

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INCONTINENCIA URINARIA

Sáez Valencia G. Farmacéutica Atención Primaria

Moreillo Vicente L. S. Urología

Gerencia Atención Integrada de Almansa

La incontinencia urinaria afecta al 5-69% de las mujeres y al 1-39% de los varones, dependiendo de las diferentes fuentes consultadas. El amplio rango de prevalencias publicadas refleja las diferencias existentes en la amplitud de la definición de la incontinencia urinaria, desde pérdida de orina puntual hasta varios episodios diarios o semanales. En este contexto, el tratamiento farmacológico puede ser adecuado para pacientes en los que las medidas higiénico-dietéticas no resultan eficaces por sí solas, evaluando periódicamente resultados positivos en el control de los síntomas de incontinencia urinaria.

INTRODUCCIÓN

La incontinencia urinaria (IU), según la *International Continence Society (ICS)*, es cualquier pérdida involuntaria de orina que supone un problema social o higiénico¹.

La IU se clasifica siguiendo las directrices de la ICS, en:

Incontinencia urinaria de esfuerzo. Es la pérdida involuntaria de orina asociada a un esfuerzo físico que provoca un aumento de la presión abdominal, como toser, reír, correr o andar.

Incontinencia urinaria de urgencia, (IUU). Es la pérdida involuntaria de orina acompañada o inmediatamente precedida de “urgencia”, entendida como la percepción por el paciente de un deseo miccional súbito, claro e intenso, difícil de demorar y con miedo al escape.

Síndrome de vejiga hiperactiva (SVH). Es el conjunto de síntomas de la fase de llenado caracterizado por urgencia miccional como síntoma principal (deseo miccional imperioso con miedo al escape), con o sin incontinencia, habitualmente asociado a frecuencia miccional elevada y nocturia.

Incontinencia urinaria mixta. Asocia la urgencia miccional a los esfuerzos, al ejercicio, a los estornudos o a la tos.

Insuficiencia urinaria continua. Es la pérdida involuntaria y continua de orina. Puede deberse a una fístula vesicovaginal, a una desembocadura ectópica

de un uréter en la vulva o a una lesión grave del sistema esfinteriano.

Incontinencia urinaria por rebosamiento o inconsciente. El paciente no presenta deseo miccional. Requiere el uso de absorbentes y origina un cuadro también denominado “retención crónica de orina”. El motivo suele ser una obstrucción infravesical con dilatación de todo el tracto urinario, incluido el superior, y que suele acompañarse de insuficiencia renal postrenal.

Incontinencia funcional. El paciente no presenta ninguna patología genitourinaria, pero por trastornos físicos, cognitivos, barreras arquitectónicas o al uso de determinados medicamentos (diuréticos), no es capaz de llegar al baño. Es propia de pacientes ancianos.

Enuresis nocturna. Se refiere a cualquier pérdida involuntaria de orina durante el período de sueño. Suele estar asociada a la infancia, y tiene tratamiento específico.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

La primera línea de actuación es implementar **medidas higiénico-dietéticas**, como son¹:

- Reducir el consumo de sustancias excitantes (café, té, etc.) y dejar de fumar.
- Modificar el patrón de ingesta líquida. Aumentar la ingesta por la mañana y restringirla en la tarde-noche. Distribuir los alimentos en las comidas en función de su acción diurética y aporte hídrico.

- Administrar los fármacos que puedan provocar IU por la mañana, si es posible.
- Recomendar bajada de peso, sobre todo en mujeres con sobrepeso.
- Evitar el estreñimiento.
- La actividad física regular puede fortalecer la musculatura del suelo pélvico y posiblemente disminuir el riesgo de desarrollar IU.
- En pacientes que no toleran el tratamiento farmacológico o bien cuando este no llega a ser efectivo, se pueden utilizar entre otros los absorbentes de incontinencia.

Las terapias conductuales y físicas son de primera elección en el tratamiento de la IU. El objetivo de estas técnicas es el restablecimiento de un patrón normal de vaciamiento vesical y promover la continencia. Estas terapias son, los ejercicios de fortalecimiento del suelo pélvico o de kegel, la reeducación miccional y el entrenamiento vesical.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico de la IU se fundamenta en **fármacos anticolinérgicos** (AC), con mayor experiencia de uso, y **mirabegrón** (MRB), primer agonista β_3 adrenérgico. La elección del fármaco depende de la eficacia, efectos secundarios, comorbilidad y coste.

A.-fármacos anticolinérgicos

Los AC son la primera opción del tratamiento de la IUU y del SVH, cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento de reeducación de la vejiga y de fortale-

cimiento de suelo pélvico².

Actúan bloqueando los receptores muscarínicos y deprimiendo las contracciones involuntarias del músculo detrusor. Esto provoca una disminución de la presión intravesical y un aumento de la capacidad de retención de orina en la vejiga.

Actualmente se encuentran comercializados oxibutinina, tolterodina, trospio, solifenacina, fesoterodina y propiverina. Este último, también tiene acción como antagonista del calcio. Si se exceptúan los efectos secundarios, no existen grandes diferencias entre fármacos, aunque se toleran mejor las formulaciones de liberación prolongada¹.

La evaluación de la eficacia en IU se hace difícil por la falta de una definición estándar de mejora en IU. En general, los ensayos clínicos observan que el efecto del tratamiento con AC suele ser pequeño pero mayor que placebo¹. Producen mejoría variable y moderada en términos de urgencia, frecuencia y episodios de incontinencia de urgencia.

En una revisión sistemática de la *Agency for Healthcare Research and Quality of USA*, se analizan 905 estudios publicados hasta diciembre de 2011. Concluye que, se obtienen datos similares de continencia, para cada uno de los AC. La interrupción debido a efectos adversos ocurrió más a menudo con propiverina, fesoterodina u oxibutinina que con los demás AC. Los efectos adversos más frecuentes son sequedad bucal, estreñimiento, visión borrosa, taquicardias y retención urinaria. Los resultados obtenidos para cada uno de los principios activos se muestra en la **tabla 1**³.

Tabla 1. Resumen de curación y tasa de abandonos para anticolinérgicos¹.

Principio activo	Número de estudios	Número de pacientes	Riesgo relativo de curación IU (IC95%)	Número necesario de pacientes a tratar para lograr una curación de IU (IC 95 %)
Curación de IU				
Oxibutinina	4	992	1.7 (1.3-2.1)	9 (6-16)
Tolterodina	4	3.404	1.2 (1.1-1.4)	12 (8-25)
Trospio	4	2,677	1.7 (1.5-2.0)	9 (7-12)
Solifenacina	5	6,304	1.5 (1.4-1.6)	9 (6-17)
Fesoterodina	2	2.465	1.3 (1.1-1.5)	8 (5-17)
Propiverina	2	691	1.4 (1.2-1.7)	6 (4-12)
Interrupción debida a efectos adversos				
Oxibutinina	5	1,483	1.7 (1.1-2.5)	16 (8-86)
Tolterodina	10	4,466	1.0 (0.6-1.7)	
Trospio	6	3,936	1.5 (1.1-1.9)	56 (30-228)
Solifenacina	7	9,08	1.3 (1.1-1.7)	78 (39-823)
Fesoterodina	4	4,433	2.0 (1.3-3.1)	33 (18-102)
Propiverina	2	1,401	2.6 (1.4-5)	29 (16-77)

Los AC están contraindicados en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, miastenia gravis, retención urinaria y problemas gastrointestinales graves. En pacientes con demencia o enfermedad de Alzheimer no está recomendado su uso, en especial asociado a inhibidores de acetilcolinesterasas, por antagonismo en el mecanismo de acción^{1,4}. Habrá que prestar especial atención a la carga colinérgica total del tratamiento.

En cuanto a seguridad cardiovascular, los AC pueden agravar arritmia preexistente. Tolterodina y solifenacina prolongan el intervalo QT, aunque no se requiere la realización de electrocardiograma previo al tratamiento⁵. Propiverina aumenta la frecuencia cardíaca⁶.

Oxibutinina.

Es el fármaco con mayor experiencia de uso y número de estudios. Es efectivo pero poco selectivo del tracto urinario, que deriva en mayor probabilidad de desarrollo de efectos adversos.

Existe tanto en presentación oral como en parches transdérmicos, opción para pacientes que no toleran la vía oral. Se han notificado casos de abandono por reacciones cutáneas para esta presentación, en un 16% de los pacientes tratados⁵.

Trospio y tolterodina.

Eficacia similar a oxibutinina, con perfil de efectos adversos menor⁷.

Solifenacina.

Eficacia similar a tolterodina⁸.

Fesoterodina.

Su metabolito activo es el mismo que tolterodina, con similar eficacia y mayor perfil de efectos adversos⁹.

Propiverina.

Eficacia y perfil de efectos adversos similar a tolterodina, con quien ha demostrado no inferioridad¹⁰.

B.-Mirabegrón

MRB es agonista potente y selectivo de receptor β_3 adrenérgico de las células musculares de la vejiga. Los estudios experimentales muestran que, una vez activados los receptores β_3 provocan la relajación de los músculos de la vejiga, lo que aumenta la capacidad de la vejiga y un menor número de contracciones y, por tanto, una disminución de las micciones involuntarias.

MRB se ha estudiado en tres estudios principales sobre 4.611 pacientes con VH. La principal variable de la eficacia fue el cambio en el número de micciones y episodios diarios de incontinencia, en 3 meses de tratamiento. En todos los ensayos, la diferencia estadísticamente significativa es consistente solo para la mejoría pero no para la cura de la IU². MRB redujo, por término medio, el número de micciones en 1,8 al día frente a 1,2 al día con placebo. MRB 50 mg

consiguió una reducción de 1,5 episodios de incontinencia al día frente a 1,1 episodios de incontinencia al día con placebo¹¹.

Una revisión sistemática de 44 ECA con 27.309 pacientes, demostró que MRB 50 mg fue tan eficaz como los AC para reducir la frecuencia de episodios de incontinencia miccional y IUU, con incidencia de boca seca similar a placebo y significativamente menor que todos los AC incluidos¹².

Las reacciones adversas más frecuentes con MRB son taquicardia (1,2%) y aumento de las infecciones urinarias (2,9%). Como reacción adversa grave puede ocurrir fibrilación auricular (0,2%). MRB está contraindicado en pacientes con hipertensión grave no controlada, definida como pacientes con presión arterial sistólica mayor o igual a 180mm de Hg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 110mm de Hg.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Oxibutinina, trospio o tolterodina, son los fármacos de primera elección para el tratamiento de IUU y SVH. Se aconseja el comienzo con la mínima dosis de AC posible^{13, 14}.

Los efectos beneficiosos del tratamiento con AC pueden demorarse hasta cuatro semanas desde el inicio. Si pasado ese tiempo no se obtienen resultados favorables, o los efectos secundarios no se toleran, se puede cambiar por otro fármaco o incrementar la dosis si es bien tolerado. La falta de respuesta con un fármaco no excluye buena respuesta con otro².

MRB es una opción terapéutica para aquellos pacientes en los que esté contraindicado el uso de AC. En el tratamiento de larga duración se aconseja hacer al menos revisiones anuales. Si no se solucionan los síntomas de VH o en IUU, es necesario derivar al segundo nivel^{13, 14}.

*En la **tabla 2** se expones una revisión de fármacos para incontinencia urinaria.

CONCLUSIONES

- El tratamiento farmacológico es segunda línea cuando medidas higiénico-dietéticas y las terapias conductuales y físicas no han resultado eficaces.
- No hay diferencias de eficacia entre los distintos AC.
- Oxibutinina, trospio y tolterodina, son los fármacos de primera elección.
- Mirabegrón puede ser una opción para pacientes en los que no resulte adecuado el tratamiento con AC.

Tabla 2. Revisión de fármacos para incontinencia urinaria⁵

	Dosis evaluada	Eficacia (%)		Efectos adversos más comunes (%)	
		Reducción en frecuencia urinaria	Reducción de episodios de incontinencia/día	Estreñimiento	Boca seca
Placebo		8-15	30-47	0-4,8	0-8
Anticolinérgicos					
Oxibutinina oral	5mg LI	sin datos	80 (LP)	15	71
Oxibutinina oral	10mg LP			9	35
Oxibutinina parches	3,9mg/d	18	62	3	9
Tolterodina	4mg	17	53	6	23
Trospio	60mg	20	59	9	11
Solifenacina	5mg	23	54	5	11
Solifenacina	10mg			13	28
Fesoterodina	4mg	16	62	4	19
Fesoterodina	8mg			6	35
Mirabegrón	50mg	12	54	2,2	2,8

LI: Liberación inmediata.

Li:Liberación prolongada

BIBLIOGRAFÍA

- European Association of Urology (EAU). Guideline Urinary Incontinence. 2017.
- Rai B, Cody J, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12.
- Shamliyan, T., et al., Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 11(12)-EHC074-EF.
- Risacher, SL, et al. Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative. Association between anticholinergic medication use and aognition, brain metabolism and brain atrophy incognitively normal older adults. JAMA Neurol. 2016; 73(6):721-732.
- Lukacz, E. Urinary incontinence in woman: a review. JAMA 2017;318(16):1592-1604.
- Abrams P, Cardozo L, Chapple C, et al. Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. Int J Uro (2006) 13, 692–698.
- Madersbacher, H., cols.: "Trospium chloride versus oxibutynin: a randomized, double blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia." Br. J. Urol., 75: 452, 1995.
- Chapple, CR et al. Randomized, double blind placebo and tolterodine controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in patients syntomatic overactive bladder. BJU Int. 2004; 93(3):303-310.
- Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla la Mancha. Fesoterodina. Vol X, nº 8. Año 2009.
- Lenq, J et al. Results of a randomized, double-blind,activecontrolled clinicaltrial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. BJU Int 2017 Jan; 119(1):148-157.
- EMA.EPAR Betmiga@:mirabegron. Procedure nº EMA H/C/002388.
- Maman, K, et al. Comparative Efficacy and Safety of Medical Treatments for the Management of Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Mixed Treatment Comparison. Eur Urol 2014 Apr;65(4):755-65.
- NICE guideline. Lower urinary tract symptoms in men: management. Published 23 may 2010. Updated in June 2015. CG97.
- NICE guideline. Urinary incontinence in women: management. Published 11 September 2013. Updated November 2015. CG171.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Ibarra Lorente MI, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8920