

# Vejiga hiperactiva: nuevos horizontes en el tratamiento farmacológico

## Overactive Bladder: New Horizons in Pharmacological Treatment

Paulo Cesar Rodrigues Palma

Prof. Titular de Urología. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP), Campinas, San Pablo, Brasil.

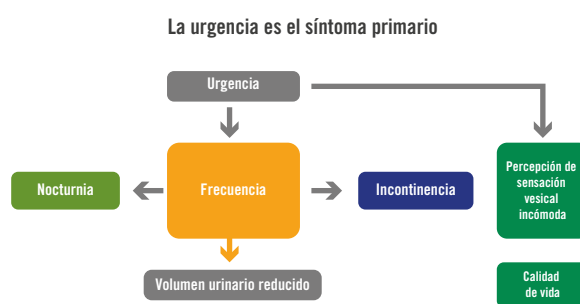
### INTRODUCCIÓN

La normativización de la Sociedad Internacional de Continencia (*International Continence Society, ICS*) define a la vejiga hiperactiva (VHA) como un síndrome consistente de **urgencia**, con o sin urge-incontinencia y frecuentemente asociado con el aumento de la frecuencia miccional y nocturia, en ausencia de otra etiología<sup>1</sup>. Esta definición diferencia a la VHA de la hiperactividad detrusora, que es la presencia de contracciones involuntarias del músculo detrusor, detectadas en un estudio urodinámico.

La **urgencia** es el síntoma clave del síndrome, que tiene como sinónimos: “síndrome de urgencia” o “síndrome de urge-frecuencia”<sup>2</sup>. Algunos autores sugirieron que el término “frecuencia miccional” podría ser sustituido por “aumento de la frecuencia diurna” para diferenciarlo así de nocturia<sup>3</sup>.

El único síntoma que se debe considerar es el de **urgencia**, que constituye el síntoma primario de la VHA, porque todos los demás son derivados de la urgencia y, por consiguiente, secundarios (Ver Figura 1). El tratamiento sólo está indicado en aquellos casos en los que se observe un impacto negativo evidente en la calidad de vida del paciente<sup>4</sup>.

El diagnóstico de la VHA es clínico, sin embargo, se deben realizar —por lo menos— exámenes de



Adaptado de: Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, et al. *BJU Int.* 2005 Feb; 95 (3): 335-40.

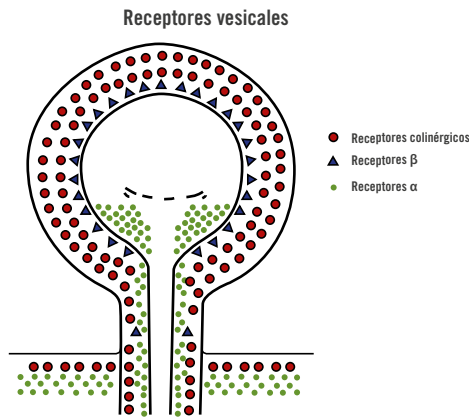
**Figura 1.** Flujograma que demuestra que los síntomas de la vejiga hiperactiva (VHA) son derivados de la urgencia.

orina para excluir infección urinaria y hematuria microscópica, que podrían dar indicios de situaciones específicas, que requerirán conductas apropiadas. El diario miccional simplificado (sin medida del volumen de las micciones) es simple y brinda un panorama respecto del impacto en la calidad de vida, tanto como del resultado del tratamiento.

La VHA es una condición idiopática, por lo tanto, aún es poco conocida en relación con su fisiopatología.

La vejiga posee cuatro tipos de receptores principales:  $\alpha$ ,  $\beta_3$ , M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, estos dos últimos son receptores colinérgicos. Los mismos son responsables de la

contracción del detrusor, siendo los receptores  $M_3$  los más importantes<sup>1</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** Receptores de la vejiga – Acción antimuscarínica: inhibe la adherencia de la acetilcolina a los receptores colinérgicos.

## TRATAMIENTO

Independientemente del género, el abordaje terapéutico debe ser conservador, incluyendo cambios de los hábitos de vida, micción programada y control de la ingesta hídrica.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

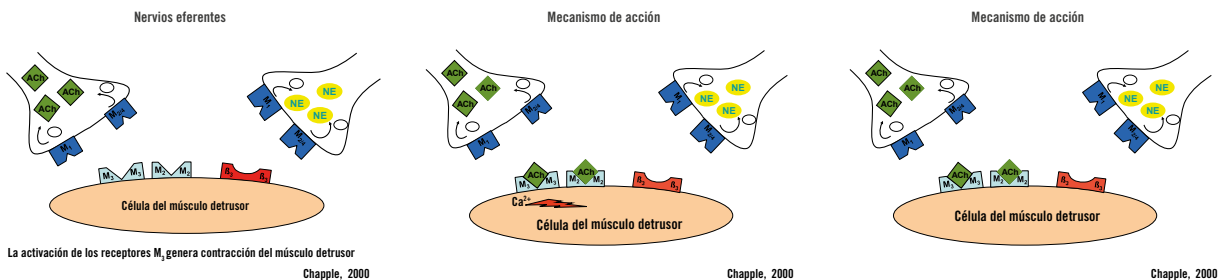
Las contracciones del detrusor involucran estímulos de los receptores muscarínicos gracias a la acetilcolina (Figura 3). El receptor muscarínico  $M_3$  es el blanco en el desarrollo de estos fármacos por ser considerado el subtipo responsable de la contracción de la vejiga.

Actualmente se considera que el tratamiento farmacológico debe constituir la primera opción terapéutica para la VHA.

Los antimuscarínicos actúan principalmente en la fase de llenado de la vejiga, disminuyendo la urgencia y aumentando la capacidad vesical; durante dicha fase normalmente no hay impulsos parasimpáticos en el tracto urinario. Además, los antimuscarínicos son antagonistas competitivos y cuando existe una gran descarga de acetilcolina, como sucede en la micción, los efectos de los fármacos disminuyen, evitando la retención urinaria. En dosis elevadas, los antimuscarínicos pueden causar retención urinaria, sin embargo, no hay riesgo de ello en las dosis que se han establecido para el tratamiento de la VHA<sup>4</sup>.

Los antimuscarínicos pueden ser divididos en aminas terciarias y cuaternarias, con diferencias de liposolubilidad, carga molecular y tamaño. La atropina, tolterodina, oxibutinina, propiverina, darifenacina y solifenacina son aminas terciarias, con buena absorción gastrointestinal, atraviesan la barrera hematoencefálica afectando la propiedad cognoscitiva, especialmente en los ancianos. El cloruro de trospio, por ser una amina cuaternaria, no atraviesa la barrera hematoencefálica, sin embargo, aún no se encuentra disponible en Brasil.

Entre los anticolinérgicos, oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina y cloruro de trospio disponen de altos niveles de eficacia y de recomendación clínica, además son muy utilizados hoy en día, formando parte del nivel 1 de evidencia y grado de recomendación A1. Con alta liposolubilidad y moléculas pequeñas, las aminas cuaternarias como el cloruro de trospio no son bien absorbidas, una cantidad limitada pasa hacia el



**Figura 3.** Representación esquemática del estímulo colinérgico en el detrusor.

sistema nervioso y posee una baja incidencia de efectos colaterales en el sistema nervioso central (SNC).

A continuación, algunas características de los principales anticolinérgicos:

### ***Oxibutinina***

Posee efecto antimuscarínico y efecto relajante directo en la musculatura lisa y, además, acción anestésica local. Este último efecto es de importancia cuando este fármaco es administrado por vía intravesical. Muestra alta afinidad por los receptores muscarínicos M<sub>1</sub> y M<sub>3</sub>, y menor por los receptores M<sub>2</sub>. Oxibutinina es bien tolerada por el intestino y tiene metabolismo de "primer paso", con la formación de la N-dietil-oxibutinina. Los efectos colaterales son principalmente debido a este metabolito, ocurriendo en el 80% de los casos cuando la administración es por vía oral. Los principales son xerostomía, constipación, visión borrosa y, como atraviesa la barrera hematoencefálica, puede provocar alteraciones cognitivas. La dosis recomendada es de 5 mg de tres a cuatro veces al día. Por la intolerancia inicial, se recomienda una dosis de 2,5 mg dos veces al día.

Los efectos colaterales, principalmente la xerostomía, son responsables del 60% de abandono del tratamiento en los primeros 6 meses de su uso. La primera estrategia terapéutica para disminuir la xerostomía es recomendar la toma en las noches. De esa manera, el pico sanguíneo y, consecutivamente, la mayor manifestación de este efecto colateral ocurrirá durante el sueño.

La titulación de la dosis y el cambio del anticolinérgico podrían ser necesarios para lograr eficacia.

El uso de saliva artificial produce buenos resultados en casos seleccionados.

### ***Tolterodina***

Tolterodina tiene una presentación en comprimidos de liberación inmediata (LI) administrada dos veces al día, también como cápsulas de liberación prolongada (LP) administrada una vez al día, facilitando la adhesión al tratamiento. Es un potente antagonista competitivo de los receptores muscarínicos y presenta alta afinidad para cualquier subtipo de receptor muscarínico. El principal metabolito 5-hidroxiometil (5-HM) de tolterodina muestra un perfil farmacológico similar.

Por medio del análisis de diversos estudios clínicos, tolterodina representa una opción válida de tratamiento para pacientes con VHA. Este agente antimuscarínico ofrece una combinación ideal de eficacia y tolerabilidad, proporcionando mejoría en los síntomas urinarios de dicha patología vesical. Sus efectos se mantienen durante el tratamiento a largo plazo, con altas tasas de adhesión, lo que es una condición muy importante debido a que la VHA es una patología crónica que requiere de largos períodos de terapia<sup>6</sup>.

Con el desarrollo de una nueva formulación de LP de tolterodina administrada una vez al día, se pueden destacar tres ventajas significativas en cuanto a tolterodina de LI:

1. Disminución de la incidencia de boca seca.
2. Disminución de los episodios de urge-incontinencia.
3. Conveniencia de la medicación una sola vez al día.

Se debe considerar que, debido a la reducción en los niveles plasmáticos de pico de tolterodina LP, una preparación que proporciona la liberación lenta y sostenida del fármaco durante el período de 24 horas, el mejor perfil de eficacia y tolerabilidad resultan en una mayor adhesión del paciente al tratamiento y, en consecuencia, tiene un efecto beneficioso en la calidad de vida de aquellos pacientes con VHA.

### ***Darifenacina***

Es un fármaco anticolinérgico con una afinidad por los M<sub>3</sub> mayor que los otros anticolinérgicos. Su acción disminuye la frecuencia de contracciones del detrusor y aumenta la capacidad vesical. La formulación de LP permite una dosis única diaria, con picos de concentración plasmática luego de 7 horas. Darifenacina es metabolizada en el hígado.

En comparación con placebo, pacientes que reciben darifenacina presentan más efectos adversos como xerostomía y constipación, que aumentan de acuerdo con la dosis. Otros efectos encontrados son visión borrosa, dispepsia y dolor abdominal. Debe ser utilizada con cuidado en pacientes con riesgo de retención urinaria. Darifenacina fue estudiada en pacientes con VHA que presentan urgencia urinaria, sin embargo, no todos cursan con incontinencia; los beneficios de darifenacina son menos confiables en estos pacientes. Pese a lograr ventajas estadísticas en relación con placebo, los cambios absolutos son pequeños, en torno de una micción por día

que es menor que la diferencia alcanzada por el placebo. La acción selectiva de darifenacina no presenta grandes ventajas clínicas.

### Solifenacina

El succinato de solifenacina es un antimuscarínico selectivo de la vejiga, de dosis única diaria, disponible en 5 mg y 10 mg. Si la dosis de 5 mg es bien tolerada, se debe aumentar a 10 mg. La eficacia y la seguridad fueron comunicadas en cuatro estudios clínicos controlados por placebo y multinacionales, de fase III, con la participación de 2800 pacientes.

Los estudios mostraron que la dosis diaria de solifenacina es significativamente más eficaz que placebo en la reducción de urgencia, incontinencia, frecuencia y nocturia, y, además, aumenta el volumen miccional. Fueron descritos efectos adversos de leves a moderados, y los resultados encontrados indican el uso de solifenacina para VHA. Este es el primer fármaco antimuscarínico respecto del cual se han publicado artículos que informan mejorías de todos los síntomas principales de VHA: frecuencia, urgencia, incontinencia y nocturia. Además, la farmacocinética de dicho fármaco es de vida media larga, lo que permite la administración de una dosis diaria, sin la necesidad de formulación de liberación lenta, resultando en un costo más favorable.

### Agonistas $\beta_3$

Se trata de una nueva clase de fármacos para el tratamiento de la VHA. Los receptores  $\beta_3$  son

mediadores de la relajación muscular, sin embargo, se encuentran más concentrados en la vejiga, lo que permitió el desarrollo de un tratamiento más selectivo para la VHA (Figura 4).

Los receptores  $\beta_3$  se encuentran presentes tanto en la musculatura del detrusor, como en el urotelio, y la estimulación de dichos receptores provoca el relajamiento de la musculatura vesical<sup>5</sup>.

### CONCLUSIÓN

Un estudio prospectivo comparativo y randomizado en el que se incluyó tolterodina, mirabegron y placebo mostró la eficacia de ambos tratamientos comparados con placebo<sup>6</sup>. Mirabegron fue bien tolerado y los efectos colaterales más frecuentes fueron cefalea y síntomas gastrointestinales leves. Además, en pacientes refractarios a los anticolinérgicos o con síntomas de hiperplasia prostática benigna, mirabegron fue eficaz en el 85% de los casos<sup>7</sup>.

Otro estudio reciente demostró la misma eficacia de mirabegron registrada en estudios anteriores, constituyendo, por lo tanto, una alternativa prometedora<sup>8</sup> que en breve estará disponible en Brasil. Actualmente mirabegron ya está siendo comercializado en Japón y los Estados Unidos.

Los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente, además de utilizarse para el tratamiento de los síntomas, presentan el desafío de reducir los efectos adversos, que son una gran "excusa" para la interrupción

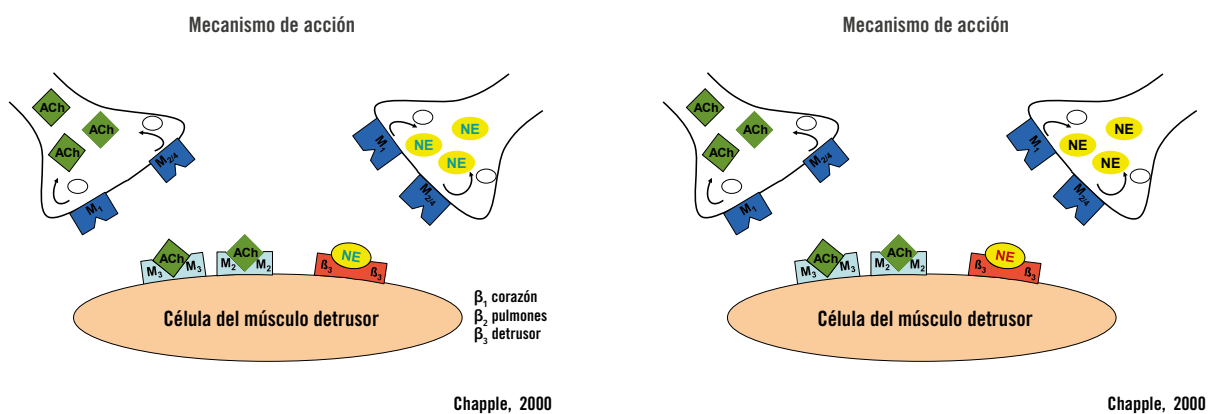


Figura 4. Representación esquemática del estímulo  $\beta_3$  en el detrusor.

del mismo. Mientras ese obstáculo no sea vencido, es muy importante que se comunique con claridad a todos los pacientes respecto de los efectos adversos, para evitar la ansiedad relacionada con los mismos y, así, no interrumpen el tratamiento.

El tratamiento multimodal es una posibilidad atractiva, especialmente en los casos de pacientes refractarios a la monoterapia, ya que disponemos de otra clase de medicamentos disponibles y con posibilidad de acción sinérgica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, *et al.*; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21 (2): 167-78.
2. Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, *et al.* The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int.* 2005 Feb; 95 (3): 335-40.
3. Abrams P, Artibani W, Cardozo L, *et al.*; International Continence Society. Reviewing the ICS 2002 terminology report: The ongoing debate. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28 (4): 287.
4. Donovan J, Bosch JLHR, Gotoh M, *et al.* Symptom and quality of life assessment. In Cardozo L, Koury S, Wein A (Eds.). *Incontinence: Proceedings of the third International Consultation on Incontinence, June 26-29, 2004.* 3a ed. Health Publication Ltd. Plymouth. 2005; 10: 519-84.
5. Andersson KE. Pharmacotherapy of the overactive bladder. *Discov Med.* 2009 Oct; 8 (42): 118-24.
6. Chapple CR, Amarenco G, López Aramburu MA, *et al.*; BLOSSOM Investigator Group. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2013 Nov; 32 (8): 1116-22.
7. Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, Mishima J, Kuwahara Y, Tsukamoto T.  $\beta$ 3-Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol.* 2013 Feb; 45 (1): 53-60.

8. Bhide AA, Digesu GA, Fernando R, Khullar V. Use of mirabegron in treating overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2012 Oct; 23 (10): 1345-8.