

## Farmacodivulgación

### Avances en el diagnóstico y tratamiento del paciente con vejiga hiperactiva/incontinencia\*

El síndrome de vejiga hiperactiva (en inglés OAB), también conocido como síndrome de impulso y síndrome de urgencia/frecuencia, es definido por la Sociedad Internacional de Incontinencia (en inglés ICS) como una “urgencia con incontinencia de impulso o sin ella, usualmente con frecuencia y nicturia”. Estos síntomas son indicadores de una hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga (contracciones involuntarias de la vejiga demostrables mediante urodinámica), pero pueden deberse a otras formas de vaciado o disfunción urinaria. El diagnóstico de OAB puede establecerse si no existe una infección demostrada u otra afección evidente.

Por lo tanto, la OAB es evidentemente distinta de la hiperactividad del detrusor demostrada por urodinámica –aunque se considera que la mayoría de las personas con OAB tiene este diagnóstico fundamental.

#### PREVALENCIA DE OAB

Varios estudios han reportado una prevalencia de hasta el 17 % en la población para los síntomas del complejo sintomático-OAB. La incontinencia ocurre en casi una tercera parte de los pacientes que clínicamente, presentan OAB y aproximadamente también una tercera parte de estos tiene un cuadro mixto de astenia esfinteriana combinada y una hiperactividad del detrusor.

La prevalencia estimada de OAB en los Estados Unidos es de casi 34 millones, con un costo estimado de \$12.6 mil millones de USD en el año 2000. La prevalencia de OAB aumenta con la edad; afecta aproximadamente a el 30-40 % entre aquellos mayores de 75 años. Se ha demostrado que la elevada prevalencia de OAB entre los ancianos pudiera tener ramificaciones adicionales, tanto como una urgencia urinaria o una incontinencia, y está asociada con una incidencia aumentada de caídas y fracturas entre los ancianos. Existe un inevitable aumento en los costos de los cuidados de salud porque se espera que este grupo de edad se expanda desde el 12,6 hasta el 13,2 % de la población en el año 2010.

Además de su gravamen económico, la OAB tiene un efecto negativo sobre la vida social y personal de aquellos afectados. Los hombres y mujeres con OAB frecuentemente experimentan una urgencia en momentos inconvenientes e imprevisibles y por consiguiente a menudo pierden el control antes de llegar al baño. Esta incontinencia afecta de forma adversa su estado físico y psicológico y empeora la autoestima. Por ende, no es sorprendente que la OAB provoque un deterioro significativo en la calidad de vida relacionada con la salud (en inglés HRQoL). En realidad, la encuesta demográfica realizada por *Lieberman* y colegas claramente demostró la influencia desfavorable de los síntomas de OAB (tanto en pacientes con continencia como con incontinencia) sobre la HRQoL general. De acuerdo con los resultados de este estudio, los pacientes con OAB experimentaron reducciones significativas en la salud mental, las percepciones de la salud y las escalas para el dolor

corporal, cuando se comparan con los controles en la comunidad. El estudio de la Nacional Overactive Bladder Evaluation (en inglés NOBLE) también observó que OAB tenía un impacto negativo considerable sobre HRQoL. En respaldo de la observación de que la OAB tuviera un efecto significativo sobre la calidad de vida, estos investigadores informaron que la intensidad de la urgencia urinaria, tenía una asociación muy estrecha con otros síntomas en el síndrome OAB.

## **IMPORTANCIA DE LA URGENCIA**

La urgencia es probablemente el síntoma más importante en este síndrome. Los pacientes manifiestan que la mejoría en este síntoma en relación con un "tiempo de aviso" de la necesidad de ir al baño, es la respuesta más perceptible a la terapia. A pesar de su importancia, este síntoma es difícil de definir y por ende, de cuantificar. En esta situación sería útil definir varios términos aplicados a los síntomas del síndrome de OAB.

Urgencia: Molestia de un deseo apremiante y súbito de orinar, que resulta difícil de posponer.

Incontinencia de urgencia: La molestia de un "escape" involuntario de orina, precedido por una urgencia.

La necesidad de orinar 8 o más veces al día. La frecuencia por lo general acompaña a la urgencia con incontinencia de "impulso" o sin ella, y es la molestia por parte del paciente que considera que orina con mucha frecuencia durante el día.

La necesidad de orinar durante la noche. La nicturia por lo general acompaña a la urgencia con incontinencia de impulso o sin ella, y es la molestia que tiene que pasar el individuo por tener que levantarse una o más veces durante la noche para orinar.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del OAB debe establecerse sobre la base de una valoración apropiada del paciente.

Además de las pruebas de rutina como el examen de orina, otro tipo de investigación debe implicar una valoración urodinámica que en el sentido estricto, incluya alguna prueba de la función del tracto urinario inferior.

Cualquier paciente que no responda a la terapia inicial o que presenta un cuadro complejo, debe someterse a una cistometría formal, la cual puede demostrar una función anormal de detrusor y /o sensación anormal en la vejiga.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento para todas las formas de incontinencia debe comenzar con métodos conservadores; se debe recurrir a procedimientos quirúrgicos más complejos solo si los métodos conservadores no funcionan. Un enfoque multidisciplinario es importante. Además de los urólogos y ginecólogos, el personal de enfermería especialista en continencia, fisiatras y profesionales en atención de salud en los servicios de atención

primaria con base en la comunidad, desempeñan una función significativa en el tratamiento y apoyo de los pacientes con incontinencia. Es importante obtener una panorámica general del efecto de la incontinencia sobre la vida del paciente. El apoyo general para los pacientes en cuanto a los aspectos de la vida, las almohadillas/pantalones especiales, catéteres y dispositivos, forman una faceta crucial en el tratamiento. Las enfermedades especializadas en continencia desempeñan una función importante en este sentido.

La terapia conductual y la farmacoterapia son las piedras angulares del tratamiento. Existe una búsqueda continua de fármacos más efectivos y selectivos con efectos colaterales mínimos. Aproximadamente el 50 % de los pacientes obtiene un beneficio satisfactorio con la farmacoterapia. Una revisión sistemática de los ensayos y los análisis, indica que el valor de la fisioterapia en el tratamiento de la incontinencia de “impulso” sigue siendo dudoso.

## **TERAPIA DE COMPORTAMIENTO**

Este enfoque involucra una alteración en los hábitos del paciente. Se les inculca el hábito de tomar menos líquido antes de acostarse o antes de un viaje donde no existan posibilidades de poder orinar durante mucho tiempo. Mantener una gráfica del líquido/volumen puede ser de ayuda. Eliminar los diuréticos (por ejemplo: cafeína, alcohol) y restringir los líquidos también puede ayudar. La mayoría de los pacientes a menudo hace esto antes de ser atendidos en la clínica. El efecto aditivo del “entrenamiento de la vejiga” al ya observado con la farmacoterapia sigue siendo polémico, aunque la lógica debía respaldar la importancia de modificar la conducta para aumentar la eficacia terapéutica de la farmacoterapia.

## **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Las farmacoterapias para la OAB han tenido grados variables de éxito. En la actualidad, no existe un grupo de fármacos que pueda utilizarse con resultados consistentemente exitosos. Se han intentado muchos, pero a menudo los resultados son desalentadores, ya sea por una eficacia deficiente del tratamiento, efectos colaterales, o ambos. Se han hecho muchas evaluaciones de los fármacos existentes para el tratamiento de la OAB. Esta revisión es sobre la base de la evaluación hecha por la 3ra. Discusión Internacional acerca de Incontinencia, celebrada en Mónaco, en el 2004. En este análisis los fármacos fueron evaluados con una atención particular a diferentes tipos de evidencia. Una evidencia relacionada con la eficacia farmacológica, fisiológica o ambas, lo que significa que el fármaco posee los efectos deseados en experimentos preclínicos relevantes o en pacientes sanos (o en situaciones experimentales en pacientes). Las recomendaciones clínicas del fármaco se fundamentan en evaluaciones hechas utilizando una modificación del sistema Oxford, donde se enfatiza la calidad de los ensayos valorados.

Sin embargo, el uso clínico de muchos fármacos es sobre la base de resultados de estudios “abiertos” preliminares no de ensayos clínicos controlados aleatorios.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperactividad del detrusor con valoraciones de acuerdo con el sistema Oxford (modificado) son los siguientes:

### **Fármacos antimuscarínicos**

Tolterodina 1 A  
Trospium 1 A  
Darifenacina 1 A  
Solifenacina 1 A  
Proppantelina 2 B  
Atropina, hiosciamina 2 D

### **Fármacos que actúan sobre los canales de membranas**

Antagonistas del calcio (en proceso de investigación)  
Abridores del canal de potasio (en proceso de investigación)

### **Fármacos con acciones mezcladas**

Oxibutinina 1 A  
Propiverina 1 A  
Diciclomina 4 C  
Flavoxato 4 D

### **Antagonistas alfa-adrenoceptores**

Alfuzosina 4 D  
Doxazosina 4 D  
Prazosina 4 D  
Terazosina 4 D  
Tamsulosina 4 D

### **Agonistas beta-adrenoceptores**

Terbutalina 4 D  
Clenbuterol 4 D  
Salbutamol 4 D

### **Antidepresivos**

Imipramina 2 C (utilizar con cuidado)

### **Inhibidores de la síntesis de prostaglandina**

Indometacina 4 C  
Flurbiprofeno 4 C

### **Análogos de la vasopresina**

Desmopresina 1 A (nicturia)

### **Otros fármacos**

Baclofeno 2 C ( uso intratecal)  
Capsaicina 2 B  
Toxina botulínica 2 B

Se describen algunos aspectos importantes para la comprensión de lo anterior, por ejemplo:

Nivel de evidencia:

- 1 = Ensayos clínicos controlados aleatorios.
- 2 = Estudios prospectivos satisfactorios de calidad.
- 3 = Estudios retrospectivos de “casos-testigos”.
- 4 = Series de casos.
- 5 = Opinión de expertos.

Grado de recomendación:

- A : Sobre la base de una evidencia nivel 1 ( = muy recomendado).
- B : Evidencia consistente nivel 2 ó 3 ( = recomendado).
- C : Estudios nivel 4 o “evidencia mayoritaria” ( = recomendado con cierta reserva);
- D : Evidencia inconsistente/no concluyente ( = no recomendado).

## **AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS**

Un reciente metaanálisis fundamenta los datos publicados acerca de la tolerabilidad, inocuidad y eficacia de los fármacos antimuscarínicos, utilizados en el tratamiento de la OAB. En el mismo, los autores analizan los resultados de 56 ensayos controlados aleatorios publicados desde 1966 hasta agosto de 2004. Esta revisión está necesariamente incompleta porque faltan datos para una comparación completamente extensa de todos los fármacos. Por algún motivo, pocos ensayos directos han sido efectuados para poder comparar los agentes antimuscarínicos existentes entre sí y con otras modalidades de tratamiento. Además, en muchos casos, las medidas del resultado utilizadas en los ensayos fueron de una importancia clínica cuestionable. Este artículo se limita a informar los resultados que difirieron significativamente del control activo o el placebo.

## **LA EFICACIA COMPARADA CON PLACEBO**

Se demostró que los 5 medicamentos –oxibutinina, tolterodina, trospium, darifenacina y solifenacina– eran eficaces cuando se compararon con el placebo por lo menos un ensayo. Los resultados se tomaron en 6 medidas: 1) cambio promedio en los episodios de urgencia durante 24 h; 2) cambio promedio en los episodios de incontinencia durante 24 h; 3) cambio promedio en las micciones durante 24 h; 4) número de pacientes que volvieron al estado de continencia; 5) número de pacientes que lograron una frecuencia normal en la micción; y 6) cambio promedio en el volumen de vaciado durante la micción.

## **OXIBUTININA VS TOLTERODINA**

La mayoría de los datos directos existentes tienen que ver con las comparaciones de oxibutinina y tolterodina en varias formulaciones. Al menos se han realizado ocho de estos estudios. En los siete incluidos en este análisis, la mayoría de las diferencias en el efecto entre los 2 fármacos mencionados en el caso de una gran parte de las medidas, no tuvieron importancia estadística. Sin embargo, las 3 comparaciones que tuvieron este tipo de importancia favorecieron a la oxibutinina. La oxibutinina IR (liberación inmediata) de 15 mg/d tuvo una superioridad estadística en relación con la tolterodina IR 4 mg/d en el cambio promedio en el volumen eliminado por micción y la oxibutinina ER (liberación prolongada) 10 mg/d fue superior a la tolterodina ER 4 mg/d en el cambio promedio en los episodios de incontinencia durante 24 h y en el número de pacientes que volvieron a la continencia. Sin embargo, la oxibutinina IR fue menos tolerada y aunque los datos eran limitados a la formulación de suministro transdérmico, ello fue asociado con más de 6 veces el índice de suspensiones, atribuido a eventos adversos comparados con la tolterodina ER.

## **TOLTERODINA VS SOLIFENACINA**

Un estudio de grupo, paralelo, a doble ciegas, aleatorio de 12 semanas de duración, comparó la tolterodina IR 4 mg/d con la solifenacina en 2 dosis: 5 mg/d y 10 mg/d. En general, se analizó un total de 1 177 pacientes en relación con la eficacia. Los pacientes en ambos grupos de dosis de solifenacina experimentaron aproximadamente solo un episodio de urgencia por día. Los pacientes que recibieron solifenacina (10 mg/d) tuvieron mucho menos micciones durante 24 h que los que recibieron tolterodina.

## **INOCUIDAD Y TOLERABILIDAD DE LOS AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS**

El mismo metaanálisis de los ensayos controlados aleatorios, contiene análisis para determinar las diferencias en la inocuidad y la tolerabilidad entre los agentes antimuscarínicos (incluyendo propiverina, no disponible en los Estados Unidos).

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

La cirugía para la hiperactividad del detrusor debe reservarse solo para pacientes en quienes las modalidades de un tratamiento conservador fracasan porque todos los procedimientos quirúrgicos están acompañados por complicaciones y riesgos asociados. El objetivo de la cirugía es aumentar la capacidad funcional de la vejiga y disminuir la presión máxima del detrusor, lo que a su vez debía evitar que ocurra una incontinencia. En los pacientes con vejigas neuropáticas, la cirugía debe proteger también al tracto superior. La cistoplastia implica el remodelamiento de la vejiga para alterar su facilidad de contraerse y para aumentar su capacidad física y funcional. En contraste, el estímulo eléctrico de la inervación del nervio de la vejiga, comúnmente llamada “neuromodulación”, tiene por objetivo la supresión de los reflejos causantes de las contracciones involuntarias de la vejiga. Los procedimientos de desnervación también actúan sobre los reflejos neurales problemáticos, pero lo hacen mediante una interrupción temporal o permanente de los procesos de reflejos. Como última opción está realizar una operación de derivación (*bypass*) de la vejiga. Los pacientes deben recibir orientaciones preoperatorias en cuanto al desenlace de la operación, en especial en lo referente a la dificultad para el vaciado y el posible uso de una cateterización intermitente.

Durante unos cuantos años, el aspecto principal de la terapia quirúrgica para la hiperactividad de la vejiga ha sido la cistoplastia de aumento utilizando la técnica “en concha”. Además de esta, en los últimos años, se han adicionado 3 técnicas quirúrgicas más: autoaumento de la vejiga, neuromodulación del sacro y terapia con inyección de toxina botulínica.

Aunque en los últimos años se han desarrollado varias técnicas que tienen que ver con la hiperactividad del detrusor farmacorresistente, en la actualidad está muy aceptado que proceder como una transacción del detrusor y la terapia transtrigonal con inyección de fenol, muestran resultados no confiables y de corta duración, y su uso sistemático ya no puede ser respaldado.

**\*Chapple CR. Advances in the diagnosis and management of the patient with overactive bladder/Incontinente. Medscape CME/CE 2005.**  
Disponible en: <http://www.medscape.com/viewprogram/4499?src=mp>

Traducción: Tec. Edgardo Fundora Lima  
Reseña: Lic. Manuel Cué Brugueras