

Vejiga hiperactiva

Tratamiento con antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos

La incontinencia urinaria es una patología que afecta a millones de personas, muchas de las cuales no buscan solución a su patología a través de su médico, ya que ignoran que actualmente existen varias opciones terapéuticas (conservadoras, farmacológicas o quirúrgicas) que permiten abordar esta patología. Muchos de estos pacientes hoy día se limitan a emplear apósitos y otros tipos de protección higiénica. Uno de los factores desencadenantes de la incontinencia urinaria es la vejiga hiperactiva, para el tratamiento de la cual se han desarrollado fármacos específicos, como son los antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos, que suponen un tratamiento eficaz y bien tolerado para esta patología.

La vejiga hiperactiva, que se caracteriza por episodios de frecuencia, urgencia miccional e incontinencia de urgencia, es un problema que tiene efectos importantes sobre la calidad de vida y altera de forma importante las actividades cotidianas de los pacientes. Su prevalencia aumenta con la edad y afecta a buena parte de la población madura de ambos sexos.

Tracto urinario inferior

El tracto urinario inferior comprende la vejiga y la uretra y está sostenido por músculos y ligamentos. La vejiga es un saco hueco formado por diferentes capas que incluyen el músculo liso y el tejido conectivo responsable de la contracción vesical. Su papel consiste en almacenar orina a baja presión y expulsarla a intervalos apropiados. La continencia es el resultado del mantenimiento de la baja presión dentro de la vejiga durante el almacenamiento de la orina y de la alta presión del aparato esfinteriano a la salida de la vejiga.

La función del tracto urinario inferior está controlada por el sistema nervioso central a través de un complejo sistema de mecanismos

reflejos. La corteza cerebral, el tronco encefálico y la médula espinal son las estructuras involucradas en la regulación de las funciones del tracto urinario inferior.

La contracción del músculo detrusor durante la micción está intervenida por el sistema nervioso parasimpático. Se acepta que la contracción se realiza a través de los receptores muscarínicos y se ha establecido la existencia de subtipos molecularmente distintos de receptores muscarínicos.

Tipos de incontinencia

La incontinencia urinaria se define como un trastorno en el que se puede demostrar objetivamente la pérdida involuntaria de orina, de modo que constituya un problema social o higiénico. La incontinencia urinaria se produce cuando la presión en la vejiga excede a la presión dentro de la uretra durante la fase de llenado del ciclo miccional. Sus causas (tabla 1) son múltiples. Entre ellas, destaca la vejiga hiperactiva, que se caracteriza por las

Inervación neuronal del tracto urinario inferior

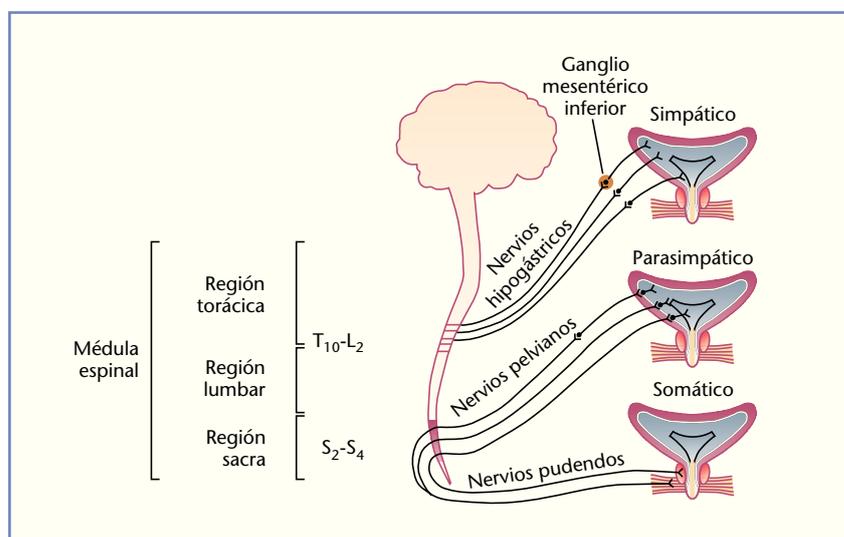


TABLA 1. CAUSAS DE INCONTINENCIA URINARIA

- Vejiga hiperactiva
- Incompetencia del esfínter uretral
- Obstrucción del tracto vesical de salida
- Lesiones congénitas (epispadias, uréter ectópico, espina bífida)
- Fístulas del tracto vesical de salidas
- Causas transitorias (infección del tracto urinario, impactación fecal)

TABLA 2. ESTRATEGIAS DE MANEJO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

Manejo no farmacológico

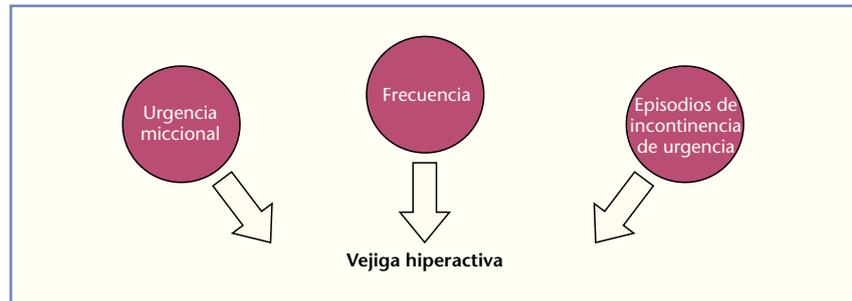
- Apósitos para incontinencia/equipo protector
- Entrenamiento vesical
- Autocaterismo intermitente
- Estimulación eléctrica

Farmacoterapia

- Agentes antimuscarínicos
- Agentes con efectos directos
- Agentes con acciones mixtas

Cirugía

Síntomas de la vejiga hiperactiva



contracciones involuntarias del músculo detrusor durante el llenado vesical. Sus síntomas son la frecuencia miccional elevada y el deseo súbito e intenso de orinar y, si la contracción no puede ser suprimida, la incontinencia de urgencia.

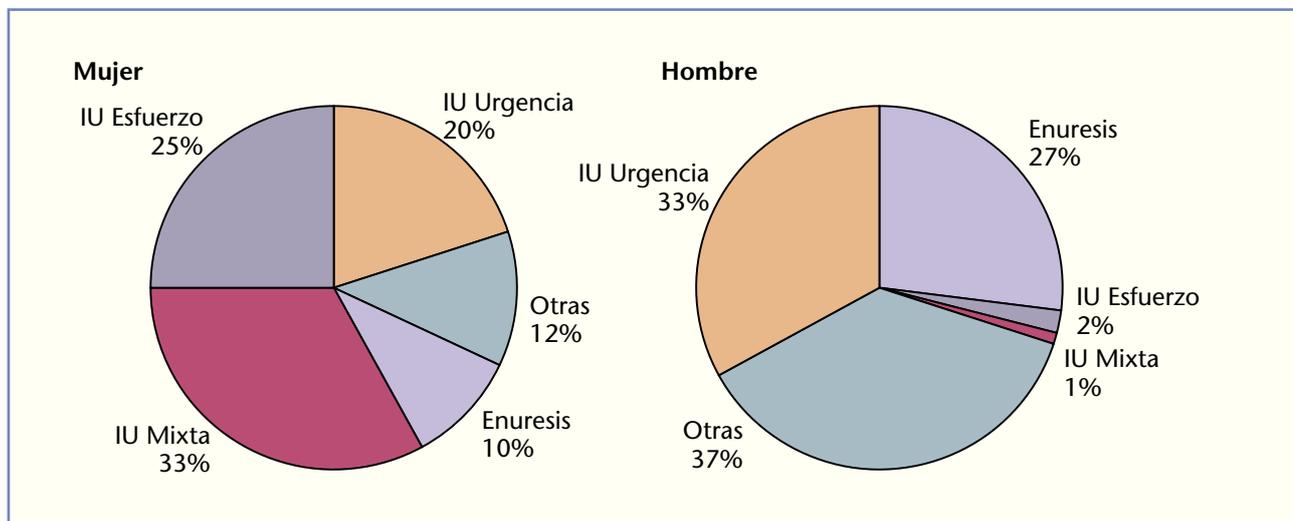
La incontinencia de esfuerzo es frecuente en las mujeres, sobre todo después del parto y en los varones sólo aparece si han sido sometidos a una prostatectomía u otra cirugía pélvica. Se caracteriza por la pérdida involuntaria de orina, en ausencia de actividad del músculo detrusor, cuando existe un aumento de la presión intraabdominal al levantar un peso, toser, estornudar o correr. Aparece como resultado de una combinación de la debilidad del músculo esfinteriano uretral intrínseco y un defecto anatómico en el soporte uretral, que conduce a una

presión insuficiente de cierre en la uretra ante el esfuerzo físico.

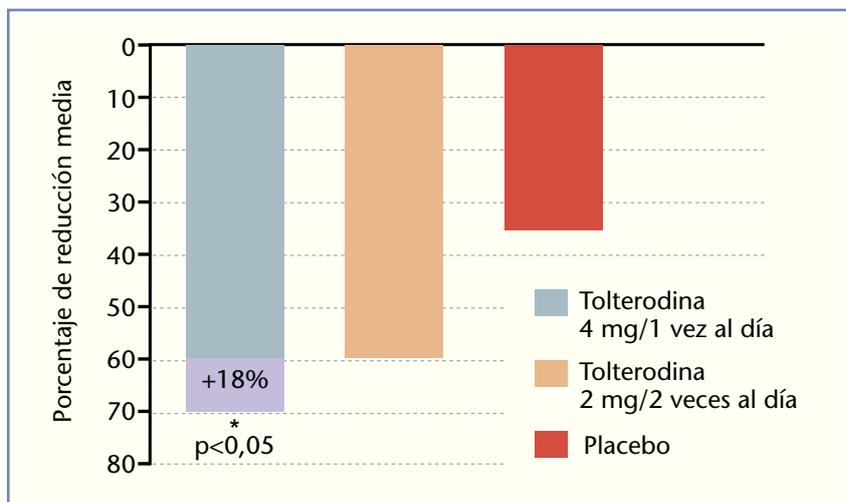
La vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria tienen un efecto profundo sobre la calidad de vida de los individuos afectados, con repercusiones sociales, psicológicas, ocupacionales, domésticas, físicas y sexuales. Existen estudios donde se ha observado que el 60% de los pacientes que padecía esta patología se sentían avergonzados y que el 34-45% opinaba que la incontinencia urinaria tenía una influencia muy negativa sobre su vida.

Muchos pacientes tienen tanta vergüenza que se resisten a ir al médico y prefieren renunciar a algunos aspectos de su vida cotidiana antes que buscar consejo profesional. El 60% de las mujeres adultas que padecen de incontinencia uri-

Tipos de incontinencia urinaria (IU) en varones y mujeres



Porcentaje de reducción de los episodios de incontinencia después de 12 semanas de tratamiento (tolterodina 2 mg/2 veces al día y tolterodina 4 mg/1 vez al día)



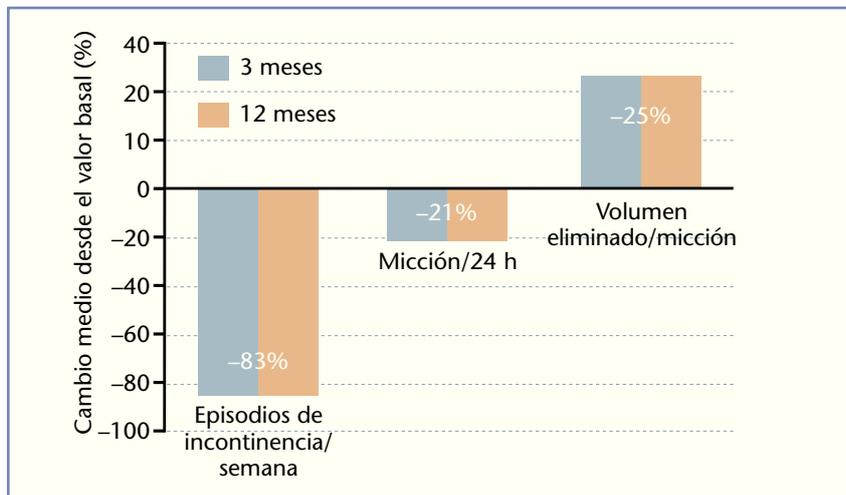
naria evita alejarse de sus hogares, el 45% evitan utilizar el transporte público y el 50% sufren una alteración importante en su actividad sexual. Sólo el 6% de los individuos con incontinencia urinaria moderada o grave recibe algún tipo de asesoramiento y asistencia médica, por lo que podemos llegar a la conclusión de que la incontinencia urinaria es un trastorno infradiagnosticado y subtratado.

El manejo de la vejiga hiperactiva (tabla 2) se puede abordar con un tratamiento conservador, con pro-

cesos de reentrenamiento vesical y el uso de apósitos, y el empleo de fármacos, entre los que destacan los agentes antimuscarínicos.

Los agentes con acciones mixtas combinan la actividad antimuscarínica con otros efectos farmacológicos. La propiverina tiene propiedades antimuscarínicas, relajantes del músculo liso y bloquea los canales del calcio. Su principal inconveniente son los problemas de acomodación visual. La imipramina combina propiedades antimuscarínicas, antiadrenérgicas y bloqueadoras de

Efecto de tolterodina 4 mg/1 vez al día sobre las variables de micción a los 3 y 12 meses de tratamiento



los canales del calcio y del potasio con una inhibición de la recaptación de monoaminas. En algunas ocasiones, se utiliza en el tratamiento de la enuresis nocturna infantil y de la vejiga hiperactiva, pero tiene muchos efectos adversos graves, como la cardiotoxicidad y el desarrollo de arritmias cardíacas.

Agentes antimuscarínicos

Existe acuerdo en que, tanto los procesos de evacuación normal como las contracciones descontroladas del detrusor durante el llenado vesical están mediados, principalmente, por la activación de los receptores muscarínicos. Los fármacos con efecto antimuscarínico en el manejo de la vejiga hiperactiva son: oxibutinina, emeproprino, propantelina, cloruro de trospio, hiosciamina y tolterodina, esta última de reciente incorporación.

Aunque es segura y clínicamente eficaz, la oxibutinina no es ideal para el manejo a largo plazo de la vejiga hiperactiva debido a una incidencia elevada y grave de la sequedad de boca, que conduce a un bajo cumplimiento por parte de los pacientes e incluso al abandono del tratamiento. Un estudio demostró que entre 231 mujeres tratadas con agentes antimuscarínicos por inestabilidad del detrusor, el 85% de las cuales recibió oxibutinina, sólo el 18% mantenía el tratamiento después de 6 meses, y que la razón más frecuente del abandono fue por los efectos adversos. El uso de los otros agentes antimuscarínicos, con excepción de la tolterodina, está limitado por su farmacocinética imprevisible. El emeproprino, la propantelina y el trospio son compuestos de amonio cuaternario que tienen una absorción baja y variable en el tracto gastrointestinal. La hiosciamina es utilizada comúnmente en Estados Unidos como terapia auxiliar de la vejiga hiperactiva, pero no existen estudios comparativos que demuestren su eficacia.

Tolterodina

Es un nuevo antagonista de los receptores muscarínicos desarrollado específicamente como nuevo agente terapéutico para el tratamiento de los pacientes con vejiga hiperactiva que cursan con frecuencia, urgencia miccional e incontinencia de urgencia.

Es un potente antagonista competitivo puro de los receptores muscarínicos. Los estudios preclínicos *in vitro* evidenciaron que es tan potente como la oxibutinina para inhibir las contracciones del músculo detrusor del cobayo.

En la figura humana *in vitro*, la tolterodina bloquea completamente las contracciones inducidas por la electricidad, tanto de la vejiga estable como de la vejiga hiperactiva, y es tan potente como la oxibutinina. Su característica más importante es que es más potente en el músculo liso vesical que en las glándulas salivales *in vivo*. Su efecto inhibitorio sobre la contracción vesical inducida por acetilcolina es más pronunciado que sobre la salivación inducida eléctricamente, lo que supone un perfil muy favorable de selectividad. Como resultado, más del 60% de los pacientes que recibe tolterodina no presenta sequedad de boca, en comparación con sólo un 22% de aquellos que son tratados con oxibutinina.

Su seguridad ha sido ampliamente evaluada en estudios farmacológicos y toxicológicos preclínicos, junto con investigaciones metabólicas y farmacocinéticas en animales. Los hallazgos en estas investigaciones muestran que tiene un excelente perfil de seguridad.

Su efecto farmacológico es rápido y ocurre a la hora de la administración oral. El tratamiento con tolterodina fue excepcionalmente bien tolerado en todos los estudios clínicos y los efectos adversos comunicados durante el tratamiento prolongado abierto mostraron un patrón similar al observado en los estudios controlados. El perfil de sus efectos adversos resultó parecido al del placebo.

Recientemente se ha comercializado en España una nueva fórmula galénica de tolterodina de liberación prolongada que garantiza una cobertura terapéutica durante 24 horas, facilitando a su vez el cumplimiento terapéutico. ■

* Una amplia revisión farmacológica de este principio activo será publicada en el próximo número

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO UROTROL NEO 4 mg Cápsulas duras de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula de liberación prolongada contiene 4 mg de tartrato de tolterodina (DCI) que corresponde a 2,74 mg de tolterodina, respectivamente. Excipientes: ver 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Cápsulas duras de liberación prolongada. Las cápsulas duras de liberación prolongada de 4 mg son de color azul con impresiones en color blanco (símbolo y 4). **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1. Indicaciones terapéuticas** UROTROL NEO está indicado para el tratamiento de la incontinencia urgente y/o aumento de la frecuencia urinaria asociada a la urgencia que puede producirse en pacientes con vejiga inestable. **4.2. Posología y forma de administración** Adultos (incluyendo ancianos) La dosis recomendada es de 4 mg una vez al día excepto en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular < 30 ml/min), para los que la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día (ver secciones 4.4. y 5.2.). En caso de efectos adversos molestos, la dosis debe reducirse de 4 mg a 2 mg una vez al día. Las cápsulas de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteras. Después de 6 meses de tratamiento deberá considerarse la necesidad de prolongar el mismo. Niños No se han determinado todavía ni la seguridad ni la eficacia en niños. Por ello, hasta que no se disponga de más información, no se recomienda el uso de las cápsulas de liberación prolongada de UROTROL NEO en niños. **4.3. Contraindicaciones** La tolterodina está contraindicada en pacientes con: -Retención urinaria. -Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. -Miastenia gravis. -Hipersensibilidad conocida a tolterodina o a los excipientes. -Colitis ulcerosa grave. -Megacolon tóxico. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** La tolterodina deberá utilizarse con precaución en pacientes con: -Obstrucción grave del tracto de salida de la vejiga urinaria con riesgo de retención urinaria. -Trastornos obstructivos gastrointestinales, como estenosis pilórica. -Insuficiencia renal (ver secciones 4.2. y 5.2.). -Enfermedad hepática (ver secciones 4.2. y 5.2.). -Neuropatía autónoma. -Hernia de hiato. -Riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal. Al igual que ocurre con todos los tratamientos para la vejiga inestable, antes del tratamiento deberán tenerse en consideración las razones orgánicas de la urgencia y de la frecuencia. No se recomienda el uso combinado de tolterodina con potentes inhibidores de CYP3A4 (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). No deben tomar este fármaco aquellos pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción glucosa-galactosa o insuficiencia en sucrasa-isomaltasa. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se recomienda la medicación sistémica concomitante con potentes inhibidores de CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (por ej. eritromicina y claritromicina), agentes antifúngicos (por ej. ketoconazol e itraconazol) y antiproteasas, debido al incremento de las concentraciones séricas de tolterodina en pacientes con déficit metabólico de CYP2D6 con el consiguiente riesgo de sobredosisificación (ver sección 4.4.). El tratamiento concomitante con otros fármacos que poseen propiedades antimuscarínicas puede producir un efecto terapéutico y efectos secundarios más pronunciados. A la inversa, el efecto terapéutico de la tolterodina puede reducirse por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos. El efecto de procinéticos como metoprololamida y cisaprida puede verse disminuido por la tolterodina. El tratamiento concomitante con fluoxetine (un potente inhibidor de CYP2D6), no produce una interacción clínicamente significativa, ya que tolterodina y su metabolito dependiente de CYP2D6, 5-hidroxi metil tolterodina, son equipotentes. Los estudios de interacción farmacológica no han mostrado interacciones con la warfarina ni con anticonceptivos orales combinados (etinil estradiol/levonorgestrel). Un estudio clínico ha mostrado que tolterodina no es un inhibidor metabólico de CYP2D6, 2C19, 3A4 ó 1A2. Por tanto, no se espera que se produzca un aumento en los niveles plasmáticos de los fármacos metabolizados por estos sistemas isoenzimáticos, cuando se administren en combinación con tolterodina. **4.6. Embarazo y lactancia** **Embarazo** No se dispone de datos suficientes del uso de tolterodina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3.). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Por consiguiente, no se recomienda el uso de UROTROL NEO durante el embarazo. **Lactancia** No se dispone de datos sobre la excreción de tolterodina en la leche materna humana. Debe evitarse el uso de tolterodina durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria** Ya que tolterodina puede causar alteraciones de la acomodación e influenciar sobre el tiempo de reacción, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. **4.8. Reacciones adversas** Debido a su efecto farmacológico, la tolterodina puede producir efectos antimuscarínicos leves a moderados como sequedad de boca, dispepsia y sequedad ocular. En la tabla siguiente se muestran los datos obtenidos en los ensayos clínicos con UROTROL así como los procedentes de la experiencia post-comercialización. La reacción adversa más frecuentemente notificada fue sequedad de boca, que tuvo lugar en un 23,4 % de los pacientes tratados con UROTROL NEO, y en un 7,7 % de los pacientes tratados con placebo. Frecuente Poco frecuente Rara (>1/100, <1/100, <1/1000) (>1/1000, <1/1000) Trastornos del sistema Hipersensibilidad inmunológica (no especificada de otra manera) Trastornos psiquiátricos Nerviosismo Confusión Alucinaciones Trastornos del sistema Mareos, somnolencia, nervioso parestesias Trastornos de la vista Sequedad ocular, visión irregular, incluyendo acomodación irregular Trastornos cardíacos Taquicardia Trastornos Dispepsia, estreñimiento, gastrointestinales dolor abdominal, flatulencia, vómitos Trastornos de la piel Sequedad de la piel y tejido subcutáneo Trastornos renales Retención urinaria y urinarios Trastornos generales Cansancio, dolor de Edema periférico Trastornos generales cabeza, dolor de pecho Otra reacción adversa notificada con el uso de tolterodina es: reacción anafiláctica (muy rara). **4.9. Sobredosisificación** La dosis más alta de tartrato de tolterodina administrada a voluntarios humanos es de 12,8 mg en una dosis única de la formulación de liberación inmediata. Los efectos adversos más graves observados fueron alteraciones de la acomodación y dificultades miccionales. En caso de sobredosis con tolterodina, realizar lavado gástrico y administrar carbón activado. Tratar la sintomatología según se describe a continuación: - Efectos anticolinérgicos centrales graves (alucinaciones, excitación intensa): administrar fisostigmina. - Excitación marcada o convulsiones: administrar benzodiazepinas. - Insuficiencia respiratoria: aplicar respiración artificial. - Taquicardia: administrar β-bloqueantes. - Retención urinaria: debe tratarse mediante sondaje. - Midriasis: administrar pilocarpina en gotas oftálmicas y/o situar al paciente en una habitación oscura. **5. DATOS FARMACÉUTICOS** **5.1. Relación de excipientes** La cápsula de liberación prolongada contiene: Gránulos de azúcar (que contienen sacarosa y almidón de maíz) Hipromelosa Surelease E-7-19010 transparente (que contiene etilcelulosa, triglicéridos de cadena media y ácido oleico) La cubierta de la cápsula de liberación prolongada contiene: Gelatina Tinta de impresión: Laca abrillantadora Dióxido de titanio, E-171 Propilenglicol Simeticona Colorantes de la cápsula de liberación prolongada de 2 mg de color azul-verdoso: Indigo carmin, E-132 Óxido de hierro amarillo, E-172 Dióxido de titanio, E-171 Colorantes de la cápsula de liberación prolongada de 4 mg de color azul: Indigo carmin, E-132 Dióxido de titanio, E-171 **5.2. Incompatibilidades** No procede. **5.3. Período de validez** 2 años. **5.4. Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase en el embalaje exterior. **5.5. Naturaleza, contenido del recipiente y precio PVP (IVA)** Las cápsulas de liberación prolongada de UROTROL NEO están acondicionadas en blísters de PVC/PVDC y lámina de aluminio con revestimiento termosealado de PVDC, o en frascos de polietileno de alta densidad con tapones de rosca de polipropileno. Tamaño de los envases: Las cápsulas de liberación prolongada de UROTROL NEO 4 mg se presentan blísteres de 1x7, 2x7, 4x7, 7x7, 12x7, 14x7, 40x7 cápsulas y en frascos de 30, 90 y 100 cápsulas. Los envases clínicos están disponibles en blísters de 10x2x4, 20x2x4 y 40x2x4 cápsulas. Posible comercialización solamente en algunos tamaños de envases. UROTROL NEO 4mg 28 cápsulas: 58,93 € **5.6. Instrucciones de uso y manipulación** Ninguna especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** ALMIRALL. PRODESFARMA, S.A. General Mitre, 151 08022 Barcelona 7. **NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** UROTROL NEO 4 mg Cápsulas duras de liberación prolongada: 64.311 8. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Julio del 2001. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Enero de 2004. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación normal. Mod. FT.06.1 (13/02/02) Licencia de Pfizer. Fecha de realización del material: Febrero 2004

Licenciado por:



Almirall
Almirall Prodesfarma