

Nuevos fármacos en el tratamiento de la incontinencia urinaria

JE. Robles García, JJ. Zudaire Bergera, D. Rosell Costa, JM. Berión Polo

Departamento de Urología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Correspondencia:

JE. Robles

Departamento de Urología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.

Avda. Pío XII, 36. 31080 Pamplona

(jrobles@unav.es)

Resumen

Varios fármacos están siendo investigados actualmente en cuanto a su eficacia para el tratamiento de la hiperactividad vesical y la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE).

Los resultados disponibles respecto a la Duloxetina parecen demostrar su eficacia clínica y su seguridad en el tratamiento de la IUE.

Por otro lado, un nuevo antagonista muscarínico, la Solifenacina, ha demostrado en ensayos clínicos ser eficaz, segura y bien tolerada en el tratamiento de la hiperactividad vesical.

Palabras clave: Incontinencia urinaria de esfuerzo. Vejiga hiperactiva. Duloxetina. Solifenacina.

Summary

Several classes of drugs have been investigated for their efficacy in treating overactive bladder syndrome (OAB) and stress urinary incontinence (SUI).

Surgery and behavioral therapies are currently the mainstay of treating SUI. However, results are also being made available about a new oral medication, Duloxetine, which appears to be clinically safe and effective for the treatment of SUI.

On the other hand, a new muscarinic receptor antagonist, Solifenacin, has been shown in clinical trials to be clinically effective, safe and well tolerated for treating OAB.

Key words: Urinary stress incontinence. Overactive bladder. Duloxetine. Solifenacin.

Introducción

En las fases de llenado y vaciado vesicales están involucradas una gran variedad de vías neuronales aferentes y eferentes (somáticas, simpáticas y parasimpáticas), reflejos y neurotransmisores centrales y periféricos (Glutamato, Serotonina, Noradrenalina, Dopamina, Ácido gamma-amino-butírico, Encefalina y Acetilcolina). Las relaciones existentes entre todos estos factores no se conocen por completo¹⁻⁴. La Acetilcolina es el neurotransmisor periférico predominante y responsable de la contracción vesical, interactuando con el subtipo de receptor Muscarínico M₃. Los antimuscarínicos deprimen tanto las contracciones voluntarias como involuntarias de la vejiga. En pacientes con contracciones voluntarias, incrementan el volumen antes de la primera contracción, disminuyen la amplitud de la contracción e incrementan la capacidad vesical total⁵.

Los utilizados actualmente no muestran selectividad por los receptores muscarínicos vesicales, aunque su efecto parece más pronunciado en la vejiga que en otros órganos. Son estas reacciones las que limitan su utilización por los efectos secundarios. Teóricamente fármacos antagonistas no selectivos de los receptivos M₃ pudieran tener una mayor eficacia clínica en

el tratamiento de la hiperactividad vesical (urgencia frecuencia con o sin urgeincontinencia) con menos efectos secundarios relacionados con el bloqueo de otros subtipos de receptores. Sin embargo la eficacia clínica y los efectos secundarios de un fármaco no dependen sólo de su perfil de afinidad por el receptor sino también de su farmacocinética. Actualmente la Darifenacina, un antagonista selectivo del receptor muscarínico M₃, y la Solifenacina (YM905), un antimuscarínico de acción prolongada con cierta selectividad para los receptores M₃, están en fase de ensayos clínicos esperando su aprobación⁶.

Por otro lado, las monoaminas Serotonina y Noradrenalina están claramente implicadas en el mantenimiento del tono muscular y en los mecanismos de la continencia uretral. Los agonistas serotoninérgicos suprimen la actividad parasimpática y aumentan la actividad simpática y somática en el tracto urinario inferior, facilitando el llenado vesical. También los agonistas no adrenérgicos y antagonistas tienen efectos dependientes sobre la actividad somática y simpática en ese nivel⁶.

Basados en estas potenciales propiedades como promotoras de la continencia tanto de la Serotonina como de la Noradrenalina se han desarrollado varios estudios experimentales, últimamente con inhibidores selectivos de la recaptación de ambos. La Duloxetina encabeza un grupo de fármacos antidepresivos con

actividad dual de inhibidor de cuya potencial actividad terapéutica en el aparato urinario se está investigando⁷.

Tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria de esfuerzo: Duloxetina

La incontinencia urinaria más prevalente en la mujer es la de esfuerzo⁸. Se define como tal la pérdida o goteo involuntario de orina asociada a cualquier actividad física que eleve la presión intraabdominal: ejercicio físico, toser, estornudar, levantar peso, reír, etc. En algunas mujeres puede aparecer incluso al ponerse de pie o al andar, no existiendo en ningún caso la sensación de necesidad de orinar⁹. Las posibilidades de tratamiento farmacológico de la incontinencia de esfuerzo incluyen estrógenos, antiidiuréticos, agonistas α -adrenérgicos y agonistas β -adrenérgicos, si bien su uso puede resultar problemático^{10,11}.

En los años 90, Eli Lilly and Company sintetizó el compuesto Duloxetina cuya actividad farmacológica se basa en la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina en la sinapsis neuronal, lo que incrementa su concentración y favorece la estimulación post sináptica¹². Este mecanismo de acción central permite que se estén desarrollando dos líneas de investigación tales como el tratamiento de la depresión y de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Duloxetina encabeza la lista de un nuevo grupo de fármacos antidepresivos no pertenecientes a la familia de los antidepresivos tricíclicos, junto con otros fármacos como la Venlafaxina y Milnacipram.

El control de la función del tracto urinario inferior se lleva a cabo por los sistemas simpático parasimpático y somático. Los tres sistemas se hallan asociados de sinapsis serotoninérgicas y noradrenérgicas. El sistema parasimpático se activa para desencadenar la micción por medio de un estímulo colinérgico sobre los receptores muscarínicos del detrusor favoreciendo su contracción. El sistema simpático favorece la continencia relajando la vejiga a través del estímulo de receptores β -adrenérgicos en el detrusor y favoreciendo la contracción del músculo liso uretral mediante el estímulo sobre receptores α -1-adrenérgicos⁷.

La función del esfínter estriado de la uretra se controla a través del nervio pudendo, cuya raíz parte del núcleo somático de Onuf situado en la región de la médula espinal sacra. La activación de este núcleo facilita la contracción del esfínter estriado y del músculo liso uretral, lo que favorece la continencia⁶.

El estímulo del núcleo de Onuf requiere su activación por glutamato, el mediador de la activación más importante del sistema nervioso central. El grupo de motoneuronas que conforman el grupo de Onuf son altamente sensibles a la actuación de la serotonina y de la noradrenalina interviniendo muy significativamente en la regulación de la función de dicho núcleo¹³.

Numerosos estudios se han implicado la serotonina y noradrenalina en el control neural de la función del tracto urinario inferior. Los agonistas serotoninérgicos suprimen la actividad parasimpática y aumentan la actividad simpática y somática del tracto urinario inferior¹⁴⁻¹⁶, efectos que promueven el almacenamiento de orina relajando la vejiga e incrementando la resistencia de salida. Los antagonistas de la serotonina tienen efectos opuestos. Los agonistas y antagonistas noradrenérgicos afectan de forma variable a la actividad simpática y somática

en el tracto urinario inferior, dependiendo del subtipo de receptor adrenérgico^{15,17-21}.

Basándose en estas propiedades promotoras de continencia de las serotonina y noradrenalina se realizaron estudios animales con Duloxetina para determinar sus efectos en la función del tracto urinario inferior. Duloxetina incrementa significativamente la capacidad vesical y la actividad del esfínter muscular estriado en el modelo animal de vejiga irritada con ácido acético en gatas anestesiadas²². Estos efectos de Duloxetina fueron mediados centralmente a través de ambas modulaciones, vía motor eferente y sensorial aferente. Los efectos de Duloxetina en la vejiga fueron revertidos por el antagonista serotoninérgico no selectivo metiotepina, y los efectos sobre el esfínter fueron bloqueados por Prazosin y LY53857, antagonistas de los receptores α 1-adrenérgicos y 5-HT-2 serotoninérgicos, respectivamente. También se ha demostrado que los efectos promotores de almacenamiento de Duloxetina en el tracto urinario inferior son únicos por la inhibición dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina en una sola molécula y que estos efectos no son duplicados por la administración simultánea de dos inhibidores de la recaptación individuales separados²³.

La Duloxetina ha demostrado incrementar la concentración de estos neurotransmisores y de esta forma aumentar la actividad del núcleo de Onuf y por tanto favorecer la contracción del esfínter y, en último término, la continencia. En modelos animales, se confirma que la Duloxetina suprime la actividad vesical e incrementa la actividad del esfínter uretral externo²².

Estudios de eficacia

Se ha publicado recientemente un metaanálisis realizado a partir de cuatro ensayos clínicos en los que se evaluaba la eficacia de Duloxetina 40 mg administrada dos veces al día frente a placebo en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina²⁴. Un total de 1.913 mujeres con edades comprendidas entre 22 y 83 años (edad media 52,5) con incontinencia urinaria de esfuerzo predominante, participaron en un estudio en fase II (N= 553) y tres estudios de fase III (N=683, N= 494 y N=458), todos ellos ensayos clínicos doble ciego aleatorizados y controlados con placebo. Las pacientes fueron asignadas al azar recibiendo placebo (N=955) o Duloxetina (N= 985) durante 12 semanas.

Las variables de evaluación fueron la frecuencia de los episodios de incontinencia (IEF), el intervalo entre cada micción (MTBV), variables ambas calculadas a partir de los diarios miccionales de las pacientes, y la mejoría de la calidad de vida medida con las escalas PGI-I (escala de mejoría en la impresión global del paciente) e I-QOL (cuestionario de calidad de vida en incontinencia). Transcurridas las 12 semanas del estudio, las pacientes de los ensayos de fase III continúan en fases abiertas de extensión (estudios en marcha actualmente), en las que la eficacia es medida únicamente con la PGI-I cada 3 meses.

Los resultados revelaron una disminución estadísticamente significativa de la frecuencia de episodios de incontinencia con Duloxetina en comparación con placebo, una mejoría en la calidad de vida de la paciente y un incremento significativo en los intervalos entre cada micción (Tabla 1)²⁴.

El análisis combinado de las respuestas obtenidas en la escala PGI-I en los estudios doble ciego y abiertos puso de manifiesto que a los 3 meses un 74% de las pacientes se encontraba mejor; a los 6 meses un 78%; un 79% a los 9 meses

y, transcurridos 12 meses de tratamiento, un 82% de las pacientes comunicaba una mejoría.

A los 3 meses, la mejoría percibida por la paciente fue mayor en aquellas que recibieron Duloxetina por primera vez en el estudio abierto (79%) que en aquellas a quienes la Duloxetina le fue administrada primero en el estudio doble ciego (71%).

En los 4 ensayos clínicos descritos anteriormente la respuesta a placebo en lo que disminución de frecuencia de los episodios de incontinencia se refiere osciló entre un 27% y un 40%. Para algunos autores la respuesta a placebo en la incontinencia urinaria de esfuerzo puede alcanzar hasta el 75%²⁵. Existe un trabajo que examina, dentro del grupo de pacientes con respuesta a placebo, la relación existente entre la experiencia con un tratamiento previo (quirúrgico o ejercicios de fortalecimiento del suelo pélvico) y los valores basales de gravedad de la incontinencia²⁶.

En este estudio el grupo placebo presentó una media de episodios de incontinencia de 17 a la semana. El 55% de las pacientes valorables tratadas con placebo presentaba una media de ≥ 14 IEF/semana, un 11,8% había recibido tratamiento quirúrgico previo y un 16,5% realizaba ejercicios de fortalecimiento del suelo pélvico (PFMT) en aquel momento. La disminución global mediana de IEF con placebo fue de 33%, pero en un rango que oscila entre un 11% y un 57%. La respuesta a placebo fue menor en aquellas pacientes con una incontinencia urinaria de esfuerzo más grave ($p=0,07$), en el grupo que previamente había sido sometido a cirugía ($p=0,26$) y en las pacientes que realizaban ejercicios de fortalecimiento de la musculatura del suelo pélvico ($p=0,02$). Comparativamente, los resultados en cuanto a la disminución media de IEF fueron similares en estos subgrupos de pacientes tratadas con Duloxetina (Tabla 2)²⁶.

La conclusión del análisis es que parece existir una cierta tendencia a una mayor respuesta a placebo en aquellas mujeres con incontinencia urinaria menos severa y una menor respuesta en las mujeres que previamente han sido sometidas a cirugía²⁶.

En el pasado Congreso de la Sociedad Internacional de Continencia (ICS) de octubre de 2003 se presentaron los resultados de un ensayo clínico realizado en 109 mujeres con edades comprendidas entre los 33 y 75 años, con incontinencia urinaria de predominio de esfuerzo, con más de 14 episodios de incontinencia semanales y confirmación urodinámica, 6 meses antes del reclutamiento²⁷. Todas estas mujeres deseaban someterse a tratamiento quirúrgico y tenían cita para la intervención. Tras dos semanas en tratamiento con placebo se les distribuyó al azar a recibir placebo ($N=54$) o Duloxetina 80 mg al día (40 mg cada 12 horas) ($N=55$) durante 4 semanas, y a continuación escalado de dosis a 120 mg al día (60 mg cada 12 horas) durante otras 4 semanas más.

Todas las variables analizadas (IEF, I-QOL, y uso de compresas) mostraron una mejoría significativa con Duloxetina frente a placebo (Tabla 3). El 33,3% de las pacientes se consideraron mejor o mucho mejor tras el tratamiento con Duloxetina frente a un 7,7% con placebo ($p=0,0006$). De las pacientes que consideraban la intervención quirúrgica 10 de 49 (20%) de las tratadas con Duloxetina pasaron a no estar interesadas en la cirugía. En el caso de placebo ninguna de las 45 que los recibieron cambiaron su opinión al respecto ($p=0,001$). Por último el incremento de dosis de 40 mg a 60 mg cada 12 horas no tuvo impacto significativo en la eficacia o perfil de efectos adversos del fármaco, aunque sí se observó alguna eficacia adicional. Los autores de este estudio concluyen que proporciona evidencia sobre la eficacia de Duloxetina en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo grave que han decidido someterse a cirugía. Los datos sugieren que algunas mujeres podrían reconsiderar someterse a dicha intervención tras recibir tratamiento con Duloxetina²⁷.

Perfil de seguridad

En un metaanálisis²⁸ realizado a partir de los datos de los cuatro ensayos²⁹⁻³² a los que se hacía referencia anteriormente para evaluar la seguridad de Duloxetina 40 mg dos veces al día frente a placebo en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Los efectos adversos más frecuentemente comunicados fueron náuseas, sequedad de boca, cansancio, insomnio, estreñimiento, cefalea, mareo, somnolencia y diarrea, todos ellos más frecuentes que con placebo de forma significativa y comu-

Tabla 1. Duloxetina vs. Placebo

	Disminución Mediana IEF	Incremento MTBV	I-QOL Total	PGI-I
Duloxetina	52%	18,5 min	+9,2	65%
Placebo	33%	4,3 min	+5,9	50%
p	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001

Tabla 2. Duloxetina vs. Placebo. Disminución IEF por subgrupos

	PFMT		Cirugía Previa		Gravedad Basal IEF	
	No	Sí	No	Sí	<14/sem	≥ 14 sem
Placebo	33,3%	23,6%	33,3%	25%	36,4%	29,6%
Duloxetina	51,5%	51,9%	50%	52%	50%	53,3%

Tabla 3. Duloxetina vs. Placebo. Mejora puntuación I-QOL

	Disminución Media IEFsemanal	Total	Subescala vergüenza social	Subescala conducta evitación y limitante	Subescala impacto social	Disminución mediana uso semanal de compresas
Placebo	27%	2,4	3,6	2,0	2,1	4,8%
Duloxetina	60%	10,6	11,5	10,1	10,6	34,5%
p	<0,001	0,003	0,008	0,01	0,002	0,008

nicados por al menos el 5% de las pacientes que recibieron Duloxetina.

Las náuseas aparecen precozmente (64% en los dos primeros días, 94% en las cuatro primeras semanas) y suelen desaparecer en un corto periodo de tiempo desde que aparecen (52% en una semana y 82% desaparecen en un mes) habiendo permanecido en el estudio el 80% de las pacientes que experimentaron náuseas como efecto adverso. Las náuseas, así como del resto de los efectos adversos descritos, se consideraron de intensidad leve a moderada, no progresivos, transitorios y tuvieron lugar al comienzo de la administración.

Tratamiento farmacológico de la vejiga hiperactiva: Solifenacina

La vejiga hiperactiva se define como un síndrome caracterizado por los síntomas de polaquiuria, urgencia e urgeincontinencia. La actual definición de la ICS indica que el síndrome vejiga hiperactiva (o síndrome de urgencia o síndrome de urgencia frecuencia) se caracteriza por "urgencia con o sin urgeincontinencia generalmente con polaquiuria y nicturia"⁹.

Estudio epidemiológicos recientes indican que la vejiga hiperactiva afecta entre el 16 y el 22% de los adultos tanto en Europa como en EEUU³³. Una encuesta realizada a 16.000 personas con una edad mayor ó igual a 40 años, llevada a cabo en 6 países Europeos mostró que la incidencia de vejiga hiperactiva oscila entre el 12% y el 22%³⁴. De ahí que se crea que el número de personas que padecen vejiga hiperactiva oscila entre 50 y 100 millones en todo el mundo. Por tanto, se trata de afección común que conlleva una carga considerable

para el paciente, con efectos negativos en su calidad de vida, así como para la sociedad³⁵.

La causa más común de vejiga hiperactiva es la hiperactividad del detrusor, caracterizada por contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado⁹. Generalmente se acompañan de una alta frecuencia miccional (más de 8 veces al día). Está bien establecido que los receptores muscarínicos son los mediadores de la contracción del detrusor y así mismo está perfectamente establecido el relevante papel de los antagonistas muscarínicos como la Oxibutinina y la Tolterodina³⁶. Estos fármacos constituyen el tratamiento estándar, bien es cierto que a costa de una sustancialmente limitada tolerancia causada por los efectos adversos, el más notable de los cuales es la sequedad de boca, hasta tal punto que esta es la causa de abandono del tratamiento en muchas ocasiones³⁷.

Un nuevo antagonista muscarínico, la Solifenacina (YM905) ha sido desarrollado por Yamanouchi Pharmaceutical Company. Se han llevado a cabo cuatro estudios en fase I en los que se demostró que la Solifenacina se absorbía por vía oral entre 3 y 6 horas sin que los alimentos interfiriesen la farmacocinética de la misma. Los acontecimientos adversos más relevantes, posible probablemente en relación con el tratamiento fueron boca seca, visión borrosa, dolor de cabeza y estreñimiento. Todos los efectos adversos fueron leves o moderados y no se registraron acontecimientos adversos severos, ni adversos graves, considerándose que la tolerancia era buena y que la dosis máxima tolerada es de 20 mg³⁸⁻⁴¹.

En los datos de la fase II se evaluó la Solifenacina en el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva. En EEUU se llevó a cabo un estudio fase II de cuatro semanas controlado con placebo para la determinación del rango de dosis⁴², y en Europa se llevó a cabo otro estudio controlado con placebo y medicamento activo, también para la determinación del rango de dosis⁴³.

En este último comienzan 265 pacientes, de los que finalizan 192, con edades comprendidas entre 53-59 años, el 60% de ellos mujeres, e historia de incontinencia urinaria de urgencia en el 72% de los pacientes y mixta en el resto; 30-59% de los pacientes habían recibido anteriormente anticolinérgicos. 150 pacientes recibieron 2,5 - 5- 10 ó 20 mg de Solifenacina una vez al día, 37 pacientes recibieron 2 mg de Tolterodina dos veces al día y 38 pacientes recibieron placebo. La variable principal de eficacia fue el número de micciones en 24 horas y las variables de eficacia secundaria incluyeron volumen de diuresis por cada micción, episodios de urgencia en 24 horas, episodios de incontinencia en 24 horas y la suma total en el cuestionario Contilife en 5 dominios (actividades diarias, esfuerzo, autoimagen, consecuencias emocionales y sexualidad).

Se apreció una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia miccional tras la administración de Solifenacina a dosis diarias de 5, 10 y 20 mg (Tabla 4)⁴³. Además esta disminución se apreció rápidamente, ya en las primeras dos semanas. La dosis de 2,5 mg de Solifenacina no demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo. Por otro lado la eficacia de la Solifenacina demostró ser dosis dependiente, con la mayor reducción en la frecuencia miccional a dosis de 20 mg.

La dosis de 2,5 mg al día de Solifenacina y de 2 mg de Tolterodina no demostraron significación estadística frente a placebo.

Tabla 4. Solifenacina vs Tolterodina y Placebo

	Nº micciones/24 h* (%)	p
Solifenacina 2,5 mg	-1,45 (12)	0,36
5 mg	-2,21 (18)	0,02
10 mg	-2,47 (21)	0,007
20 mg	-2,75 (23)	0,002
Tolterodina 2 mg bid	-1,79 (15)	0,13
Placebo	-1,03 (9)	--

*Cambio medio frente a media basal

Tabla 5. Solifenacina vs Tolterodina y Placebo

	Volumen diuresis/ micción %	Episodios Urgencia/ 24 h (%)	Episodios Incontinencia/ 24 h(%)
Solifenacina 2,5 mg	19,9 (20)*	-1,07 (18)*	-0,66 (41)**
5 mg	3,8 (28)	-2,35 (42)	-0,83 (55)
10 mg	43,2 (35)	-2,46 (46)	-0,79 (46)
20 mg	64,7 (45)	-2,24 (43)	-0,58 (58)
Tolterodina 2 mg bid	14,7 (14)**	-1,62 (28)	-0,41 (27)
Placebo	9,7 (14)	-1,03 (20)	-0,29 (17)

*p < 0,01 para todas las dosis; **p NS para todas las dosis

Tabla 6. Solifenacina vs Tolterodina y Placebo. Estudio fase III a

	Volumen diuresis/micción %	EpisodiosUrgencia/24h (%)	EpisodiosUrgeincontinencia/24 (%)	EpisodiosIncontinencia/24h (%)
Solifenacina 5 mg	32,9(25)*	-2,85 (-52)*	-1,41 (-65)**	-1,42 (-59)***
10 mg	39,2(29)*	-3,07 (-55)*	-1,36 (-63)##	-1,45 (-47)###
Tolterodina 2mg bid	24,4(20)*	-2,05 (-38)#	-0,91 (-58)	-1,13 (-59) +
Placebo	7,4(9)	-1,41 (-33)	-0,62 (-40)	-0,76 (-29)

*p < 0,001; **p=0,002; ***p=0,008; #p=0,0511; ##p=0,0028; ###p=0,0038; +p=0,1122

En cuanto a las variables secundarias, el volumen de diuresis por cada micción fue significativamente mayor para la Solifenacina a 5, 10 y 20 mg frente a placebo ($p < 0,01$ para cada dosis) (Tabla 5). Solifenacina 2,5 mg y Tolterodina no demostraron una mejoría estadísticamente significativa sobre placebo.

En cuanto al número de episodios de incontinencia en 24 horas no se demostraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna dosis de Solifenacina frente a placebo, al igual que en los episodios de urgencia en 24 horas.

Los resultados del estudio de calidad de vida demostraron que los pacientes tratados con Solifenacina referían una significativa mejoría sobre su estado basal comparativamente con placebo, al contrario que la Tolterodina (Tabla 6). El tratamiento con Solifenacina mejoraba significativamente comparativamente con placebo en las actividades diarias ($p < 0,01$) autoimagen (10 y 20 mg, $p < 0,05$), consecuencias emocionales (5, 10 y 20 mg, $p < 0,05$) y sexualidad (10 y 20 mg, $p < 0,05$). En este sentido, sólo en el dominio de las actividades diarias la Tolterodina demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo.

Dos semanas después de discontinuar el tratamiento con Solifenacina, los índices de calidad vida medidos por Contilife se deterioraron rápidamente.

En este estudio no hubo efectos adversos serios, siendo la incidencia del más común de ellos, sequedad de boca, menor para la Solifenacina 5 y 10 mg (14%) que para la Tolterodina 2 mg (24%). Muchos de esos casos de boca seca con Solifenacina fueron de intensidad media-moderada y en ningún caso fue origen de discontinuación del tratamiento. Estos resultados se podrían explicar posiblemente por una mayor selectividad de la Solifenacina para los receptores muscarínicos vesicales que para los salivares⁴⁴.

En conclusión, este estudio parece indicar que la reducción de la frecuencia miccional, combinada con el aumento del volumen miccional medio, sugiere que el tratamiento con Solifenacina aumenta la capacidad funcional vesical. Además, Solifenacina a dosis de 5 y 10 mg parece ser clínicamente eficaz para el tratamiento de la vejiga hiperactiva considerando el balance entre eficacia, calidad de vida y tolerancia⁴³.

La eficacia de la dosis de 5 mg de Solifenacina una vez al día fue confirmada en estudios en fase IIIa europeos y la de la dosis de 10 mg una vez al día en estudios en fase IIIa, tanto europeos como americanos. Cada uno de esos estudios tubo una duración de 12 semanas tras un periodo inicial de dos semanas con placebo a simple ciego o un periodo de lavado de dos semanas, con un diseño multicéntrico aleatorizado, doble ciego,

Tabla 7. Solifenacina vs Tolterodina y Placebo. Estudio fase IIIa

	Nº micciones/24 h* (%)	p
Solifenacina 5 mg	-2,19 (-17)	<0,0003
10 mg	-2,51 (-20)	<0,001
Tolterodina 2 mg bid	-1,88 (-15)	-
Placebo	-1,20 (-8)	-

*Cambio medio frente a media basal

Tabla 8. Incidencia Acontecimientos Adversos. Solifenacina*

Acontecimiento Adverso	Tipo Tratamiento	%
Boca Seca	Placebo	2-6
	Solifenacina 5 mg	8-14
	Solifenacina 10 mg	21-23
	Tolterodina 2 mg bid	19
Visión borrosa	Placebo	1-3
	Solifenacina 5 mg	4
	Solifenacina 10 mg	4-6
	Tolterodina 2 mg bid	2
Estreñimiento	Placebo	2-4
	Solifenacina 5 m	4-7
	Solifenacina 10 mg	8-19
	Tolterodina 2 mg bid	3

*Elaboración propia

controlado con placebo, de grupos paralelos y de dosis fija. Se consideró que el período de 12 semanas de tratamiento doble ciego tenía una duración suficiente como para detectar de una forma clara una respuesta al tratamiento frente a placebo⁴⁵. La inclusión de un control activo con Tolterodina 2 mg dos veces al día permitió medir la cuantía del efecto de la Solifenacina frente a placebo y compararlo con el control activo. El diseño permitió así mismo comparar la tolerabilidad de Solifenacina frente a un tratamiento utilizado comúnmente para la vejiga hiperactiva⁴⁶.

Globalmente, los estudios antedichos demostraron que Solifenacina reduce eficazmente los síntomas de vejiga hiperactiva, de frecuencia miccional y de episodios de incontinencia. Los datos de fase III también demostraron la eficacia de Solifenacina en la reducción del síntoma de urgencia en comparación con placebo. Como reflejo de la base farmacológica de su acción y de una clara respuesta a la dosis, la Solifenacina

aumentó la capacidad vesical como pone puesto de manifiesto en el aumento del volumen de diuresis por micción.

Los datos de un reciente estudio en fase IIIa multicéntrico internacional aleatorizado doble ciego controlado para placebo y Tolterodina en fase IIIa, llevado a cabo en 98 centros, confirman los datos anteriores en cuanto a que la Solifenacina mejora los episodios de urgencia y otros síntomas de la vejiga hiperactiva, con un aceptable nivel de efectos secundarios⁴⁷.

En el estudio mencionado, se incluyeron 1281 pacientes de los que 1077 fueron tratados con una media de edad alrededor de 57-58 años, más del 90% de ellos con incontinencia, principalmente urgeincontinencia, con una proporción mujer/hombre de 3 a 1. Con las variables de eficacia anteriormente descritas (Tabla 6) se demostró una estadísticamente significativa disminución en el número de episodios de urgencia en 24 horas en los grupos tratados con Solifenacina 5 mg (<52%) y Solifenacina 10 mg (<55%). Destacando que el efecto obtenido era ya evidente a las 4 semanas de tratamiento.

En cuanto a los episodios de incontinencia en 24 horas, las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas frente al grupo placebo, destacando que la Solifenacina produjo también una reducción estadísticamente significativa de todos los episodios de incontinencia, tanto a dosis de 5 como de 10 mg.

La reducción en el número de micciones por día (Tabla 7) fue estadísticamente significativa para los tres grupos de tratamiento activo, siendo esta reducción mayor en el grupo tratado con Solifenacina 10 mg seguido por Solifenacina 5 mg.

En cuanto a la tolerancia y seguridad, 10% de los pacientes discontinuaron el tratamiento y de ellos un 3% por efectos adversos. En cuanto a estos, los más significativos fueron la sequedad de boca (14%) con Solifenacina 5 mg, el 80% de intensidad leve. El estreñimiento fue el siguiente efecto adverso en frecuencia (7-8%), seguido por la visión borrosa (4-6%). No se detectaron otros cambios clínicos significativos.

Todos los fármacos disponibles actualmente en el mercado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva provocan efectos secundarios por afectación de los receptores muscarínicos extravesicales provocando principalmente síntomas como boca seca, estreñimiento y visión borrosa⁴⁸. La Tabla 8 muestra una comparación de estos acontecimientos dudosos frecuentes aparecidos durante el tratamiento en estudios con Solifenacina y Tolterodina. En ellos se puede apreciar que el efecto más frecuente con antimuscarínicos fue boca seca siendo el grupo de pacientes tratados con Solifenacina a 5 mg los que tuvieron la incidencia más baja de entre los grupos el tratamiento activo. Es de destacar que hubo más pacientes en los grupos de placebo que interrumpieron el tratamiento que en los grupos de tratamiento activo.

En conclusión, tanto la Solifenacina 5 mg, como 10 mg, una vez al día ha demostrado ser eficaz y bien tolerada como una nueva forma de tratamiento en los pacientes con vejiga hiperactiva sintomática. La Solifenacina reduce eficazmente la urgencia con el consecuente aumento en la capacidad funcional vesical y reducción de la frecuencia debido a la incontinencia aumentando el volumen de diuresis. Como se había descrito en estudios preclínicos y farmacodinámicos, la Solifenacina se asocia con una baja incidencia de efectos secundarios anticolinérgicos particularmente sequedad de boca, lo que sugiere una selectividad relativa, acompañándose de una baja tasa

de abandonos de tratamiento, mejorando el cociente eficacia/tolerancia.

Agradecimientos

A los Dres. Uriel García Ibarz y Emilio Pedrosa Alonso por su ayuda y orientación para redactar este artículo.

Bibliografía

- Morrison J, Steers WD, Brading AF *et al.* Neurophysiology and neuropharmacology. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. 2nd ed. Plymouth. England: Health Publications, 2002;86-163.
- Andersson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology* 2002;60S:(Suppl 1):13-21.
- Yoshinura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002;168:1897-913.
- Ouslander JG. Management of Overactive bladder. *N Engl J Med* 2004;350:786-99.
- Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46-53.
- Fraser MD, Chancellor MB. Neural control of the urethra and development of pharmacotherapy for stress urinary incontinence. *BJU International* 2003;91:743-8.
- Vela Navarrete R, Pérez Martínez FC, Ramírez Pérez del Yerro M *et al.* Duloxetine y otros antidepressivos tricíclicos: efectos farmacodinámicos en el tracto urinario inferior. *Actas Urol Esp* 2003;27:751-66.
- Hunskar S, Lose G, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU International* 2004;93:324-30.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Espuña Pons M. Incontinencia de orina en la mujer. *Med Clin (Bar)* 2003;120:464-72.
- Schuessler B, Baessler K. Pharmacology treatment of stress urinary incontinence: expectations for outcome. *Urology* 2003;62(suppl 4A):31-8.
- Kasamo K, Blier P, De Montigny C. Blockade of the serotonin and norepinephrine uptake processes by duloxetine: in vitro and in vivo studies in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;27:278-86.
- Rajaofetra N, Passagia JG, Marlier L, Poulat P, Pellas F, Sandillon F *et al.* Serotonergic, noradrenergic, and peptidergic innervation of Onuf's nucleus of normal and transected spinal cords of baboons (Papio papio). *J Comp Neurol* 1992;318:1-17.
- 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. *Dev Brain Res* 1990;54:35-42.
- Espey MJ, Downie JW, Fine A. Effect of 5-HT receptor and adrenoceptor antagonists on micturition in conscious cats. *Eur J Pharmacol* 1992;221:167-70.
- Danuser H, Thor KB. Spinal 5-HT₂ receptor-mediated facilitation of pudendal nerve reflexes in the anaesthetized cat. *Br J Pharmacol* 1996;118:150-4.
- Krier J, Thor KB, De Groat WC. Effects of clonidine on the lumbar sympathetic pathways to the large intestine and urinary bladder of the cat. *Euro J Pharmacol* 1979;59:47-53.
- Pedersen E, Tørring J, Klemar B. Effect of the alpha-adrenergic blocking agent thymoxamine on the neurogenic bladder and urethra. *Acta Neurol Scand* 1980;61:107-14.
- Gajewski J, Downie JW, Awad SA. Experimental evidence for a central nervous system site of action in the effect of alpha-adrenergic blockers on the external urinary sphincter. *J Urol* 1984;133:403-9.
- Downie JW, Bialik GJ. Evidence for a spinal site of action of clonidine on somatic and viscerosomatic reflex activity evoked on the pudendal nerve in cats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:352-8.
- Downie JW, Espey MJ, Gajewski JB. Alpha₂-adrenoceptors not imidazole receptors mediate depression of a sacral spinal reflex in the cat. *Eur J Pharmacol* 1991;195:301-4.

22. Thor KB, Katofiasc 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;274:1014-24.
23. Katofiasc 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;71:1227-36.
24. Bump R, Hooper C, Koke S, Yalcin I. Worldwide efficacy of duloxetine after 12 weeks and 1 year in women with stress urinary incontinence (SIU): a 4-study meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2003;22:337.
25. Dubeau CE, Khullar V. Drug impact on SUI component of mixed incontinence: it is all placebo effect. Presented at the American Urogynecologic Society meeting 2003. San Francisco (EE.UU).
26. Yalcin I, Bump R. The effect of prior treatment experience and incontinence severity on the placebo response of Stress Urinary Incontinence (SUI). *Neurourol Urodyn* 2003;22:481.
27. Drutz H, Carozo L, Baygani S, Bump R. Duloxetine treatment of women with only urodynamic stress incontinence surgery. *Neurourol Urodyn* 2003;22:523.
28. Hurley D, Simin B, Scott S, Yalcin I, Bump R. Duloxetine for stress urinary incontinence: a meta-analysis of safety. *Neurourol Urodyn* 2003;22:343.
29. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:50-48.
30. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003;170:1259-63.
31. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, Slack M, Wyndaele JJ, Yalcin I et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG* 2004;111:1-9.
32. Millard R et al. Duloxetine Vs. Placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004;93:311-8.
33. Milson I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-base prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760-6.
34. Milson I, Stewart W, Thüroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000;6(suppl2):S565-S73.
35. Davila GW, Neimark M. The overactive bladder: prevalence and effects on quality of life. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:173-81.
36. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonist in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2000;55(Suppl.5A):33-46.
37. Appell RA, Sand P, Dwochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D et al. for the OBJECT Study Group. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc* 2001;76:358-63.
38. Smulders RA, Krauwinkel W, Abila B, van Zijtveld J. 10-and 20 mg oral doses of YM905, a novel, bladder-selective antimuscarinic; pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety in healthy, elderly men and women. *Neurourol Urodyn* 2002;4:295-6.
39. Smulders RA, Tan HT, Krauwinkel W, Abila B, van Zijtveld J. A placebo controlled, dose-rising study in healthy male volunteers to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of YM905. *Neurourol Urodyn* 2002;4:297-8.
40. Smulders RA, van Alphen WW, Visser JN, Abila B, van Zijtveld J. Multiple dosing with YM905, a novel, bladder-selective antimuscarinic, in healthy men. Safety, tolerability and pharmacokinetics. *Neurourol Urodyn* 2002;4:298-9.
41. Kuipers M, Tran DD, Krauwinkel W, Abila B, Mulder H. Absolute bioavailability of YM905 in healthy male volunteers: a single-dose, randomized, two-period crossover study. *Neurourol Urodyn* 2002;4:296-7.
42. Smith N, Grimes I, Ridge S, Tempel D, Uchida T. YM905 is effective and safe as treatment of overactive bladder in women and men: results from phase II study. En: Kramer G ed. *ICS Proceedings*. Germany: Heidelberg, 2002;138-9.
43. Chapple CR, Araújo P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo and tolterodine controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int* 2004;93:71-7.
44. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M, Miyata K, Takeuchi M, Yamada T et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *N-S Arch Pharmacol* 2002;366:97-103.
45. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003;326:841-4.
46. *Solifenacina: Manual del investigador*. Yamanouchi, Leiderdorp, 2003.
47. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M et al; YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo and tolterodine controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004;93:303-10.
48. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW et al; OPERA Study Group. For the OPERA Trial. Prospective randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA Trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95.