.
658. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997;24:555–559
659. Woodburn JR. Anatomy of uretero-vesical junction. *J Urol* 1964; 92:431.
660. Wyman JF, Harkins SW, Choi SC. Psychosocial impact of urinary incontinence in women. *Obstet Gynecol* 1987; 70:378–81.
661. Wyndaele JJ. The overactive bladder. *BJU Int* 2001;88:135–140
662. Wyndaele JJ, De Sy W. Correlation between the findings of a clinical neurological examination and the urodynamic dysfunction in children with myelodysplasia. *J Urol* 1985;133(4):638-40.
663. Yamaguchi O, Honda K, Nomiya M. Defining overactive bladder as hypersensitivity. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 904–7.
664. Yamamoto T, Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Shimizu E, Hattori T, Kuwabara S. Neuronal activities of forebrain structures with respect to bladder contraction in cats. *Neurosci Lett.* 2010;473(1):42-7.
665. Yang SSD, Wang CC, Hsieh JH, Chen YT. A1-Adrenergic blockers in young men with primary bladder neck obstruction. *J Urol* 2002; 168: 571–4.
666. Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC. Glutamatergic and dopaminergic contributions to rat bladder hyperactivity after cerebral artery occlusion. *Am J Physiol* 1999;276:935–942.
667. Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC. Role of the forebrain in bladder overactivity following cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol* 2000;163:469–476.
668. Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M. Changes in dopaminergic and glutamatergic excitatory mechanisms of micturition reflex after middle cerebral artery occlusion in conscious rats. *Exp Neurol* 2002;173:129–135

669. Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Satoji Y, Shiomi M. The effects of chronic hyperlipidemia on bladder function in myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHLMI) rabbits. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 1350–4.
670. Yoshida M, Miyamae K, Iwashita H, Otani M, Inadome A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology* 2004;63:17–23.
671. Yoshimura N, Chancellor MB. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *Rev Urol* 2003;5(Suppl 8):S3– S10.
672. Yoshimura N, Chancellor MB: Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra. En: Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, pp. 1786-1833.
673. Yoshimura N. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder afferent activity. *NeurourolUrodyn* 2007;26: 908–13.
674. Yoshimura N, Miyazato M, Kitta T, Yoshikawa S. Central nervous targets for the treatment of bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):59-66.
675. Yu HJ, Liu CY, Lee KL, Lee WC, Chen THH. Overactive bladder syndrome among community-dwelling adults in Taiwan: prevalence, correlates, perception, and treatment seeking. *Urol Int* 2006;77: 327–33.
676. Zanolla R, Monzeglio C, Campo B, Ordesi G, Balzarini A, Martino G. Bladder and urethral dysfunction after radical abdominal hysterectomy: rehabilitative treatment. *J Surg Oncol* 1985;28(3):190-4.
677. Zermann DH, Ishigooka M, Wunderlich H, Reichelt O, Schubert J. A study of pelvic floor function pre- and postradical prostatectomy using clinical neurourological investigations, urodynamics and electromyography. *Eur Urol* 2000;37(1):72-8.
678. Zhan A. Predictive correlation of urodynamic dysfunction and brain injury after cerebrovascular accident. *J Urol* 198;126:86.
679. Zhong Y, Banning AS, Cockayne DA. Bladder and cutaneous sensory neurons of the rat express different functional P2X receptors. *Neuroscience* 2003;120: 667-75.
680. Zhu Q, Ritchie J, Marouf N, Dion SB, Resnick NM, Elbadawi A, Kuchel GA. Role of ovarian hormones in the pathogenesis of impaired detrusor contractility: evidence in ovariectomized rodents. *J Urol* 2001;166:1136–1141.
681. Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers WD. Urinary incontinence and depression. *J Urol*. 1999;162(1):82-4.