

DULOXETINA Y OTROS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS: EFFECTOS FARMACODINÁMICOS EN EL TRACTO URINARIO INFERIOR

R. VELA NAVARRETE, F.C. PÉREZ MARTÍNEZ, J. CABRERA PÉREZ,
M. RAMÍREZ PÉREZ DEL YERRO, C. GONZÁLEZ ENGUITA

Cátedra y Servicio de Urología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Actas Urol Esp. 27 (10): 751-766, 2003

RESUMEN

DULOXETINA Y OTROS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS: EFECTOS FARMACODINÁMICOS EN EL TRACTO URINARIO INFERIOR

INTRODUCCIÓN: Durante años la farmacología de la dinámica miccional ha estado presidida por el protagonismo del sistema nervioso autónomo y sus componentes simpático y parasimpático. Recientes investigaciones advierten de una mayor complejidad de la dinámica miccional, atribuyendo un papel más relevante al sistema nervioso central (SNC), al esfínter estriado y al arco aferente, ofreciendo nuevas opciones farmacológicas entre las que hay que destacar a los Antidepresivos Tricíclicos (A.T.), motivo de esta revisión de conjunto.

MATERIAL Y MÉTODOS: A partir del trabajo de la Primera Consulta sobre Incontinencia (Montecarlo, 1999), se han revisado las publicaciones anteriores y posteriores sobre los A.T. tanto experimentales (estudios isométricos e "in vivo") como clínicas, indagando sobre evidencias farmacológicas, mecanismo de acción, tolerancia y otros efectos.

RESULTADOS: Sólo un grupo reducido de A.T. ha sido sometido a estudios urodinámicos y empleados en clínica. Los recientes trabajos sobre Duloxetina han despertado un interés especial por su potencial farmacológico. Simultáneamente se ha producido un cambio notable en la interpretación fisiológica de la dinámica miccional de singular trascendencia.

CONCLUSIONES: Nuevos conocimientos sobre el control periférico y central de la dinámica continencia-micción ofrecen respaldo a innovadoras estrategias farmacológicas entre las que destacan los A.T., cuya eficacia y tolerancia es revisada.

PALABRAS CLAVE: Antidepresivos Tricíclicos. Incontinencia urinaria. Tracto urinario inferior. Duloxetina.

ABSTRACT

DULOXETINE AND OTHERS TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS: PHARMACODYNAMIC EFFECTS ON LOWER URINARY TRACT

INTRODUCTION: During years the pharmacology of the lower urinary tract function has been presided by the protagonism of the autonomic nervous system and its components, sympathetic and parasympathetic. Recent investigations proved a greater complexity of mictional dynamics, attributing a more important role to the central nervous system (SNC), to the striated sphincter and to the afferent arc, offering a new opportunity to the Tricyclic Antidepressants (T.A.), reason for this general review.

MATERIAL AND METHODS: Using as reference the work of the First Consultation on Incontinence (Montecarlo, 1999), the previous and later publications about T.A. have been reviewed, including experimental (isometric and "in vivo" studies) and clinical studies, investigating on pharmacological evidences, mechanism of action, tolerance and other effects of T.A.

RESULTS: Only a reduced group of T.A. have been submitted to experimental evaluations and employed in clinical trials. The recent works on Duloxetine have waked up a special interest by their pharmacological potential.

CONCLUSIONS: New knowledge on the peripheral and central control of the continence-miction dynamic offer new pathways for the treatment with T.A., whose effectiveness and tolerance are reviewed.

KEY WORDS: Tricyclic Antidepressant. Urinary incontinence. Lower urinary tract. Duloxetine.

La familia de los Antidepresivos Tricíclicos (A.T.) ha crecido en los últimos años de manera considerable, incluyendo fármacos ya conocidos en la farmacología y otros nuevos, además de aquellos pendientes de su aprobación por las correspondientes Administraciones.

La Imipramina, al igual que el resto de A.T., se utilizó como antihistamínico, luego como antipsicótico y ahora se utiliza principalmente por sus propiedades antidepresivas. Debido a algunos hallazgos realizados en la investigación preclínica "in vitro" e "in vivo", así como sustentado más tarde por algunas observaciones clínicas, algunos de estos derivados tricíclicos como Imipramina, Clomipramina, Amitriptilina, etc..., han sido ampliamente utilizados en disfunciones miccionales, mostrando su mayor eficacia en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo. Más recientemente, uno de estos fármacos, la Duloxetina, ya en el mercado como antidepresivo, busca la aprobación administrativa para ser utilizado en la incontinencia femenina. El objetivo de esta revisión de conjunto es analizar el conocimiento actual sobre los mecanismos de acción de estos fármacos, las singularidades de algunos de ellos, los métodos empleados para su estudio preclínico y clínico, y las evidencias que actualmente tenemos en farmacología clínica con todos ellos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos comenzado nuestra revisión sobre el papel de los A.T. en la dinámica miccional en salud y enfermedad, a partir del trabajo publicado por ICUD en 1999, como consecuencia de la reunión sobre Incontinencia celebrada previamente en Montecarlo^{1,2}. A partir de esta referencia clásica, hemos indagado retrospectivamente en las principales publicaciones urológicas nacionales e internacionales, lo publicado sobre estos fármacos en relación con la disfunción miccional seleccionando aquellos trabajos que cumplen las exigencias de ensayos clínicos tanto observacionales como doble-ciego. Para los fármacos más recientemente incorporados se ha tomado información no sólo de las publicaciones más recientes, sino también de los simposium y presentaciones específicas que se han realizado sobre estos fármacos, excluyendo la clasificada como información reservada.

NUEVOS CONCEPTOS SOBRE LA DINÁMICA CONTINENCIA - MICCIÓN

La descripción fisiológica de la dinámica miccional en sus fases de continencia y vaciamiento ha estado basada en los últimos años en los progresos acontecidos en la investigación básica, fundamentalmente farmacológica, desarrollándose el concepto "neurohumoral de la micción"^{3,4}. Según este concepto, todos los elementos musculares que participan en la dinámica miccional tienen una doble inervación autónoma, simpática y parasimpática⁵, incluido el esfínter distal cuyo componente estriado estaría inervado por ramas motoras del nervio pudendo. Durante la fase de llenado estaría activada la vía simpática, motivando la contracción tónica de los elementos esfinterianos, donde dominan los receptores α_1 -adrenérgicos, mientras que durante la fase miccional estaría activado el parasimpático, contrayéndose el detrusor gracias al estímulo colinérgico (Fig. 1). La integración de esta actividad podría producirse a varios niveles según las circunstancias; a nivel del plexo ganglionar perimural, un plexo de neuronas de axones cortos que establecen conexiones entre el simpático y el parasimpático a nivel perivesical; a nivel espinal, en los núcleos simpático y parasimpático correspon-

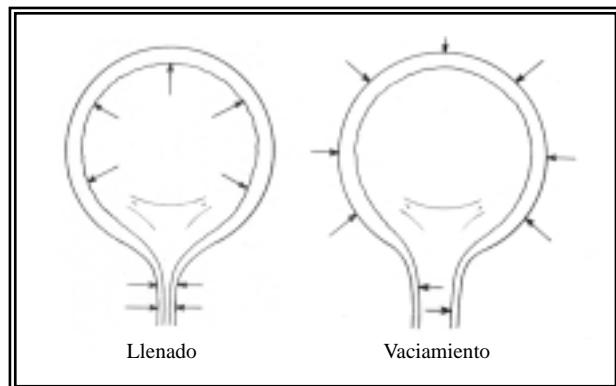


FIGURA 1. De acuerdo con los hallazgos anatómicos y distribución de neuroreceptores se ha establecido el concepto neuro-humoral de la dinámica continencia-micción, hasta ahora extremadamente útil para la estrategia farmacológica de las disfunciones miccionales. La fase de llenado o continencia está presidida por la acción simpática que estimula los beta-receptores del detrusor y alfa-receptores cervico-uretrales, mientras la actividad colinérgica es inhibida. La fase miccional o de vaciamiento es parasimpática, causando el estímulo colinérgico la contracción del detrusor, mientras la actividad simpática es inhibida.

dientes (S2-S4), (T10-L2); finalmente, la integración más fina, la que permite la sinergia detrusor-esfinteriana de manera fisiológica estaría a nivel del tallo cerebral en el llamado núcleo de Barrington (Fig. 2). Como puede verse en este modelo "neurohumoral de la micción", neurotransmisores y receptores periféricos serían los protagonistas de este proceso dinámico. Se asume, por investigaciones más recientes, que además de la actividad simpática y parasimpática debe de haber una actividad NANC de protagonismo dinámico oscuro, especialmente relacionada con receptores purinérgicos y del Óxido Nítrico (NO)^{6,7}. El ATP a nivel vesical se comporta como un transmisor neuromuscular excitador, por lo que se sugiere que la estimulación purinérgica mediante la activación de los receptores P2X-1 principalmente, puede jugar un papel importante en el inicio de la micción, mientras que el vaciado de la vejiga parece ser el resultado

de la estimulación de receptores muscarínicos. El papel del NO, aunque relevante, no ha encontrado aún una aplicación práctica significativa. Es el principal mediador de la relajación del músculo liso uretral durante la micción mediante vías NANC, aunque se sabe que hay otros mediadores implicados con menor importancia como pueden ser el VIP, encefalinas, galamina o el GABA. El mecanismo de acción es a través de un segundo mensajero como es el GMPc. Con respecto a su efecto sobre el esfínter uretral externo, aunque no se ha descrito detalladamente su mecanismo de acción, se sabe que también modula la contractilidad a este nivel. En resumen, el efecto del NO se produce sobre el tracto urinario inferior, incluyendo el detrusor, pero predominantemente en las regiones de salida, como uretra y trígono vesical.

Nuevamente, en este modelo miccional, el arco aferente tenía poca representatividad y el esfínter estriado era ignorado en condiciones fisiológicas⁸. El esfínter estriado tendría como misión la contracción voluntaria durante el acto miccional, su contracción no dura más allá de un minuto, participaría muy débilmente en la continencia y su presencia se hace especialmente llamativa en condiciones patológicas, concretamente en las lesiones medulares en las que la contracción tónica del periné motiva, con frecuencia, obstrucciones funcionales graves, por si solas o asociadas a disinergias detruso-esfinterianas.

Las nuevas aportaciones a la dinámica miccional realzan la existencia de actividades detrusorianas no neurogénicas⁹, el papel del SNC en la dinámica miccional, en salud y enfermedad^{10,11}, y el papel del esfínter estriado¹². Como puede verse en la Figura 3, el detrusor puede contraerse mediante dos mecanismos distintos: neurogénico y miogénico^{13,14}. En el neurogénico, en unas ocasiones, estímulos variados producen la descarga de Acetilcolina (Ach) que actuando sobre los receptores colinérgicos correspondientes motivarían la contracción del detrusor; en otras ocasiones, la distensión, el estiramiento del músculo vesical, motivaría cambios de polarización en la célula muscular con entrada de calcio y contracción consiguiente, sin participación obligada de neurotransmisores. Este nuevo concepto tiene extraordinaria importancia porque da al

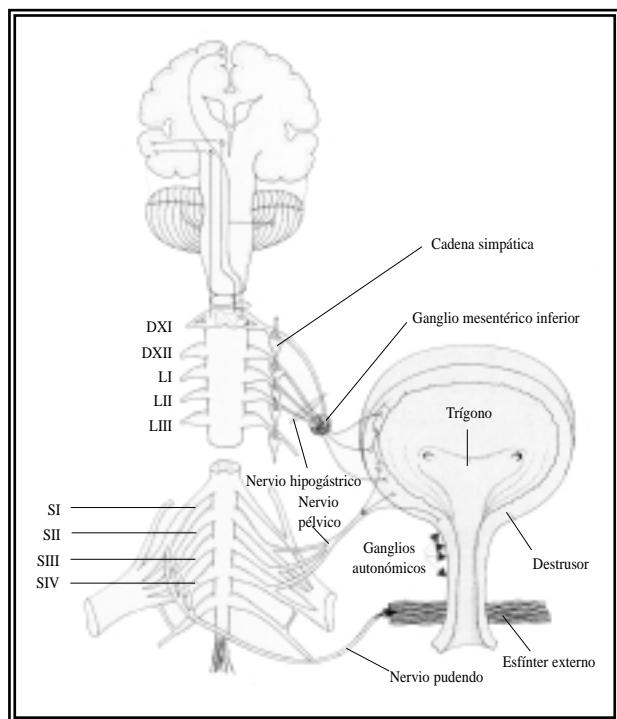


FIGURA 2. Inervación vésico-esfinteriana. Esquema clásico: inervación del detrusor (Nv. pélvico), del área cervicouretral (Nv. hipogástrico) y esfínter externo (Nv. pudendo). Nótese que los centros medulares están a diferentes niveles (SII-SIV para nv. pélvico y nv. pudendo y DX-LII para nv. hipogástrico) y la presencia de un plexo perimural integrador. El centro de la micción coordinada, con sinergia detruso-esfinteriana (Núcleo de Barrington) se encuentra en el tallo cerebral.

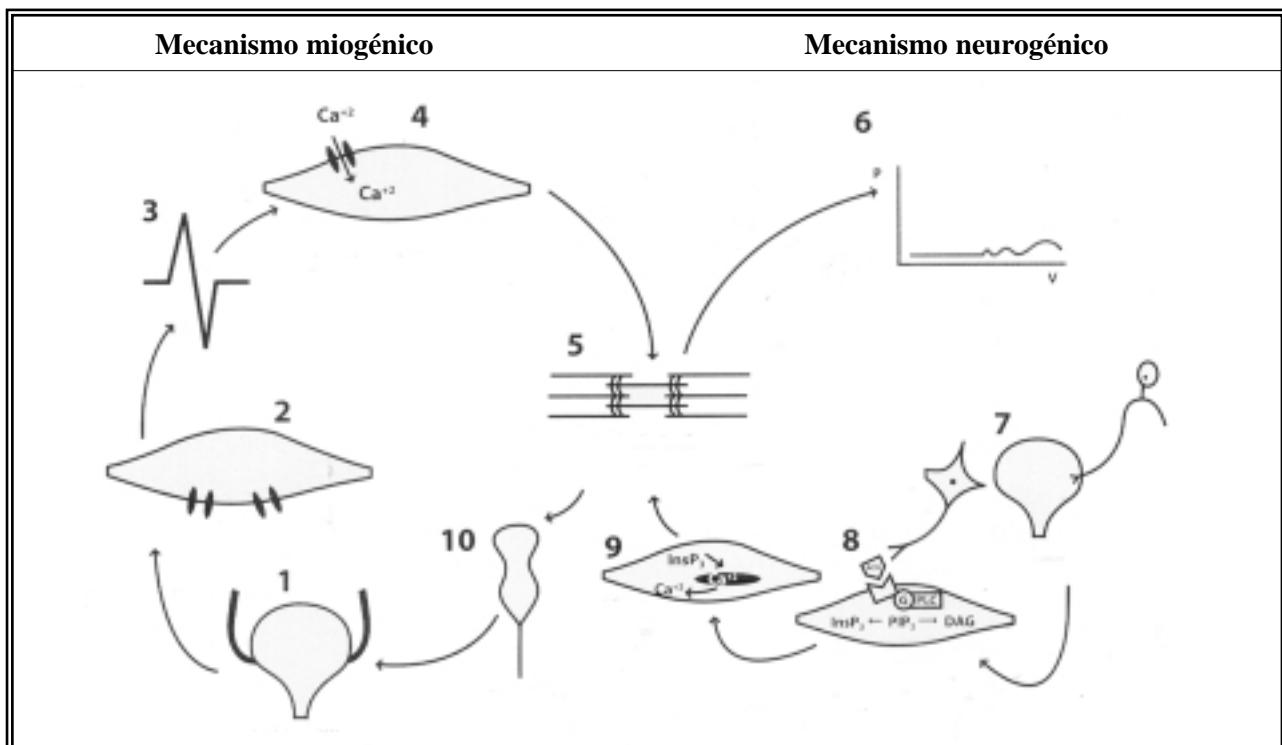


FIGURA 3. Mecanismos implicados en la contracción del detrusor. El mecanismo tradicional, neurogénico, incluye la activación de las neuronas del centro medular parasimpático (7), liberación de Ach (8) y contracción muscular (9). Existe una forma de contracción puramente miogénica en la que la distensión muscular (1 y 2) motiva cambios de polarización (3 y 4) con entrada de calcio en la célula muscular y la contracción subsiguiente (5).

arco aferente un papel especial que puede explicar circunstancias patológicas que tradicionalmente eran difíciles de comprender con el modelo neurohumoral y no respondían a tratamientos teóricamente útiles.

El papel del SNC¹⁵, sobre todo a nivel de los núcleos del sistema reticular y suprapontino ha sido realizado en la actualidad gracias a las modernas técnicas que permiten reconocer las áreas activadas en el cerebro durante la micción y su potencial influjo, como activadores o inhibidores del comportamiento del detrusor. La información generada por mecanorreceptores en la pared vesical entraría a la médula por los nervios pélvicos siguiendo el tracto espino-cerebral alcanzando el tallo cerebral. Desde allí, desde el núcleo de Barrington se enviarían los correspondientes estímulos a los centros medulares simpáticos y parasimpáticos, incluyendo el núcleo de Onuf. Pero la coordinación de esta actividad no sucede en la parte inferior medular, en la zona de los núcleos medulares, sino que se produce en el área del puente cerebral, en la lla-

mada Región "M" o Centro pontino de la micción o Núcleo de Barrington. Este Centro no sólo coordina la actividad vegetativa, sino también la motora especialmente referida al esfínter externo. Hay otro Centro, aparentemente independiente o Región "L", donde se coordina la continencia. Se tienen ahora evidencias de que los neurotransmisores utilizados para estas actividades de control constituyen dos vías de acción distintas pero complementarias; por un lado estarían las neuronas glutaminérgicas que tienen como misión activar las motoneuronas parasimpáticas sacras, son excitatorias y controlan la actividad del detrusor; por el otro lado, estarían las neuronas gabaminérgicas que tendrían función inhibitoria sobre el núcleo de Onuf y su misión sería relajar el esfínter estriado durante el acto miccional¹⁶ (Fig. 4).

El esfínter estriado tradicionalmente se ha considerado controlado en su actividad tónica mediante el "bucle gamma". Este modelo de inervación justificaba la utilización de los inhibidores polisinápticos como Dantrolene y Baclofene¹⁷.

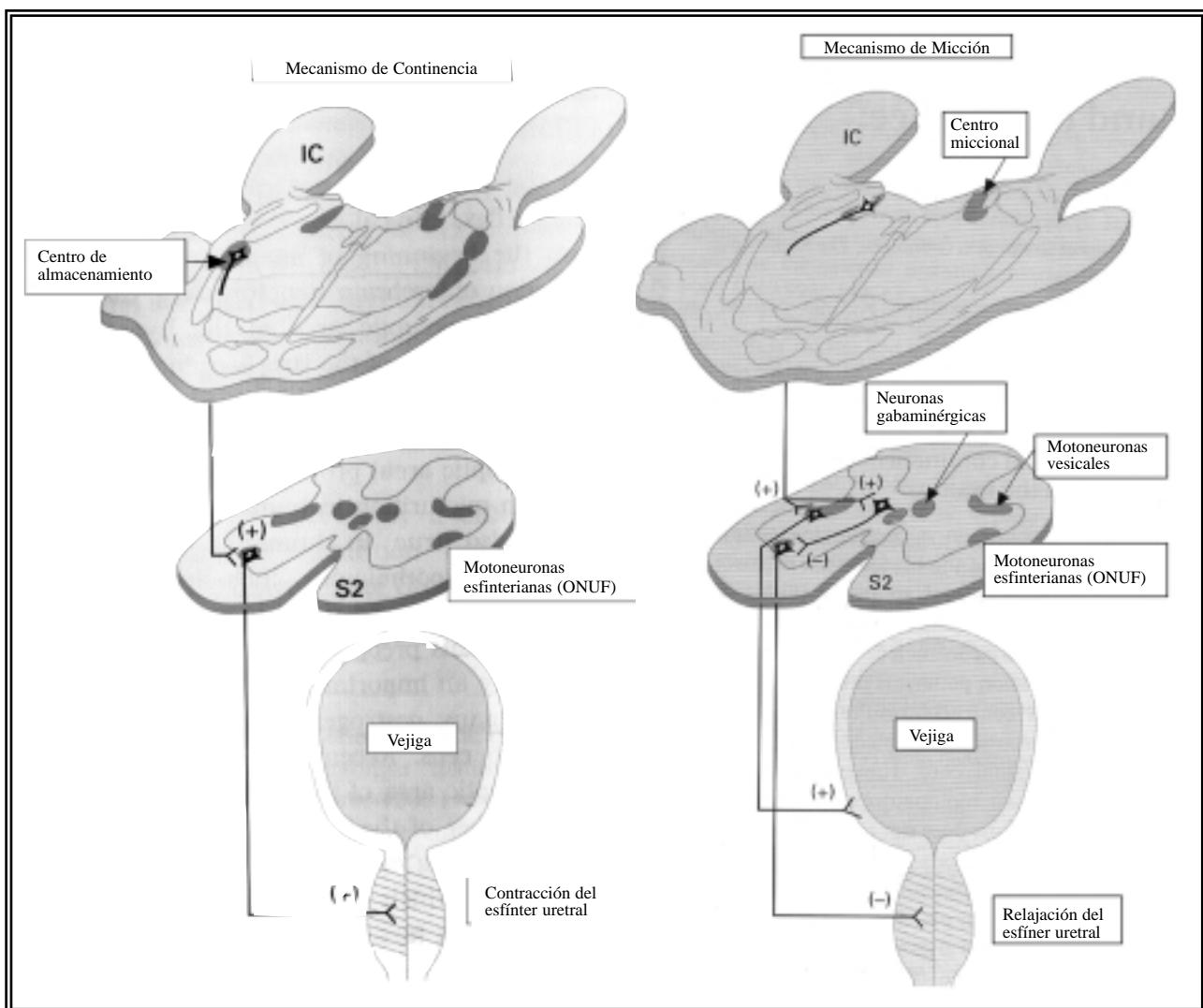


FIGURA 4. El papel de los centros de la micción (área M o núcleo de Barrington) y continencia (área L), localizados en el tallo cerebral es fundamental para la micción coordinada. Aparentemente estos núcleos no están conectados entre sí, pero su acción sobre la actividad sinérgica autónoma (simpática y parasimpática) y voluntaria (esfínter estriado-núcleo de ONUF) es imprescindible.

Una interacción continua de señales excitatorias e inhibitorias producidas por terminaciones somáticas presentes en la musculatura estriada, en los llamados "husos musculares", alcanzarían la médula por sus raíces posteriores estableciendo contactos con las motoneuronas del asta anterior, núcleo del pudendo, desde donde se producirían los estímulos correspondientes para el control de la tonicidad y de la contracción muscular del esfínter. La visión actual (Fig. 5) concede un protagonismo especial al núcleo de Onuf, un grupo de motoneuronas altamente sensibles a la actuación de la Norepinefrina (NE) y de la Serotonina (5-HT).

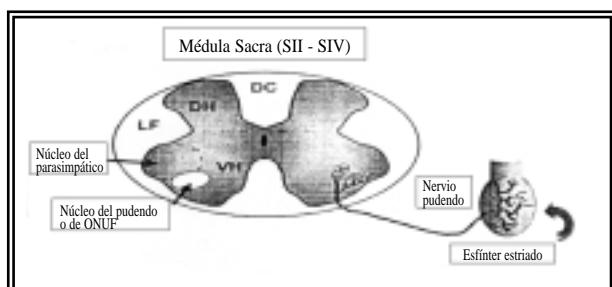


FIGURA 5. Inervación y control del esfínter distal: el esfínter distal tiene un componente muscular dual, liso y estriado, y una inervación dual, vegetativa y motora. La posibilidad de manipular farmacológicamente el componente estriado o inhibiendo las motoneuronas del núcleo de ONUF constituye una novedad de gran interés funcional y farmacológico.

El incremento de estos neurotransmisores en dicha zona motivarían descargas que, por un lado, estimularían la contracción del músculo liso y estriado del esfínter y, por otro lado, relajarían el detrusor. En consecuencia, cualquier fármaco que en el SNC produzca el incremento del aporte de NE y 5-HT en el núcleo de Onuf, crearía una situación potencial de continencia.

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LOS ANTI-DEPRESIVOS TRICÍCLICOS

En la Tabla I aparecen los A.T. más representativos clasificados, de acuerdo con los textos más recientes¹⁸, a tenor de la estructura química de su anillo tricíclico. Los derivados del núcleo iminodibencilo incluye el fármaco prototípico de este grupo terapéutico: la Imipramina, que también es el fármaco de la familia de los A.T. que más ha sido estudiado. Ligeras modificaciones en su cadena lateral y/o en su anillo central dan lugar al resto de componentes.

En todos estos agentes destaca la propiedad del anillo central de impedir, gracias a sus propiedades estereoquímicas, la conjugación del resto de los anillos, hecho diferencial fundamental con las fenotiacinas.

Todos los A.T. poseen, además de su efecto farmacológico mayor como sedantes, presumiblemente por una acción central, efectos sobre los mecanismos neuro-humorales que participan en la micción, y más en concreto los siguientes: se les reconoce un efecto anticolinérgico, tanto central

como periférico, al menos sobre algunos órganos; interfieren el sistema activo de transporte localizado en las terminaciones presinápticas neurales, hendidura sináptica (Fig. 6), bloqueando la recaptación de aminas neurotransmisoras como Serotonin (5-HT) y la Norepinefrina (NE)¹⁹.

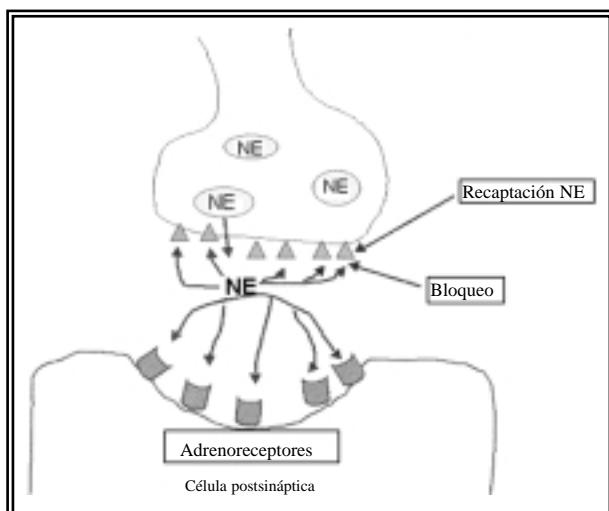


FIGURA 6. Hendidura sináptica y acción de los A.T. Los A.T. bloquean la recaptación de la Norepinefrina (NE) potenciando su acción sobre los adrenoreceptores postsinápticos.

A.T. Y DINÁMICA MICCIONAL: CONSIDERACIONES GENERALES

De acuerdo con hallazgos iniciales experimentales y clínicos^{20,21}, se ha supuesto que el mecanismo de acción de estos fármacos podría prima-

TABLA I

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Ddos Imino-di-benzilo	Ddos Dibenzo-ciclo-heptadieno	Ddos Dibenzo-ciclo-heptano	Ddos Dibenzo-ciclo-octadieno	Ddos Tri-azolopiridina	Ddos Carbazólico	Ddos Piper-azino-azepínico	Ddos Dibenzo-xepina	Ddos Dibenzo-azepina	Ddos Tri-azolona	Ddos Dibenzo-xacepina	Novedades
Imipramina	Amitriptilina	Amineptina	Maprotilina	Trazodona	Pirlindol	Mirtazapina	Doxepina	Lofepramina	Etoperidona	Amoxapina	Duloxetina
Clomipramina	Nortriptilina					Mianserina		Trimipramina			Milnacipran
Trimipramina											
Desipramina (amina 2.º)											
Lofepramina											

riamente potenciar el efecto relacionado con la NE estimulando los receptores adrenérgicos situados tanto en el cuerpo vesical (detrusor), principalmente β -adrenérgicos, así como en el triángulo vesical y en la uretra proximal, fundamentalmente poblada por receptores α -adrenérgicos. Es decir, que por un lado la función debería ser relajante del detrusor y estimulante de los elementos adrenérgicos proximales, facilitando la continencia. Aunque la observación clínica ha demostrado que la mayoría de estos fármacos producen una gran sequedad de boca, un efecto antimuscarínico específico sobre la musculatura del detrusor no ha podido ser demostrado hasta ahora. Sin embargo, un potente efecto inhibitorio sobre la musculatura vesical ha podido ser comprobado experimentalmente y en clínica, aparentemente no relacionado ni con receptores adrenérgicos ni colinérgicos. Junto a estas observaciones iniciales, hoy día se piensa que los A.T.

pueden actuar de manera multifocal sobre la dinámica miccional como se resume en la Figura 7. De hecho, son muchas las formas de actuar de los fármacos efectivamente sobre la dinámica miccional. Está demostrado un efecto a nivel central con inhibición de la recaptación de 5-HT y NE.

Se ha descrito también un efecto sobre los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos (Tabla II), presumiblemente tanto a nivel del SNC como periférico (en el plexo de neuronas cortas que rodean el área vesico-uretral). Verosímilmente pueden tener efectos sobre receptores específicos del músculo liso, tanto del detrusor como del músculo uretral, entre los que sobresalen los efectos sobre los receptores adrenérgicos²².

Como hemos comentado anteriormente, se ha observado un potente efecto NANC a nivel del Aparato Urinario Inferior y se barajan varias hipótesis que lo intentan explicar, una de ellas es

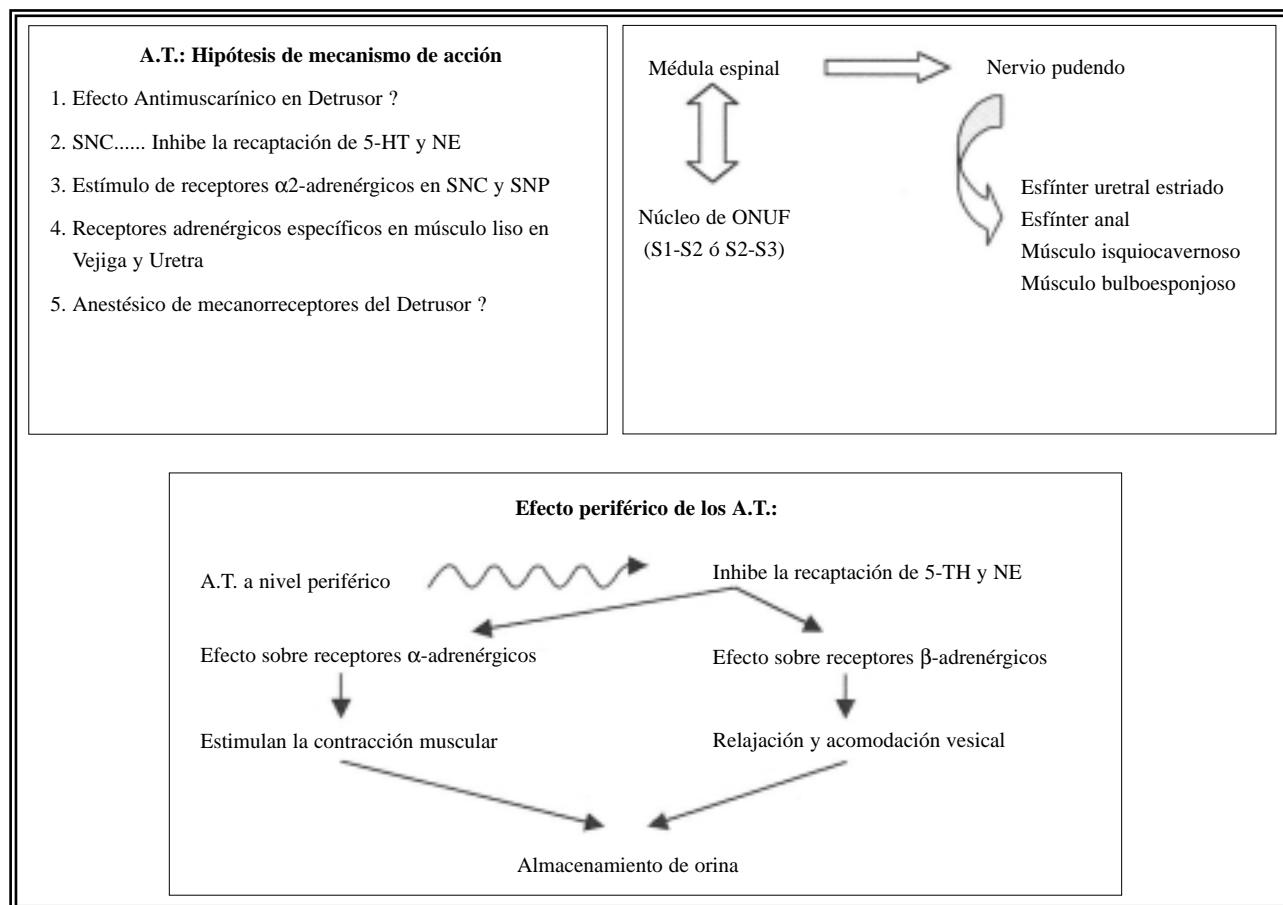
**FIGURA 7**

TABLA II

LISTADO DE MECANISMOS DE LA DINÁMICA MICCIONAL Y A.T.

Función	Familia	Fármacos
Fármacos que inhiben la inervación eferente de la vejiga	Antimuscarínicos Inhibidores liberación Ach Bloqueantes canales de Ca Abren canales de K β-3 agonistas α-1 antagonistas	Oral: oxibutinina, tolterodina, trospium, propiverina, propantelina, darifenacina, solifenacina Intravesical y rectal: oxibutinina Toxina botulínica-A Tamiverina, oxibutinina Diazóxido, BMS-180448 CGP-12177 A; C2316243 Prazosin, terazosina
Fármacos que incrementan el control inhibitorio del reflejo de micción	Antidepresivos tricíclicos	Imipramina Clomipramina Duloxetina
Fármacos que inhiben la inervación sensitiva de la vejiga	Antidepresivos tricíclicos Toxinas	Duloxetina Resiniferatoxina (toxina vainilloide) Toxina botulínica
Fármacos que reducen la producción de orina	Hormonas sintéticas	Desmopresina

atribuir a los A.T. un efecto anestésico de los mecanorreceptores, acción que se ha visto a nivel del músculo cardiaco.

El efecto de los A.T. favoreciendo el almacenamiento de orina, sólo es evidente tras días o semanas de tratamiento continuado, al igual que el efecto antidepresivo. Además, múltiples subtipos de receptores de 5-HT y NE se han identificado en cada uno de los tres núcleos que proyectan fibras eferentes y en las áreas espinales que reciben aferencias del tracto urinario inferior.

EXPERIMENTACIÓN ANIMAL: ESTUDIOS "IN VITRO" E "IN VIVO"

En la Tabla III se resumen los trabajos más relevantes de experimentación animal realizados con estos fármacos.

IMIPRAMINA

La Imipramina²³ ha sido investigada desde hace muchos años como una alternativa de uso en el tracto urinario inferior²⁴. Le han seguido a lo largo de los años numerosas investigaciones donde este AT. se ha elegido como el más eficaz a nivel del tracto urinario inferior de entre los A.T. clásicos²⁵⁻²⁹.

DOXEPINA

La Doxepina es un A.T. clásico del que también se ha investigado su posible efecto sobre la dinámica miccional, ha sido bastante menos popular que la Imipramina, aunque existen investigaciones en animales donde se ha comprobado su validez como posible alternativa en el tratamiento de la incontinencia de estrés³⁰. Así, la Doxepina fue el A.T. que se encontró más potente en los estudios isométricos, en relación con su efecto antimuscarínico y relajante muscular³¹. Levin RM. and Wein AJ. han sido el grupo que más ha trabajado con este fármaco en experimentación animal entre los años 1984 y 1994.

DULOXETINA

Un trabajo de experimentación animal destacable es el realizado por Karl B. Thor and Mary A. Katofiasc en 1995³² sobre los efectos de la Duloxetina en el tracto urinario inferior de 27 gatas. En este trabajo se infundió Ác. Acético o NaCl por un catéter vesical, produciendo en el animal micciones espontáneas periódicas; también se estimuló el nervio pélvico eléctricamente controlando así los estímulos eferentes que llegan

TABLA III

EXPERIMENTACIÓN ANIMAL. LISTADO

Autores	Nº animales y especies. Método	Conclusiones del efecto en vejiga y uretra. Mecanismos de acción	A.T. estudiados
Khanna OP et al., 1975 ²⁴	Perras	La Imip. estimula los alfa-adrenoreceptores en cuello vesical y uretra Se incrementa así, la presión uretral, se cierra bien el esfínter, se incrementa la capacidad vesical y el control de la continencia La Imip. no tiene efecto anticolinérgico en vejiga y uretra	Imipramina
Olubadewo J, 1980 ²⁵	Ratas Mide contractibilidad del detrusor	Inhibe parcialmente la contractibilidad de la vejiga	Imipramina
Levin RM et al., 1983 ²⁶	Conejos Análisis del efecto anticolinérgico y musculotrópico. Estudios "in vitro"	Efecto de DMI era 1/480 el de la Atropina Ligera acción antimuscarínica y musculotrópica	Imipramina
Levin RM y Wein AJ, 1984 ³⁰	Conejos Estudios "in vitro"	Se estudiaron sus diferencias. Doxepina es el más potente	5 A.T.
Maggi CA et al., 1989 ²⁷	Ratas Administración aguda y crónica	Inhibe la actividad vesical por mecanismos de la 5HT Efectos espinales y supraespinales	Imipramina
Thor KB et al., 1990 ³⁵	Gatos neonatales Administración de dimetiltriptamina	Agonistas y antagonistas de receptores de 5HT y de NE influyen en el control a nivel central de la función del tracto urinario inferior. Evidencias del papel fisiológico de la 5HT y la NE endógena en la regulación urinaria del aparato urinario inferior	
Espey M et al., 1991 ²¹	Gatos Pretto. con 5,7-dihidroxitriptamina Estudian vías descendentes de 5HT y NE en el control de la micción	Una neurotoxina de serotonina, provoca disminución de la capacidad de la vejiga	
Fukuda H y Koga T, 1991 ⁶⁶ ; Kontani H et al., 1992 ^{67,68}	Estímulo eléctrico en centros nerviosos centrales, de cuerpos de neuronas de 5HT y NE	La estimulación de áreas del cerebro deprimen las vías ascendentes de vejiga por el nervio pélvico y los reflejos del nervio pélvico	
Espey M et al., 1992 ³⁹	Gatos conscientes Estudio con methysergide, un antagonista no selectiva de receptores 5HT	Methysergide, produjo una disminución de la capacidad vesical cuando se administró intratecalmente	
Springer JP et al., 1994 ²⁰	Gatos Estim. eléctrica nv. hipogástrico	Papel importante de los receptores β-adrenérgicos	Duloxetina e Imipramina
Thor KB y Katofiasc MA, 1995 ³²	27 gatos hembra Infusión de Salino Infusión de Ác. Acético al 0,5% Estímulo eléctrico del Nv. hipogástrico Estímulo eléctrico del Nv. pélvico	No efecto en no irritados. Relajación vesical en irritados. Aumento de la actividad del EMG en irritados Vejiga: 5-HT(2A?) a nivel central. Vías nociceptivas Uretra: 5-HT2 y α1-adr. a nivel central; Núc. de Onuf; Vías nociceptivas	Duloxetina
Katofiasc MA et al., 2002 ²⁸	26 gatos hembra Comparación de 5-HT agonistas, NE agonistas; 5-HT y NE agonistas	Duloxetina es más potente, pero el efecto es similar al de Venlafaxina S-norfluoxetina: Ag. 5-HT: ligero efecto vesical y uretral Thionisoxetine: Ag. NE: sin efecto significativo en vejiga y uretra S-nor. y Thion.: sin efecto significativo en vejiga y uretra	Venlafaxina y Duloxetina

al SNC desde el tracto urinario inferior. Se utilizaron varios fármacos para comprobar distintos posibles mecanismos de acción de la Duloxetina, por lo que aparte de ella, se utilizó prazosin, idazoxan, DL-propranolol y methiothepin. Se midieron cambios en el volumen vesical y, mediante electrodos en el esfínter uretral estriado, la actividad electromiográfica de dicho esfínter. Se llegó

a la conclusión de que Duloxetina incrementa la capacidad vesical y la actividad del esfínter estriado bajo condiciones de infusión de Ác. Acético en la vejiga. Se comprobó que los receptores 5HT-2, α1, α2 y β-adrenérgicos no intervienen en el efecto de la Duloxetina sobre la vejiga, pero los receptores α1-adrenérgicos y 5-HT sí que intervienen en el efecto sobre el esfínter estriado.

Estos estudios indican que la Duloxetina seguramente será el A.T. de elección para el tratamiento de la incontinencia de estrés y será una alternativa a otros tipos de fármacos que se utilizan en la actualidad, lo que va a incrementar considerablemente el interés por los A.T.

El papel de los receptores 5HT-2 en el control de la función del músculo estriado del esfínter urinario es también sostenido por los estudios de autorradiografía que han mostrado un efecto del DOI, un agonista selectivo 5HT-2, en los núcleos motores del asta ventral de la médula espinal y en las neuronas motoras del esfínter urinario estriado^{33,34}, el papel de los receptores 5HT-2 es sostenido también por estudios farmacológicos^{33,35,36} (Tabla IV).

Las neuronas motoras que inervan el esfínter urinario estriado, que salen del núcleo de Onufs y que a través del nervio pudendo llegan al esfínter y a otras localizaciones (Fig. 7), son más sensibles a los efectos de un inhibidor de la recaptación de 5-HT y de NE, que otras motoneuronas, ya que exhiben mayores densidades de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas que otros núcleos motrices espinales^{16,37,38}.

Aunque el papel de sistemas noradrenérgicos está en controversia, algunos grupos han encontrado un pequeño efecto en la función vesical después de la administración central de agonistas y antagonistas α 1-adrenérgicos³⁹.

Se anticipó que Duloxetina aumentaría las contracciones uretrales mediadas simpáticamente por su inhibición de la recaptación de NE y la consiguiente activación de los receptores α 1-adrenérgicos. Sin embargo, se ha visto que la administración de Duloxetina reduce la amplitud de contracciones uretrales debido a la mayor activación de receptores β -adrenérgicos en comparación con la activación de receptores α -adrenérgicos³².

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

IMIPRAMINA

La Imipramina comenzó a utilizarse en clínica a finales de los años 70 en muy variadas situaciones clínicas, confirmándose en general una disminución de la contractilidad vesical con incremento de la resistencia uretral^{12,40-42}. La investigación clínica sobre la Imipramina es

amplia⁴³⁻⁵⁸, cabe destacar el trabajo de Castleden et al. (1981)⁴³ en el que trataron 10 pacientes añosos con inestabilidad del detrusor con una única dosis de 25 mg/Kg de Imipramina al acostarse, incrementando la dosis progresivamente, cada tercer día, hasta conseguir que el paciente fuera continente o hasta que experimentara reacciones adversas hasta una dosis máxima de 150 mg. Al final, 6 de los pacientes consiguieron la continencia (60%). En los pacientes en los que se hicieron cistometrías comparativas se demostró un aumento de la capacidad vesical superior a los 100 ml. con una reducción de la presión intravesical a máxima capacidad de unos 18 cm H2O. También se advirtió un incremento de la resistencia uretral hasta 30 cm H2O.

La mayoría de los autores utilizan la dosis inicial de 25 mg, alcanzando hasta 100 mg si fuera preciso, pero de manera lenta y observando las potenciales reacciones adversas del paciente, con especial cautela en los pacientes añosos. Como se señala más tarde, Imipramina en combinación con antimuscarínicos tienen efecto aditivo, consiguiéndose objetivos con el tratamiento combinado y reduciendo de manera significativa los efectos secundarios.

DOXEPINA

Doxepina fue el A.T. que se encontró más potente en los estudios isométricos⁵⁹, en relación con su efecto antimuscarínico y relajante muscular³⁰. En un estudio randomizado, doble ciego, cruzado, de 19 mujeres con aumento de la frecuencia miccional e incontinencia por urgencia; Doxepina redujo significativamente las pérdidas urinarias medidas por el número de compresas mojadas y también redujo significativamente parámetros cistométricos como capacidad vesical a la primera sensación o máxima capacidad vesical⁶⁰. Se administró una única dosis de 50 mg de Doxepina al acostarse con una dosis adicional de 25 mg por la mañana, si precisa. El número de episodios de incontinencia diurna decreció tanto en las pacientes tratadas con Doxepina como en las tratadas con Placebo de una manera estadísticamente no significativa. El tratamiento con Doxepina fue preferido por 14 pacientes, mientras que sólo 2 prefirieron el Placebo y 3 no tuvieron ningún tipo de preferencias. De entre los que

TABLA IV

EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA. LISTADO

Autores	Nº animales y especies. Método	Conclusiones del efecto en vejiga y uretra. Mecanismos de acción	A.T. estudiados
Mahony DT et al., 1973 ⁷¹	Niños con enurexisis	Efecto en el esfínter estriado, corrigiendo la incontinencia	Imipramina
Gilja I et al., 1984 ⁴⁴	30 mujeres con incontinencia de estrés Dosis de 75 mg/día durante 1 mes	21 (71%) fueron continentes 9 (29%) suspendieron el tto	Imipramina
Castleden CM et al., 1986 ⁴⁵	Ancianos con enurexisis Tratamiento (Imipramina) vs placebo Estudio doble ciego	(tto) vs (placebo) Corrige enurexisis: 14/19 vs 6/14	Imipramina
Lose G et al., 1989 ⁶⁰	38 (19/19) mujeres con hiperactividad vesical e incontinencia. 50 mg/d durante 3 sem. Si no es eficaz, aumentar dosis a 75 mg/d la última sem. Tratamiento vs placebo	(tto) vs (placebo) Mejoría subjetiva: 14/19 vs 2/19 Estabilidad vesical: 5/719 vs 3/19 Sin efectos 2º: 14/19 vs 3/19 Boca seca: 8/19 vs 2/19	Doxepina
Karram MM y Bhatia NN, 1989 ⁶⁹	52 mujeres con incontinencia mixta Tratamiento con Oxit., Imi. y estrógenos	32% tratadas médicaamente se curaron y 28% no 59% tratadas quirúrgicamente se curaron y 22% no Conclusión: en incont. mixta tratar médicaamente primero y luego operar	Imipramina
Gormley EA et Al., 1993 ⁷²	128 ancianos. Estudio retrospectivo 22 distintas alternativas terapéuticas	12% tto con A.T.: menores pérdidas de orina pero sin ser significativas	A.T.
Zinner N et al., 2002 ⁶⁵	Mujeres con incontinencia mixta Tratamiento con Duloxetina (40 mg bid)	Reducción frecuencia de episodios de incontinencia vs placebo Mejoría por incremento del intervalo entre micciones vs placebo Efectos 2º: náuseas, fatiga, insomnio, somnolencia, diarrea y vértigo	Duloxetina
Sharma A et al. 2000 ⁷⁰	12 voluntarios normales	Efectos 2º: somnolencia, náuseas y sequedad de boca	Duloxetina
Norton PA et al., 2002 ⁶²	Estudio doble ciego, controlado. 553 mujeres con incont. de estrés de 18-65 a. Duloxetina vs placebo Dosis 20; 40; 80 mg/d. Duración: 12 s	La reducción de la frecuencia de episodios de incontinencia fueron: Plac.: 41%; Dulox (20 mg/d): 54%; Dulox (40 mg/d): 59%; Dulox (80%): 64%	Duloxetina
Dave S et al., 2002 ⁵⁵	17 niños con incontinencia parcial después de la reconstrucción del cuello vesical Efecto de la Imi. en tto de 9,5 meses tras reconstrucción del cuello vesical	11 pacientes con buena respuesta	Imipramina
Chalon SA et al, 2003 ⁶³	Estudio doble ciego, controlado 12 hombres sanos	Demostraron que Duloxetina incrementa la disponibilidad de 5-HT y NE	Duloxetina
Peggy A et al.	553 mujeres con incontinencia de estrés Tratamiento con Duloxetina. Al azar, doble ciego, tratamiento vs placebo	Evidencias de eficacia (64% de reducción en episodios de incontinencia) Evidencias de seguridad	Duloxetina
Bosch JLHR et al.	52 mujeres con incontinencia mixta Estudio retrospectivo Cirugía vs Farmacología (Oxy, Imi; esr.)	Cirugía (uretropexia retropubica) es más efectiva que una combinación de Oxibutinina, Imipramina y estrógenos Cura/mejoría: 59%/22% vs 32%/28%	Imipramina

eligieron Doxepina, 12 de ellos consiguieron controlar la incontinencia.

En las guías de la AHCBR las referencias a Imipramina y Doxepina son muy reducidas, citándose un porcentaje de curas próximo al 31%, una reducción de la incontinencia de urgencia entre un 20% y un 77%, y unos efectos

secundarios tan variables como entre 0-70%. La ICI recomienda Imipramina para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

DULOXETINA

Los informes sobre la eficacia clínica y tolerancia de Duloxetina, hasta el momento son

reducidos⁶¹⁻⁶⁵. La primera información sobre un ensayo clínico fue aportada en Montecarlo en 1999. Los resultados del estudio americano han sido informados por Norton et al. (2002) y recientemente Kerrebroeck et al. (2003), han presentado los resultados del estudio europeo.

Es la Duloxetina el primer A.T. que ha sido investigado a larga escala en estudios aleatorios en circunstancias supuestamente relacionadas con deficiencias del SNC. Basado en las investigaciones animales previamente comentadas se han realizado diversos ensayos clínicos, entre los que destacan, el estudio en fase II publicado por Norton et al. (2002)⁶² y el estudio en fase III publicado por Zinner et al. (2002)⁶⁵. Norton investigó la eficacia y tolerancia de Duloxetina en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo mediante un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, que incluyó 553 mujeres entre 18 y 65 años teniendo como síntoma predominante la incontinencia de esfuerzo. Las pacientes fueron aleatoriamente distribuidas a placebo (138) o Duloxetina en tres dosis diferentes: 20 mg/día (138); 40 mg/día (137); ó 80 mg/día (140). La respuesta al tratamiento fue investigada después de 12 semanas mediante valoración de los episodios de incontinencia y cuestionarios relacionados con la impresión global del paciente sobre su mejoría y sobre la calidad de vida relacionada con la incontinencia. Se confirmó una significativa reducción de los episodios de incontinencia que mejoró con el incremento de la dosis y que se correlacionó con los baremos subjetivos indagados mediante cuestionario. La reducción media de episodios de incontinencia con placebo fue de un 41% comparada con un 54% para Duloxetina en dosis de 20 mg/día ($p=0,06$), de 59% en dosis de 40 mg/día ($p=0,002$) y 64% en dosis de 80 mg/día ($p=0,001$). La mitad de los pacientes que recibieron dosis de 80 mg/día, tuvieron una reducción de episodios de incontinencia superior o igual al 64% ($p=0,001$ vs. placebo), mientras que el 67% tuvo una reducción mayor o igual al 50% ($p=0,001$ vs. placebo). Estas mejorías notables sucedieron asociadas a una reducción de la frecuencia miccional y fueron más llamativas en un subgrupo de 63 pacientes en los que la incontinencia de esfuerzo era más severa con más de 14

episodios de incontinencia por semana. Esta mejoría no estuvo exenta de efectos secundarios, que motivaron abandonos del 9, 12 y 15% respectivamente en función del incremento de dosis. El síntoma de intolerancia más común estuvo relacionado con náuseas, pero ni este ni ninguno de los otros efectos secundarios tuvo relieve patológico significativo.

En el estudio en fase III publicado por Zinner et al.⁶⁵, se investigaron 683 mujeres entre 22 y 84 años con incontinencia de esfuerzo que tuvieron más de 7 episodios de incontinencia por semana, en ausencia de polaquiuria, urgencia y con capacidad vesical normal. Se comparó la respuesta a Duloxetina 80 mg vs. placebo y se consiguió una reducción de los episodios de incontinencia de un 50% en todos los casos (n=683) con una $p>0,001$ y de un 52% en los casos graves, también con una $p>0,001$ vs. placebo. Nuevamente la causa más común de abandono fueron las náuseas, pero también se detectó fatiga, insomnio, boca seca, estreñimiento, somnolencia y otras alteraciones. Se confirmó en este estudio, que la intolerancia gástrica y las náuseas pueden desaparecer con la continuidad del tratamiento en un periodo de una o dos semanas.

Otros A.T. investigados, pero con menos divulgación que los anteriores son Amitriptilina, Nortriptilina y Milnacipran.

EFEKTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES (Tabla V)

Algunos de los efectos secundarios están relacionados con sus propiedades bioquímicas, por lo que en cierta medida pueden considerarse predecibles. Así, como consecuencia del bloqueo de receptores muscarínicos es frecuente la aparición de estreñimiento y sequedad de boca. En sujetos predisponentes, pueden aparecer trastornos de la acomodación visual y crisis de glaucoma.

A nivel central, el bloqueo muscarínico puede favorecer la aparición de trastornos de memoria, manifestaciones en forma de bloqueo de palabra, confusión y delirio, especialmente en el anciano. También tienen toxicidad cardiaca en la que también influyen sus propiedades antimuscarínicas.

A dosis terapéuticas puede observarse una ligera taquicardia sinusal por el efecto adrenérgico. También pueden aparecer modificaciones

electrocardiográficas: prolongación del espacio PR, QRS y QT, siendo estos efectos más pronunciados en pacientes con patología cardiaca preexistente, en los que se puede provocar un bloqueo aurículo-ventricular completo.

Desde el punto de vista hemodinámico, el bloqueo de los receptores α -adrenérgicos es en parte responsable de la hipotensión ortostática producida por los A.T. Este efecto adverso es muy frecuente y el riesgo de padecerlo es superior en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, alteraciones de la conducción y en ancianos. Por otra parte, la hipotensión ortostática, junto a náuseas y fatiga, son las causas más comunes de incumplimiento terapéutico y aumenta la frecuencia de fracturas óseas, infartos de miocardio y accidentes vasculares cerebrales.

La sedación es un efecto secundario de muchos A.T., aunque en algunas ocasiones puede considerarse beneficioso. Otro efecto secundario observado con los A.T. en tratamientos prolongados es el aumento de peso, que lleva en un gran número de pacientes, al incumplimiento terapéutico. Este efecto se relaciona parcialmente con el bloqueo de receptores H1 y se manifiesta particularmente por una excesiva apetencia por los alimentos hidrocarbonados.

Probablemente como consecuencia del bloqueo de la recaptación de NE, pueden producirse manifestaciones simpaticomiméticas centrales, tales como agitación e insomnio y con más frecuencia temblor, que responde bien al tratamiento con β -bloqueantes. En ocasiones, trastornos en la función sexual, con disminución de la libido, impotencia, anorgasmia y eyaculación dolorosa pueden ocurrir con la terapia antidepresiva. Debido a la complejidad del proceso de regulación de la función sexual, en el que intervienen mecanismos catecolaminérgicos, serotoninérgicos, peptidérgicos y colinérgicos, entre otros, puede entenderse su fácil perturbación por los A.T. y su difícil tratamiento. Por otra parte, los A.T. disminuyen el umbral convulsivo, siendo este efecto más manifiesto en casos de sobredosis.

Los efectos secundarios más frecuentemente observados son atribuibles al efecto anticolinérgico, aunque hay otros muchos producidos por otras causas; todos ellos los podemos ver en la Tabla V.

TABLA V

EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS		
EFEKTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES	
FRECUENTEMENTE		TOTAL
Sequedad de boca Estreñimiento Sedación Visión borrosa Glaucoma Hipertermia Hipotensión ortostática Náuseas Fatiga	Alergia a A.T. Estados maniacos Embarazo Infarto de miocardio reciente	
OCASIONALMENTE		PRECAUCIÓN
Somnolencia Taquicardia Modificaciones electrocardiográficas Ictericia obstructiva Aumento de peso Arritmia cardiaca Depresión miocárdica Exantemas Leucopenia Agranulomatosis		
RARAMENTE		
Confusión Delirio Convulsiones Tremor Molestias epigástricas Trastornos sexuales Pérdidas de memoria Bloqueo del habla Bloqueo A-V completo Reducción de concentración Alucinaciones Pesadillas Parestesia Manía Inestabilidad Debilidad Cefalea Hipersudoración Diarrhea Insomnio Vértigo Tinnitus Alteraciones del gusto Conjuntivitis Mialgia Fotodermatitis Disartria Anisocoria Galactorrea Neuropatía periférica	Tto con inh. de monoaminoxidasa Hipertensión Hipertrofia prostática Glaucoma de ángulo estrecho Estados confusionales tóxicos Epilepsia Insuficiencia cardiaca congestiva Arritmias cardíacas Angina de pecho Hipertensión Insuficiencia renal o hepática Uropatía obstructiva Hipertrofia prostática Glaucoma en ángulo cerrado Hipertiroidismo Psicosis Lactancia	

En un ensayo clínico con Duloxetina se produjeron abandonos del estudio por náuseas y fatigas principalmente, aunque otros efectos secundarios que se observaron fueron insomnio, somnolencia, diarrea y vértigo.

Estos fármacos están contraindicados en pacientes en tratamiento con inhibidores de las monoaminoxidas, por el riesgo de la potenciación de los efectos secundarios y deben utilizarse con cautela en pacientes con hipertensión y con enfermedad cardiovascular.

Debido a su cardiotoxicidad, su utilización tras un infarto de miocardio está formalmente contraindicada y se extremarán las precauciones en los pacientes con arritmias o cualquier otro tipo de cardiopatía. Por su acción bloqueante colinérgica periférica y central, los A.T. se deberán administrar con precaución en los pacientes con hiperтроfia prostática, glaucoma de ángulo estrecho y estados confusionales tóxicos. Asimismo, la disminución del umbral convulsivo que producen, contraíndica relativamente su empleo en la epilepsia. Finalmente, debido a la posible aparición de efectos teratógenos, no es aconsejable su administración durante el primer trimestre del embarazo.

A.T. EN TRATAMIENTOS COMBINADOS

Un recurso muy común desde la presencia de estos fármacos en la clínica, conocidos sus efectos clínicos sobre la dinámica miccional, ha sido combinarlos con diversos productos. Por un lado se han combinado con antimuscarínicos (Oxibutinina, Tolterodina, etc...), los cuales inhiben las contracciones involuntarias del detrusor y aumentan la capacidad vesical, pero tiene muchos efectos secundarios como son reducción de la secreción salival, problemas de acomodación visual, constipación intestinal, somnolencia y alteraciones cognitivas; se asocian para potenciar la acción sobre el detrusor, reducir la actividad vesical y la incontinencia, fundamentalmente de tipo neurológico, en pacientes con lesiones cerebrales, en ausencia de disinergería detruso-esfinteriana. Es una experiencia común, compartida por muchos clínicos, la asociación de un antimuscarínico e Imipramina, que ha sido el fármaco más comúnmente utilizado, a dosis de 25-50 mg, con la que se consigue en los pacientes

con disfunción miccional cerebral un control de la incontinencia por imperiosidad, permitiendo la reducción de la dosis de los antimuscarínicos y de sus efectos sobre el nivel de conciencia sobre todo en los ancianos.

La asociación con Propanolamina, un α -estimulante, en algunos tipos de disfunciones miccionales e incontinencia de esfuerzo tras cirugías endoscópicas o radicales, también ha sido un recurso no infrecuente, del que se tiene poca información documental.

La Temiverina es un antagonista de los canales de calcio con propiedades anticolinérgicas que reduce los episodios de incontinencia en un 48% y con el que aparecen efectos adversos en un 5,6%. La combinación con un A.T. puede reducir aún más los episodios de incontinencia y reducir la dosis de ambos fármacos usados por separado y con ello la incidencia de efectos colaterales.

Se ha utilizado la Imipramina en combinación con estrógenos para el tratamiento de la incontinencia de estrés, aunque hay estudios que indican que la mejor solución a este problema en la mujer es la cirugía. Con los nuevos A.T. como la Duloxetina, hace que esta asociación vuelva a ser válida, o por lo menos, valga la pena estudiarla, para tratar la incontinencia de estrés y evitar o retrasar la cirugía.

CONCLUSIONES

1. Se tiene evidencia experimental y clínica de que los A.T. tienen efectos sobre la dinámica miccional, en grado variable según el fármaco, pero que pueden aportar beneficios concretos sobre las siguientes funciones: contracción del detrusor, potenciación esfinteriana, etc...

2. Los mecanismos implicados en estas funciones que se han conocido mediante la investigación animal y clínica, están relacionados con los siguientes efectos: relajación y acomodación vesical y contracción uretral, o sea, favorece el almacenamiento de orina.

3. La Duloxetina es un A.T., que se encuentra en la última fase de investigación clínica, que marcará el futuro en el tratamiento farmacológico de la incontinencia de estrés.

4. Los A.T. actúan en vejiga por medio de receptores 5-HT a nivel central, y en uretra mediante receptores 5HT-2 y α 1-adrenérgicos.

REFERENCIAS

1. ANDERSSON KE, APPELL R, AWAD S et al.: Pharmacological treatment of urinary incontinence, In: Incontinence, 2nd International Consultation on Incontinence, Abrams P, Khoury S & Wein A (eds), *Plymbridge Distributors Ltd*, Plymouth, UK, 2002: 479-511.
2. ANDERSSON KE, APPELL LD, VELA NAVARRETE R et al.: The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU International* 1999; **84**: 923-947.
3. WEIN AJ.: Pharmacology of incontinence. *Urological Clinics of North America* 1995; **22**: 557-577.
4. VELA NAVARRETE R, RAZ S.: Control farmacológico de los trastornos urodinámicos. Ed. Científico Médica. Madrid 1979.
5. KHANNA OP, HEBER D, GONICK P.: Cholinergic and adrenergic neuroreceptors in urinary tract of female dogs. Evaluation of function with pharmacodynamics. *Urology* 1975 may; **5 (5)**: 616-623.
6. BERTIL FM, BLOK BFM.: The central control of micturition in cats and humans. At the world health organization's 1st international consultation on incontinence. Montecarlo, Monaco. 29 june 1998.
7. MAMAS MA, REYNARD JM, BRADING AF.: Nitric oxide and the lower urinary tract: current concepts, future prospects. *Urology* 2003; **61**: 1079-1085.
8. RAEZER DM, BENSON GS, WEIN AJ, DUCKETT JW Jr.: The functional approach to the management of the pediatric neuropathic bladder: a clinical study. *J Urol* 1977 may; **117 (5)**: 649-654.
9. FRASER MO, CHANCELLOR MB.: Neural control of the urethra and development of pharmacotherapy for stress urinary incontinence. *BJU International* 2003; **91**: 743-748.
10. DE GROAT WC, BOOTH AM, YOSHIMURA N.: Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In the autonomic nervous system. Nervous control of the urogenital system, ed. C.A. Maggi 1993; **6 (8)**: 227-289, Harwood Academic Publishers, London, U.K.
11. BISSACLA NK, FINKBEINER EA.: Lower urinary tract function and dysphunction: diagnosis and management. *Appleton-Century-Cnscts*. New York, 1978.
12. PARK JM, BLOOM DA, McGuIRE EJ.: The guarding reflex revisited. *Br J Urol* 1997; **80**: 940-945.
13. DE GROAT WC.: A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1998; **50 (supp1 6A)**: 36-52.
14. BRADING AF.: A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1998; **50 (supp1 6A)**: 57-67.
15. UHEYAMA T, MIZUNO N, NOMURA S, KONISHI A, LTOH K, ARAKAWA H.: Central distribution of afferent and efferent components of the pudendal nerve in cat. *J Comp Neurol* 1984; **222**: 38-46.
16. RAJAOFETRA N, PASSAGIA JG, MARLIER L et al.: Serotonergic, noradrenergic, and peptidergic innervation of onufs nucleus of normal and transected spinal cords of baboons (*Papio papio*). *J Comp Neurol* 1992; **318**: 1-17.
17. FINKBEINER AE, BARBOUR GL, PRISSADA NK.: Pharmacology of the urinary tract. *Appleton-Century-Cnscts*. New York, 1982.
18. LANG HP, DALE MM, RITTER JM.: Farmacología. 4^a Edición. Ed. Harcourt. Churchill Livingstone. 2000; 594-605, 652-658.
19. FLOREZ J.: Farmacología humana. 3^a Edición. Ed. Masson 1997: 552-559.
20. SPRINGER JP, KROPP BP, THOR KB.: Facilitatory and inhibitory effects of selective norepinephrine reuptake inhibitors on hypogastric nerve-evoked urethral contractions in the cat: a prominent role of urethral β -adrenergic receptors. *J Urol* 1994 aug; **152 (2 Pt 1)**: 515-519.
21. ESPEY M, DOWNIE J, FINE A.: Role of descending serotonergic and noradrenergic pathways in the control of micturition in awake cats. *Soc Neurosci Abst* 1991; **17**: 1003.
22. ISPIZUKA O, PERSSON K, MATTIASSEN A, NAYLOR A, WYLLIE M, ANDERSSON KE.: Micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction: role of spinal alpha-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1996; **17**: 962-966.
23. WONG DT, BYMASTER FP, MAYLE DA, REID LR, KRUSHINSKI JH, ROBERTSON DW.: LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropharmacology* 1993; **8**: 23-33.
24. KHANNA OP, ELKOUESS G, HEBER D, GONICK P.: Imipramine hydrochloride: pharmacodynamic effects on lower urinary tract of female dogs. *Urology* 1975 jul; **6 (1)**: 49-51.
25. OIUBADEWO J.: The effect of imipramine on rat detrusor muscle contractility. *Arch Int Phalmacodyn Ther* 1980; **245 (1)**: 84-94.
26. LEVIN RM, STASKIN DR, WEIN AJ.: Analysis of the anti-cholinergic and musculotropic effects of desmethylimipramine on the rabbit urinary bladder. *Urol Res* 1983; **11 (6)**: 259-262.
27. MAGGI CA, BORSINI F, LECCI A et al.: The effect of acute and chronic administration of imipramine on spinal and supraspinal micturition reflexes in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; **248**: 278-285.
28. KATOFLASC MA, NISSEN J, AUDIA JE, THOR KB.: Comparison of the effects of serotonin selective, norepinephrine selective, and dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on lower urinary tract function in cats. *Life Sci* 2002 aug 2; **71 (11)**: 1227-1236.
29. PETERSON JS, PATTON AJ, NORONHA-BLOB L.: Mini-pig urinary bladder function: comparisons of in vitro anticholinergic responses and in vivo cystometry with drugs indicated for urinary incontinence. *J Auton Pharmacol* 1990 apr; **10 (2)**: 65-73.
30. LEVIN RM, WEIN AJ.: Comparative effects of five tricyclic compounds on the rabbit urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 1984; **3**: 127-135.
31. LEVIN RM, MONSON FC, LONGHURST PA, WEIN AJ.: Rabbit as a model of urinary bladder function. *Neurourol Urodyn* 1994; **13 (2)**: 119-135.
32. THOR KB, KATOFLASC MA.: Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 aug; **274 (2)**: 1014-1024.
33. HOYER D, CLARKE DE, FOZARD JR et al.: VII. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; **46**: 157-203.
34. THOR K, NICKOLAUS S, HELKE C.: Autoradiographic localization of 5-hydroxytryptamine1A, 5-hydroxytryptamine1B, and 5-hidrox triptamine1C/2 binding sites in the rat spinal cord. *Neuroscience* 1993; **55**: 235-252.
35. THOR KB, HISAMITSU T, DE GROAT WC.: Unmasking of a neonatal somatovesical reflex in adult cats by the serotonin autoreceptor agonist 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine. *Brain Res Dev Brain Res* 1990 june 1; **54 (1)**: 35-42.
36. DANUSER H, THOR KB.: Facilitatory effects of a selective 5HT2 receptor agonist, on pudendal nerve reflexes in the anesthetized cat. *J Urol* 1995b; **153**: 460A.
37. MIZUKAWA K.: The segmental detailed topographical distribution of monoaminergic terminals and their pathways in the spinal cord of the cat. *Anat Anz* 1980; **147**: 125-144.

38. KOJIMA M, MATSUURA T, KIMURA H, NOJOY Y, SANO Y.: Fluorescence histochemical study on the noradrenergic control to the anterior column of the spinal lumbosacral segments of the rat and dog, with special reference to motoneurons innervating the perineal striated muscles (Onuf's nucleus). *Histochemistry* 1984; **81**: 237-241.
39. ESPEY M, DOWNIE J, FINE A.: Effect of 5-HT receptor and adrenoceptor antagonists on micturition in conscious cats. *Eur J Pharmacol* 1992; **221**: 167-170.
40. THOMPSON WA, WAITZEL ID.: Effects of imipramine in elderly incontinent psychiatric in-patients. *J Am Geriatr Soc* 1967 mar; **15** (3): 276-279.
41. COLE AT, FRIED FA.: Favourable experiences with imipramine in the treatment of neurogenic bladder. *J Urol* 1972 jan; **107** (1): 44-45.
42. TULLOCH AG, CREED KE.: A comparison between propantheline and imipramine on bladder and salivary gland function. *BJU* 1979; **51** (5): 359-362.
43. CASTLEDEN CM, GEORGE CF, RENWICK AG, ASHER MJ.: Imipramine -a possible alternative to current therapy for urinary incontinence in the elderly. *J Urol* 1981 mar; **125** (3): 318-320.
44. GILJA I, RADEJ M, KOVACIC M, PARAZAJDER J.: Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine. *J Urol* 1984 nov; **132** (5): 909-911.
45. CASTLEDEN CM, DUFFIN HM, GULATI RS.: Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing* 1986 sep; **15** (5): 299-303.
46. BARKER G, GLENNING PP.: Treatment of the unstable bladder with propantheline and imipramine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987 may; **27** (2): 152-154.
47. HAMVAS A, NAGY F, TANKO A.: The role of Melipramine in the treatment of bladder instability. *Ther Hung* 1993; **41** (4): 150-152.
48. ANDERSSON KE.: The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997; **50** (Suppl 6A): 74-84.
49. WEIN AJ.: Pharmacologic options for the overactive bladder. *Urology* 1998 feb; **51** (2A Suppl): 43-47.
50. LIN HH, SHEU BC, LO MC, HUANG SC.: Comparison of treatment outcomes for imipramine for female genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 oct; **106** (10): 1089-1092.
51. ANDERSSON KE.: Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology* 2000 may; **55** (5A Suppl): 51-57; discussion 59.
52. HURLEY RM, HARRIS D, SHEPHERD RR.: Incontinence in myelodysplasia: imipramine hydrochloride revisited. *Clin Pediatr (Phila)* 2000 aug; **39** (8): 489-491.
53. GROSSKLAUS DJ, FRANKE JJ.: Treatment of elderly women with urge incontinence in middle tennessee: a single institution practice-based study. *Tenn Med* 2000 dec; **93** (12): 457-460.
54. HUNSBALLE JM, DJURHUUS JC.: Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 2001 apr; **29** (2): 118-125. Review.
55. DAVE S, GROVER VP, AGARWALA S, MITRA DK, BHATNAGAR V.: The role of imipramine therapy in bladder extrophy after bladder neck reconstruction. *BJU Int* 2002 apr; **89** (6): 557-560; discussion 560-1.
56. HAEUSLER G, LEITCH H, VAN TOTSENBURGM et al.: Drug therapy of urinary urge incontinence: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002 nov; **100** (5 Pt 1): 1003-1016.
57. YOSHIMURA N, CHANCELLOR MB.: Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002 nov; **168** (5): 1897-1913.
58. SURESHKUMAR P, BOWER W, CRAIG JC, KNIGHT JF, DEJONG TP.: Treatment of daytime urinary incontinence in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Urol* 2003 jul; **170** (1): 196-200.
59. KIMBROUGH JC.: Incontinence with doxepin. *JAMA* 1972 jul 31; **221** (5): 510.
60. LOSE G, JORGENSEN L, THUNEDBORG.: Doxepin in the treatment of female detrusor overactivity: a randomized double-blind crossover study. *J Urol* 1989 oct; **142** (4): 1024-1026.
61. KIMOTO Y, YAMASHITA H, KUMAZAWA J.: Clinical effects of duloxetine for treatment of stress incontinence and incontinence arising from overactive detrusor. Japanese Duloxetine study group. *Neurourologyand Urodynamics* 1997; **16**: 5. Abstract 89.
62. NORTON PA, ZINNER NR, YALCIN I, BUMP RC.: Duloxetine urinary incontinence: study group. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002 jul; **187** (1): 40-48.
63. CHALON SA, GRANIER LA, VANDENHENDE FR et al.: Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: a double-blind, controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2003 may; **28**.
64. VAN KERREBROECK P, ABRAMS P, LANGE R et al.: Duloxetine vs. placebo in the treatment of stress urinary incontinence: phase 3 results from Europe and Canada. *European Urology* 2003; **Suppl 2**: 107.
65. ZINNER N, DMOCHOWSKI R, MIKLOS J, NORTON P, YALCIN I, BUMP R.: Duloxetine vs. placebo in the treatment of stress urinary incontinence (SUI). *Neurourol Urodyn* 2002; **21** (4): 383-384.
66. FUKUDA H, KOGA T.: Midbrain stimulation inhibits the micturition, defecation and rhythmic straining reflexes elicited by activation of sacral vesical and rectal afferents in the dog. *Exp Brain Res* 1991; **83** (2): 303-316.
67. KONTANI H, MARUYAMA I, SAKAI T.: Involvement of alpha 2-adrenoceptors in the sacral micturition reflex in rats. *Jpn J Pharmacol* 1992 dec; **60** (4): 363-368.
68. KONTANI H, NAKAGAWA M, SAKAI T.: Effects of adrenergic agonists on an experimental urinary incontinence model in anesthetized rabbits. *Jpn J Pharmacol* 1992 apr; **58** (4): 339-346.
69. KARRAM MM, BHATIA NN.: Management of coexistent stress and urge urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1989 jan; **73** (1): 4-7.
70. SHARMA A, GOLDBERG MJ, CERIMELE BJ.: Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2000; **40**: 161.
71. MAHONY DT, LAFERTE RO, MAHONY JE.: Studies of enuresis. VI. Observations on sphincter-augmenting effect of imipramine in children with urinary incontinence. *Urology* 1973; **1** (4): 317-323.
72. GORMLEY EA, GRIFFITHS DJ, McCACKEN PN, HARRISON GM.: Polypharmacy and its effect on urinary incontinence in a geriatric population. *BJU* 1993 mar; **71** (3): 265-269.

Prof. R. Vela Navarrete
Servicio de Urología. Fundación Jiménez Díaz
Avda. de los Reyes Católicos, 2
28040 Madrid

(Trabajo recibido el 25 julio de 2003)