

Tratamiento farmacológico con anticolinérgicos

MA. Jiménez Cidre

Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Correspondencia:

Miguel Angel Jiménez Cidre

Sº Urología, H. Clínico San Carlos, Madrid

c/Prof. Martín Lagos, s/n, Madrid 28040

(mjcidre00@hotmail.com)

Resumen

La vejiga y la uretra constituyen una unidad funcional controlada y coordinada por el sistema nervioso central y periférico. La contracción voluntaria o involuntaria del detrusor depende, fundamentalmente, de la estimulación de los receptores muscarínicos, producida por la Acetilcolina liberada por las terminales nerviosas parasimpáticas. Es contra estos receptores a los que se dirige el tratamiento anticolinérgico.

Los antimuscarínicos son los fármacos más empleados en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Son los que están respaldados por más datos de investigación y han demostrado una eficacia superior a la de placebo en numerosos estudios. Su efecto sobre la función vesical se traduce en un aumento de volumen al que se desencadena la contracción involuntaria del detrusor, una disminución de su amplitud y un aumento en la capacidad vesical.

En esta revisión de la literatura haré una puesta al día de la situación actual de este tratamiento (Oxibutinina, Tolterodina de liberación prolongada, Cloruro de Trospio) y de las principales novedades en esta área. Algunas de ellas están ya comercializadas en España (Tolterodina de liberación prolongada), otras pueden aparecer pronto (Oxibutinina de liberación prolongada, Oxibutinina transdérmica), otras son vías de administración para casos específicos (Oxibutinina intravesical). En otros casos son sustancias teóricamente más uroselectivas, pendientes de comercializarse (Darifenacina o Solifenacina), o que se usan en otros países y no en el nuestro (Propioverina). Por fin mencionaré el creciente uso de la Toxina Botulínica inyectada en el detrusor en la hiperactividad vesical rebelde a otras formas de tratamiento.

Palabras clave: Anticolinérgicos. Incontinencia urinaria. Vejiga hiperactiva. Antimuscarínico.

Introducción

La vejiga y la uretra constituyen una unidad funcional controlada y coordinada por el sistema nervioso central y periférico. La disfunción en varios niveles puede resultar en alteraciones miccionales. La función de la vejiga es el almacenamiento de orina (fase de llenado) para su posterior vaciado, voluntariamente, en el momento y lugar socialmente adecuados (fase de vaciado). Ambas fases forman el Ciclo Miccional. El fallo en la función de almacenamiento de orina (fase de llenado) da lugar a incontinencia urinaria. La vejiga debe ser capaz de aceptar un

Summary

The bladder and urethra are a functional unit controlled and coordinated by the central and peripheral nervous systems. Voluntary or involuntary contraction of the Detrusor muscle depends mainly on muscarinic receptor stimulation by Acetylcholine, which is released from parasympathetic terminals. These receptors are the antimuscarinic (anticholinergic) drug target.

Anticholinergic drugs are the first line of treatment for overactive bladder. They have been widely investigated and have shown superior efficacy to placebo in numerous studies. Their effects on bladder function result in an increase of the capacity at which involuntary detrusor contractions are produced, a decrease in its amplitude and an increase in bladder capacity.

The purpose of this Literature Review is to provide an up-to-date overview of the current situation of this form of treatment (Oxybutinin, Long Acting Tolterodine, Trospium Chloride) and the main developments in this area. Some of these drugs are already commercially available in Spain (Long Acting Tolterodine), some may appear soon (Extended Release Oxybutinin, Transdermal Oxybutinin), and others are available for specific cases (Intravesical Oxybutinin). Other drugs, which are theoretically more uroselective (Darifenacin or Solifenacin), are not yet freely available on the open market, while yet others are already in use in other countries (Propioverine). Finally I would like to mention the increasing use of Botulinum Toxin detrusor injection for bladder hyperactivity that fails to respond to conservative treatments.

Key words: Anticholinergic. Urinary incontinence. Overactive bladder. Muscarinic antagonist

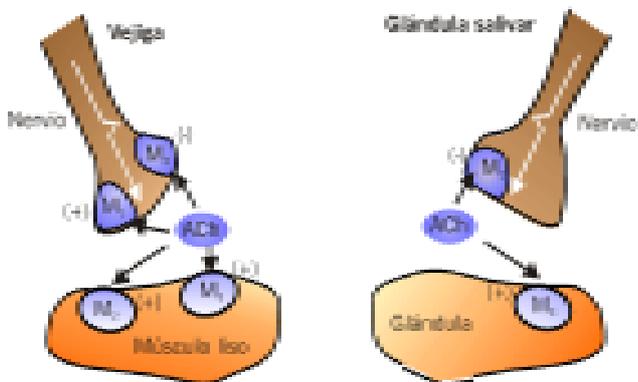
volumen de orina que aumenta en el tiempo sin sufrir un aumento significativo de presión. A esta propiedad se le llama Acomodación al llenado. El fallo en la fase de vaciado da lugar a retención urinaria. Una función de llenado alterada se puede mejorar a través de drogas que hagan descender la actividad del detrusor, aumenten la capacidad vesical y/o aumenten la resistencia de la zona de salida¹.

Contracción vesical y receptores muscarínicos

La contracción voluntaria o involuntaria del detrusor (músculo liso vesical) depende, fundamentalmente, de la estimulación

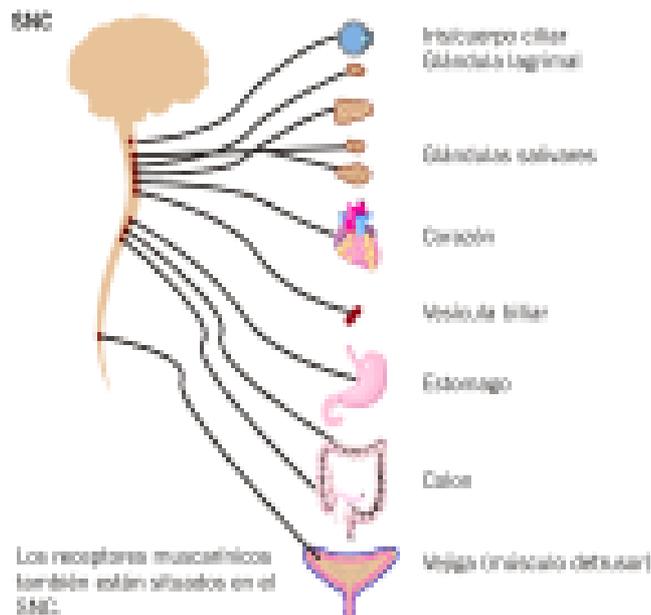
de los receptores muscarínicos, producida por la Acetilcolina liberada por las terminales nerviosas parasimpáticas. Existen 5 subtipos de receptores colinérgicos (M_1 a M_5). En la vejiga están presentes los receptores M_2 y M_3 (Figura 1), siendo los M_3 responsables de la contracción del detrusor normal y en la hiperactividad secundaria a la obstrucción infravesical (adenoma de próstata, estenosis de uretra, esclerosis del cuello vesical...). En situaciones de denervación vesical (vejiga neurogénica) se cree que los receptores M_2 pueden jugar un papel importante en la

Figura 1. Receptores colinérgicos pre y postsinápticos en el músculo liso vesical y la glándula salivar



*Efectos de la acetilcolina (ACh) sobre los receptores muscarínicos: (+) estimulación o (-) inhibición

Figura 2. Distribución de los receptores muscarínicos en los órganos diana del sistema nervioso parasimpático



Los receptores muscarínicos también están situados en el SNC.
La amplia distribución de los receptores muscarínicos en todo el cuerpo explica sus efectos secundarios

contractilidad anormal del detrusor. Es contra estos receptores muscarínicos a los que se dirige el tratamiento anticolinérgico.

Vejiga hiperactiva: (Overactive bladder)

El Síndrome de Vejiga Hiperactiva se define por la International Continence Society (ICS), en su revisión de 2002, como una condición médica caracterizada por la presencia de síntomas urinarios de urgencia (deseo repentino e imperioso de orinar, difícil de diferir) con o sin incontinencia de urgencia (fuga involuntaria de orina producida por la sensación de urgencia), frecuencia (orinar más de siete veces/día) o nicturia (despertarse una o más veces por la noche) que aparece en ausencia de factores patológicos locales². La causa más frecuente de los síntomas es la hiperactividad del detrusor, caracterizada por la presencia de contracciones involuntarias del detrusor en la fase de llenado vesical, que es un diagnóstico que sólo se demuestra con el estudio urodinámico. La hiperactividad del detrusor puede ser neurogénica (si hay una enfermedad neurológica causal: ACV, lesión medular, esclerosis múltiple, mielomeningocele...) o idiopática. Un subgrupo de pacientes con vejiga hiperactiva también sufrirá incontinencia urinaria de urgencia³.

En el tratamiento de la hiperactividad vesical se han usado numerosas drogas, además del entrenamiento vesical, pero son los anticolinérgicos los fármacos de primera línea. Como en cualquier patología a la que nos enfrentemos, antes de instaurar un tratamiento deberemos hacer un diagnóstico adecuado, descartando las causas reversibles (infecciones, litiasis...) y factores locales (obstrucción...) que producen hiperactividad. Es fundamental por lo tanto, realizar además de una correcta recogida de la historia clínica y exploración física, un análisis de orina para descartar la presencia de infección, hematuria o piuria, un diario miccional (hoja de frecuencia/volumen) y si es preciso, realizar otros estudios urológicos para descartar una etiología tratable⁴ (ej.: obstrucción en el varón) antes de instaurar un tratamiento sintomático como es éste. En cualquier caso, en los pacientes que no respondan a tratamiento el urólogo tendrá que profundizar en su estudio.

Fármacos antimuscarínicos

Los antimuscarínicos son los fármacos más empleados en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Son los que están respaldados por más datos de investigación y han demostrado una eficacia superior a la de placebo en numerosos estudios (Tabla 1).

Pero no debemos olvidar que lo que podemos esperar de estos fármacos es que eliminen la incontinencia en el 20 al 30% de los casos y produzcan una mejora significativa de los síntomas en el 50% de los pacientes, y ello a expensas de efectos secundarios no infrecuentes⁵. Tampoco podemos olvidar que en los estudios controlados, randomizados con placebo, se ha evidenciado una alta respuesta al placebo⁶. Por otra parte es importante reseñar que en una revisión sistemática del año 2003, que incluye 6800 pacientes de 32 estudios randomizados, concluye que, aunque estadísticamente significativas, las diferencias entre anticolinérgicos y placebo fueron pequeñas, aparte de la incidencia superior de boca seca en el grupo de anticolinérgicos. Que una diferencia estadísticamente significativa puede no ser clínicamente relevante si es pequeña. Reseña también la falta de datos a largo plazo; el hecho de que los

mejores resultados se obtuvieron en estudios financiados por industria farmacéutica y que no hay estudios comparativos adecuados entre los resultados obtenidos con reeducación vesical y los obtenidos anticolinérgicos⁷. Esta revisión sistemática no incluye sin embargo toda la literatura posterior de los fármacos de liberación prolongada o retardada que ha ido apareciendo después. La precaución en el uso de anticolinérgicos es especialmente importante en el anciano, por su posible deterioro cognitivo¹. En niños hay muy amplia experiencia positiva en el tratamiento con Oxibutinina y empieza a haber muchas publicaciones con Tolterodina.

La contracción de la vejiga humana normal está mediada por la estimulación de los receptores muscarínicos del músculo detrusor, fundamentalmente los receptores M₃. Por ello los antimuscarínicos, al bloquear las vías parasimpáticas inhiben o, lo que es más habitual, reducen la severidad de las contracciones del músculo vesical.

Su efecto sobre la función vesical se traduce en un aumento de volumen al que se desencadena la contracción involuntaria del detrusor, una disminución de su amplitud y un aumento en la capacidad vesical. En muchos pacientes, el tiempo entre la primera sensación de urgencia y la contracción involuntaria del detrusor no cambia, y tampoco la incapacidad para suprimir la contracción⁸ (Tabla 1).

Cualquiera que sea el fármaco elegido para tratar la incontinencia, debe darse a dosis adecuada (Tabla 2). Lo más probable es que una dosificación subóptima lleve a un resultado subóptimo. La dosis puede ser ajustada hasta que el paciente experimente mejoría o hasta que se presenten efectos secundarios.

Los efectos secundarios se deben a su actuación sobre los receptores muscarínicos en otras partes del cuerpo (Figura 2). Los fundamentales incluyen: sequedad de boca y mucosas en general, ojos secos, visión borrosa (parálisis de la acomodación), estreñimiento, reflujo esofágico, somnolencia, mareo, palpitaciones e intolerancia al calor. Ocasionalmente se puede presentar taquicardia supraventricular. Estos efectos secundarios limitan la dosis tolerada y en muchos casos llevan al abandono del tratamiento por parte de los pacientes. Por ello se han desarrollado y continúan desarrollándose nuevos agentes más selectivos para la vejiga (Darifenacina, Solifenacina), formas de liberación prolongada y vías de administración alternativas (intravasculares, transdérmicas).

Los anticolinérgicos, debido a sus efectos sistémicos, estarán contraindicados en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado y en pacientes con uropatía obstructiva. En estos últimos pacientes puede llevar a la retención de orina.

La historia del tratamiento con anticolinérgicos de las contracciones involuntarias del detrusor es antigua. En los últimos años han aparecido nuevos fármacos como la Tolterodina (1998) (Detrusitol® y Urotrol®) y se ha avanzado en la comprensión del metabolismo y la importancia de la vía de administración para evitar o disminuir los efectos secundarios, mejorando su utilidad clínica. En la presente revisión de la literatura pretendo hacer una puesta al día de la realidad de este tratamiento (Oxibutinina, Tolterodina de liberación prolongada, Cloruro de Trosipio) y de las principales novedades en esta área. Algunas de ellas están ya comercializadas en España (Tolterodina de liberación prolongada), otras pueden aparecer pronto (Oxibutinina de liberación prolongada, Oxibutinina transdérmica), otras son

vías de administración para casos específicos (Oxibutinina intravesical para pacientes en programas de autocateterismo vesical). En otros casos son sustancias teóricamente más uroselectivas, pendientes de comercializarse (Darifenacina o Solifenacina), o que se usan en otros países y no en el nuestro (Propioverina). Por fin mencionaré por su creciente interés y uso en la hiperactividad vesical de la Toxina Botulínica inyectada en el detrusor.

Atropina (dl-hioscinamina)

Raramente usada en la clínica por sus efectos secundarios. En pacientes con hiperreflexia del detrusor, la atropina intravesical aumenta la capacidad vesical sin causar efectos sistémicos adversos⁹. La parte activa de la molécula es la l-hioscinamina. Hay sin embargo pocos datos sobre su uso.

Bromuro de Propantelina

Amonio cuaternario, es un antimuscarínico no selectivo. (Pro-Banthine®) fue durante mucho tiempo el prototipo de anticolinérgico en dosis de 15 a 30 mg/6h. Pero por sus numerosos efectos secundarios no se usa desde hace mucho tiempo en la clínica en España.

Tabla 1. Fármacos con actividad anticolinérgico usados en el tratamiento de la Hiperactividad del detrusor. Evaluación de acuerdo al sistema Oxford*

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Fármacos antimuscarínicos		
Tolterodina	1	A
Cloruro de Trosipium	1	A
Propantelina	2	B
Atropina, hyoscyamina (Darifenacina, solifenacina)	2	En Investigación clínica
Drogas de acción mixta		
Oxybutynina	1	A
Propiverina	1	A
Dicyclomina	4	C
Flavoxato	4	D

*Adaptado del Comité nº 9 del 2nd Internacional Consultation on Incontinence 2nd Edition 2002

Tabla 2. Dosis de los principales fármacos antimuscarínicos

Fármaco (Marca)	Dosis de comienzo	Dosis máxima
Oxibutinina (Ditropan®)	Adultos: 5mg 2 a 4 veces/día Ancianos: 2,5mg/día inicial	20mg/día 20mg/día
Oxibutinina (Ditropan XL®)	Adultos y ancianos 5mg/día aumentando dosis 5mg/sem	30mg/día
Tolterodina (Detrusitol®, Uroltrol®)	Adultos y ancianos 2mg/12h	4mg/día
Tolterodina (Detrusitol Neo®, Uroltrol Neo®)	Adultos y ancianos 2mg/12 h	4mg/día
Trosipio (Uraplex®)	Adultos y ancianos 20mg/12h	40mg/día

Cloruro de Trosipio

Compuesto amonio cuaternario con actividad antimuscarínica nos selectiva sobre el detrusor, pero también en los ganglios. Tiene baja biodisponibilidad (5%) En baños de tejido es un inhibidor de la contracción del detrusor más potente que Oxibutinina o Tolterodina. No cruza la barrera hematoencefálica, por lo que no produce deterioro cognitivo. Se usa a dosis de 20mg/12h Varios estudios abiertos indican que la droga es útil en el tratamiento de la hiperactividad del detrusor¹⁰, demostrando en un estudio controlado con placebo en pacientes con hiperreflexia del detrusor a dosis de 20mg un aumento de la capacidad cistomanométrica máxima, un descenso en la presión del detrusor máxima y un aumento en la acomodación, que no se producen en el grupo placebo. El efecto del trosipio ha sido controlado en varios estudios en pacientes con incontinencia de urgencia e inestabilidad del detrusor demostrada¹¹, y con mejor tolerancia y menos abandonos que la Oxibutinina de liberación inmediata¹². El Cloruro de Trosipio (Uraplex[®]) tiene documentado su efecto sobre la hiperactividad del detrusor y parece ser bien tolerado¹³.

Tolterodina de liberación inmediata

En 1998 la FDA aprobó la introducción de Tolterodina (Detrusitol[®] y Urotrol[®]) un anticolinérgico antagonista competitivo de los receptores muscarínicos, que mostraba, en gatos, mayor selectividad por la vejiga, pero no por un tipo de receptores muscarínicos, que por la glándula salival, aunque esta selectividad nos se ha demostrado en humanos¹⁴. Tiene un metabolito con un perfil farmacológico similar al de la Tolterodina, que contribuye significativamente a su efecto terapéutico. Presenta una eficacia similar a la de Oxibutinina en la reducción de la urgencia miccional y de las contracciones involuntarias del detrusor, con un menor porcentaje de efectos secundarios, lo que permitiría un menor número de abandonos del tratamiento por los pacientes⁸. Esto hizo de este fármaco la droga más frecuentemente prescrita para el tratamiento de la incontinencia de urgencia y de la vejiga hiperactiva.

Ha demostrado eficacia en reducir el nº de micciones y el nº de episodios de incontinencia de urgencia en pacientes con inestabilidad del detrusor y en pacientes con hiperreflexia del detrusor^{15,16}. En un análisis de los 4 mayores ensayos en los que la Tolterodina de liberación inmediata se comparó con placebo u Oxibutinina de liberación inmediata, se randomizaron 1200 pacientes. En los 3 grupos de tratamiento activo (Oxibutinina 5mg/8h; Tolterodina 1mg/12h y 2mg/12h) hubo un descenso similar en el nº de micciones (20%) y episodios de incontinencia por 24 horas (40-60%), siendo la dosis de Tolterodina 2mg/12h equivalente a la de Oxibutinina 5mg/8h para la reducción del nº de episodios de incontinencia. Pero la tasa de boca seca fue del 16%, 24%, 40% y 78% para placebo, Tolterodina 1mg, Tolterodina 2mg y Oxibutinina, respectivamente. En estos últimos la sequedad era severa o moderada en el 60% de los pacientes. Un 20% de los pacientes se retiraron por efectos secundarios en este grupo frente al 17% en el grupo de Tolterodina 2mg¹⁷.

Chancellor *et al.*¹⁸ en un gran estudio doble ciego, comparan Tolterodina 2mg/12h y placebo y encuentran una reducción de la incontinencia de urgencia del 46% respecto al placebo, así como reducciones significativas en la frecuencia miccional

(15%) y uso de compresas (36%). El 40% vs 22% consideraron que recibieron mucho beneficio del tratamiento. Otros autores encontraron similar eficacia y mejor tolerancia de la Tolterodina sobre la Oxibutinina de liberación inmediatas^{19,20}.

Tolterodina y su metabolito activo son 30 y 350 veces menos liposolubles que Oxibutinina, por lo que cruzan mucho menos la barrera hematoencefálica, por lo que podría ser más segura en ancianos que Oxibutinina.

Cloruro de Oxibutinina de liberación inmediata

Aparecida en 1972 fue el patrón de referencia para el tratamiento de la vejiga hiperactiva durante 25 años. Es una amina terciaria con actividad fundamentalmente anticolinérgica, pero su acción es mixta pues además de tiene actividad relajante del músculo liso y anestésica local. La mayor parte de la Oxibutinina ingerida sufre un metabolismo presistémico gastrointestinal y después hepático y se convierte en N-desetiloxibutinina que tiene una actividad anticolinérgica similar a la molécula madre, alcanza concentraciones séricas más altas y parece ser el responsable de buena parte de la sequedad de boca secundaria a la administración del fármaco. Tiene una semivida corta de 2 a 5 horas, alcanzando la concentración sérica máxima (Qmax) en 1 hora²¹. Presenta una tasa de mejora subjetiva del 50 al 80% en pacientes con hiperactividad del detrusor, aunque la mejora urodinámica sólo se demuestra en el 40% de los casos²². Pero su alta tasa de efectos secundarios (2 al 66% de los pacientes⁵) provoca que muchos pacientes interrumpan el tratamiento²⁹. Comercializada bajo el nombre de Ditorpán[®], se usa en dosis de 2,5 a 5mg de 1 a 3 veces al día, siendo la dosis más habitual de 5mg 3 veces al día. La dosis se ajusta aumentando hasta alcanzar la eficacia terapéutica o la aparición de efectos secundarios no tolerables para el paciente.

Como vemos, los efectos secundarios de los anticolinérgicos han sido su gran limitante, fundamentalmente la sequedad de boca. Para evitarlos, mejorando con ello el índice terapéutico de los mismos se han ideado varias estrategias²³:

1. Aumentar la uroselectividad, buscando drogas con efectos sobre aparato urinario, pero no sobre otros órganos, pero los receptores M₃ tienen una distribución en otros órganos también (ojo, glándulas salivales, intestino...)
2. Modificaciones en la forma de administración que dan lugar a cambios importantes en la biodisponibilidad de los mismos, lo cual influye en la tolerancia y en la eficacia de los mismos. En concreto se puede variar la liberación de los fármacos, para lograr que se liberen lentamente y de forma constante, consiguiendo una dosificación única diaria, con más comodidad para el paciente al tiempo que se evitan las fluctuaciones de los valores séricos (cinética de orden cero), responsables de los efectos secundarios más importantes. Esto se ha hecho de dos formas con los anticolinérgicos:
 - a. Oxibutinina retardada (Ditorpán XL[®]) usa el sistema OROS[®] (ALZA Mountain View, CA), compuesta por un núcleo bicompartimental encapsulado por una membrana semipermeable. El gradiente osmótico hace que se absorba agua a través de la membrana, liberando el fármaco a través de un microporo en la cápsula a lo largo de 24 horas²³.

b. La Tolterodina retardada (Detrusitol Neo® y Urotrol Neo®) usa el sistema de microesferas, consistente en múltiples bolitas de poliestireno (material inerte) recubiertas de fármaco activo que se encierran en una cápsula que se van liberando de forma gradual y permiten obtener también una cinética parecida a la de orden cero, con Qmax a las 5-6 horas de la ingesta, manteniendo niveles séricos 24 horas.

3. Modificaciones en la vía de administración: usando la vía intravesical o la transdérmica para la Oxibutinina, con lo que se consiguen concentraciones elevadas de Oxibutinina pero disminuye la concentración del metabolito activo N-desetiloxibutinina, que se produce en el metabolismo de la Oxibutinina a nivel intestinal y se cree responsable de la sequedad de boca.

Tolterodina de liberación retardada (LA)

Gracias al método de liberación de microesferas, Tolterodina de liberación retardada presenta ventajas comparativas en cuanto a eficacia (menor nº de episodios de incontinencia) y tolerancia que la Tolterodina de liberación inmediata. En un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado y controlado con placebo, del año 2001²⁴ con 1529 pacientes, la formulación LA logró un 18% menos de episodios de incontinencia, con un 23% menos de sequedad de boca que la Tolterodina de liberación inmediata. Las tasas de abandono fueron similares en los dos grupos con fármaco y en el grupo placebo. Los dos grupos con Tolterodina obtuvieron resultados significativamente mejores que el placebo.

Oxibutinina de liberación prologada (ER: extended release)

La Oxibutinina de liberación osmótica libera el fármaco a lo largo de 24 horas. Los niveles plasmáticos dependen del tiempo de tránsito en intestino delgado, que es de 3 a 5 horas. En él, la abundancia de citocromo P-450 metaboliza el fármaco, dando lugar a más altas concentraciones de metabolito activo circulante (responsable en buena medida de la sequedad de boca). Si se evita la liberación en ese tiempo, con el sistema OROS, se consigue, por una parte, disminuir la concentración de N-desetiloxibutinina, y por otra evitar las fluctuaciones del nivel del fármaco a lo largo del día (cinética de orden cero). Estos son los dos factores que disminuyen los efectos secundarios con esta formulación^{23,25}.

Oxibutinina XL se mostró igualmente eficaz que Oxibutinina de liberación inmediata para el tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia con una menor incidencia de sequedad de boca²⁵.

Oxibutinina XL 10mg/día se mostró superior a Tolterodina de liberación inmediata 2mg/12 horas en todos los criterios de valoración en un estudio con 378 pacientes (nº de episodios de incontinencia, incontinencia total y frecuencia miccional a las 12 semanas). La incidencia de sequedad de boca fue similar en los dos grupos²⁶.

La Oxibutinina ER se mostró superior a placebo en reducir la Incontinencia Urinaria de Urgencia (92% versus 45%).

Ninguna de las dos nuevas formulaciones de liberación prolongada, con Tolterodina LA o con Oxibutinina ER han demostrado mayor eficacia farmacológica que la Oxibutinina de liberación inmediata, pero tienen una mejor dosificación (1 vez/día) y menos efectos secundarios⁸. Oxibutinina ER necesita ajuste

de dosis (5 a 30mg/24h), Tolterodina LA no. Parece, comparando los resultados de los estudios de ambas drogas contra Oxibutinina de liberación inmediata aparecidos, que Tolterodina LA tiene menores efectos secundarios. Una esperada publicación fue el estudio OPERA²⁷, estudio doble ciego, aleatorio, randomizado de eficacia y tolerancia de Tolterodina LA versus Oxibutinina XL. En este estudio se randomizaron 790 mujeres con 21 a 60 episodios de incontinencia urinaria de urgencia a la semana y 10 o más micciones/24horas a los dos grupos de tratamiento durante 12 semanas, observando una reducción similar de episodios de incontinencia urinaria de urgencia (p no significativa). La frecuencia miccional se redujo más en el grupo de Oxibutinina (p=0,003). La boca seca fue más frecuente en las pacientes tratadas con Oxibutinina (p no significativa) y los efectos adversos globalmente fueron leves, con igual tasa de abandono en ambos grupos. No hubo grupo placebo en el estudio. En el momento actual no hay evidencia que objetive que una de las dos preparaciones es superior en eficacia objetiva o subjetiva²⁸. Tampoco hay evidencia de que una de las dos formas de liberación lenta sea superior a la otra en cuanto a efectos adversos o retiradas del tratamiento a consecuencia de los mismos²⁸.

Tolterodina y su metabolito activo son mucho menos liposolubles que Oxibutinina y su metabolito activo, lo que explicaría la menor incidencia con la primera de efectos sobre SNC, al no atravesar la barrera hematoencefálica²⁹.

Tratamiento intravesical

Para disminuir los efectos secundarios de la medicación oral se ha usado con éxito la administración intravesical de Oxibutinina intravesical³⁰. Al evitar el paso intestinal, permite obtener alta concentración de Oxibutinina plasmática y en el órgano diana (la vejiga), evitando los efectos sistémicos, que son producidos principalmente por el metabolito de la Oxibutinina, que se genera en la absorción en el intestino delgado³¹. El problema práctico para su uso reside en la necesidad de instilación endovesical con sonda. Por ello es una opción reservada a pacientes que precisan cateterismo vesical intermitente con vejiga hiperactiva que produce incontinencia, como los pacientes con vejiga neurógena hiperrefléxica con vaciamiento incompleto de lesionados medulares, mielomeningocele... Se ha usado con éxito en niños³².

Se está desarrollando un sistema de liberación lenta intravesical (UROS®), que se coloca y retira por medio de cistoscopia, y que libera la Oxibutinina a lo largo de un mes, como método de tratamiento endovesical más tolerable.

En pacientes con vejiga hiperrefléxica (lesionados medulares, esclerosis múltiple...) que no responden a tratamiento con anticolinérgicos se usa con éxito la inyección periódica en el músculo detrusor de Toxina Botulínica (Botox® 300ui, Dysport® 900ui) con una periodicidad de 3 a 9 meses, produciendo el bloqueo de la liberación de Acetilcolina con lo que se inhibe la contractilidad del músculo. Se ha usado con éxito también en niños con mielomeningocele y se empieza a publicar su uso en vejigas hiperactivas idiopáticas (no neurogénicas), a dosis menores, con éxito.

Oxibutinina transdérmica

Se administra en parches oclusivos con un medio de transporte que permite la absorción de la droga a través de la piel,

evitando los picos de concentración elevada en sangre, los niveles altos de N-desetiloxibutinina, reduciendo con ello sus efectos secundarios, por lo que mejora la tolerancia al tratamiento. Además un parchecon 3,9mg de Oxibutinina dura su efecto 3 a 4 días. Su principal efecto secundario es la irritación en el sitio de administración³³. Comercializada en EEUU, aún no está comercializada en España.

Bibliografía

- Andersson K-E, Appell R, Cardozo L, Chapple C, Drutz H, Finkbeiner A *et al.* Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. Committee 11. En: Abrams P, Khoury S, Wein A. *Incontinence 1º International Consultation on Incontinence*. Mónaco, 1998.
- 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 Subcommittee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 2002;21:167.
- Garnett S, Abram P. The natural history of the overactive bladder and detrusor overactivity. A review of the evidence Regarding the long-term outcome of the overactive bladder. *J Urol* 2003;169:843-8.
- Chapple CR. La vejiga hiperactiva. *Current Urology Report*. (Ed en español) 2003;3:149.
- Urinary Incontinence Guideline Panel: Urinary Incontinence In Adults: Clinical Practice Guideline. (AHCPR publication No. 92-0038). Rockville, Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, March 1992
- Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H *et al.* Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;16(Suppl 1):S48.
- 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;326:841-5.
- Blaivas J, Groutz A. Urinary Incontinence: Pathophysiology, Evaluation and Management Overview. En: *Campbell's Urology*. 8º Ed. Edición electrónica 2002.
- Ekstrom B, Andersson K-E, Mattiasson A. Urodynamic effects of intravesical instillation of atropine and phentolamine in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1992;149:155-8.
- Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, Giannetti BM, Murtz G *et al.* High-dose administration of trospium chloride in the treatment of detrusor hyperreflexia. *Urologe Ausg A* 1991;30:260.
- Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehman W *et al.* Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 2000;85:659-64.
- Junemann KP, Al-Shukri S. Efficacy and tolerability of trospium chloride and tolterodine in 234 patients with urge-syndrome: a double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *NeuroUrol Urodyn* 2000;19:488-9.
- Andersson K-E, Appell R, Awad S, Chapple C *et al.* *Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence*. 2nd Ed, 2002.
- Nilvebrant L, Sundquist S, Gillbert PG. Tolterodine is not subtype (M1-M5) selective but exhibits functional bladder selectivity in vivo. *NeuroUrol Urodyn* 1996;15:310-1.
- Hills CJ, Winter SA, Balfour JA. Tolterodine. *Drugs* 1998; 55:813-20.
- Clemett D, Jarvis B. Tolterodine a review of its use in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2001;18:277-304.
- Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: A pooled analysis. *Urology* 1997; 50:90-6.
- Chancellor M, Freedman S, Mitcheson HD *et al.* Tolterodine, an effective and well-tolerated treatment for urge incontinence and other overactive bladder symptoms. *Clin Drug Invest* 2000;19:83-91.
- Van Kerrebroeck P, Serment G, Dreher E. Clinical efficacy and safety of tolterodine. *NeuroUrol Urodyn* 1997;16:478-9.
- Abrams P, Feenan R, Anderstrom C *et al.* Tolterodine, a new antimuscarinic agent: As effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81:801-10.
- Douchamps J, Derenne F, Stockis A *et al.* The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:515-20.
- Moore KH, Hay DM, Imrie AE *et al.* Oxybutynin hydrochloride in the treatment of women with idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 1990;66:479-85.
- Dmochowski R, Staskin D. Avances en los métodos de administración de fármacos: mejoría de la biodisponibilidad y de la acción farmacológica. *Current Urology Report* (Ed en español) 2003;2:117-23.
- Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A; Tolterodine Study *et al.* on behalf of the Tolterodine Study Group: Tolterodine once-daily: Superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21.
- Anderson R U, Mobley D, Blank B, Saltzstein D, Susset J, Brown JS, Oros* Oxybutynin Study Group: once daily controlled versus immediate release Oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol* 1999;161:1809-12.
- Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D *et al.*; Overactive Bladder: Judging Effective Control and Treatment 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.
- Diokno A C, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW, Kell SH. Opera Study Group. 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.
- OHSU Evidence-based Practice Center's draft report, Drug Class Review on Urinary Incontinence Drugs, is available on the Office for Oregon Health Policy & Research, Practitioner-Managed Prescription Drug Plan website: www.oregonrx.org Oregon Health Resources Commission: Urinary Incontinence Subcommittee Report-pag 6 y 7. Abril 2003.
- Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2000;55:33-46.
- Brendler C, Radebaugh L, Moler J. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol* 1999;141:1350-2.
- Massad C, Bogan B, Trigo-Rocha F. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol* 1992;148:595-7.
- Painter KA, Vates TS, Bukowski TP, Fleming P, Freedman AL, Smith CA, González R, Perlmutter AD. Long-Term Intravesical Oxybutynin Chloride Therapy in Children with Myelodysplasia. *J Urol* 1996;156:1459-62.
- Appell RA, Chancellor MB, Zobrist RH, Thomas H, Sanders SW. Pharmacokinetics, Metabolism, and Saliva Output During Transdermal and Extended-Release Oral Oxybutynin Administration in Healthy Subjects. *Mayo Clin Proc* 2003;78:696-702.