

INCONTINENCIA DE URGENCIA FEMENINA TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Dr. Ramírez, Daniel - Dr. Gerstenberg, Thomas - Dr. Klarskov, Peter - Dr. Hald, Tage

En los últimos años se han utilizado varias drogas, representando diferentes principios terapéuticos, en el tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia. Las drogas anticolinérgicas, tales como el bromuro de propantelina y el bromuro de emepronio son frecuentemente medicaciones de primera elección. Estas drogas parasimpaticolíticas tienen efectos secundarios bien conocidos que limitan su utilidad clínica. Otros agentes con alguna o escasa actividad antimuscarínica, pero con una acción directamente antiespasmódica, han sido investigados. Así, el clorhidrato de flavoxate,^(1,2) el clorhidrato de oxibutinina,⁽³⁾ y el clorhidrato de dicliclomina^(4,5) han sido utilizados con resultados promisorios.

Concomitantemente, otras investigaciones demostraban la existencia de estructuras y agentes que no estaban directamente relacionados con el sistema nervioso autónomo, y que podían estar involucradas en la regulación de la función del músculo liso vesicouretral.^(6,7) Como en otros tipos de músculo, la actividad contráctil del músculo liso de la uretra, vejiga y uréter es controlada por la concentración del calcio libre intracelular. La inhibición del flujo de calcio en la célula muscular lisa puede ser obtenida selectivamente con antagonistas del calcio.⁽⁸⁾ Forman y col.⁽⁹⁾ demostraron que una droga calcio antagonista inhibe *in vitro*, en forma efectiva, las contracciones del detrusor, irrespectivamente del agente usado para la activación contráctil.

La terodilina es una droga utilizada durante muchos años como antianginosa, que posee propiedades de antagonista del calcio y anticolinérgicas. Esta droga ha demostrado un efecto clínico prometedor en el tratamiento de la vejiga inestable en la mujer.^(10,11)

Es el propósito de este trabajo presentar los resultados del tratamiento con terodilina en un grupo de mujeres con incontinencia de urgencia motora.

Material y métodos

En este estudio diseñado como doble ciego cruzado se estudiaron 20 mujeres cuya edad media fue de 54 años (rango, 22-78 años) que presentaban incontinencia de orina debido a inestabilidad del detrusor. Dos pacientes fueron excluidas por no completar el estudio.

Los criterios de inclusión de las pacientes fueron:

- 1) Inestabilidad del detrusor demostrada durante la cistometría de CO₂ con llenado rápido.
- 2) Que no existiera defecto de suspensión vesical demostrada con la colpocisto-uretrografía miccional, que demandara tratamiento quirúrgico para corregir la incontinencia.
- 3) Orina residual menor de 50 cm³.
- 4) Que no existiera obstrucción infravesical.
- 5) Que no existiera enfermedad neurológica subyacente.

Las pacientes recibieron al azar terodilina (25 mg) o placebo, por vía oral, dos veces al día en períodos de 3 semanas en forma alternada, con un intervalo sin medicación de una semana. Antes y después de cada período de medicación, las pacientes completaron tarjetas miccionales durante 3 días consecutivos, indicando de esta forma la frecuencia miccional y la cantidad de paños usados.

El estudio urodinámico consistió en cistometría de CO₂ utilizando una velocidad rápida de infusión, con registro simultáneo de la actividad electromiográfica uretral, antes y después de cada período de medicación. A finalizar cada período se registraron los siguientes parámetros:

- a) Frecuencia miccional.
- b) Número de paños usados.
- c) Volumen al primer deseo.
- d) Capacidad vesical.
- e) Presión de contracción al detrusor.
- f) Orina residual.

Previamente al ingreso de las pacientes a este estudio, 6 habían sido tratadas quirúrgicamente por presentar incontinencia de orina, 17 de ellas habían recibido tratamiento farmacológico con drogas anticolinérgicas y 7 clorhidrato de flavoxate. Ninguna de estas pacientes tenía volumen de orina residual superior a lo estipulado ni patrón miccional de tipo obstructivo. La colpocisto-uretrografía miccional en proyección lateral en estas pacientes no mostró defectos de suspensión vesical que demandare cirugía.

Al finalizar el estudio, las pacientes fueron interrogadas acerca de la preferencia de la droga en ambos períodos, respecto de sus síntomas miccionales y sobre los efectos secundarios.

El método, las definiciones y las unidades están de acuerdo con la estandarización propuesta por la Sociedad Internacional de Continencia.⁽¹²⁾

Resultados

Preferencia de la droga: 14 pacientes prefirieron el período en el cual se administró la droga activa, 3 pacientes prefirieron el período del placebo y 1 paciente no tuvo preferencia alguna. El Sign test demostró una elevada significación estadística para el período en el cual se suministró la terodilina ($p < 0,01$). En el análisis estadístico de los otros parámetros se utilizó el test de Wilcoxon para diferencias pares, obteniéndose los siguientes resultados por el efecto de la droga.

Frecuencia miccional: Las tarjetas miccionales mostraron una reducción significativa de la frecuencia miccional en 24 hs. De una media de 8,5 a 7,5 con un rango de 6-21 a 4-11. En 10 pacientes la frecuencia miccional disminuyó, en 4 se registró un aumento y en 4 pacientes no se registraron cambios ($p < 0,05$).

Numero de paños usados: Sólo 11 pacientes de los 20 que ingresaron en este estudio usaban paños. Durante el período en el que se administró la droga activa, 8 pacientes disminuyeron el número de paños, 2 pacientes incrementaron el número y en 1 no hubo cambios. Los rangos fueron de 1-8 a 0-9. Esta disminución no fue estadísticamente significativa.

Parámetros cistométricos: El volumen con el cual el primer deseo miccional fue percibido aumentó de una media de 70 a 90 ml con un rango de 10-70 a 10-220 ml. Este aumento en el volumen al primer deseo, en 4 pacientes disminuyó y en 2 no hubo cambios ($p < 0,05$).

La capacidad vesical aumentó de una media de 205 ml a 240 ml con un rango de 30-380 a 40-550 ml. La capacidad vesical aumentó en 11 pacientes, disminuyó en 4 y no se registraron cambios en 3 pacientes. El aumento registrado no fue significativo ($0,05 < p < 10$).

No se hallaron diferencias en la presión de la contracción del detrusor ni en el volumen de orina residual.

Respecto de los efectos secundarios, 2 pacientes refirieron sequedad de boca, sin que se refirieran otros.

Sintetizando los resultados, se halló una clara preferencia por la droga activa. Una leve pero estadísticamente significativa disminución de la frecuencia miccional en 24 hs.; sin que se registraran cambios en el número de paños usados. Hubo un leve

aumento en el volumen con el cual el primer deseo miccional fue percibido y una tendencia hacia el aumento de la capacidad vesical. No hubo cambios en la presión del detrusor durante la contracción ni en el volumen de la orina residual.

Discusión

Es sabido que las drogas que inhiben el flujo de Ca^{++} a través de la membrana celular tienen un efecto relajante en muchos tipos de músculo liso *in vitro*⁽⁹⁾ y que pueden tener acción *in vivo*.⁽⁹⁾

Golenhofen y col.⁽¹³⁾ sugirieron la existencia de 2 tipos principales de mecanismos de activación calciodependiente en el músculo liso, uno normalmente correlacionado con los picos de descargas y responsable de la activación fásica (mecanismo P), el otro correlacionado a picos de descarga de despolarización libre y responsable de la activación tónica (mecanismo T).

Estos investigadores propusieron al mecanismo T como representante de un mecanismo básico en todo el sistema del músculo liso. También surgieron que este mecanismo "en diferentes grados y variaciones, y en combinación con otros mecanismos, contribuyen a la gran variabilidad de la activación del músculo liso".⁽¹³⁾ Golenhofen y col.⁽¹⁴⁾ señalaron también que diferentes antagonistas del calcio pueden bloquear el mecanismo P en forma más o menos selectiva.

En experimentos *in vitro*, Andersson⁽¹⁵⁾ demostró que la terodilina tiene acciones combinadas de tipo anticolinérgico y de antagonista del calcio en preparaciones del músculo liso de vejiga humana y de conejo, reduciendo marcadamente las respuestas de esos preparados debido a la activación del carbacol, del K^+ , y de la estimulación eléctrica. Otros autores han establecido que la noradrenalina,⁽¹⁶⁾ la acetilcolina⁽¹⁷⁾ y la prostaglandina F_2 alfa, aumentan el pico de actividad y la contracción en varios tipos de músculo liso. Por lo tanto, es razonable pensar que la terodilina, por su efecto antagonista del calcio, interfiere con los picos de activación y con la contracción inducida por el carbacol (activación de mecanismo P) en el músculo liso vesicouretral.

La activación causada por el K^+ se asocia con un aumento del influjo de calcio en la célula muscular, acción ésta que puede ser inhibida por los antagonistas del calcio.⁽¹⁹⁾ En concordancia con esto, la terodilina inhibe las contracciones inducidas por el K^+ en preparaciones de uréter, vejiga y uretra humana.

In vivo la clara preferencia de la terodilina en el grupo de pacientes que presentamos no fue apoyada por una clara mejoría en los parámetros comúnmente usados como mediciones objetivas. Estos resultados no difieren de los hallados por otros autores. Esto indicaría que los parámetros utilizados fueron tal vez inapropiados, o que no fueron usados en una correcta combinación de acuerdo con su propia importancia. No obstante se demostró una tendencia al aumento de la capacidad vesical y a disminuir la frecuencia miccional durante el período en que la terodilina fue administrada. No se pudo tampoco obtener una mayor información sobre la acción de la droga ni aun separando los datos en subgrupos; ejemplo: separando la frecuencia miccional en 24 hs. en polaquiuria diurna y nocturia; o separando las pacientes que usaban paños de las que no los usaban.

Los estudios sobre el efecto de la terodilina en la vejiga inestable son muy escasos, y los grupos de pacientes estudiados, pequeños. No obstante, debido a la acción de la droga *in vitro*, a la elevada mejoría subjetiva, a la disminución estadística de la frecuencia miccional y a los escasos efectos secundarios, la terodilina y otros antagonistas del calcio abren una nueva perspectiva en el tratamiento de la vejiga inestable y de la incontinencia de urgencia. Esto hace necesario nuevos estudios con estas drogas en series más grandes de pacientes.

Comentarios - Discusión

Dr. Guzmán: Nuevamente quiero felicitar al doctor Ramírez por presentar un tema no convencional, digamos, en nuestra Sociedad, que es evidente que es motivo de preocupación diaria en los consultorios de urología.

Como lo ha demostrado el doctor Ramírez, se trata de un alto porcentaje de enfermas, ya sometidas a operaciones, muchas veces innecesarias, y otras veces, que es lo peor, que han agravado el disbalance vesicouretral transformando una enferma

no retencionista en retencionista. En eso quiero hacer hincapié como lo más importante de este trabajo.

Reconozco que esta Comunicación es extraordinaria por la seriedad con que ha sido presentada y destaca la existencia de la vejiga inestable y también de otro tema que no se ha nombrado, el de la uretra inestable, que probablemente, va a ser motivo de alguna otra publicación del doctor Ramírez.

Quiero hacer un pequeño aporte, nada más, porque puede abrir un nuevo trabajo corporativo, que lo tendríamos que lograr dentro del pequeño grupo de urólogos de la Capital Federal. No debemos transformarnos en trabajadores aislados, sino tener la intercomunicación y la suficiente humildad como para brindar permanentemente los conocimientos y los aportes que uno hace, ante las dudas que uno cree encontrar, con personas que trabajan en otro ambiente. A eso lo llamo trabajo corporativo. Y en eso, creo que estamos dando un ejemplo, porque desde hace unos meses, los enfermos del Hospital de Clínicas se los envío al doctor Ramírez para que les haga los estudios urodinámicos.

Utilizando el ion magnesio, hemos encontrado un porcentaje de enfermas que tienen una hiperexcitabilidad neuromuscular detectable con la prueba de la tetania larvada. Ese test demuestra una enferma hiperexcitable y un gran porcentaje de esas pacientes tienen vejiga inestable. No en todas, pero en un porcentaje que llega cerca de la tercera parte, dosado el magnesio con métodos electroforéticos, encontramos una hipomagnisemia.

Estamos tratando de conjugar todas estas enfermedades para hacer un trabajo parecido al que hizo el doctor Ramírez, de hacer un test con placebo y con magnesio para ver qué ocurre con la hiperexcitabilidad neuromuscular y la sintomatología que presenta.

Dr. Quesada: Quiero aprovechar la oportunidad para felicitar al doctor Ramírez por los dos trabajos que ha presentado esta noche.

Este último abre un nuevo panorama sobre tratamiento farmacológico de la vejiga inestable.

Sin embargo, hay que decir unas palabras sobre la metodología de estudio. Como él lo dice en su trabajo, tal vez él mismo cuestiona los parámetros de evaluación y creo que está en lo cierto.

La evaluación de la vejiga inestable requiere otra metodología urodinámica que no es la cistometría CO_2 solamente ni la electromiografía. Requiere el registro simultáneo, y entiendo que es necesario traerlo a colación porque la vejiga inestable se puede evaluar mediante el llenado o durante la micción. Aparecen fenómenos que solamente son detectables cuando se registran simultáneamente presión y reflujo.

Considero que, en general, en la evaluación de la incontinencia urinaria en la mujer es necesario tener en cuenta que, a veces, es muy difícil discriminar cierto tipo de incontinencia, incontinencia de esfuerzo asociada a la inestabilidad vesical y parámetros obstructivos. De manera que para mi modo de pensar es realmente indispensable el registro de presión intravesical, flujo urinario, presión intraabdominal y electromiografía. También, entiendo que es justamente una de las oportunidades en que es útil el perfil uretral, en la incontinencia urinaria de la mujer.

Quería hacer simplemente esta acotación y felicitar al doctor Ramírez por su interesante trabajo.

Dr. Ramirez: Primero, le deseo contestar al doctor Guzmán. Sí, es cierto lo que dice sobre el magnesio. Han habido algunas publicaciones en ese sentido.

También es cierto que hay otro tipo de sustancias, tales como la sustancia P, la sustancia K, las vitaminas y muchas otras que recién en los últimos dos años se han ubicado desde el punto de vista histoquímico.

¿Cuál es el rol de esas sustancias y qué papel juegan en la inestabilidad vesical y en la fisiología de la micción? No se sabe.

Lo único que podemos saber en este momento es que por lo menos en conejos, la somatostatina inyectada en la submucosa en vejiga fue seguida. Sacrificados los animales se encontró un grupo de neuronas en el ansa anterior.

Los interrogantes que tenemos son muchos y serán muchos más. Pienso que el mecanismo del calcio es uno, la droga farmacológica está.

Con respecto a lo que dijo el doctor Quesada, estoy convencido que una cantidad de CO₂ para radiografía, el flujo previo y posterior en distintas posiciones es un buen examen de orientación. Estoy convencido que si se va a hacer un trabajo donde se va a probar una droga con un plan ya preestablecido, estoy de acuerdo con el doctor Quesada en registrar a los enfermos de presión o en hacer una cistometría de agua. Por supuesto, esto debe ser seguido de una completa urodinámica.

Al mismo tiempo, tengo otro interrogante: ¿si en lugar de realizar una cistometría de agua con registro de presiones miccionales no sería más conveniente hacer una uretrocistometría?

Cuando hablamos de vejiga inestable nos referimos a detrusores solidarios con el músculo liso uretral, del cual no sabemos nada.

Bibliografía

1. Kohler, F. P., Morales, P. A.: "Cystometric evaluation of flavoxate hydrochloride in normal and neurogenic bladder". *J. Urol.*, 100:729-730, 1968.
2. Stanton, S. L.: "A comparison of emepromium bromide and flavoxate hydrochloride in the treatment of urinary incontinence". *J. Urol.*, 110:529-532, 1973.
3. Andersson, G. F.; Fredericks, C. M.: "Characterization of the oxybutinin antagonism of drug-induced spasm in detrusor". *Pharmacology*, 15:31-39, 1977.
4. Downie, J. W.; Twiddy, D. A. S.; Awad, S. A.: "Antimuscarinic and non-competitive antagonist properties of dicyclomine hydrochloride in isolated human and rabbit bladder muscle". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 201:662-668, 1977.
5. Awad, S. A.; Bryniak, S.; Downie, J. W.: "The treatment of the uninhibited bladder with dicyclomine". *J. Urol.*, 117:161-163, 1977.
6. Larsson, L. I.; Fahrenkrug, J.; Schaffalitsky de Muckadell, O. B.: "Vasoactive intestinal polypeptides occurs in nerves of the female genito-urinary tract". *Science*, 197:1374-1375, 1977 b.
7. Andersson, K. E.; Ek, A.; Persson, C. G. A.: "Effects of prostaglandins on the isolated human bladder and urethra". *Acta Physiol. Scand.*, 100:165-171, 1977.
8. Fleckenstein, H.: "Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle". *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17:149-166, 1977.
9. Forman, A.; Andersson, K. E.; Henriksson, L.; Rud, T.; Ulmsten, U.: "Effects of nifedipine on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro and in vivo". *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 43:111-118, 1978.
10. Rud, T.; Andersson, K. E.; Ulmsten, U.: "Effects of calcium antagonists in women with unstable bladder". *Proc. VIII Congreso Soc. Internacional de Continencia*, pp. 53-57, Manchester, 1978.
11. Gerstenberg, Th. C.; Klarskov, P.; Ramirez, D.; Hald, T.: "The effect of Terodiline in women with motor urge incontinence". *Proc. XI Congreso Soc. Internacional de Continencia*, pp. 23-25, Lund, Suecia, 1981.
12. Bates, P.; Bradley, W. E.; Glenn, E.; Griffiths, D.; Melchior, H. J.; Rowan, D.; Sterling, A.; Zinner, N.; Hald, T.: "The standardization of terminology of lower urinary tract function". *J. Urol.*, 121:551-554, 1979.
13. Golenhofen, K.; Hermstein, N.: "Spike free activation mechanisms in vascular smooth muscle". *J. Physiol.*, 231:14-15, 1973.
14. Golenhofen, K.; Hermstein, N.: "Differentiation of calcium activation mechanisms in vascular smooth muscle by selective suppression with verapamil and D-600". *Blood vessels*, 12:21-37, 1975.
15. Andersson, K. E.: Resultados no publicados.
16. Golenhofen, K.; Hannappel, J.: "Spontaneous generation of excitation in the pyeloureteral system and the effect of adrenergic substances". En "Urodynamics upper and lower urinary tract". Editado por Lutzeyer, W., y Melchior, H. Springer-Verlag, pp. 46-56, Berlin, Helderberg, Nueva York, 1973.
17. Kuriyama, H.: "Effects of ions and drugs on the electrical activity of smooth muscle". En "Smooth muscle". Editado por Bulbring, E.; Brading, J.; Jones, A., y Tomita, T. Arnold, pp. 366-395, Londres, 1970.
18. Ouji, A.: "The mechanism of action of prostaglandins F2 alpha on the smooth muscle of guinea pig taenia coli". *Japan J. Pharmacol.*, 24:575-582, 1974.
19. Mayer, C. J.; Van Bremen, C.; Cateels, R.: "The action of lanthanum and D-600 on the calcium exchange in the smooth muscle cells of the guinea pig taenia coli". *Pflügers Arch.*, 337:333-350, 1972.

Por lo tanto, en este momento, no estoy seguro si haría una cistometría de agua.

Respecto de la estimulación uretral, yo personalmente no la utilizo en la incontinencia urinaria de la mujer. Hay publicaciones respecto de eso que dicen que la máxima presión del cierre uretral puede ser baja en mujeres normales no incontinentes y mostrar valores altos en mujeres incontinentes. Por lo tanto, debe ser un examen de tipo certero o seguro.

Considero que no hay ningún examen urodinámico que sea la panacea o la verdad. Se ha descrito últimamente un procedimiento en el que se mide la impedancia de la mucosa uretral, registrándose las modificaciones de la impedancia de la orina. Es un tema bastante difícil. Tenemos que manejarnos en base a la experiencia, a lo que hacemos cada uno de nosotros y a lo que se ha publicado.