



ARTÍCULOS NOTABLES

Vol. 1, Nº 1 - Mayo 2011

SÍNDROME DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

DARIFENACINA

Fuente: British Journal of Urology International (BJU International) 102(2):208-213, Jul 2008

Autores: Abrams P, Kelleher C, Omar M, Steel M y colaboradores

Institución: Southmead Hospital, Bristol, Reino Unido; Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Traducción textual: Relevancia Clínica de la Darifenacina sobre los Parámetros de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud
Título: Clinical Relevance of Health-Related Quality of Life Outcomes with Darifenacin

La Terapia con Darifenacina Optimiza la Calidad de Vida de los Pacientes con Síndrome de Vejiga Hiperactiva

Mediante un análisis combinado de los datos de estudios de diseño adecuado se considera que la darifenacina constituye una importante alternativa terapéutica de los sujetos con síndrome de vejiga hiperactiva, con repercusiones sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

Se denomina síndrome de hiperactividad vesical (HV) a la presencia de síntomas de la vía urinaria inferior, incluida la urgencia miccional con incontinencia urinaria o sin ella, con frecuencia asociada con poliaquiuria y nocturia. Estas manifestaciones se caracterizan por una elevada prevalencia en la población general y se correlacionan con repercusiones negativas sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Esta afección provoca tanto un aumento de la morbilidad individual como un incremento de los costos directos e indirectos para los sistemas de salud. Por consiguiente, se señala que la evaluación de la CVRS y otros parámetros subjetivos resulta de gran importancia para determinar los beneficios de la terapia con antimuscarínicos, que constituyen el tratamiento de elección de la HV. Se ha demostrado la eficacia clínica, la tolerabilidad y la seguridad de la administración de una dosis diaria de 7.5 o 15 mg de darifenacina (un antagonista selectivo de los receptores muscarínicos M_3) en el análisis combinado de 3 estudios de fase III. En estos ensayos, la optimización de la CVRS se cuantificó por medio de la escala validada *King's Health Questionnaire* (KHQ). Este sistema de puntuación se considera un instrumento apropiado para determinar la CVRS de varones y mujeres con disfunciones de la vía urinaria inferior. El KHQ comprende 9 dominios, de los cuales las limitaciones funcionales, físicas y sociales, así como las emociones, resultan de relevancia especial ya que se correlacionan con 4 áreas del *Short-Form 36* (SF-36), un cuestionario validado relacionado con la salud en gene-

ral. Asimismo, otros 2 dominios del KHQ (repercusión y gravedad de la incontinencia) son específicos para los síntomas urinarios. En consecuencia, la sumatoria de los 4 dominios vinculados con el SF-36 y los 2 dominios dirigidos a las manifestaciones urinarias son reconocidos como los dominios principales para la investigación.

En el presente análisis los autores presentan los resultados de una comparación de los cambios en los dominios del KHQ en pacientes con HV tratados con darifenacina en comparación con lo ocurrido con sujetos que recibieron placebo.

Pacientes y métodos

Se obtuvieron los datos de 3 estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, en los cuales se evaluaron los efectos de la administración de 7.5 y 15 mg de darifenacina durante 12 semanas. Tanto el diseño de los 3 protocolos como los criterios de exclusión e inclusión fueron similares para todos los estudios. Participaron varones y mujeres adultos con síntomas de HV de al menos 6 meses de duración, con 5 a 50 episodios semanales de incontinencia urinaria. No se permitió el uso concomitante de otros fármacos con potenciales efectos anticolinérgicos.

Después del control inicial, se describió una primera fase de reposo farmacológico, sucedida de la posterior distribución aleatoria para recibir ya sea darifenacina o placebo durante 12 semanas. Se efectuaron controles de eficacia, seguridad y tolerabilidad a las 2, 6 y 12 semanas. Se consideró como criterio principal de valoración a

los cambios en la media de episodios semanales de incontinencia urinaria. La seguridad se cuantificó en función de la tasa de abandono del tratamiento, los efectos adversos, los signos vitales y los parámetros de laboratorio.

La CVRS se determinó en forma inicial y después de 12 semanas por medio del KHQ, con un puntaje de 0 a 100. Los puntajes más bajos representan una mejor calidad de vida. Dada la ausencia de una metodología universal para la determinación de la diferencia mínima de importancia ([DMI], definida como la optimización de menor nivel que se percibe como beneficiosa por parte de los pacientes) se eligieron 2 sistemas para su cálculo. Mediante ambas técnicas se obtuvieron valores de referencia para determinar la proporción de pacientes tratados con darifenacina o que recibieron placebo que alcanzaron o superaron el umbral de DMI para cada dominio del KHQ. De acuerdo con los autores, los resultados se expresaron mediante las 2 técnicas (anclaje y mejoría por niveles) para el dominio de las medidas de gravedad, y sólo por el método de mejoría por niveles para el resto de los dominios. Los valores obtenidos se ajustaron mediante un análisis de covarianza por la edad, el sexo y los puntajes iniciales. Todos los datos se procesaron con pruebas estadísticas específicas con un nivel de significación del 5% en 2 dimensiones y el reemplazo de los datos ausentes por el valor obtenido en la última observación registrada.

Resultados

Por medio del análisis combinado se incluyeron 1 059 pacientes, con un 85% de mujeres. Un total de 671 enfermos recibieron un comprimido de liberación controlada de darifenacina en dosis de 7.5 mg (n = 337) o 15 mg (n = 334), mientras que 388 sujetos recibieron placebo. Las características demo-

gráficas y el puntaje del KHQ en la fase inicial habían sido similares para todos los grupos. El 91.2% de los participantes habían completado los respectivos protocolos y las tasas de interrupción habían sido similares para la darifenacina y el placebo.

Según manifiestan los investigadores, la terapia con este fármaco se asoció con una mejoría significativa del puntaje del KHQ en 6 de los 9 dominios evaluados (repercusiones de la incontinencia, gravedad de la misma, repercusión emocional y limitaciones físicas, sociales y funcionales). La proporción de pacientes que alcanzaron o superaron las metas del DMI fue significativamente superior para ambas dosis de darifenacina en comparación con el placebo para un total de 6 dominios (repercusiones de la incontinencia, gravedad de la sintomatología, repercusión emocional, sueño-energía y limitaciones sociales y funcionales). Para el dominio de las limitaciones físicas, se verificó una proporción significativamente mayor de pacientes que alcanzaron o superaron las metas del DMI cuando se utilizaron dosis de 7.5 mg diarios. Se señala que el dominio de medidas de gravedad fue el único en el cual los 2 sistemas de determinación del DMI permitieron obtener tasas de respuesta diferentes, aunque en ambos casos los valores resultaron significativos en comparación con el placebo.

Asimismo, los sujetos medicados con darifenacina presentaron una correlación de significación estadística entre la reducción del número de episodios semanales de incontinencia urinaria y la optimización de la CVRS para los 9 dominios evaluados del KHQ.

Discusión y conclusiones

Para ambas formas de estimación de los DMI, la administración de una dosis diaria de darifenacina se asoció con una mayor proporción de pacientes con mejoría significativa de la CVRS en comparación con el placebo. Esta diferencia se describió en términos de los dominios de repercusiones de la incontinencia, medidas de la gravedad la misma, repercusión en la esfera emocional, sueño-energía y limitaciones sociales y funcionales (para ambas dosis), así como limitaciones físicas (para la dosis de 7.5 mg). Para los dominios en los que no se reconocieron diferencias en relación con el placebo (relaciones personales y percepción general de la salud), se advierte su menor especificidad para la HV y la posible influencia de otros factores.

Los expertos agregan que la mejoría de la CVRS fue en general similar para las 2 dosis utilizadas. Aunque los protocolos analizados incluían esquemas de dosis fijas, se postula que la indicación de un esquema de dosificación flexible en la práctica clínica podría mejorar el equilibrio entre la eficacia y el perfil de seguridad.

De este modo, concluyen señalando que la darifenacina constituye una importante alternativa terapéutica de los sujetos con HV con repercusiones sobre la CVRS.

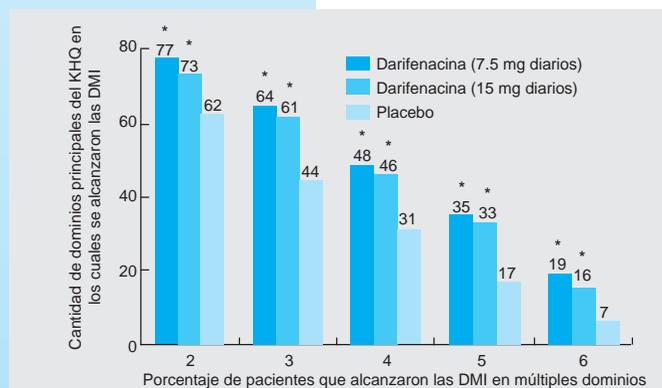


Figura 1. Proporción de pacientes que alcanzaron o superaron las metas de la DMI en múltiples dominios «principales» del KHQ después de 12 semanas de tratamiento con una dosis diaria de darifenacina.

(*) $p < 0.05$ en comparación con el placebo (prueba de *chi cuadrado*)
 Los dominios principales del KHQ incluyeron las repercusiones de la incontinencia, gravedad de la sintomatología, repercusión emocional y limitaciones funcionales, físicas y sociales.
 KHQ: King's Health Questionnaire
 DMI: diferencias mínimas de importancia

Fuente: Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 13(4):241-251, Dic 2008
Autores: Olshansky B, Ebinger U, Rekedá L y colaboradores
Institución: University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa, EE.UU.
Traducción textual: Efectos Farmacológicos Diferenciales de los Antimuscarínicos sobre la Frecuencia Cardíaca: Estudio Aleatorizado, Controlado con Placebo, a Doble Ciego y de Grupos Cruzados con Tolterodina y Darifenacina en Participantes Sanos de al Menos 50 Años
Título: Differential Pharmacological Effects of Antimuscarinic Drugs on Heart Rate: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover Study with Tolterodine and Darifenacin in Healthy Participants > or = 50 Years

Comparan los Efectos de la Darifenacina y la Tolterodina sobre la Frecuencia Cardíaca

La administración de anticolinérgicos se relaciona con efectos diferenciales sobre la frecuencia cardíaca: mientras que la tolterodina se asocia con su aumento, la darifenacina incluso podría reducir este parámetro.

Los antimuscarínicos se utilizan en el tratamiento del síndrome de hiperactividad vesical (HV), caracterizado por urgencia miccional con incontinencia urinaria o sin ella.

La tolterodina es un anticolinérgico de uso frecuente, relativamente poco selectivo, pero con una afinidad 3.6 veces superior para los receptores M_3 en comparación con los receptores M_2 . Por el contrario, la darifenacina es un antagonista altamente selectivo de los receptores M_3 , con una unión 59 veces más potente con estos receptores en comparación con los M_2 . Según los autores, estas diferencias deberían asociarse con distintos perfiles farmacológicos en términos de los efectos sobre la frecuencia cardíaca (FC). Esta distinción adquiere relevancia clínica, dado que se ha demostrado que incluso incrementos leves en la media de la FC durante períodos prolongados pueden asociarse con aumento en el riesgo de mortalidad.

Sobre la base de estos conceptos, se presentan los resultados de un estudio comparativo de los efectos de los anticolinérgicos tolterodina y darifenacina sobre la FC.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado, de grupos cruzados y a doble ciego. Participaron varones y mujeres de al menos 50 años con ritmo sinusal e índice de masa corporal comprendido entre 18.5 y 35 kg/m². Se excluyeron los sujetos con

hallazgos electrocardiográficos alterados, antecedentes recientes de neoplasias y tareas laborales que incluyeran turnos nocturnos, así como aquellos que utilizaban otros fármacos con capacidad para modificar la FC, con acciones anticolinérgicas o con la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con los fármacos empleados en el ensayo.

Los pacientes fueron divididos de modo aleatorio en tres grupos con el objetivo de recibir 4 mg de tolterodina, 15 mg de darifenacina o placebo, en forma diaria, durante no menos de 7 días. Después de un período de reposo farmacológico de al menos 2 semanas, se efectuaron cruces de grupos para recibir una de las opciones restantes de tratamiento. En todos los participantes se efectuaron determinaciones de presión arterial y registros electrocardiográficos continuos de 24 horas en lapsos predefinidos. Se calcularon los parámetros de variabilidad de la FC sobre la base de fórmulas estandarizadas. Asimismo, se cuantificaron la tolerabilidad y la seguridad en términos clínicos, bioquímicos y electrocardiográficos.

Se definieron como criterio principal de valoración, las diferencias entre ambos fármacos en el cambio de la media de la FC inicial después de 7 días de exposición. Entre los objetivos secundarios se destacan la determinación de la media de la FC en 24 horas y en forma horaria, así como las modificaciones posturales de este parámetro.

Para reducir la posibilidad de sesgos, los datos

se procesaron por medio de un modelo por protocolo y mediante un subanálisis por intención de tratar. Todos los datos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

Resultados

De los 162 participantes que iniciaron el estudio, 140 completaron las 3 etapas propuestas. El 83.3% tenía menos de 65 años, con un predominio de mujeres (70.4%) y de pacientes de raza blanca (88.9%). No se reconocieron diferencias de significación estadística en términos de la función cardiovascular y de los parámetros demográficos entre las 6 secuencias posibles de tratamiento.

Cuando se aplicó el modelo de análisis por protocolo, la media de la FC a lo largo de las 24 horas fue significativamente mayor para la tolterodina en relación con la darifenacina ($p < 0.0001$) y el placebo ($p < 0.001$), pero no se observaron diferencias al comparar la darifenacina con el placebo. Por otra parte, la proporción de pacientes en los que se observó un incremento de al menos 5 latidos por minuto (lpm) en la media de la FC fue significativamente más elevada ante la exposición a la tolterodina en comparación con la darifenacina o el placebo. Por el contrario, no fue posible identificar diferencias en este parámetro entre la darifenacina y el placebo ($p = 0.41$). Si bien la cantidad de sujetos en los cuales la media de la FC aumentó en más de 10 lpm se consideró pequeña desde el punto de vista estadístico, se verificó una tendencia a mayor incremento entre los individuos tratados con tolterodina en relación con la darifenacina y el placebo.

En términos de la evaluación de la FC en intervalos horarios, se verificó mayor efecto de la tolterodina en comparación con la terapia con darifenacina, en especial en el momento de alcanzar la concentración plasmática máxima. La FC mínima no resultó diferente entre los sujetos que empleaban darifenacina o placebo, aunque la FC máxima a lo largo de las 24 horas fue similar para los tres grupos de tratamiento. En una evaluación *post hoc* sobre los cambios en la media de la FC inicial dentro de las primeras 8 horas de administración de los fármacos se verificó que la tolterodina incrementó significativamente la FC en comparación tanto con la darifenacina como con el placebo. Del mismo modo, la tolterodina se correlacionó con la reducción significativa de la variabilidad de la FC a lo largo de las 24 horas en relación con la darifenacina y el placebo. Sin embargo, no se comprobaron diferencias de significación en esta variable cuando se comparó la darifenacina con el placebo. De acuerdo con los investigadores, no se reconocieron diferencias en los cambios posturales de la presión arterial o la FC entre los tres grupos de tratamiento.

Por otra parte, aseguran que, al aplicar el modelo de análisis por intención de tratar, el nivel de significación estadística de las diferencias entre los tratamientos se mantuvo o incluso se incrementó.

No se identificaron efectos adversos graves. La prevalencia de reacciones adversas en general para la tolterodina, la darifenacina y el placebo se estimó en 19.7%, 26.3% y 19%, en orden respectivo. La xerostomía se consideró el efecto adverso más habitual, con una prevalencia de 3.3%, 12.5% y 3.3%, en el mismo orden. Cuatro participantes abandonaron el estudio como consecuencia de las reacciones adversas: 2 sujetos tratados con darifenacina (xerostomía y síntomas digestivos), un

paciente asignado a tolterodina (eritema) y un individuo que recibía placebo (cefalea).

En relación con el electrocardiograma, no se comprobaron diferencias entre las tres estrategias en relación con la duración de los intervalos PR y QT.

Discusión

El incremento de la FC se reconoce como un factor de riesgo asociado con mayor morbimortalidad. Los fármacos que provocan el aumento de la FC, como algunos antimuscarínicos, podrían relacionarse con un riesgo adicional cuando se administran en sujetos de edad avanzada o con procesos cardiovasculares subyacentes. De todos modos, no se ha identificado un FC óptima para cada paciente o un umbral mínimo o de cambio absoluto de esta variable en este grupo.

Dado que la HV es una afección crónica, se requiere de tratamientos prolongados. En este contexto, los cambios leves en la FC o en su variabilidad podrían asociarse con repercusiones relevantes, en especial en los individuos que utilizan fármacos destinados a reducir la FC, como los betabloqueantes. En el presente análisis, en el que se controlaron otros parámetros que podrían afectar la FC (fármacos, comorbilidades, patrón de actividades), se observó que la media de la FC a lo largo de las 24 horas se incrementó con el uso de tolterodina en comparación con la administración de darifenacina o placebo, pero no se verificaron diferencias de significación entre este antagonista selectivo de los receptores M_3 y el placebo. La evaluación detallada de los resultados permitió identificar que los efectos sobre la FC fueron más acentuados cuando se alcanzaron las concentraciones plasmáticas máximas de las drogas. En consecuencia, los autores señalan la presencia de un efecto farmacológico diferencial de estos antimuscarínicos en términos de su potencial para incrementar la FC. Estos resultados se confirmaron en un modelo de análisis *post hoc* en el cual los efectos de la tolterodina sobre la FC fueron significativamente mayores que los correspondientes a la darifenacina durante las primeras 8 horas posteriores a la administración. Estos datos resultan relevantes, dado que el aumento de la FC se ha relacionado con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, alteraciones vasculares y diversas arritmias.

Por otra parte, la tolterodina se asoció con la reducción significativa de la variabilidad de la FC, mientras que el uso de darifenacina no se relacionó con diferencias de significación en este parámetro en comparación con el placebo. El importante valor pronóstico de la variabilidad de la FC parece asociarse con repercusiones para la evolución de los sujetos tratados con tolterodina.

Aunque la interpretación de estos resultados en una cohorte de voluntarios sanos resulta limitada, los investigadores postulan que la tolterodina podría desencadenar un incremento de la FC en los pacientes con HV. Por lo tanto, advierten la necesidad de una consideración cuidadosa ante la prescripción de antimuscarínicos en estos pacientes, en especial en presencia de enfermedades cardiovasculares subyacentes. De este modo, concluyen señalando que la tolterodina se asocia con el aumento de la FC, mientras que la darifenacina incluso podría reducir este parámetro.

Fuente: International Journal of Clinical Practice 64(9):1287-1293, Ago 2010

Autores: Schneider T, Marschall-Kehrel D, Hanisch J, Michel M

Institución: Praxisklinik Urologie Rhein-Ruhr, Mülheim, Alemania; Urological Practice, Frankfurt, Alemania; Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

Traducción textual: ¿El Sexo, la Edad o los Factores del Estilo de Vida Afectan la Respuesta al Tratamiento Antimuscarínico en Pacientes con Hiperactividad Vesical?

Título: Do Gender, Age or Lifestyle Factors Affect Responses to Antimuscarinic Treatment in Overactive Bladder Patients?

Analizan la Repercusión de la Edad, el Sexo y el Estilo de Vida sobre la Eficacia y Seguridad de la Darifenacina en la Hiperactividad Vesical

La edad, el sexo y los factores relacionados con el estilo de vida no parecen asociarse con repercusiones de relevancia clínica en la eficacia y la tolerabilidad de la terapia con darifenacina en pacientes con hiperactividad vesical.

El complejo sintomático de la hiperactividad vesical (HV) se define por la presencia de urgencia miccional, con incontinencia urinaria o sin ella, y puede acompañarse de poliaquiuria y nocturia. Si bien no se ha identificado una causa de HV, se reconocen distintos factores de riesgo, entre los que se destaca la edad. Asimismo, el incremento del índice de masa corporal (IMC) y el tabaquismo en general se relacionan con la incontinencia, pero su asociación con la HV no se ha establecido. Además, la mayor ingesta de cafeína o alcohol parece afectar el patrón de la micción debido a sus efectos diuréticos. Estos factores relacionados con el estilo de vida adquieren mayor interés, dada la posibilidad de su modificación y, al menos en forma teórica, de inducir la mejoría de la HV.

Los antagonistas de los receptores son constituyen la principal alternativa terapéutica de la HV. La darifenacina es un antagonista de los receptores muscarínicos que se asocia con eficacia clínica en el tratamiento de la HV.

Se presenta un análisis de la base de datos de un estudio de observación para determinar la eficacia y la seguridad de la darifenacina en términos del sexo, la edad y los factores relacionados con el estilo de vida.

Pacientes y métodos

Se describe un análisis *post hoc* de un estudio abierto de observación, efectuado en forma parcial durante la etapa posterior a la comer-

cialización de la darifenacina en Alemania. Los 1 155 médicos que formaron parte del equipo (incluido un 81% de urólogos) llevaron a cabo un registro sistemático del seguimiento de los pacientes que recibían darifenacina en la dosis recomendada de 7.5 o 15 mg diarios. El período de observación se extendió durante 12 semanas.

Participaron del ensayo original 5 821 sujetos; 3 766 completaron un registro diario sobre las características de la micción durante 3 días, tanto antes del tratamiento como después del inicio de la terapia. El presente análisis corresponde al subgrupo que completó al menos uno de estos registros en la fase posterior al comienzo del tratamiento con darifenacina. Las características demográficas y las vinculadas con los factores potenciales de riesgo para HV fueron similares para este subgrupo y para la totalidad de la muestra del estudio original.

Se obtuvo información acerca de la magnitud de las manifestaciones clínicas de la HV, el IMC y el consumo de tabaco, alcohol y cafeína. Los datos reunidos se procesaron al considerar como variables independientes la edad, el sexo, el IMC, el consumo de alcohol, el tabaquismo y la ingesta de cafeína.

Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

El subgrupo incluido en este análisis tenía una media de edad de 62.6 ± 12.8 años, con un pro-

medio de IMC de 26.7 ± 4.0 kg/m². El 77.1% de esta cohorte estaba integrada por mujeres. En relación con el tabaquismo, el 75.3% eran no fumadores, el 16.8% consumían tabaco y el 7.9% eran ex fumadores. Con fines analíticos, los consumidores de alcohol moderados o de mayor magnitud se fusionaron en un único subgrupo.

El 56.4% de los participantes había recibido tratamiento previo para la HV. En el momento del inicio del estudio, el 31.7% empleaba apósitos, un 27.9% practicaba ejercicio miccional, el 34.4% efectuaba ejercicios para reforzar el piso pélvico y un 4.2% recibía electroestimulación, mientras que el 32.3% se negaba el uso de otras estrategias terapéuticas.

La eficacia general del tratamiento fue definida como muy buena, buena, moderada o insuficiente en el 42.7%, 36.1%, 10.3% y 10.9% de los enfermos, respectivamente.

Se observó que la frecuencia de un síntoma constituyó el factor predictivo asociado con mayor intensidad con la mejoría relacionada con el tratamiento. Por otra parte, el aumento de la edad se correlacionó de forma significativa con la menor optimización de la urgencia miccional, la incontinencia, las micciones diurnas y los episodios de nocturia. Sin embargo, la repercusión de la edad fue relativamente leve en términos del efecto general del tratamiento. De la misma manera, se describió una asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y la mayor optimización de la urgencia miccional, las micciones diurnas y los episodios de nocturia, pero la correlación entre el sexo y la mejoría general resultó leve. Con la excepción de un efecto leve pero significativo del incremento del IMC sobre la mejoría de la urgencia miccional, ninguno de los factores asociados con el estilo de vida se relacionó con repercusiones significativas y favorables para los 4 síntomas de HV.

Se verificó que el aumento de la edad también se asoció con una probabilidad significativamente menor de un enfoque positivo de la HV, de eficacia general del tratamiento y de tolerabilidad. El sexo femenino se correlacionó con una probabilidad significativamente mayor de enfoque positivo de esta afección y de eficacia general de la terapia, si bien los efectos de estas repercusiones fueron leves. El estilo de vida no modificó de forma significativa el enfoque de la HV o la eficacia general de la terapia.

La prevalencia de efectos adversos alcanzó al 2.7% de los pacientes, con énfasis especial en la xerostomía y la constipación. La tolerabilidad general se clasificó como muy buena, buena, moderada o mala en el 50.1%, 43.6%, 4.6% y 1.8% de los casos, en el mismo orden. La satisfacción general de los pacientes fue muy elevada en el 42.4% y apropiada en el 44.9%, mientras que el 12.7% no se consideró satisfecho.

Discusión y conclusiones

Los expertos aclaran que el presente estudio es un subanálisis de los datos de un estudio abierto de observación en el que se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la darifenacina en la práctica clínica cotidiana. En ausencia de un grupo placebo,

admiten la imposibilidad de brindar conclusiones definitivas. Sin embargo, los estudios de observación constituyen un recurso útil para la comparación de la eficacia y tolerabilidad de las estrategias terapéuticas en sujetos con HV. Asimismo, los ensayos posteriores a la comercialización brindan información más definitiva en relación con los estudios clínicos controlados.

En conocimiento de estas limitaciones metodológicas potenciales, los investigadores hacen hincapié en que la edad no sólo es un factor de riesgo para la HV, sino que este parámetro se asocia con modificaciones en la expresión de los receptores muscarínicos vesicales y de otros tejidos, incluyendo las glándulas salivales y el corazón. En este análisis del tratamiento con darifenacina, se observó un efecto negativo y significativo pero muy reducido de la edad de los pacientes sobre la mejoría de los síntomas y la eficacia general asociada con la terapia. Se presume que este efecto podría encontrarse subestimado como consecuencia a la tendencia de administrar dosis mayores en los sujetos de edad más avanzada. Estos resultados coinciden con experiencias previas efectuadas en pacientes tratados con otros antimuscarínicos, como la solifenacina. La eficacia de esta familia de fármacos parece similar en todos los grupos etarios. Si bien la tolerabilidad parece disminuir en función de la edad, este fenómeno podría atribuirse al deterioro general de la salud asociado con el envejecimiento. Por otra parte, aunque las mujeres con síntomas de HV reciben tratamiento con antagonistas muscarínicos con mayor frecuencia que los varones, la prevalencia de la enfermedad parece similar para ambos sexos. Asimismo, no se observan diferencias en la expresión de los receptores muscarínicos vesicales en relación con el sexo. En estudios previos efectuados con tolterodina, se ha señalado la presencia de efectos significativos muy leves de esta variable en términos de la eficacia, pero sin diferencias en relación con la tolerabilidad. En el presente análisis se verificaron efectos muy similares vinculados con el tratamiento con darifenacina. Por lo tanto, se presume que los antagonistas muscarínicos en general se asocian con índices de eficacia y tolerabilidad similares en varones y mujeres con HV. Si bien el IMC se ha considerado un factor de riesgo para la HV, los expertos señalan que, en este estudio, esta variable no se relacionó con variaciones en la eficacia o la tolerabilidad de la darifenacina. Así, la obesidad no sólo no interfiere con la fisiopatología de la enfermedad, sino que podría vincularse con menor exposición sistémica al fármaco en términos de la dosis por kilogramo de peso. En este análisis, los sujetos con IMC más elevado tuvieron mayor probabilidad de recibir dosis más altas del fármaco. En cambio, el consumo de cafeína, tabaco o alcohol no guardó una relación significativa en términos de la tolerabilidad y la eficacia de la terapia con darifenacina.

En función de los datos disponibles, la edad, el sexo y los factores relacionados con el estilo de vida no parecen asociarse con repercusiones de relevancia clínica en la eficacia y la tolerabilidad de la terapia con darifenacina en pacientes con HV.

Fuente: International Journal of Clinical Practice
62(11):1792-1800, Nov 2008

Autores: Kay G, Ebinger U
Institución: Cognitive Research Corporation, Saint Petersburg, EE.UU

Traducción textual:

Protección del Funcionamiento Cognitivo en Pacientes con Síndrome de Vejiga Hiperactiva:

Información sobre el Efecto Diferencial de la Darifenacina

Título: Preserving Cognitive Function for Patients with Overactive Bladder: Evidence for a Differential Effect with Darifenacin

La Darifenacina no Compromete las Funciones Cognitivas

La selección adecuada del fármaco a administrar en caso de síndrome de vejiga hiperactiva es fundamental para preservar el funcionamiento cognitivo y permitir el tratamiento seguro de los pacientes a largo plazo.

Los antimuscarínicos son los fármacos de primera línea para el tratamiento de los pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva (VH). Su administración resulta en el bloqueo de los receptores muscarínicos M_3 con la consiguiente disminución de la frecuencia e intensidad de las contracciones del músculo detrusor. No obstante, puede afectar la memoria y otros aspectos del funcionamiento cognitivo. A la hora de administrar un agente antimuscarínico también deben considerarse otros factores que afectan el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), como la edad, la presencia de comorbilidades -especialmente neurológicas- y la administración concomitante de otros fármacos. Estos factores están presentes con una frecuencia especialmente elevada en la población de pacientes con síndrome de VH, ya que la prevalencia de la entidad aumenta con la edad. La edad avanzada se vincula con una disfunción cognitiva y con un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con el consiguiente incremento de la vulnerabilidad de los pacientes ante los efectos neurológicos de las drogas antimuscarínicas. De hecho, estas drogas son prescritas con frecuencia a los pacientes con síntomas de VH vinculados con comorbilidades neurológicas. Asimismo, los efectos de otros fármacos que reciben estos individuos pueden disimular la acción anticolinérgica y ser desfavorables en términos de desempeño cognitivo. Esto es especialmente cierto en la población anciana. De acuerdo con lo antedicho, es importante minimizar el riesgo de efectos adversos neurológicos en pacientes tratados con anticolinérgicos. En este sentido, debe evaluar-

se el agente a administrar ya que no todos los antimuscarínicos provocan los mismos efectos adversos cognitivos. En el presente estudio se evaluaron los fundamentos farmacológicos de dichas diferencias y la información disponible sobre el perfil de efectos adversos neurológicos de los antimuscarínicos más utilizados en la práctica clínica.

Fundamentos farmacológicos del efecto de los antimuscarínicos sobre el funcionamiento cognitivo

El efecto terapéutico de las drogas antimuscarínicas en caso de síndrome de VH se debe a su unión a los receptores M_3 del músculo detrusor vesical. No obstante, estas drogas también se unen a los receptores M_1 , M_2 y M_4 ubicados en el tejido cerebral. Esto resulta en la afectación del funcionamiento cognitivo. Los receptores M_1 jugarían un papel fundamental en términos de funcionamiento cognitivo, en tanto que los receptores M_3 no serían tan importantes en ese sentido. De todas formas, la afectación cognitiva requiere, como primera medida, que la droga alcance concentraciones suficientes en el SNC. En efecto, las consecuencias del tratamiento con fármacos antimuscarínicos dependen de la capacidad de los diferentes agentes para ingresar y acumularse en el tejido cerebral e interactuar con los receptores muscarínicos, en especial con el subtipo M_1 .

Penetración de la barrera hematoencefálica

La penetración pasiva y activa a través de la barrera hematoencefálica difiere según el agente antimuscarínico considerado. Las moléculas no

polarizadas, de tamaño pequeño y más lipófilas como la oxibutinina tienen un nivel elevado de penetración pasiva de dicha barrera. En cambio, las drogas de mayor peso molecular como la darifenacina atraviesan la barrera hematoencefálica en menor medida, en condiciones normales. De todas formas, todas las drogas antimuscarínicas pueden cruzar la barrera hematoencefálica en determinadas circunstancias en las que se ve afectada su integridad, como la presencia de enfermedad de Alzheimer, el accidente cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson y la vejez.

Acumulación en el SNC

La información sobre la concentración cerebral de las drogas antimuscarínicas es limitada. En un estudio realizado en monos se informó que el pico plasmático de la oxibutinina se alcanza a los 30 minutos de su administración y que la concentración cerebral de la droga disminuye hasta el 40% o 60% una vez transcurrida una hora desde la administración de 0.1 o 0.3 mg/kg, respectivamente. En cambio, en estudios realizados en ratones se observó una penetración y una acumulación cerebral baja ante la administración de darifenacina o tolterodina. La acumulación cerebral de las drogas también depende de su persistencia en el tejido y, en consecuencia, de los mecanismos involucrados en su eliminación cerebral. En este sentido, la darifenacina es transportada por una glucoproteína P y el cloruro de trospio es transportado por proteínas asociadas con la resistencia a múltiples fármacos. Dichos mecanismos de transporte activo disminuyen el potencial de acumulación de las drogas en el SNC. También debe considerarse el empleo concomitante de fármacos con efecto anticolinérgico. Dicha práctica es especialmente frecuente en pacientes ancianos.

Unión a receptores muscarínicos

Entre los factores principales que contribuyen con la disfunción cognitiva provocada por las drogas antimuscarínicas se incluye el perfil de unión a los receptores muscarínicos M_1 ubicados en el tejido cerebral. Según los resultados de los estudios disponibles al respecto, la darifenacina tiene una elevada selectividad por los receptores M_3 en comparación con los subtipos restantes de receptores. En cambio, otras drogas antimuscarínicas como la oxibutinina actúan principalmente sobre los receptores M_1 . Estos datos permiten indicar que la oxibutinina es una droga con capacidad elevada de afectación cognitiva ya que los receptores M_1 son los más implicados en dicho efecto adverso. En cambio, la darifenacina tendría un potencial más bajo de efectos adversos cognitivos. A continuación se evaluará la información disponible sobre los efectos de las drogas antimuscarínicas en términos de funcionamiento cognitivo, sueño y hallazgos electroencefalográficos. Se prestó especial atención a la información correspondiente a la oxibutinina y la darifenacina.

Efectos de las drogas antimuscarínicas sobre el funcionamiento cognitivo

En estudios realizados en animales de experimentación se observó que la oxibutinina afecta significativamente el funcionamiento mnésico. En cambio, este efecto no se verificó

ante la administración de tolterodina. En una investigación llevada a cabo recientemente en animales de experimentación se observó que la darifenacina no provoca un déficit cognitivo significativo. Concretamente, el tratamiento con oxibutinina, propiverina y escopolamina se asoció con una afectación significativa de la memoria. Dicha afectación tuvo un perfil dependiente de la dosis. Además, la administración de dosis altas de tolterodina afectó las funciones vinculadas con el aprendizaje. En cambio, el empleo de dosis altas de darifenacina o solifenacina no afectó el funcionamiento mnésico.

En estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y a doble ciego, la administración de oxibutinina de liberación inmediata afectó el funcionamiento cognitivo en forma sistemática. Dicho deterioro también se verificó ante el empleo de formulaciones de oxibutinina de liberación prolongada desde la semana 1 de tratamiento y no fue percibido por los propios pacientes. En cambio, el tratamiento con 7.5 o 15 mg/día de darifenacina no provocó un efecto significativo sobre el aprendizaje y la memoria en adultos sanos. Debe destacarse que estos hallazgos también tuvieron lugar en individuos mayores de 60 años. La ausencia de afectación cognitiva asociada con la administración de darifenacina también se constató en un estudio realizado en adultos jóvenes en comparación con la administración de diclomina, un antagonista muscarínico selectivo por los receptores M_1 . Además, en pacientes de 65 a 84 años, el tratamiento con darifenacina se vinculó con un desempeño cognitivo similar al observado al administrar placebo.

La información disponible sobre el efecto cognitivo de otras drogas empleadas para el tratamiento de los pacientes con síndrome de VH es limitada. Por ejemplo, en un estudio realizado en 22 adultos mayores se informó que la administración de 10 a 20 mg/día de oxibutinina de liberación prolongada durante 3 semanas afecta el funcionamiento cognitivo. Esto no se verificó al administrar 4 mg/día de tolterodina de liberación prolongada. En otra investigación, el tratamiento con tres tomas diarias de 2.5 mg de oxibutinina de liberación prolongada también se asoció con un desempeño cognitivo desfavorable en comparación con la administración de dos tomas diarias de 2 mg de tolterodina. También se informó un deterioro cognitivo mayor entre los pacientes tratados con oxibutinina en comparación con aquellos que recibieron difenhidramina o placebo.

Efectos de las drogas antimuscarínicas sobre el sueño y los parámetros electroencefalográficos

La asociación entre los efectos de las drogas antimuscarínicas sobre los parámetros electroencefalográficos y el sueño, así como el efecto de dichas drogas sobre el funcionamiento cognitivo no es clara. No obstante, el análisis de estas variables resulta útil como indicador de la afectación del funcionamiento cerebral. En líneas generales, los resultados disponibles coinciden con lo informado respecto del funcionamiento cognitivo. Según los resultados de dos estudios aleatorizados, a doble ciego y cruzados realizados en individuos sanos de 22 a 65 años, la oxibutinina de liberación prolongada disminuye el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y aumenta la latencia del sueño REM en comparación con la tolterodina de

liberación inmediata, el trospio y el placebo. La tolterodina también disminuyó la proporción de sueño REM en comparación con el placebo, aunque dicha reducción no fue significativa entre los individuos más jóvenes. Asimismo, la tolterodina disminuyó la proporción de sueño REM en pacientes metabolizadores lentos o intermedios. No se hallaron investigaciones sobre la afectación de los parámetros del sueño provocada por la darifenacina.

En un estudio abierto realizado en 12 hombres sanos de 26 ± 4 años, la administración de 20 mg de oxibutinina, 1.2 mg de trospio por vía intravenosa o 45 mg de trospio por vía oral resultó en una afectación cuantitativa y significativa de los parámetros electroencefalográficos sólo en el primer grupo. En otro trabajo realizado en 64 hombres sanos de 18 a 35 años no se observaron cambios al evaluar los parámetros cuantitativos del electroencefalograma durante la administración de trospio o tolterodina en comparación con el uso de placebo. En cambio, la oxibutinina afectó el trazado electroencefalográfico en forma significativa. Por último, en un estudio sobre el funcionamiento cognitivo realizado en pacientes tratados con diciclomina se verificó un enlentecimiento del trazado electroencefalográfico. Por el contrario, el uso de placebo o darifenacina no tuvo este efecto.

Discusión y conclusiones

La administración de drogas antimuscarínicas a pacientes con síndrome de VH puede afectar el funcionamiento cognitivo. Esto es especialmente importante en presencia de comorbilidades vinculadas con afectación neurológica o ante el tratamiento concomitante con otros fármacos con actividad antimuscarínica. En general, los pacientes afectados no notan ni refieren trastornos cognitivos asociados con el tratamiento farmacológico. Según lo informado, es posible que la afectación cognitiva se vincule con la capacidad de las drogas antimuscarínicas para atravesar la barrera hematoencefálica, acumularse en el tejido cerebral e interactuar con los receptores

muscarínicos M_1 . De acuerdo con los estudios disponibles, la darifenacina es la droga antimuscarínica con mayor selectividad por los receptores M_3 en comparación con los receptores M_1 . Dicho perfil de acción se relaciona con diferencias significativas entre las drogas en términos de efectos cognitivos. Concretamente, la oxibutinina afectaría sistemáticamente el funcionamiento mnésico. Esto no se verificó ante la administración de darifenacina. Tampoco se observó una afectación cognitiva significativa entre los pacientes que recibieron tolterodina, aunque son necesarios estudios controlados con placebo y realizados en una cantidad mayor de pacientes para corroborar este hallazgo. La oxibutinina también afectó los parámetros electroencefalográficos y aquellos vinculados con el sueño. Por el contrario, el trospio no disminuyó la atención ni afectó dichos parámetros. Puede afirmarse entonces que la oxibutinina provoca un deterioro cognitivo significativo. De hecho, los efectos adversos neurológicos de la droga fueron advertidos por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos. Concretamente, esta institución recomendó «controlar a los pacientes que reciben oxibutinina para detectar la aparición de efectos adversos anticolinérgicos sobre el SNC, especialmente durante los primeros meses de tratamiento o de aumento de la dosis». En cambio, la darifenacina no afectó el funcionamiento mnésico y cognitivo general en los estudios disponibles sobre su empleo, realizados tanto en individuos jóvenes como en pacientes ancianos. En coincidencia, la darifenacina tiene un nivel bajo de penetración y acumulación en el SNC y un perfil de unión menos adverso a los receptores muscarínicos en términos de funcionamiento cognitivo. Son necesarios estudios adicionales para confirmar los hallazgos mencionados.

La selección adecuada del fármaco a administrar en caso de síndrome de VH es fundamental para preservar el funcionamiento cognitivo y permitir el tratamiento seguro de estos pacientes a largo plazo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicsalud.com

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases por Laboratorios Bagó S.A. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Artículos Notables es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones de Laboratorios Bagó S.A. ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Artículos Notables Bagó**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.