

# Tema 22

## Bases farmacológicas y novedades en el tratamiento de la incontinencia urinaria

LEONOR M.<sup>ª</sup> LAREDO VELASCO, Y ALFONSO MORENO GONZÁLEZ

**Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos  
Universidad Complutense. Madrid.**

### Introducción

---

La incontinencia urinaria afecta a una población estimada de unos 13 millones de personas en Estados Unidos, de quienes aproximadamente 11 millones son mujeres. Solo un 37% de los pacientes con incontinencia urinaria acuden a la consulta médica comunicando estos síntomas, esto es debido en parte a un sentimiento de vergüenza o a la aceptación de este trastorno como parte natural del proceso de envejecimiento, así como al desconocimiento de que existe un tratamiento<sup>(1)</sup>.

En España la prevalencia de esta patología entre las mujeres alcanza entre el 20 y el 50% dependiendo de la edad. Aunque la edad de comienzo de esta enfermedad no ha sido bien estudiada, de los resultados de algunos trabajos, se deduce un comienzo alrededor de los 55 años<sup>(2)</sup>. Cuando comienza y progresa la incontinencia urinaria, se incrementa el estrés psicológico y contribuye a mayor probabilidad de comorbilidad de enfermedades psiquiátricas. Comparando con la población general, la población incontinente tiene mayor prevalencia de algunos trastornos psiquiátricos como trastorno de pánico (2% *versus* 7%), depresión (6% *versus* 16%)<sup>(3)</sup>.

Los efectos de la incontinencia urinaria no se limitan a un sufrimiento individual de esta enfermedad. Los costes anuales de este trastorno para los sistemas sanitarios son muy elevados, y en los próximos treinta años se estima que la población de mujeres de más de 65 años se habrá duplicado por lo que es previsible un incremento significativo de los costes debido a esta patología<sup>(4)</sup>.

La incontinencia urinaria se define como la pérdida involuntaria de orina que condiciona un problema higiénico y/o social, y que puede demostrarse objetivamente. Para llegar a un diagnóstico preciso, es necesaria la realización de una historia clínica detallada, una exploración física y un estudio analítico adecuado así como la realización de las exploraciones complementarias pertinentes.

Para entender el tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria es preciso conocer la neurofisiología del tracto urinario inferior. El control farmacológico del tracto urinario inferior es ejercido por el sistema nervioso central y periférico. La actividad de la musculatura lisa y estriada de la vejiga, la uretra y el área esfinteriana periuretral se lleva a cabo a través de varios neurotransmisores, incluyendo acetil colina, noradrenalina, ATP, óxido nítrico y neuropéptidos (Tabla 1).

Los receptores muscarínicos son los mediadores normales y hasta el momento la parte principal de las contracciones involuntarias de la vejiga, pero el papel de otros mecanismos de control vesical no están aún bien establecidos. Las lesiones o enfermedades del sistema nervioso central así como fármacos y otros trastornos de órganos periféricos pueden producir una disfunción en el vaciado de la vejiga, los cuales raramente pueden ser clasificados como trastornos del almacenamiento o trastornos del vaciado. Un fallo en el almacenamiento de la orina pueden conducir a varias formas de incontinencia (principalmente incontinencia de urgencia y de estrés) y fallos en el vaciado pueden conducir a retención urinaria la cual puede resultar en una incontinencia por rebosamiento. Los trastornos de la función vesical que conducen a síntomas de urgencia, frecuencia e incontinencia eventual han sido englobados con el término de síndrome de vejiga hiperactiva definido como síntomas de urgencia, con o sin incontinencia de urgencia y habitualmente acompañados de aumento en la frecuencia de micción y nicturia. El síndrome de vejiga hiperacti-

**Tabla 1. Algunos transmisores y moduladores de la contracción y relajación de la vejiga**

Transmisor/receptor	Efecto en la vejiga	Lugar de acción
ACh, muscarínico M <sub>3</sub> , M <sub>2</sub>	Contracción	Detrusor
ACh, muscarínico M <sub>2</sub> , M <sub>4</sub>	Inhibitoria, relajación	
ACh, muscarínico M <sub>1</sub> , M <sup>3</sup>	Excitatoria, contracción	
ACh, Nicotínico	Excitatoria, contracción	Ganglio intramural
NA, β <sub>3</sub> β <sub>2</sub>	Relajación	Detrusor
NA α <sub>1</sub>	Contracción	Trígono
NA α <sub>2</sub>	Inhibitoria, relajación	Terminaciones nerviosas colinérgicas
ATP, P2X <sub>1</sub>	Contracción	Detrusor
ATP, P2X <sub>3</sub>	Excitatoria, contracción	Nervios aferentes
Óxido Nítrico	Inhibitoria, relajación	Nervios aferentes
5-HT, 5-HT <sub>2</sub>	Contracción	Detrusor
Histamina, H <sub>1</sub>	Contracción	Detrusor
Prostanoides, EP, TP	Contracción	Detrusor
Prostanoides, EP, TP	Excitatoria, contracción	Nervios aferentes
Leucotrienos, LTB <sub>4</sub>	Contracción	Detrusor
Angiotensina, AT <sub>1</sub>	Contracción	Detrusor
Bradikinina, B <sub>2</sub>	Contracción	Detrusor
Endotelinas, ET <sub>a</sub>	Contracción	Detrusor
Trakininas, NK <sub>2</sub>	Contracción	Detrusor
Vasopresina, V <sub>1</sub>	Contracción	Detrusor
VIP, VPAC <sub>1</sub> /VPC <sub>2</sub>	Relajación	Detrusor
PTHrP	Relajación	Detrusor

ACh: acetil colina.

va se ha estimado que ocurre en un 17% de la población de Estados Unidos y Europa, y su prevalencia se incrementa con la edad.

En teoría, un trastorno en la función de almacenamiento de la vejiga puede ser mejorado con agentes que aumenten la actividad del músculo detrusor, incrementando la capacidad de la vejiga y/o incrementando la resistencia a la salida. Muchos fármacos han sido ensayados pero los resultados han sido a menudo decepcionantes, particularmente debido a su escasa eficacia y en particular a una pobre tolerabilidad de sus efectos adversos<sup>(6)</sup>.

El desarrollo de tratamientos farmacológicos ha sido muy lento y el uso basado en los resultados de los ensayos clínicos se ha llevado a cabo con muy pocos fármacos. En los últimos diez años han sucedido nuevos avances en el conocimiento y entendimiento de la fisiología normal del tracto urinario y de la fisiopatología de alguno de los trastornos del vaciado vesical que han servido como base farmacológica para el desarrollo de nuevos fármacos y para el entendimiento de los resultados de los tratamientos actuales.

### Tratamiento farmacológico

---

Muchas clases de fármacos han sido estudiados y propuestos para el tratamiento de los síntomas de las distintas formas de incontinencia urinaria. Algunas características de estos fármacos se muestran en la Tabla 2. Sin embargo, actualmente los fármacos anticolinérgicos son el pilar fundamental de la terapia farmacológica de la incontinencia.

Desde hace muchos años se han utilizado una variedad muy amplia de fármacos para el tratamiento de las distintas formas de incontinencia urinaria (hiperactividad vesical, incontinencia de estrés o de urgencia, y la incontinencia por rebosamiento generalmente asociada a hiperplasia benigna de próstata). Dentro de este gran abanico de fármacos se ha incluido fármacos antagonistas de receptores alfa adrenérgicos como alfuzosina, doxazocina, prazosina, terazosina y tamsulosina, fármacos agonistas de receptores beta adrenérgicos, fármacos que actúan sobre los canales de membrana como antagonistas del calcio y un grupo de fármacos de acción mixta con mecanismos de acción muy distintos como la imipramina, los agonistas de receptores alfa adrenérgicos, o inhibidores de la recaptación de noradrenalina y 5-HT como duloxetine. Sin embargo los resultados de eficacia de todas estas sustancias en el tratamiento de la incontinencia urinaria han sido muy dispares y en ocasiones muy desalentadores. Es preciso tener en cuenta que gran parte de estos resultados provenían de estudios clínicos con diseños poco adecuados para dar respuesta a las preguntas planteadas en los mismos. Muchos de estos fármacos presentan un grado moderado de eficacia sobre esta patología pero debido a que llevan asociados efectos adversos importantes su utilización continúa siendo muy limitada.

**Tabla 2. Fármacos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva**

Fármaco	Dosis	Comentarios
<b>Propantelina</b>	15-30 mg/6 h	Frecuencia de dosificación y alta carga de efectos adversos.
<b>Hiosciamina</b>	0,375 mg/12 h	No probada eficacia en ensayos clínicos. Puede ser útil en algunos pacientes con síntomas intermitentes.
<b>Imipramina</b>	10-25 mg/8 h	Util en pacientes con stress o incontinencia mixta de stress.
<b>Oxibutina</b> <b>Liberación inmediata</b> <b>Liberación prolongada</b>	2,5-5 mg/8 h 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg al día	Apropiada en pacientes con nicturia. Menos efectos adversos y mayor eficacia que formulaciones de liberación inmediata. Amplio rango de dosis.
<b>Trandérmica</b>	3,9 mg para 96 h	Menos interacciones. Considerar en pacientes ancianos que toman muchos fármacos.
<b>Tolterodina</b> <b>Liberación inmediata</b> <b>Liberación prolongada</b>	1-2 mg/12 h 2-4 mg al día	Apropiada en pacientes con nicturia. Menos efectos adversos y mayor eficacia que formulación de liberación inmediata.
<b>Tropium</b>	20 mg/12 h	Frecuencia de efectos adversos similar a oxibutina y tolterodina de liberación sostenida.
<b>Darifenacina</b>	7,5 ó 15 mg/día	Estreñimiento frecuente comparado con otros agentes antimuscarínicos.
<b>Solifenacina</b>	5-10 mg/día	Eficacia demostrada solo en pacientes con hiperactividad vesical leve o moderada.

En la actualidad los fármacos anticolinérgicos son considerados por la mayoría de los autores el pilar fundamental del tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria. A pesar de sus frecuentes efectos adversos como veremos a continuación, es una alternativa eficaz para este trastorno tan prevalente, que suele acontecer en un grupo de población muy especial como es el paciente mayor y en donde la aparición de estos efectos adversos puede producir grandes daños. El uso de estos fármacos esta contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria o retención gástrica. Deben ser utilizados con precaución en pacientes mayores con reflujo gastroesofágico, estreñimiento, pérdida de memoria o demencia. Así mismo es preciso prestar especial atención a las potenciales interacciones farmacológicas con relevancia clínica en este grupo de pacientes cuando se introduce un fármaco anticolinérgico, sin olvidar los fármacos que potencialmente pueden afectar a la función urinaria<sup>(6)</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3. Fármacos que afectan potencialmente a la función urinaria**

Fármaco/sustancia	Efectos adversos
Efectos adversos alcohol	Poliuria, frecuencia de micción, urgencia, sedación y delirio.
Alfa agonistas ("medicamentos para la tos")	Retención urinaria.
Alfa bloqueantes	Relajación uretral.
IECAs	Diuresis, tos con relajación de musculatura del suelo pélvico.
Agentes anticolinérgicos	Retención urinaria, incontinencia de urgencia por rebosamiento.
Antidepresivos	Efectos adversos anticolinérgicos.
Fármacos antiparkinson	Urgencia urinaria y estreñimiento.
Antipsicóticos	Efectos adversos anticolinérgicos, sedación y rigidez.
Beta agonistas	Retención urinaria.
Cafeína	Agravamiento o precipitación de incontinencia de urgencia.
Antagonistas del calcio	Retención urinaria.
Diuréticos	Poliuria, frecuencia y urgencia de micción.
Sedantes	Sedación, delirio e inmovilidad.

## Fármacos anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos inhiben de forma competitiva la unión de la acetil colina a los receptores muscarínicos. Esta acción bloquea voluntaria e involuntariamente las contracciones del músculo detrusor de la vejiga, reduciendo la amplitud de las contracciones involuntarias, disminuyendo el tono de la vejiga y consiguiendo un incremento de la capacidad vesical. Un total de cinco subtipos de receptores muscarínicos han sido reconocidos y cada uno de ellos se ha localizado en distintos tejidos del cuerpo. Estos lugares incluyen las glándulas salivares, tracto gastrointestinal, corazón, sistema nervioso central, y los ojos<sup>(7)</sup>.

El músculo liso de la vejiga humana contiene un 80% de receptores muscarínicos  $M_2$ . Los receptores que coordinan la contracción del músculo detrusor son  $M_3$ . Los receptores  $M_3$  se encuentran también concentrados en las glándulas salivares, y en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto los agentes anticolinérgicos sistémicos específicos de los receptores muscarínicos  $M_3$  típicamente inducen disminución de la salivación, estreñimiento así como relajación vesical. Los fármacos anticolinérgicos actualmente de interés en el tratamiento de la incontinencia urinaria son la Oxibutina, Tolterodina, Trospium, Darifenacina y Solifenacina.

### Oxibutina de liberación inmediata

La oxibutina es uno de los agentes más utilizados en los últimos tres años para el tratamiento de la hiperactividad vesical. Es una amina terciaria que presenta actividad antimuscarínica mixta, bloqueando de forma selectiva los receptores  $M_2$  y  $M_3$  produciendo un efecto anestésico local y un efecto relajante de la musculatura lisa. La oxibutina a una dosis de 2.5-5 mg administrados tres o cuatro veces al día ha demostrado ser eficaz en disminuir en un 60-80% la media de episodios de incontinencia de urgencia en el 50% de los participantes en el estudio<sup>(8)</sup>. Sin embargo debido

a la pobre selectividad sobre los receptores muscarínicos urológicos, los efectos antimuscarínicos sistémicos son muy frecuentes y conducen hasta en un 80% de los pacientes a la interrupción del tratamiento a los seis meses de iniciado. En un ensayo clínico prospectivo para comparar dos dosis de oxibutina de liberación inmediata se incluyeron a 96 mujeres con asignación aleatoria a la toma de 2,5 mg y 5 mg respectivamente de oxibutina durante un periodo de seguimiento de 2 años. Aproximadamente dos terceras partes de las pacientes interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos a pesar de que el 53% de las pacientes presentaron una clara mejora con el tratamiento<sup>(9)</sup>.

El efecto adverso más frecuente responsable de la interrupción del tratamiento con oxibutina es la aparición de sequedad de boca, mientras que estreñimiento, mareo y efectos sobre sistema nervioso central son menos frecuentes. El metabolito activo de la oxibutina, la N-desetiloxibutinina ha sido identificado como el causante de los efectos adversos de tipo antimuscarínicos sistémicos.

El metabolismo de primer paso que sufren las formulaciones de liberación inmediata de oxibutina conduce a una aumento del metabolito activo (responsable de los efectos adversos) de la oxibutina de hasta seis veces la concentración plasmática de oxibutina. Es necesario por lo tanto desarrollar nuevos fármacos anticolinérgicos mejor tolerados y tan eficaces como los que actualmente tenemos disponibles, para conseguir un tratamiento eficaz y bien tolerado para la vejiga hiperactiva.

### **Oxibutina de liberación prolongada**

El desarrollo de este tipo de formulaciones no solo provee una mayor comodidad en la dosificación sino que también mejora el perfil de efectos adversos comparado con las formulaciones de oxibutina de liberación inmediata. Tras la administración de este tipo de formulación se consigue una liberación durante 24 horas de oxibutina precisando una sola administración al día. La dosis inicial es de 5 mg al día, pero puede ajustarse posteriormente la dosis hasta alcanzar los 30 mg/día. El perfil de efectos adversos es más favorable debido fundamentalmente a dos motivos: en prime lugar el sistema de liberación sostenida consigue unos niveles plasmáticos del fármaco más estables, evitando los episodios de desbordamiento. En segundo lugar un menor efecto de primer paso con este sistema de liberación, da lugar a que el fármaco sea inicialmente absorbido en el colon, y por lo tanto se alcancen concentraciones menores del metabolito activo N-desetiloxibutinina, responsable de la mayoría de efectos adversos.

Se han llevado a cabo varios estudios para comparar los resultados en eficacia y perfil de efectos adversos de las distintas formulaciones de oxibutina. En la mayoría de ellos la oxibutina de liberación inmediata y de liberación sostenida ha demostrado los mismos resultados de eficacia (numero total de episodios de incontinencia por semana, reducción de la frecuencia media de vaciado, y urgencia urinaria. Estos estudios también han demostrado el beneficio de las formulaciones de liberación prolongada sobre las de liberación inmediata, en cuanto a la menor incidencia y me-

nor gravedad de los efectos adversos, particularmente sequedad de boca. Sin embargo no disminuyeron otros efectos adversos sistémicos como somnolencia, mareo y estreñimiento<sup>(10)</sup>.

### **Tolterodina de liberación inmediata y prolongada**

La Tolterodina es un antagonista muscarínico disponible en el mercado para administración dos veces al día o en preparaciones de una sola administración diaria. Ambas formas de administración han demostrado ser eficaces a partir de los resultados de múltiples ensayos clínicos randomizados, para el tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva. Tolterodina es un potente antagonista competitivo de los receptores muscarínicos pero con una débil selectividad por alguno de los subtipos de los receptores muscarínicos. En algunos estudios in vivo, tolterodina ha mostrado ser hasta dos veces más selectiva sobre los receptores de tejido de vejiga urinaria, si la comparamos con el grado de selectividad de la oxibutina.

Las formulaciones de liberación prolongada de tolterodina consiguen alcanzar concentraciones plasmáticas estables y eficaces con una sola administración al día. La dosis recomendada es de 4 mg al día pero también existen cápsulas disponibles de 2 mg.

En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo se incluyeron a 1529 pacientes, el 81% fueron mujeres y un 50% de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento habían recibido tratamiento previo para la hiperactividad vesical. Tolterodina de liberación sostenida a dosis de 4 mg en una administración diaria, fue un 18% más eficaz que tolterodina de liberación inmediata. ( $p < 0,05$ ) con una mediana de reducción en el número de episodios de incontinencia de urgencia por semana del 71% para el grupo de liberación prolongada, del 60% en el grupo liberación inmediata y del 33% en el grupo que recibió placebo. El porcentaje de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue similar al del placebo (5-6%)<sup>(11)</sup>.

En dos ensayos clínicos publicados se ha comparado la eficacia de tolterodina y oxibutina ambas en formulaciones de liberación prolongada. Los resultados de estos estudios sugieren que ambos fármacos son similares en eficacia y efectividad. En cuanto al perfil de efectos adversos la sequedad de boca fue efecto adverso más frecuente en ambos grupos de tratamiento.

### **Cloruro de Trosipio**

El cloruro de trosipio es un derivado del amonio cuaternario con acción antimuscarínica de una alta especificidad para los receptores muscarínicos M2 y M3. Se absorbe lentamente en el tracto gastrointestinal y debe administrarse con el estómago vacío o 1 hora antes de cada comida, pues los alimentos interfieren su absorción. La biodisponibilidad se ha estimado entre el 10-12% en el hombre. La concentración plasmática máxima se consigue a las 5 horas de la administración oral. La semivida plasmática oscila entre 12 y 18 horas. Este fármaco no sufre metabolismo hepático por la citocromo P450 en niveles terapéuticos, así es que el 80% del mismo es eliminado inalterado por la orina. Consecuentemente un porcentaje alto del fármaco ejerce una acción directa sobre la vejiga.

En un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, paralelo, doble ciego y controlado con placebo se incluyeron a 523 pacientes (74% mujeres) los cuales tuvieron una reducción significativa de la frecuencia de pérdidas urinarias desde la situación basal de hasta el 60% en 24 h, comparada con el 44.2% del grupo placebo ( $p > 0,001$ )<sup>(11)</sup>. De los pacientes tratados con trospio el 71% tuvieron una reducción del 50% en el número de episodios de incontinencia en 24 h comparada con el 54% del grupo placebo. La sequedad de boca fue el efecto adverso más frecuente (20% en los que tomaron el fármacos frente al 6% del grupo placebo). La incidencia de este efecto adverso es similar a de oxibutina y tolterodina y menor que la de otros fármacos anticolinérgicos.

En un ensayo clínico comparativo entre 20 mg de trospium dos veces al día y oxibutina de liberación inmediata durante 52 semanas de seguimiento, en pacientes con inestabilidad del músculo detrusor, hasta un 25% de los pacientes del grupo tratado con trospio interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos y un 26,7% en el grupo tratado con oxibutina. Los resultados de eficacia fueron similares en ambos grupos de tratamiento, pero el efecto adverso de sequedad de boca fue más frecuente en el grupo de oxibutina que en el de trospio (50% versus 33% respectivamente)<sup>12</sup>. No hay estudios comparativos de trospio y otros anticolinérgicos para el tratamiento de la hiperactividad vesical. Este anticolinérgico tiene potenciales interacciones con otros fármacos que también son eliminados por vía renal a través de un mecanismo de secreción tubular como por ejemplo digoxina, procainamida, morfina y metformina<sup>12</sup>.

### **Darifenacina**

Darifenacina es un anticolinérgico, antagonista competitivo de los receptores muscarínicos con mayor afinidad por los receptores muscarínicos  $M_3$  que para otros subtipos. Los estudios realizados en animales y estudios in vitro así lo demuestran, sin embargo esta selectividad y por lo tanto su mejor perfil de tolerabilidad y eficacia necesita ser demostrado en futuros ensayos clínicos.

La darifenacina es bien absorbida por vía oral a través del tracto gastrointestinal, y metabolizada por el sistema enzimático P450 a través de las isoformas 3A4 y 2D6, por este motivo debe tenerse especial precaución cuando se utilice en pacientes que tomen flecainida, tioridazina, y antidepresivos tricíclicos fármacos metabolizados predominantemente por la isoenzima CYP2D6 y que presentan un estrecho rango terapéutico<sup>(13)</sup>.

La eficacia clínica de darifenacina ha sido estudiada en tres largos ensayos clínicos, de fase III, randomizados, doble ciego y controlados con placebo de dosis fijas, y grupos paralelos, en donde darifenacina se administró a dosis de 7,5 mg/día e uno de ellos y en otros dos estudios se administraron 15 mg/día. El análisis de los resultados de estos estudios que incluyeron a 1.059 pacientes demostró una mejoría de los episodios de incontinencia de urgencia hasta en un 50% y más de la tres cuartas partes de los pacientes tratados con darifenacina alcanzaron o excedieron el 90% de reducción de los episodios de incontinencia. La darifenacina fue bien tolerada con una incidencia global de efectos adversos del 54%, frente a 48,7% en el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron estreñimiento y sequedad de boca.

Debido a su selectividad por los receptores  $M_3$  la darifenacina no ejercería un antagonismo de otros subtipos de receptores muscarínicos  $M_1$  y  $M_2$ . En un ensayo clínico randomizado doble ciego, de diseño cruzado en tres periodos de tratamiento se incluyeron a 129 pacientes mayores con un trastorno cognitivo moderado, asignados a tomar darifenacina de liberación controlada 3.75 mg, 7,5 mg y 15 mg /día, darifenacina 5 mg de liberación inmediata tres veces al día o placebo durante 14 días de tratamiento. La Darifenacina demostró no tener efecto sobre los test de función cognitiva primaria a ninguna de las dosis ensayadas comparadas con placebo<sup>(14)</sup>.

No existen estudios comparativos publicados de darifenacina comparada con tolterodina, oxibutina y otros anticolinérgicos de liberación prolongada para el tratamiento de la vejiga hiperactiva<sup>(15, 16)</sup>.

### Succinato de solifenacina

Solifenacina es un agente antimuscarínico que presenta una mayor selectividad por los receptores muscarínicos de tipo  $M_3$  que por los receptores  $M_2$ . En varios estudios realizados in vitro, solifenacina, oxibutina y darifenacina presentaron una mayor afinidad sobre los receptores muscarínicos de tipo  $M_3$  mientras que trospio y tolterodina no demostraron selectividad. Estos estudios han llevado a algunos autores a establecer un *ranking* de selectividad sobre los receptores muscarínicos de la vejiga, de los anticolinérgicos estudiados siendo solifenacina >tolterodina > oxibutina = darifenacina = atropina<sup>(17)</sup>.

La solifenacina es bien absorbida por vía oral alcanzando una concentración máxima plasmática a las 3-8 horas de su administración y metabolizada por la isoenzima CYP3A4 del hígado. Una dosis de 5 mg presenta una semivida de eliminación de aproximadamente de 50 horas alcanzándose el estado de equilibrio después de 10 días de tratamiento. En pacientes en tratamiento con ketoconazol, potente inhibidor de la CYP3A4 debe utilizarse con precaución este anticolinérgico.

La eficacia y tolerabilidad de solifenacina fue evaluada en cuatro ensayos clínicos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo de grupos paralelos de tratamiento durante 12 semanas en pacientes con vejiga hiperactiva. Se incluyeron en estos ensayos a un total de 3000 pacientes, utilizando dosis de 5 y 10 mg de solifenacina. En estos estudios la mediana de reducción del número de episodios de incontinencia urinaria en 24 horas fue de 69% para el grupo de solifenacina 10 mg, 66% solifenacina 5 mg y 49% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Además después del tratamiento con solifenacina 10 mg, hubo una reducción media estadísticamente significativa de la media del número de los episodios de nicturia en un 39% ( $p = 0,036$ ). En un estudio abierto de 52 semanas de seguimiento el tratamiento con solifenacina fue en general bien tolerado, con un porcentaje bajo de interrupciones de tratamiento debido a la aparición de efectos adversos (4,7%). Los efectos adversos más frecuentes fueron estreñimiento, sequedad de boca, y visión borrosa<sup>(18, 19)</sup>.

Nuevos ensayos clínicos comparativos entre los anticolinérgicos que hemos descrito se están llevando a cabo en la actualidad para conocer los perfiles de eficacia y tolerabilidad comparativa de

cada uno de estos fármacos. De los resultados preliminares de algunos de ellos parece vislumbrarse un perfil de eficacia y tolerabilidad muy parecido entre los distintos fármacos.

### **Nuevos sistemas alternativos de administración de fármacos anticolinérgicos**

Debido a la alta frecuencia de aparición de efectos adversos con el tratamiento de la mayoría de los fármacos anticolinérgicos, en los últimos años se están realizando estudios con nuevos sistemas de liberación los cuales intentan minimizar la aparición de efectos adversos la mayor parte de ellos debidos a un efecto sistémico anticolinérgico. El desarrollo de nuevos fármacos que bloqueen las terminaciones nerviosas sensitivas aferentes y nuevos agentes bloqueantes neuromusculares. La Oxibutina en parches transdérmicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva intenta disminuir los efectos adversos mediante la eliminación por esta vía del efecto de primer paso hepático. La utilización de otras vías de administración de anticolinérgicos como la administración intravaginal e intravesical están siendo ensayadas en los últimos años con resultados esperanzadores en cuanto a una disminución importante de los efectos adversos. Sin embargo son necesarios más estudios que demuestren su perfil de eficacia y seguridad. Se están estudiando sistemas de infusión como la bomba vesical de liberación de oxibutina, que requiere la colocación mediante cistoscopia. La administración intravesical de sustancias derivada de la resina de algunos plantas parecidas a los cactus, se esta experimentando en los últimos años. La Capsaicina y la resiniferatoxina producen una desensibilización de las fibras C nerviosas las cuales pueden ser responsables de la señal de hiperctividad del músculo detrusor en la vejiga hiperactiva, sin embargo los estudios llevados a cabo con este tipo de sustancias no corresponde a ensayos clínicos metodológicamente bien diseñados y de los que no se pueden obtener conclusiones.

La Toxina botulínica sintetizada a partir del *Clostridium botulinum* es una sustancia utilizada en otras muchas indicaciones distintas de la vejiga hiperactiva. Su aplicación en la incontinencia urinaria se ha evaluado a partir de algunos estudios en donde se evaluaba la respuesta de una inyección de toxina botulinica en el músculo detrusor de pacientes con vejiga hiperactiva y que habían sido refractarios a otras alternativas utilizadas<sup>(20, 21)</sup>. Sin embargo, algunos aspectos importantes, como la aparición de resistencia al tratamiento, posibles efectos adversos locales y la búsqueda de las dosis más eficaces son problemas aún no resueltos. Es esencial poner en marcha nuevos estudios, correctamente diseñados para conocer aspectos que aun quedan por resolver con este tipo de terapias y con otras nuevas terapias emergentes para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

En la última década la investigación en el campo de la fisiología y la farmacología del tracto urinario inferior ha generado nuevos conocimientos y la aparición de varios conceptos nuevos dirigidos a explicar la etiología de la disfunción del vaciado vesical a partir del control que ejerce el sistema nervioso central y periférico sobre su complejo mecanismo ha generado nuevos caminos de investigación. La búsqueda de nuevas terapias para los trastornos del vaciado vesical ha sido intensa y nuevas dianas de tratamiento para el control de la micción en el desarrollo de nuevos fármacos han sido definidos. Por ejemplo la actuación sobre los sistemas transmisores y/o modula-

dores de la contracción vesical, y la actuación sobre los mecanismos de señal urotelial y sobre los nervios aferentes. A pesar de todos estos puntos diana de actuación, pocos fármacos con mecanismos de acción diferentes al bloqueo muscarínico, han surgido en los últimos años. Los fármacos a menudo no actúan de manera selectiva sobre el músculo liso y estriado de la vejiga y por ello los resultados de eficacia sin apenas efectos adversos son difíciles de conseguir. Sin embargo claramente en los próximos años el desarrollo de nuevos fármacos eficaces en los distintos trastornos del tracto urinario inferior deben ir encaminados hacia tres dianas de tratamiento: la selectividad de los receptores implicados en el mecanismo de control de la micción en sus diferentes niveles, las modificaciones de liberación, metabolismo y distribución de los propios fármacos y en la selectividad orgánica. El control de la micción es un proceso muy complejo y muy probablemente varias clases de fármacos podrían eventualmente ser utilizados en el tratamiento de las distintas alteraciones del vaciado vesical. El desarrollo de nuevos fármacos consume mucho tiempo sin embargo los nuevos avances en el conocimiento de la fisiología y farmacología del tracto urinario inferior y del mecanismo de control de la micción hace prever en la próxima década la aparición de nuevos fármacos más eficaces y con un perfil de tolerabilidad más favorable que el actual<sup>(22, 23, 24, 25)</sup>.

## Bibliografía

1. Hiral K, Sumi T, Kanaoka Y. Female urinary incontinence: diagnosis, treatment and patients' concerns. *Drugs of Today* 2002; 38: 487-493.
2. Rebollo P, Espuna M. Current status of the diagnosis and treatment of incontinente in Spain. *Arch Esp Urol* 2003; 56 (7): 755-74.
3. Melville J, Walker E, Katon W. Prevalence of comorbid psychiatric illness and its impact on symptom perception, quality of life and functional status of women with urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 80-87.
4. Wilson L, Brown J, Shin G. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstetr Gynecol* 2001; 98: 398-406.
5. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A medium- term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with the detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 104; 988-993
6. Erdem N, Chu FM. Management of overactive bladder and urge urinary incontinence in the elderly patient. *Am J Med* 2006; 119(3A): 29S-36S.
7. Caulfield M, Birdsall N. Internacional Union of Pharmacology. XVII: Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 279-290.
8. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive baldder. *J Urol* 2002; 168: 1897-1913.
9. Salvatore S, Khullar V, Cardozo L. Long-term prospective randomized study comparing two different regimens of oxybutin as a treatment for detrusor overactivity. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 237-241.
10. Anderson R, Mobley D, Blank B. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol* 1999; 161: 1809-1812.

11. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001; 57: 414-421.
12. Zinner N, Gittelman, Harris R. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2004; 171: 2311-2315.
13. Halaska M, Ralph G, Weidman A. Controlled double-blind, multicentre clinical trail to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003; 20: 392-399.
14. *The Medical letter* 2004; 46: 63-64.
15. Chapple CR. Darifenacina: a novel M3 muscarinic selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 1493-1500.
16. Lipton R, Colander K, Weans K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacine. *J Urol* 2005; 173: 493-498.
17. Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacine succinate for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 492:243-250
18. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S. Randomized, double-blind placebo and tolterodine controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacine in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 303-310.
19. Cardozo L, Lisec M, Millard R. Randomized double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172: 1019-1024.
20. Schmid D, John H, Hauri D. Experience of 100 cases treated with botulinum A toxin injections into the detrusor muscle for overactive bladder refractory to anticholinergics. *Eur Urol* 2005; 47 (Suppl 4): 142.
21. Cruz F, Silva C. Botulinum toxin in the management of lower urinary tract dysfunction: contemporary updates. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 329-334.
22. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581-631.
23. Le TH, Ostergard DR, Bhatia, Huggins. Newer pharmacologic options in management of overactive bladder syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 495-506.
24. Staskin DR, MacDiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: the issue of treatment tolerability. *Am J Med* 2006; 119 (3A): 9S-15S
25. Staskin DR, MacDiarmid SA. Pharmacologic management of overactive bladder: practical options for the primary care physician. *Am J Med* 2006; 119 (3A): 24S-28S.