

GUÍA CLÍNICA

Tratamiento de la incontinencia de urgencia (IU) y del síndrome de vejiga hiperactiva

Sección de Suelo Pélvico de la SEGO*

Definición del problema

La incontinencia urinaria de urgencia (IUU) es la pérdida involuntaria de orina asociada a un fuerte deseo de orinar que se denomina «urgencia miccional». Se debe a una «contracilidad aumentada de la vejiga urinaria», que en condiciones normales sólo se contrae voluntariamente. Cuando las contracciones del detrusor se objetivan durante un estudio urodinámico, se denomina hiperactividad del detrusor (HD), que puede ser causada por enfermedad neurológica (HD de origen neurogénico) o sin causa detectable (HD idiopática)^{1,2}. También puede ser secundaria a una obstrucción uretral (estenosis, hipercorrección quirúrgica, etc.).

La IU mixta (IUM) es la asociación de síntomas de pérdida involuntaria de orina con los esfuerzos (IUE) con síntomas de IUU.

El complejo sintomático denominado «vejiga hiperactiva» (VH) se define como la presencia de «urgencia miccional», con o sin incontinencia de urgencia, a menudo asociada a un aumento de la frecuencia diurna y/o nocturna (nocturia). También se denomina «síndrome de urgencia» o «síndrome de urgencia-frecuencia». Esta combinación de síntomas es sugestiva de hiperactividad del músculo detrusor, demostrable por estudio urodinámico, pero puede ser debida a otras formas de disfunción uretrovesical. El término de VH sólo puede utilizarse si no hay infección probada u otra patología demostrable.

La población diana está compuesta por las mujeres con IUU y las mujeres que presentan urgencia y aumento de la frecuencia miccional, con o sin IUU.

Actividad a realizar

Es fundamental hacer el diagnóstico diferencial entre IUU e IUE. Hay que descartar en primer lugar la infección urinaria, el residuo postmiccional significativo y cualquier patología orgánica que pueda causar síntomas similares³.

Diagnóstico

Siguiendo el esquema del protocolo de diagnóstico (ver protocolo específico), definimos a continuación las caracte-

terísticas principales de las pacientes que nos conducirán al diagnóstico de IUU/VH:

- **Síntomas:** urgencia miccional como síntoma principal, que puede ir acompañado de IUU y de aumento de frecuencia miccional. La gravedad se determina en base a la frecuencia de los episodios de urgencia y de escapes involuntarios consecutivos a la misma.
- **Análisis de orina:** su objetivo es descartar la infección de orina y la hematuria, en cuyo caso debemos completar el estudio. Si hay infección se debe tratar antes de proseguir el estudio. Si se detecta hematuria se recomienda realizar una consulta al urólogo para descartar patología intravesical o de vías urinarias.
- **Factores de riesgo** que pueden favorecer o agravar los síntomas de IUU/VH y que deben corregirse como medida terapéutica inicial: sobrepeso, ingesta excesiva de líquidos, excitantes (cafeína, teína, etc.) y el tratamiento con diuréticos.
- La **afectación de la calidad de vida** que produce la IUU/VH es muy importante. Esta disfunción, por su carácter impredecible, tiene mayor repercusión que la IUE.
- El **diario miccional** es muy útil para el diagnóstico de la IUU/VH, ya que nos aporta una información objetiva de ingesta de líquidos, número de micciones y episodios de urgencia y de incontinencia.
- **Exploración física:** suele proporcionar pocos elementos para el diagnóstico de la IUU/VH. La objetivación de una pérdida de orina importante que se produce sin ningún esfuerzo y simultánea a una sensación de urgencia, es difícil de evidenciar durante la exploración física. La objetivación de pérdida con el esfuerzo en una paciente con síntomas de IUU/VH nos orienta hacia una IUM.
- La medida de la **orina residual** tras una micción espontánea es una prueba de *screening* que nos permite objetivar un vaciado completo de la vejiga, pero no descarta del todo que exista una disfunción en el vaciado vesical en estas pacientes con síntomas de urgencia, frecuencia miccional aumentada⁴. La única forma de objetivar si la función miccional es normal es mediante un estudio urodinámico completo, que incluya una cistometría de vaciado (estudio de la relación presión detrusor-flujo) y que nos permite además identificar el tipo de disfunción de vaciado³. En las pacientes en las que se evidencia un

*Esta guía fue revisada en abril de 2016 por la Dra. Montse España y en junio de 2017 se ha actualizado el tratamiento farmacológico de acuerdo con las guías de la EAU y del ICI 2017.

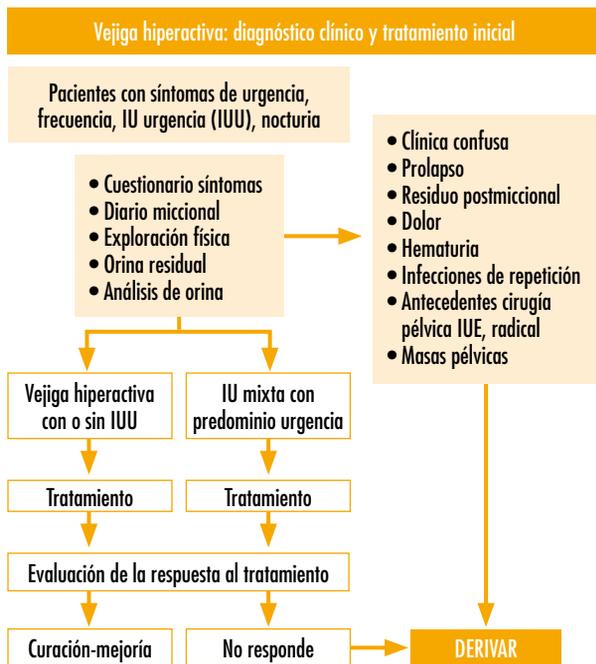


Figura 1

prolapso genital importante y que presentan sintomatología urinaria, hay que considerar que éste puede asociarse a una hiperactividad del detrusor o a una disfunción del vaciado asociada a dicho prolapso.

Terapéutica

Tratamiento de la IU de urgencia y de la vejiga hiperactiva

Tiene como objetivo aliviar los síntomas de aumento de frecuencia miccional, urgencia y de incontinencia de urgencia (figura 1). En la mayoría de las guías clínicas de sociedades científicas de referencia, podemos encontrar que se distinguen dos niveles de actuación en pacientes con IUU/VH: Un tratamiento inicial o de primera línea que puede ser aplicable en cualquier entorno asistencial (desde la Atención Primaria hasta la especializada) y un tratamiento de segunda línea, solo para las pacientes que no han respondido de forma satisfactoria al tratamiento inicial y aplicable únicamente en unidades especializadas^{3,5,6}.

En el momento actual, el tratamiento de primera línea para las pacientes con VH, con o sin IUU, se basa fundamentalmente en el tratamiento conservador y farmacológico.

Tratamiento conservador

Comprende cualquier forma de terapia, que no sea quirúrgica ni farmacológica: cambios del estilo de vida, fisioterapia y reeducación vesical.

Cambio del estilo de vida

- **Pérdida de peso.** La obesidad es un factor de riesgo independiente de la IU en la mujer (nivel evidencia 1b)⁷. Existe evidencia de mejoría de la IU después de una pérdida de un 5% de peso en mujeres con obesidad. Las mujeres con IU que presentan obesidad han de perder peso para mejorar sus síntomas (grado de recomendación A)⁸.
- **Cambios en la ingesta de líquidos:** La reducción de la ingesta de líquidos es una medida generalmente adoptada por muchas mujeres con IU. La constatación en el diario miccional de la ingesta y la diuresis nos permite conocer la situación real de la paciente. La diuresis en 24 horas no debería ser menor de 1.500 cc, ni superior a 3.000 cc. Existen pocos datos que proporcionen datos sobre el impacto de la reducción en la ingesta de líquidos (nivel de evidencia 2). Es recomendable la disminución en la ingesta de líquidos en las mujeres con el hábito de beber mucho líquido (grado de recomendación C). Los datos sobre la ingesta de cafeína son contradictorios. Ensayos clínicos con muestras de tamaño reducido sugieren que la reducción de la ingesta de cafeína mejora la urgencia y la frecuencia miccional, pero no la IU (nivel de evidencia 2). Es recomendable reducir la ingesta de cafeína en mujeres con síntomas de vejiga hiperactiva (grado de recomendación B).

Reeducación vesical

Existe evidencia de que el entrenamiento vesical, que incluye todas las pautas de control de la micción y que tienen por objeto la educación de los hábitos miccionales y la recuperación del control, mejora los síntomas de IU (nivel evidencia 1b)⁹.

La forma más habitual consiste en realizar micciones programadas. Para ello el intervalo inicial entre las mismas se determina de acuerdo con la información aportada por la paciente (a poder ser basado en un diario miccional), para lo cual se debe establecer uno cuya duración sea fácilmente alcanzable por ella. En ese momento debe orinar tanto si tiene ganas como si no. Cuando la paciente ha sido capaz de mantener los intervalos entre micciones durante una semana, se indica un incremento del tiempo entre micciones de unos 15-30 minutos. El objetivo final es llegar a intervalos entre micciones de 3-4 horas. El reentrenamiento vesical es recomendable como tratamiento de primera línea en mujeres con IU (grado de recomendación A).

Fisioterapia

Existe evidencia de la eficacia que aporta la reeducación de los músculos del suelo pélvico mediante la realización de ejercicios de contracción activa, tanto para la IUU, como para la IUM (nivel de evidencia 1). No está claramente esta-

blecido el tipo de rehabilitación a realizar en estas pacientes, en cuanto al número y tipo de contracciones, pero sí existe evidencia de que si la terapia está supervisada por un profesional experto, resulta más eficaz que si la mujer no dispone de esta supervisión. (grado de recomendación A)^{10,11}.

La electroestimulación vaginal de baja intensidad (4-9 Hz), aplicada dos veces al día en el domicilio, está indicada en mujeres con urgencia e IUU (nivel de evidencia 2) y (grado de recomendación B). Estudios recientes señalan también la eficacia, a largo plazo, de la estimulación del nervio tibial posterior vía percutánea para las pacientes con vejiga hiperactiva que no han respondido al tratamiento farmacológico y conservador inicial (nivel de evidencia 2 b) y (grado de recomendación B).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se considera indicado para mujeres con diagnóstico clínico de IUU/VH, en las que se ha descartado la infección urinaria y la patología orgánica como causa de sus síntomas urinarios. Actualmente, hay dos grupos de fármacos con indicación para tratar estas pacientes:

Antagonistas de los receptores muscarínicos. Anticolinérgicos

Los fármacos empleados hasta el momento actual para tratar la IUU/VH tienen como objetivo inhibir las contracciones involuntarias del detrusor. La contracción vesical se produce como consecuencia de la activación del sistema nervioso parasimpático cuyos receptores son muscarínicos y se activan mediante la acetilcolina. Por este motivo, el tratamiento se basa en el bloqueo de dichos receptores mediante el empleo de fármacos antimuscarínicos-anticolinérgicos. Existen varios fármacos con este efecto que han demostrado, en estudios aleatorizados, en revisiones sistemáticas y metaanálisis, su mayor eficacia en relación con placebo para controlar los síntomas de los pacientes con VH^{3,12,13}.

La lista de fármacos con efectos anticolinérgicos disponibles actualmente en España se muestra en la tabla 1. La tolterodina, solifenacina, fesoterodina, el cloruro de trospio y la oxibutinina, son los fármacos de los que disponemos en la actualidad en nuestro país y que ofrecen una tasa aceptable de curación o mejoría clínica (grado de recomendación A).

La aparición de efectos secundarios de tipo anticolinérgico como la sequedad de boca, el estreñimiento y la visión borrosa son, en general, poco frecuentes, pero son una de las principales causas de abandono del tratamiento. Al prescribir el tratamiento, es importante advertir a la mujer que si al empezar a tomar la medicación nota sequedad de

Tabla 1. Relación de fármacos para tratamiento de la vejiga hiperactiva disponibles en España (Junio 2017)

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
ANTIMUSCARÍNICOS		
Tolterodina (v.o.)	1	A
Trospio (v.o.)	1	A
Solifenacina (v.o.)	1	A
Fesoterodina (v.o.)	1	A
ACCIÓN MIXTA		
Oxibutinina (v.o.)	1	A
Oxibutinina (v.tds.)	1	A
AGONISTAS RECEPTORES ADRENÉRGICOS		
Mirabegrón (v.o.)	1	A

v.o.= vía oral ; v. tds.= vía transdérmica
Anderson KE, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence.
En: Abrams P, et al. Incontinence. 6th 2017. International Consultation on Incontinence. ©ICS- ICUD. ISBN: 978-0-9569607

boca y estreñimiento, esto puede indicar que el tratamiento ha empezado a hacer efecto y que los beneficios completos puede no notarlos hasta que lleve 4 semanas tomando la medicación. Cuando los efectos adversos de los anticolinérgicos por vía oral persisten, antes de abandonar este tipo de tratamiento, la vía transdérmica de la oxibutinina es una alternativa a considerar, tanto por la baja incidencia de acontecimientos adversos, como por la mejoría del cumplimiento terapéutico^{14,15}.

Agonistas de los receptores adrenérgicos

Mirabegrón es un agonista de los receptores beta-3 adrenérgicos, disponible en Europa desde el año 2013. Presenta un mecanismo de acción totalmente distinto al de los anticolinérgicos y en la actualidad existe también evidencia sobre su eficacia como tratamiento farmacológico de primera línea en casos de VH/IUU. Se han publicado 3 ensayos clínicos fase III de 12 semanas y uno de 52 semanas, en estos tres ensayos se demuestra que mirabegrón es mejor que el placebo para mejorar los síntomas de VH y de IUU. El análisis combinado de los tres ensayos clínicos demuestra que también es mejor para curar la IUU (nivel de evidencia 1a)¹⁶.

Los resultados de eficacia con mirabegrón se han observado tanto en pacientes que no han tenido un tratamiento previo para la VH, como en aquellas que no han respondido o no toleran el tratamiento con anticolinérgicos. Las

guías del 2017 de la Asociación Europea de Urología (EAU) y de la International Consultation on Incontinence (ICI) recomiendan ofrecer mirabegrón a pacientes con IUU y con una respuesta inadecuada al tratamiento conservador, a menos que tengan una hipertensión arterial no controlada; por tanto, podemos decir que es un tratamiento recomendable en estas pacientes (grado de recomendación A)^{17,18}. El uso de mirabegrón está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada, definida como presión arterial sistólica ≥ 180 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg. Mirabegrón puede aumentar la tensión arterial, especialmente en pacientes con tendencia a la hipertensión, por lo que se recomienda medir la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Tratamiento de la atrofia urogenital

Las mujeres menopáusicas con síntomas de IUUVH pueden notar una mejoría de sus síntomas urinarios al tratar el componente de atrofia urogenital (nivel de evidencia 2). Es recomendable dar tratamiento a largo plazo con estrógenos vaginales a las mujeres menopáusicas con síntomas de VH o IUU (grado de recomendación C)^{17,18}.

Tratamiento de la IU mixta

El tratamiento inicial de la IUM con predominio del componente de urgencia debe ser conservador y farmacológico, siguiendo las mismas pautas que con la IUU/VH. Existe evidencia limitada que sugiere que los antimuscarínicos pueden mejorar el componente de IUU en las mujeres con IU mixta (nivel de evidencia 2)^{12,13}. De acuerdo con las guías de la EAU, es recomendable ofrecer tratamiento con antimuscarínicos o mirabegrón a las mujeres con IU mixta con predominio del componente de IUU (grado de recomendación A). Si tras el tratamiento, remite el componente de urgencia^{17,18} y persiste la IUE, ésta puede ser tratada según el protocolo de IUE^{5,6}.

En los casos de IUM con un claro predominio del componente de esfuerzo, puede plantearse de entrada el tratamiento de la IUE con fisioterapia. No obstante existe evidencia que demuestra que este tipo de tratamiento tiene un nivel de eficacia menor en las mujeres con IU mixta, que en las que tienen solo IUE (nivel de evidencia 2). Es importante advertir a las mujeres con IU mixta que el tratamiento con fisioterapia puede ser menos eficaz (grado de recomendación B)¹¹.

Seguimiento del tratamiento inicial

Las pacientes diagnosticadas de IUU/VH, en las que se instaura un programa de reeducación vesical de larga duración, deben ser evaluadas cada 6-12 meses. El objetivo es

analizar la evolución en la eficacia para el control de los síntomas.

Cuando se ha instaurado un tratamiento farmacológico, se aconseja ofrecer a la mujer un control a partir de las 4 semanas, ya sea por teléfono o presencial en la consulta. Preguntar a la mujer si está satisfecha con el resultado del tratamiento:

- Si la mejoría es óptima, seguir con el fármaco.
- Si no hay mejoría o esta es mínima, cambiar la dosis o probar un nuevo fármaco y revisar de nuevo el efecto a las 4 semanas.
- Si la mujer no quiere probar un segundo fármaco, remitirla a una unidad especializada.

La eficacia de los tratamientos se mide con más exactitud si se utilizan instrumentos validados de calidad de vida y de satisfacción con el tratamiento. En caso de gran mejoría de los síntomas, se debe seguir con la disciplina miccional y se puede probar a reducir progresivamente el tratamiento farmacológico.

Si no se obtiene respuesta con este tratamiento de primera línea, hay que explicar a la paciente que puede optar a ser tratada con terapias de segunda línea. Estas mujeres deberían ser derivadas a una unidad especializada en patología uroginecológica, donde se pudieran aplicar pruebas diagnósticas más complejas como el estudio urodinámico, cistoscopia, etc. Según los resultados de estas pruebas, la paciente puede tener posibilidades de mejoría con terapias de segunda línea.

Tratamiento de segunda línea

Los tratamientos de segunda línea incluyen: la inyección de toxina botulínica y la neuromodulación sacra. La ICI recomienda estos dos tipos de tratamiento, para las mujeres con VH idiopática que no han respondido al tratamiento inicial y en los que se ha descartado cualquier patología orgánica³. No existe evidencia, ni tampoco existe acuerdo entre los expertos, sobre cuál de estos dos tratamientos debería ser aplicado en primer lugar, siendo en el momento actual un tema de discusión en foros científicos. Desde el punto de vista del clínico, si la paciente no tiene contraindicación para ninguna de las dos opciones terapéuticas, la decisión debería tomarse de acuerdo con sus preferencias, con la disponibilidad del producto, así como con la posibilidad de control posterior de la paciente tras la aplicación del tratamiento.

Toxina botulínica

La única toxina botulínica aprobada para uso en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática es la onabotulinumtoxina (Botox). En estudios aleatorizados, la inyección intravesical

de esta toxina ha demostrado ser significativamente más eficaz que el placebo para curar o mejorar los síntomas de incontinencia urinaria de urgencia tanto en pacientes con vejiga hiperactiva neurogénica, como en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática (nivel de evidencia 1a), convirtiéndolo en un tratamiento recomendable para las mujeres con VH idiopática que no han respondido al tratamiento inicial (grado de recomendación A)^{18,19}. Como efectos adversos cabe destacar el riesgo significativamente superior, respecto al placebo, de presentar un residuo postmiccional elevado después de la inyección, que puede requerir autsondaje en un número limitado de pacientes y también el riesgo significativamente mayor de bacteriuria tras la inyección de la toxina botulínica (nivel de evidencia 1). En las pacientes en que el tratamiento ha sido eficaz, cuando se produce una recurrencia de los síntomas de VH, la reinyección es efectiva en la mayoría de los casos (nivel de evidencia 3).

La indicación de toxina botulínica en una mujer con VH, puede realizarla un profesional de la ginecología con formación específica en uroginecología. Dado que en nuestro país no existe el reconocimiento de la subespecialidad de uroginecología, la inyección intravesical de la toxina botulínica debe ser realizada en presencia de, o directamente por, un urólogo debidamente entrenado en esta técnica.

Neuromodulación sacra

La neuromodulación sacra es un procedimiento que se aplica en dos etapas: una fase de prueba y la implantación definitiva del neuromodulador. El implante definitivo se realiza cuando en la fase inicial se ha observado que este tratamiento permite controlar los síntomas de forma que la paciente esté mejor que antes del implante.

Existe nivel de evidencia 1b que permite afirmar que la neuromodulación sacra es significativamente más eficaz en las pacientes que han tenido una respuesta positiva en la fase de prueba, que cuando el tratamiento se ha aplicado a pacientes con VH sin que hayan sido sometidas a la prueba inicial^{20,21}. La curación o mejoría de los síntomas parece que se mantiene hasta más de 5 años (nivel de evidencia 3). Los efectos adversos son poco frecuentes y están sobre todo relacionados con la inserción del neuromodulador.

En el momento actual se acepta que en las pacientes con IUU sugestiva de VH de origen idiopático y que no han respondido al tratamiento inicial, el tratamiento con neuromodulación sacra puede ser recomendable (grado de recomendación A). La indicación de neuromodulación sacra en una mujer con VH puede realizarla un profesional de la ginecología con formación específica en uroginecología. La aplicación de la técnica de neuromodulación, tanto en la

fase de prueba como para la colocación del implante definitivo, requiere un entrenamiento quirúrgico específico y solo debe ser realizado en un entorno supraespecializado donde exista un grupo multidisciplinar que conozca bien la técnica y que pueda ofrecer una sistemática de control de la paciente a largo plazo.

Recomendaciones al paciente

- Deben favorecerse las dietas equilibradas, para conseguir el peso adecuado, puesto que se ha demostrado que el sobrepeso es un factor de riesgo para la incontinencia.
- Es aconsejable evitar el consumo excesivo de bebidas irritantes vesicales que contengan gas, cafeína, teína, etc. Hay una serie de alimentos que aumentan la producción de orina (sandía, espárragos, melón, ensaladas, etc.), pero no es necesario excluirlos de la dieta; tan solo controlar la cantidad que se consume. La ingesta de líquido ha de adaptarse a las necesidades de la mujer.
- Debe tenerse especial cuidado en evitar malos hábitos miccionales, como pueden ser el demorar el tiempo entre micción y micción, o las micciones en intervalos muy cortos de tiempo.
- La misma actitud debe tenerse con los hábitos defecatorios, que han de conseguir mantener un correcto ritmo deposicional, evitando el estreñimiento crónico a través de la modulación dietética con una dieta rica en fibra y evitando la toma de laxantes. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function. Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol and Urodyn.* 2002; 21: 167-178.
2. Haylen BT, Freeman RM, de Ridder D, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)-International Continence Society (ICS) Joint Report into the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Neurourology & Urodynamics*, 29: 4-20. *International Urogynecology J.* 2010; 21: 5-26.
3. Abrams P, Cardozo L, Wang A, et al. eds. Incontinence. 6th International Consultation on Incontinence. 2017. ©ICS- ICUD. ISBN: 978-0-9569607.
4. Asimakopoulos AD, De Nunzio C, Kocjancic E, Tubaro A, Rosier PF, Finazzi-Agrò E. Measurement of post-void residual urine. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35(1): 55-57. doi: 10.1002/nau.22671. Epub 2014 Sep 22. PubMed PMID: 25251215.
5. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol.* 2015; 193(5): 1.572-1.580.
6. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, Neisius A, de Ridder DJ, Tubaro A, Turner WH, Pickard RS; European Association of Urology. EAU guidelines on and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol.* 2012; 62(6): 1.130-1.142. Erratum in: *Eur Urol.* 2013; 64(1): e20.

7. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn*. 2008; 27(8): 749-757.
8. Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009; 360: 481-490.
9. Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Umlauf MG, Roth DL, Richter HE, et al. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urgency incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 2.293-2.299.
10. Moore K, Dumoulin C, Bradley CS, Burgio K, Champion D, Hagen S et al (2012) Adult conservative management. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury R, Wein A (eds) *Incontinence 5rd international consultation on incontinence*. Health Publication Ltd, Plymouth, pp 3-127.
11. Dumoulin C, Smith H. Pelvic floor muscle treatment versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* (1) (2010) Art. No. CD005654.
12. Novara G, Galfano A, Secco S, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*. 2008; 54: 740-763.
13. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008; 54: 543-562.
14. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology*. 2003; 62(2): 237-242.
15. Dmochowski RR, Nitti V, Staskin D, Luber K, Appell R, Davila GW. Transdermal oxybutynin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomized clinical trials. *World J Urol*. 2005; 23(4): 263-270.
16. Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, Blauwet MB, Siddiqui E. Efficacy of the β 3-adrenoceptor Agonist Mirabegron for the Treatment of Overactive Bladder by Severity of Incontinence at Baseline: A Post Hoc Analysis of Pooled Data from Three Randomised Phase 3 Trials. *Eur Urol*. 2015; 67(1): 11-14. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.052. Epub 2014 Aug 2. PubMed PMID: 25092537.
17. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, et al. *European Association Urology Guidelines on Urinary Incontinence in Adults; 2017* [internet]. Acceso 05/04/2017. Disponible en <http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
18. Anderson KE, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. En: Abrams P, Cardozo L, Wang A, et al. *Incontinence*. 6th 2017. International Consultation on Incontinence. ©ICS- ICUD. ISBN: 978-0-9569607
19. Chapple C, Sievert KD, Macdiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C. Onabotulinumtoxin A 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2013; 64: 249-256.
20. Spinelli M, Sievert KD. Latest technologic and surgical developments in using InterStim™ therapy for sacral neuromodulation: impact on treatment success and safety. *Eur Urol*. 2008; 54: 1.287-1.296.
21. Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol*. 2011; 186: 954-959.

Resumen niveles de evidencia utilizados en las guías de la EAU*	
Nivel 1	a) Metaanálisis/revisión sistemática de estudios aleatorizados. b) Estudios aleatorizados de buena calidad (al menos uno).
Nivel 2	a) Evidencia procedente de al menos un estudio controlado bien diseñado, sin aleatorización. b) Estudios de cohortes bien diseñados, estudios casi experimentales.
Nivel 3	Estudios no experimentales, bien diseñados. Estudios comparativos, de casos y controles.
Nivel 4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
Grado A de recomendación	Basado en estudios clínicos de buena calidad y consistencia, que aborden el problema, con al menos un estudio aleatorizado.
Grado B de recomendación	Basado en estudios clínicos bien realizados, pero sin aleatorización.
Grado C de recomendación	Realizado a pesar de la ausencia de estudios de buena calidad directamente aplicables.
*Modificada de Sackett, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mayo 2009).	