

# Nota Farmacológica:

## Tratamiento farmacológico del síndrome de vejiga hiperactiva

### Drugs for Overactive Bladder Symptoms

Drugs for Overactive Bladder Symptoms. Letter, issue 57, September - December 2005. Traducido con autorización del Therapeutics Initiative (The University of British Columbia). Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/PDF/57.pdf> Solamente fueron omitidos los precios locales de Canadá que figuraban en la publicación original.

**Palabras clave:** vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, urgencia, polaquiuria. **Key words:** overactive bladder symptoms, urinary incontinent, polaquiuria

Therapeutic Initiative, Universidad de British Columbia. Tratamiento farmacológico del síndrome de vejiga hiperactiva. Evid. actual. *práct. ambul;* 10(4): 122-123, jul-ago 2007.

El síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) hace referencia a individuos de presentar síntomas como polaquiuria, urgencia e incontinencia urinaria<sup>1</sup>, que si bien no ponen en riesgo la vida, pueden ser motivo de vergüenza. La incontinencia suele ser el síntoma más problemático, ocurre en aproximadamente un tercio de aquellos pacientes con SVH y afecta predominantemente al sexo femenino<sup>2</sup>. El SVH puede en ocasiones ser inducido o exacerbado por el uso de fármacos<sup>3</sup>.

#### ¿Cuales son los objetivos del tratamiento?

- Prevenir o reducir los episodios de urgencia miccional (cuando resulta difícil el acceso a los sanitarios).
- Prevenir o reducir los episodios de incontinencia o escapes urinarios.

#### Tratamiento no farmacológico

La efectividad del entrenamiento vesical (incremento gradual y sistemático del tiempo entre las micciones) y de la musculatura del piso pelviano fue evaluada por dos revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane<sup>4</sup>: la primera describió dos pequeños ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) que no aportaron datos suficientes para sacar conclusiones importantes; la segunda demostró una reducción en la incontinencia urinaria por urgencia y esfuerzo en 1,25 (IC95%: 0,9 a 1,6) episodios en 24 horas utilizando ejercicios de fortalecimiento del piso pelviano<sup>5</sup>. Un ECCA de ocho semanas de duración (n=197) comparó estrategias conductuales (entrenamiento de la musculatura del piso pelviano mas estrategias para la urgencia) contra estrategias de retroalimentación con oxibutinina<sup>6</sup>. Las estrategias conductuales comparadas contra el uso de oxibutinina, mejoraron en 0,4 (0,03 a 0,08) los episodios de incontinencia en 24h<sup>5</sup>.

#### Tratamiento farmacológico

En Canadá las drogas aprobadas para el alivio sintomático del SVH son la oxibutinina y la tolterodina. Ambas inhiben la actividad contráctil del detrusor y por ende la micción a través del bloqueo de receptores muscarínicos de acetilcolina. Los efectos adversos más comunes (boca seca, constipación, retención urinaria, alteración de la acomodación del cristalino, confusión y delirio) se deben a su efecto anticolinérgico. Este riesgo es mayor en ancianos y en pacientes con comorbilidades.

#### Farmacocinética

**Oxibutinina:** presenta un extenso metabolismo de primer pasaje a su forma activa N-desetiloxibutinina, cuya vida media aparente es de cuatro a ocho horas para las formulaciones de liberación inmediata y sostenida, respectivamente. La eliminación es a través de metabolismo hepático (CYP3A4)<sup>7</sup>.

Tolterodina: la cinética difiere entre los metabolizadores rápidos (90 a 95% de los caucásicos) y los lentos (el 5 a 10% restante). En los primeros, la mayor parte de la droga es transformada por el CYP2D6 en un metabolito activo, la 5-hidroximetiltolterodina, cuya vida media promedio es de dos a tres horas. En los metabolizadores lentos es la forma activa la que se elimina por metabolismo hepático a través de CYP3A, con una vida media aparente de nueve horas. A dosis similares, el pico de concentración de la droga es cuatro veces mayor en los metabolizadores lentos<sup>8</sup>.

#### ¿Que se logra con el tratamiento?

##### Beneficio

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane que incluyó 32 ECCA (de más de 12 semanas) encontró que el 60% de los pacientes con SVH tratados con drogas anticolinérgicas reportaron tasas de cura o mejoría sintomática comparado con el 40% de aquellos tratados con placebo (RRA 15%, NNT 6 a 7)<sup>1</sup>. Para la incontinencia, el beneficio promedio rondo en 0,6 episodios menos de escapes durante las 24 horas. La oxibutinina de liberación prolongada no fue comparada contra placebo en ninguno de los ECCA publicados. La oxibutinina transdérmica comparada con placebo no redujo la incontinencia ni produjo un mayor beneficio percibido en un ECCA de 12 semanas de duración (n=378)<sup>9</sup>. En otro ECCA de similar duración y tamaño tanto la oxibutinina transdérmica como la tolterodina de liberación prolongada redujeron en promedio un episodio de escapes por día<sup>10</sup>.

##### Daño

El efecto adverso más reportado en una revisión sistemática fue la sequedad bucal, con un riesgo absoluto de 37% para el grupo intervención y 15% para placebo (incremento del riesgo Absoluto\* o riesgo atribuible\*: IRA) de 22%, y un número necesario para dañar\* (NND) de 4 a 5)<sup>1</sup>. En dos ECCA recientes no incluidos en la revisión Cochrane, los eventos adversos serios combinados (convulsiones, caídas, accidentes de tránsito, bradicardia y ansiedad) ocurrieron más frecuentemente con el uso de tolterodina de liberación prolongada que con placebo (2,9% contra 0,2%) con un riesgo atribuible a la intervención de 2,7% (IC95%: 1 a 4%) y un NND de 37<sup>11,12</sup>. Una rama de esos ECCA utilizó oxibutinina, en la cual 2,9% de los pacientes experimentaron eventos adversos serios contra ninguno de la rama placebo<sup>12</sup>.

#### ¿Cual es la posología a utilizar?

Una reciente revisión de la Colaboración Cochrane que comparó distintas drogas anticolinérgicas no encontró diferencias en el alivio sintomático entre presentaciones transdérmicas u orales, de liberación inmediata o prolongada, o entre tolterodina u oxibutinina. Un miligramo diario tolterodina fue tan efectivo como 2 a 4mg diarios, con menor incidencia de boca seca. A su vez, este síntoma fue menos frecuente con tolterodina que con oxibutinina (31 y 47% respectivamente)<sup>13</sup>. Ver tabla 1.

**Tabla 1:** drogas anticolinérgicas para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva.

Fármaco	Dosis diaria y posología	
Oxibutinina (generico)	2,5mg a 10mg	Dos veces
Oxibutinina	2,5mg a 10mg	por día
Oxibutinina LP	5 a 20mg	
Oxibutinina transdérmica	3.9mg 36mg por parche/tres a cuatro días	
Tolterodina	1mg a 2 mg	Dos veces por día
Tolterodina LP	4mg	

LP= liberación prolongada.

### Conclusiones

- Ninguna forma farmacéutica de tolterodina u oxibutinina fue evaluada en un ECCA con una duración mayor a 12 semanas, ni en pacientes ancianos o con comorbilidades serias.
- El beneficio de las distintas drogas anticolinérgicas y sus regímenes vía oral son equivalentes entre si. La evidencia de la vía transdérmica es menos clara.
- El beneficio sintomático ocurre en el 60% de los pacientes con SVH tratados con drogas anticolinérgicas contra el 45% de los tratados con placebo (RRA 15% NNT 6 a 7).
- Son frecuentes los efectos adversos, particularmente la sen-

sación de boca seca (IRA 22% y NNT 4 a 5).

- El beneficio del tratamiento con drogas anticolinérgicas (0,6 episodios menos de escapes diarios) debe ser balanceado contra los posibles daños (3% de los pacientes tratados durante 12 semanas experimentaron algún efecto adverso serio).

### Importancia clínica

- La evidencia provista por ECCA muestra que tanto oxibutinina como tolterodina proveen un modesto alivio sintomático: se debería tratar entre seis y siete pacientes para que uno de ellos obtenga un beneficio atribuible al fármaco. Existe evidencia de que las terapias conductuales a través del entrenamiento del piso pelviano son igualmente efectivas pero con menos efectos adversos. Dado que el 45% de los pacientes responden a placebo, éste o la conducta expectante probablemente ayudarán a la mitad de ellos.

- Para aquellos que no obtengan alivio sintomático, el beneficio limitado de la oxibutinina y la tolterodina deberán balancearse contra sus efectos adversos, que incluyen efectos serios que pueden conducir inclusive a hospitalizaciones. Tanto los médicos como los farmacéuticos deberían advertir la frecuencia de los mismos (especialmente el riesgo de sequedad bucal y de deterioro cognitivo).

El borrador de esta Nota Farmacológica fue sometido a revisión por 40 expertos y médicos de atención primaria con el objetivo de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuese concisa y relevante para los lectores.

### Referencias

- Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003781. DOI: 10.1002/14651858.CD003781.
- Stewart WF, Corey R, Herzog AR et al. Prevalence of overactive bladder in women: results from the Noble Program. Int Urogynecol J. 2001;12:(Suppl 3):S66.
- Gill SS, Mamdani M, Naglie G et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med. 2005;165:808-813.
- Wallace, SA, Roe B, Williams K et al. Bladder training for urinary incontinence in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001308.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001308.pub2.
- Hay-Smith EJC, Bo K, Berghmans LCM et al. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD001407. DOI: 10.1002/14651858.CD001407.
- Burgio KL, Locher JL, Goode PS et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1995-2000.
- Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. J Clin Pharmacol. 1999;39:289-296.
- Brynne N, Dalen P, Alvan G et al. Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of tolterodine. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63:529-539.
- Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR et al. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. J Urol. 2002;168:580-6.
- Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. Urology 2003;62:237-42.
- Pfizer Inc. Assessment of the efficacy of tolterodine ER versus placebo for the symptom of urgency and the improvement of bladder condition. Protocol: DETAOD-0084-047. Sept 30, 2002-Aug 5, 2003. Accessed Dec 8, 2005 at: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_494\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_494_0.pdf)
- Homma Y, Paick JS, Lee JG, Kawabe K. Japanese and Korean Tolterodine Study group. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. [erratum appears in BJU Int. 2004; 93:1135]. BJU Int. 2003;92:741-747.
- Hay-Smith, J, Herbison, P, Ellis, G, Morris, A. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005429. DOI: 10.1002/14651858.CD005429.