



ARTÍCULOS NOTABLES

Vol. 1, N° 2 - Septiembre 2011

SÍNDROME DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

DARIFENACINA

Fuente: International Journal of Clinical Practice

62(11):1664-1674, Nov 2008

Autores: Zinner N, Kobashi K, Koochaki P

Institución: Western Clinical Research, Torrance, EE.UU.; Virginia Mason Medical Center, Seattle, EE.UU.

Traducción textual: El Tratamiento con Darifenacina para los Pacientes con Síndrome de Vejiga Hiperactiva que Manifestaron su Disconformidad frente a las Terapias Previas con Agentes Antimuscarínicos de Liberación Prolongada

Título: Darifenacin Treatment for Overactive Bladder in Patients Who Expressed Dissatisfaction with Prior Extended-Release Antimuscarinic Therapy

La Eficacia y la Tolerabilidad a la Terapia con Darifenacina Mejoran la Adhesión Terapéutica

La eficacia del tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva se ve modificada por la adhesión terapéutica. En este trabajo se evaluaron la eficacia clínica de la darifenacina y la satisfacción en los pacientes que se manifestaban disconformes con otros agentes antimuscarínicos.

La falta de adhesión y la interrupción del tratamiento suelen ser las causas más importantes del fracaso terapéutico en el síndrome de vejiga hiperactiva (SVH), como fuera demostrado en un trabajo en el que se evaluó la eficacia de los agentes antimuscarínicos más usados. La percepción del paciente de la eficacia y la tolerabilidad podrían ser útiles para predecir la adhesión o la interrupción del tratamiento. Están demostradas la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la darifenacina, un agente antimuscarínico con actividad selectiva sobre los receptores muscarínicos M_3 , los cuales se localizan en el músculo detrusor. Si bien se cree que el cambio de fármaco podría incrementar el cumplimiento, existe poca información al respecto. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar la eficacia y la tolerabilidad a la darifenacina en los sujetos con SVH que se hallaban disconformes con otros fármacos.

Materiales y métodos

Se diseñó un ensayo abierto, multicéntrico y no controlado de 12 semanas de duración. Se reclutaron pacientes de ambos sexos, ≥ 18 años, que referían un promedio ≥ 8 micciones y ≥ 1 episodio de urgencia miccional diarios, con incontinencia urinaria de urgencia (IUU) o sin ella durante 6 meses antes de la formación de los grupos, un puntaje ≥ 2 en una encuesta específica (*Patient Perception of Bladder Condition*

[PPBC]), que fueron tratados con formulaciones de liberación prolongada (LP) de oxibutinina o tolterodina durante un año y hubieran manifestado su disconformidad. Se excluyeron a quienes hubieran participado en un programa de electroestimulación vesical, así como a los individuos con una media de volumen urinario total diario $> 3\ 000$ ml o una media de volumen para cada micción > 300 ml; con incontinencia urinaria de estrés, obstrucción vesical, cateterismo vesical u otras enfermedades urológicas significativas, o a quienes se encontraban en un protocolo de investigación de un nuevo fármaco. Durante el estudio se limitó el uso de agentes con efectos antimuscarínicos, se prohibieron los agonistas colinérgicos, los inhibidores de glucoproteínas como el verapamilo y la ciclosporina y los inhibidores del sistema enzimático citocromo P450 3A4. Los pacientes debían llevar un diario sobre su sintomatología basal durante 5 días mientras no recibieran tratamiento alguno. Se les indicó 7.5 mg/día de darifenacina y, de acuerdo con la sintomatología, se les permitió incrementar la dosis hasta 15 mg/día. El criterio principal de valoración fue el cambio en el PPBC al momento de la finalización del estudio. Además, se los evaluó con otra encuesta de satisfacción (*Patient Satisfaction with Treatment Benefit* [PSTB]). La eficacia fue analizada mediante la valoración de la frecuencia miccional, la urgencia y los episodios de IUU du-

rante 5 días. Se registraron los signos vitales, la tolerabilidad y los efectos adversos. El análisis estadístico se hizo mediante el cálculo del número de pacientes con intención de tratar, las pruebas de Wilcoxon y el análisis de regresión logística.

Resultados

En total fueron tratados 497 pacientes (84.1% mujeres); de ellos, 218 habían recibido previamente oxibutinina LP y el resto, tolterodina LP. El 34% mantenía el tratamiento al momento de ingresar al ensayo. Alrededor del 60% de los casos incrementaron la dosis de darifenacina. El uso de este agente mejoró en forma significativa el puntaje del PPBC, tanto en quienes habían interrumpido el tratamiento como en quienes aún lo realizaban. Al cabo de 12 semanas, el puntaje se había incrementado en una mediana de 1.0 punto con respecto al puntaje basal ($p < 0.0001$). Este cambio fue independiente de la terapia previa recibida. El 72.8% de los casos manifestaron una mejoría en el PPCB, el 23.1% comunicaron que no hubo cambios y el 4.1% expresó el deterioro de su situación. El 85.6% de los participantes se mostraron satisfechos con la darifenacina y el resto, insatisfechos. Resultados similares se obtuvieron con la encuesta PSTB al cabo de las 12 semanas de tratamiento. El esquema con darifenacina disminuyó significativamente la frecuencia miccional, la urgencia y la IUU con respecto a los parámetros basales, en forma similar que con el uso de oxibutinina LP y de tolterodina LP. Estos cambios son compatibles con los resultados del PPBC. Sin embargo, se observó que quienes habían sido tratados en forma previa con tolterodina LP experimentaron significativamente menos episodios de urgencia y de IUU. Asimismo, con el empleo de darifenacina se comprobó una menor incidencia de sequedad bucal (20.1%) y de constipación (14.1%), si bien estos efectos adversos no suelen ser responsables de la interrupción del tratamiento. No ocurrieron defunciones ni alteraciones importantes del examen clínico o los estudios de laboratorio durante la realización de este ensayo.

Discusión

En la presente investigación se comprobó que la terapia con darifenacina mejoró la sintomatología y la percepción del paciente sobre su enfermedad, asociado con una mejor tolerabilidad, lo que se expresó mediante un 86% de participantes satisfechos con el tratamiento. Estos resultados son comparables a los provenientes de estudios con otros agentes antimuscarínicos. El perfil de efectos adversos fue similar al de otros ensayos efectuados con darifenacina. El cuestionario PSTB remeda el interrogatorio realizado por el médico en cada consulta y se usó para valorar la insatisfacción con el tratamiento previo y los resultados con la darifenacina. Con este

método se comprobó que más del 85% de los sujetos manifestaron estar satisfechos. La satisfacción del paciente es un indicador de la calidad de atención, que está sujeto a distintos factores como la mejora de los síntomas y la frecuencia y gravedad de los efectos adversos. La *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda su valoración en los ensayos clínicos. Los autores destacan que valoraron la satisfacción en un entorno clínico real. El 65.8% de los participantes se hallaba en tratamiento al momento de ingresar al estudio, mientras que en el resto había personas que lo habían interrumpido hacía más de un año.

Entre las limitaciones de este estudio, se destaca, en primer lugar, que la satisfacción del paciente podría reflejar el cambio de tratamiento más que la eficacia de la droga, lo que puede ser consecuencia de las modificaciones en la atención médica propias de la participación en un ensayo clínico en el que reciben los fármacos en forma gratuita. Por ello, los expertos sugieren que se requiere de un estudio longitudinal complementario. En segundo lugar, debido a que la interrupción del régimen antimuscarínico previo fue en algunos casos superior al año, es posible que lo que manifestara el paciente sobre la satisfacción terapéutica no fuera confiable. Sin embargo, los resultados fueron similares en los subgrupos que se hallaban con tratamiento y sin él al momento de participar en este trabajo.

Además, sería importante conocer si quienes estuvieron satisfechos con el nuevo esquema con darifenacina, se mantienen así durante la terapia continua.

La encuesta PSTB fue creada para asegurar que los pacientes comprendan que los parámetros evaluados son importantes para ellos; no obstante, no está validada por la FDA para la realización de trabajos en los que se evalúan los resultados sobre la base de lo manifestado por los participantes. Este parámetro está siendo considerado como uno de los más importantes para establecer el éxito de un tratamiento. Algunos investigadores comentan que puede ser mejor que las medidas objetivas, como lo son los estudios urodinámicos.

Mediante el uso tanto de una encuesta validada (PPBC) como de una nueva (PSTB), se verificó que el tratamiento con darifenacina mejora la sintomatología de estos pacientes en forma independiente del esquema previo recibido.

Conclusiones

Los autores concluyen señalando que la terapia con 7.5 mg/día de darifenacina está asociada con una mejora significativa tanto de los síntomas del SVH como de la percepción del paciente de su tratamiento, en quienes se hallaban disconformes con otros regímenes. Este fármaco es una opción terapéutica válida en esta población de pacientes.

Fuente: Current Medical Research and Opinion 27(2):431-437, Feb 2011

Autores: Green L, Kerney D

Institución: Virginia Women's Center, Richmond, EE.UU.

Traducción textual: La Experiencia de los Pacientes con la Darifenacina: Resultados de una Encuesta Realizada a Corto Plazo sobre el Tratamiento de la Vejiga Hiperactiva en la Población durante un Tratamiento Breve

Título: Patient Experience with Darifenacin - Results of a Short-term Community-based Survey in Managing Overactive Bladder

Destacan los Beneficios del Tratamiento con Darifenacina sobre la Calidad de Vida de los Pacientes con Vejiga Hiperactiva

Los pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva suelen no consultar al médico ni recibir tratamiento. En el marco de la práctica clínica, demostraron la eficacia y la satisfacción del tratamiento breve con darifenacina en un grupo de participantes voluntarios.

El síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) se caracteriza por urgencia miccional, con incontinencia o sin ella, incremento de la frecuencia y nocturia de tipo persistentes, progresivas y crónicas. Es una entidad frecuente cuya prevalencia se incrementa con la edad y se estima que afecta al 16% al 18% de la población adulta de Estados Unidos. Estos síntomas representan una importante carga psicológica en quienes padecen de incontinencia urinaria de urgencia (IUU) y también se asocia con un aumento de la frecuencia de infecciones cutáneas, depresión, alteraciones del sueño, caídas y fracturas. Por estas razones, el SVH deteriora la calidad de vida (CV). Asimismo, estos pacientes desarrollan estrategias para enfrentar esta situación como disminuir la ingesta de líquidos o emplear apósitos para incontinentes, que sobrecargan el impacto sobre la CV. Inclusive experimentan tanta vergüenza que no buscan ayuda médica. El análisis de una base de datos estadounidense revela que el 76% de los casos diagnosticados no reciben tratamiento, y del 24% restante, el 74% son mujeres. Los agentes antimuscarínicos son la primera línea de la terapéutica farmacológica si bien también pueden emplearse terapias conductuales y ejercicios pelvianos. Estos fármacos mejoran la sintomatología, con pocas diferencias en la eficacia de las distintas drogas. Sin embargo, hay poca información sobre su uso en la práctica clínica.

La darifenacina es un agente bloqueante selectivo de los receptores M_3 del cual se ha demostrado su eficacia y tolerabilidad. En un análisis combinado de 3 ensayos se encontró que disminuye en forma significativa la mediana de los episo-

dios de IUU, la frecuencia y la gravedad de la urgencia, la frecuencia miccional y la cantidad de las pérdidas. Inclusive mantiene la eficacia durante 2 años. El objetivo de este trabajo fue evaluar la experiencia a corto plazo con el uso de darifenacina en el marco de la práctica clínica en la población general.

Materiales y métodos

Se efectuó un trabajo abierto en pacientes que estaban bajo tratamiento por SVH a quienes se les indicó darifenacina en dosis de 7.5 a 15 mg/día. Los participantes completaron una encuesta específica al momento de ingresar al protocolo, en la que se registraba la frecuencia de episodios de IUU en los últimos 3 días, la frecuencia miccional diaria, la urgencia miccional valorada mediante una escala entre 0 y 10 y la tolerabilidad al tratamiento. Al cabo de 3 semanas de terapia, los individuos completaron otra encuesta acerca de la mejoría de los síntomas. Sólo se examinó la información de los casos que respondieron las 2 encuestas. No se realizó análisis estadístico alguno.

Resultados

El programa reunió 2 117 médicos, de los cuales el 50% eran clínicos generales, 35% urólogos, 10% ginecólogos y obstetras y el resto de otras especialidades. Ambas encuestas fueron completadas por 2 165 pacientes con una media de edad de 66 años, de los cuales el 76% eran mujeres. El 85% de los pacientes participaron debido a la influencia del médico. El 47% de la muestra había empleado otros fármacos para el SVH. Luego de 3 semanas de tratamiento se

observó una disminución en el número de episodios de IUU y de micciones diarias. La gravedad de la urgencia miccional se redujo en un 30% (6.7 puntos al inicio frente a 4.6 puntos al cabo del tratamiento); asimismo, la terapia fue bien tolerada ya que el 53% de los participantes manifestaron un nivel de tolerancia de 9/10 puntos.

Los pacientes expresaron hallarse moderadamente satisfechos con los resultados. Refirieron un menor grado de ansiedad y preocupación atribuible a los síntomas. También comentaron que se redujeron las interrupciones de sus actividades diarias, de ocio y durante el sueño. El 58% manifestaron la intención de continuar tomando darifenacina y un 30%, que podría continuar con este agente. El 59% lo recomendaría a sus semejantes. La adhesión fue del 91%.

Discusión y conclusión

Los pacientes experimentaron el alivio de los síntomas del SVH, con una buena tolerabilidad al tratamiento con darifenacina. Además, refirieron un grado moderado de satisfacción, en términos de la ansiedad que generan los síntomas, y experimentaron menos interrupciones en sus actividades cotidianas. Estos resultados son compatibles con los ensayos que demostraron que este fármaco disminuye la frecuencia de los episodios de IUU y de micciones.

Debido a que los síntomas del SVH tienen un profundo impacto en la CV, los autores consideran que este aspecto debe ser evaluado en conjunto con el alivio sintomático. En algunos ensayos se encontró que la satisfacción del paciente es un parámetro más sensible que las medidas objetivas de CV. Los niveles elevados de satisfacción se correlacionan con una buena salud, una disminución de las consultas médicas y del tiempo de internación y un incremento de la adhesión terapéutica. En este trabajo se verificó un nivel de cumplimiento

superior al de otros ensayos, en los que se describió un índice del 35% al cabo de un año de tratamiento con los fármacos antimuscarínicos. No obstante, no verificaron la adhesión con medidas objetivas sino que se realizó sobre la base de lo manifestado por los participantes. En cambio, la satisfacción fue valorada con un método aún no validado para los casos de SVH. Se describió que quienes se hallaban disconformes con otros esquemas terapéuticos expresaron un mayor grado de satisfacción al recibir darifenacina cuando fueron evaluados con la encuesta *Patient Satisfaction with Treatment Benefits*, lo que también fue comprobado en un trabajo con seguimiento más prolongado.

Los investigadores comentan que la mayor parte de los sujetos ingresaron en el protocolo debido a la influencia de los médicos, por lo que destacan la importancia de la relación médico-paciente en quienes tienen SVH. En un trabajo se encontró que más de la mitad de los pacientes no manifiestan sus síntomas debido a la vergüenza, a la creencia de que la incontinencia forma parte del envejecimiento normal y al temor a la cirugía. Sólo el 40% de quienes manifiestan sus síntomas recibe tratamiento. Una buena relación médico-paciente podría mejorar el impacto del SVH y ayuda a mantener la adhesión y la persistencia terapéuticas. Afirman que es fundamental que los médicos aclaren las expectativas reales del tratamiento. En una encuesta realizada a 1 228 mujeres insatisfechas con el tratamiento se comprobó que la comunicación ayuda a mantener expectativas reales y mejora la satisfacción hacia la terapia. En otros trabajos se verificó que los pacientes con expectativas positivas hacia el tratamiento, manifiestan una mayor satisfacción hacia éste. Por ello, los autores de esta investigación consideran que se deben enfatizar los beneficios del tratamiento además de informar sobre los posibles efectos adversos.

Entre las limitaciones de este estudio se destaca, en primer lugar, que se trata de un ensayo breve, realizado con los voluntarios que completaron las dos encuestas. Si bien se encontró que la respuesta terapéutica a los agentes antimuscarínicos requeriría semanas, la duración de esta investigación fue considerada como apropiada ya que los pacientes obtuvieron buenos resultados. Además, el uso de la información manifestada por los participantes puede constituir un sesgo. Sin embargo, los datos acerca de los resultados aportados por los participantes brindan un panorama de la perspectiva de cada uno de ellos sobre la eficacia y la tolerabilidad al tratamiento.

Los autores concluyen afirmando que la darifenacina es un agente útil y bien tolerado para el tratamiento del SVH en el marco de la práctica clínica, y se asocia con un buen grado de satisfacción del paciente durante un esquema de terapia breve.



Figura 1. Satisfacción con el tratamiento con darifenacina y forma en que disminuye la ansiedad asociada con los síntomas.

Fuente: Journal of the American Geriatrics Society 59(3):501-505, Mar 2011

Autores: Jakobsen S, Kersten H, Molden E

Institución: University of Oslo, Oslo, Noruega

Traducción textual: Actividad Anticolinérgica Cerebral de los Espasmolíticos Urinarios Utilizando un Bioensayo de Radiorreceptores de Alto Rendimiento

Título: Evaluation of Brain Anticholinergic Activities of Urinary Spasmolytic Drugs Using a High-Throughput Radio Receptor Bioassay

La Darifenacina se Asocia con Menor Riesgo de Efectos Anticolinérgicos Centrales en Relación con Otros Espasmolíticos Urinarios

La darifenacina parece constituir la alternativa terapéutica con menor riesgo de inducir efectos adversos anticolinérgicos centrales y podría considerarse como la terapia de elección para el abordaje de la hiperactividad vesical en sujetos mayores, con el objetivo de evitar el deterioro cognitivo.

El síndrome confusional puede afectar del 15% al 60% de los sujetos mayores de 60 años en distintos contextos. Se postula que el empleo de ciertos fármacos es la causa del 10% al 30% de los casos. Por otra parte, la utilización de múltiples fármacos con actividad anticolinérgica (AA) se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos cognitivos. Entre los productos con AA se citan los espasmolíticos urinarios (EU), los antidepresivos, los antipsicóticos y los antihistamínicos. Se dispone de un ensayo de laboratorio de radiorreceptores para definir el efecto anticolinérgico de una molécula a nivel sérico. Esta técnica se fundamenta en la cuantificación de la unión específica del quinuclidinil benzilato marcado con tritio ($^3\text{H-QNB}$) a los receptores muscarínicos del cerebro de las ratas en presencia de suero. Las moléculas con afinidad por los receptores reducen la unión del $^3\text{H-QNB}$, por lo que el nivel de desplazamiento de este producto se considera un equivalente de la AA sérica, en comparación con un medicamento patrón (atropina). Los EU se utilizan con frecuencia en los ancianos, debido a sus efectos sobre los receptores M_3 vesicales. No obstante, estos fármacos inducen acciones deletéreas por su actividad antagonista de los receptores muscarínicos cerebrales. Entre los factores relacionados con estos potenciales efectos adversos se incluyen parámetros farmacocinéticos (penetración cerebral) y farmacodinámicos (afinidad por los receptores centrales). En este ensayo se presenta un análisis comparativo de la AA central de diferentes EU por medio de una versión del ensayo de radiorreceptores.

Métodos

Se modificó el modelo original de ensayo de radiorreceptores, por lo cual fue necesario un menor volumen de suero para la incubación en vez de los 2 ml empleados en forma convencional. Las muestras se mezclaron con homogeneizados de cerebro de rata y solución de $^3\text{H-QNB}$ con una actividad de 50.5 Ci/mmol, en un sistema formado por 96 discos.

Se consideró como referencia una curva de valores reunidos con concentraciones crecientes de atropina, con estimación de los coeficientes de variación, la unión máxima ($U_{\text{máx}}$) y mínima ($U_{\text{mín}}$) y la concentración necesaria para obtener un desplazamiento del 50% (CI_{50}).

La AA de los EU elegidos se analizó en los niveles plasmáticos estables descritos en la bibliografía. En el caso de los medicamentos metabolizados por la isoenzima polimórfica CYP2D6 del sistema enzimático citocromo P450, se incluyeron dentro de los límites superiores de los intervalos a la media o la mediana de las concentraciones descritas en sujetos con metabolización más lenta. De este modo, se eligieron para la tolterodina, la 5-hidroxi-metil-tolterodina (metabolito activo de la fesoterodina), la oxibutinina, la solifenacina y la darifenacina los respectivos intervalos de concentraciones de 0.5 a 60 ng/ml, 2 a 22 ng/ml, 1 a 40 ng/ml, 15 a 70 ng/ml y 1 a 70 ng/ml.

Los datos finales se informaron como equivalentes de la atropina sobre la base de las curvas correspondientes a cada medicamento.

Resultados

El método de reducción del volumen y la evaluación de las muestras en un sistema de 96 discos permitió la realización de las curvas de estimación de la AA de los productos, con un coeficiente de correlación elevado ($R^2 > 0.99$) para la atropina. Los coeficientes de variación para la Cl_{50} , la $U_{máx}$ y la $U_{mín}$ se calcularon en 28%, 29% y 11%, en el mismo orden.

Se reconoció AA en todo el intervalo de concentraciones de cada fármaco y se observó un incremento de esta actividad que fue proporcional a la concentración analizada. La tolterodina y la 5-hidroxi-metil-tolterodina se asociaron con los mayores niveles de AA y superaron la $U_{mín}$ de la atropina para las máximas concentraciones de ambos medicamentos. La oxibutinina se vinculó con AA intermedia, mientras que la darifenacina y la solifenacina se relacionaron con la menor AA para las moléculas estudiadas. Se destaca que, para los valores medios de las concentraciones analizadas, la potencia anticolinérgica de la tolterodina y la 5-hidroxi-metil-tolterodina fue más de 10 veces mayor que la descrita para la oxibutinina, la solifenacina y la darifenacina.

En este contexto, la darifenacina se asoció con la menor AA para todo el intervalo de concentraciones estudiado, mientras que, como contrapartida, la 5-hidroxi-metil-tolterodina alcanzó el mayor nivel de desplazamiento del 3H -QNB, tanto para concentraciones bajas como para niveles altos. El cociente entre la AA para los niveles más elevados y para las concentraciones más bajas fue de 37 para la tolterodina, pero se estimó en 4.5 para la oxibutinina y en 2.5 para la darifenacina.

Discusión y conclusiones

La AA cerebral de 5 EU fue evaluada por medio de un ensayo modificado. De acuerdo con los investigadores, la tolterodina y la 5-hidroxi-metil-tolterodina (metabolito activo de la fesoterodina) se asociaron con la mayor AA detectable en este modelo *in vitro*, por lo cual se postula que ambos fármacos se correlacionan con el mayor potencial farmacodinámico para inducir efectos adversos cognitivos en adultos mayores. Por el

contrario, la darifenacina se vinculó con el menor nivel de AA y se presume su asociación con el mejor perfil farmacodinámico en relación con este riesgo. Los autores agregan que la AA de la tolterodina fue dependiente de la concentración, por lo cual los sujetos con menor capacidad metabólica de la isoenzima CYP2D6, así como aquellos que reciben inhibidores de esta enzima (paroxetina, fluoxetina, bupropión), podrían presentar una mayor vulnerabilidad.

En este análisis, la oxibutinina se vinculó con una AA intermedia a baja, lo que podría atribuirse a la mayor distribución cerebral del fármaco en comparación con otros EU, como la tolterodina. No obstante, el cociente relativamente elevado entre las dosis elevadas y bajas en términos de la AA permite presumir que la oxibutinina podría alcanzar efectos anticolinérgicos cerebrales relevantes en dosis altas, aunque el riesgo parecería menor para las dosis de 5 a 10 mg diarios.

En estudios previos se comprobó que el uso de la dosis más elevada de darifenacina no se vinculaba con alteraciones de la función cognitiva. Esos datos coinciden con la información del presente análisis, según la cual este EU se asoció con el menor nivel de AA cerebral, tanto en concentraciones bajas como en niveles elevados. Además, la darifenacina es un sustrato de la glucoproteína P por lo cual, a diferencia de otros EU, se caracteriza por una limitada distribución cerebral. Se destaca que los ancianos son más sensibles a las alteraciones funcionales intelectuales causadas por los anticolinérgicos en comparación con los sujetos más jóvenes. Dada la mayor proporción de comorbilidades y de uso de múltiples fármacos, la selección apropiada de un EU para la terapia de la hiperactividad vesical permite minimizar el riesgo de estos efectos centrales deletéreos.

En función de estos resultados y de la información previa disponible, se especula que la darifenacina constituye la alternativa terapéutica con menor riesgo de inducir efectos adversos anticolinérgicos centrales y podría considerarse como la terapia de elección para el abordaje de la hiperactividad vesical en sujetos mayores, con el objetivo de evitar el deterioro cognitivo.

Fuente: British Journal of Clinical Pharmacology

72(2):235-246, Ago 2011

Autores: Callegari E, Malhotra B, Bungay P, Kay G y colaboradores

Institución: Pfizer Global Research and Development, Groton, EE.UU.; Pfizer Inc, Nueva York, EE.UU.; Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Reino Unido; Cognitive Research Corporation, Washington, EE.UU.

Traducción textual: Una Evaluación Exhaustiva y no Clínica del Potencial de Penetración en el Sistema Nervioso Central de los Antimuscarínicos para el Tratamiento de la Hiperactividad Vesical

Título: A Comprehensive Non-Clinical Evaluation of the CNS Penetration Potential of Antimuscarinic Agents for the Treatment of Overactive Bladder

Describen la Penetración en el Sistema Nervioso Central de los Antimuscarínicos Utilizados en la Terapia de la Hiperactividad Vesical

En función de los datos de un modelo preclínico *in vitro* e *in vivo*, se comprueba que los efectos adversos neurológicos de los antimuscarínicos informados en los estudios controlados y aleatorizados concuerdan con los distintos niveles de penetración tisular en el sistema nervioso descritos en el presente estudio.

La hiperactividad vesical (HV) es un síndrome clínico caracterizado por urgencia miccional que puede acompañarse de incontinencia urinaria, poliaquiuria y nocturia. Se estima que la prevalencia de HV es del 10% y su incidencia aumenta con la edad. Entre las posibles etiologías de la enfermedad se menciona el aumento de la sensibilidad del músculo detrusor a los estímulos eferentes. Los receptores muscarínicos son mediadores de la contracción del detrusor y de la micción en condiciones normales; sin embargo, en sujetos con HV, estos receptores se vinculan con contracción vesical, poliaquiuria, urgencia miccional e incontinencia. Por lo tanto, los medicamentos antimuscarínicos resultan eficaces para el control de los síntomas de HV. No obstante, estos medicamentos desencadenan xerostomía, constipación, somnolencia y visión borrosa. Estos efectos adversos se deben a la presencia de receptores muscarínicos en diferentes órganos. La inhibición de los distintos subtipos de receptores se correlaciona con determinadas reacciones adversas. Los receptores M1 se localizan en el sistema nervioso central (SNC) y desempeñan un papel en la consolidación de la memoria a largo plazo. Se señala que la administración de anti-

muscarínicos provoca deterioro cognitivo en los ancianos. La incidencia de manifestaciones neurológicas es variable y parece relacionarse con la capacidad de las distintas moléculas para ingresar al SNC. La penetración de estos productos depende de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y de la participación de transportadores activos, como la glucoproteína P (P-GP). En el presente estudio, se exponen los resultados de análisis *in vitro* y en modelos con animales para definir la penetración en el SNC de distintos medicamentos antimuscarínicos utilizados en la terapia de la HV. Los fármacos incluidos fueron la forma activa de la tolterodina (5-hidroxi-metil-tolterodina [5-HMT]), la darifenacina, la oxibutinina, la solifenacina, la tolterodina y el trospio.

Métodos

Se definieron las propiedades físicas de los compuestos, incluyendo, entre otros, el logaritmo del coeficiente de distribución entre el octanol y la solución amortiguadora (log D), el logaritmo del coeficiente calculado de partición entre el octanol y el agua (log P), el área de superficie polar, el área de superficie molecular para los átomos polares y el recuento de puentes rotatorios.

Se efectuaron cultivos de monocapas de las líneas celulares MDCK-MDR1 y RRCK que expresaban P-GP, con cálculo de la permeabilidad aparente (PA) en dirección apical a basolateral y en sentido contrario, sobre la base de las concentraciones de cada producto en los compartimientos y del tiempo de incubación. Asimismo, se completó un modelo experimental *in vivo* con 3 ejemplares de ratas macho de 250 g cada uno, en los cuales se administraron soluciones salinas de los distintos medicamentos por vía subcutánea. Después de ser sacrificados, se determinaron las concentraciones séricas y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los distintos compuestos, por medio de recursos de cromatografía líquida. Los datos correspondientes a la capacidad de unión de los compuestos al plasma o al tejido cerebral se obtuvieron con métodos de diálisis en equilibrio.

Resultados

Los compuestos empleados en el presente análisis se caracterizaron por un peso molecular relativamente reducido (325 a 426 daltons). Con la excepción del trospio, se los consideró moléculas lipófilas sobre la base de los valores de log D y log P. En orden decreciente, la oxibutinina fue la molécula con mayor lipofilia, sucedida de la darifenacina, la tolterodina, la solifenacina, la fesoterodina, el 5-HMT y el trospio. El potencial de formación de puentes de hidrógeno fue similar para todos los compuestos. Asimismo, todas las moléculas presentaron valores relativamente reducidos de área de superficie polar, mientras que el recuento de puentes rotativos (un parámetro de flexibilidad) resultó elevado, con menores valores para la solifenacina y niveles más altos para la 5-HMT y la darifenacina. De acuerdo con los investigadores, en el modelo de permeabilidad con monocapas de cultivos celulares que expresaban P-GP, se reconoció un bajo nivel de flujo transcelular para el trospio ($PA = 0.63 \times 10^{-6}$ cm/s), mientras que los valores se consideraron intermedios ($PA = 5$ a 15×10^{-6} cm/s) para la 5-HMT y elevados ($PA > 15 \times 10^{-6}$ cm/s) para la solifenacina, la tolterodina, la darifenacina y la oxibutinina. Por otra parte,

mediante el cálculo de los cocientes de eflujo se reconoció que el trospio, la 5-HMT y la darifenacina eran sustratos de la P-GP. Como contrapartida, la solifenacina, la tolterodina y la oxibutinina no se comportaron como sustratos de ese transportador.

En relación con la penetración de los antimuscarínicos en el SNC evaluada en el modelo experimental con roedores, se definió al cociente entre las concentraciones cerebral y plasmática inferior a 0.04 y a la proporción entre los niveles en LCR y plasma libre próxima a 0 como equivalentes de penetración no significativa en el SNC y de ausencia de equilibrio entre ambos compartimientos, en orden respectivo. Al incluir las experiencias paralelas con escopolamina y N-metil-escopolamina como comparadores, se verificó que tanto la 5-HMT como la darifenacina y el trospio se asociaron con cocientes entre los niveles cerebrales y plasmáticos que sugerían una penetración no significativa en el SNC. Por otra parte, se calcularon y compararon las fracciones libres de cada medicamento en los preparados homogeneizados de cerebro y plasma de los roedores. En este modelo de análisis, la 5-HMT, el trospio y la darifenacina se categorizaron como medicamentos con un reducido cociente entre ambos parámetros.

Discusión

Los autores destacan que el principal objetivo de esta serie de análisis consistió en determinar la capacidad de penetración en el SNC de diferentes antimuscarínicos utilizados en la terapia de la HV. Como meta secundaria, se postuló dilucidar los posibles mecanismos involucrados en estas diferencias farmacocinéticas entre los distintos compuestos.

El modelo de dosis única utilizado en este protocolo permitió reducir la cantidad de animales de experimentación y lograr concentraciones plasmáticas y en el LCR lo suficientemente elevadas para estimar su nivel. Por otra parte, sobre la base de los análisis de las concentraciones de estos productos en las fracciones libres de homogeneizados cerebrales y plasmáticos, el trospio, la 5-HMT y la darifenacina no parecen aso-

Tabla 1. Resumen de la evaluación de la penetración potencial en el SNC de distintos antimuscarínicos en relación con los efectos adversos neurológicos informados.

Medicamento antimuscarínico	Potencial estimado de penetración en el SNC, según las propiedades fisicoquímicas	Permeabilidad medida <i>in vitro</i>	Sustrato de la glucoproteína P <i>in vitro</i>	Penetración medida en el SNC de roedores <i>in vivo</i>	Efectos adversos sobre el SNC observados en la clínica (*)
Trospio	No significativo	Baja	Sí	No significativa	N/I (†)
Fesoterodina (5-HMT)	Significativo	Moderada	Sí	No significativa	N/I (‡)
Darifenacina	Significativo	Elevada	Sí	No significativa	Mareos: 0.9% a 2.1% (!)
Solifenacina	Significativo	Elevada	No	Significativa	Mareos: 1.8% a 1.9% (¶)
Tolterodina	Significativo	Elevada	No	Significativa	Somnolencia: 3% (**) Mareos: 2% (††)
Oxibutinina	Significativo	Elevada	No	Significativa	Somnolencia: 2% a 12% (‡‡) Mareos: 4% a 6% (‡‡) Somnolencia: 12.6% (!!!) Mareos: 15.6% (!!!)

(*): Incidencia de efectos adversos sobre el SNC en estudios controlados y aleatorizados, según se describe en los prospectos aprobados.

(†): formulación convencional (20 mg 2 veces al día) o formulación de liberación prolongada (60 mg diarios).

(‡): 4 y 8 mg en una dosis diaria.

(!): 7.5 a 15 mg una vez al día.

(¶): 5 o 10 mg diarios.

(**): formulación de liberación prolongada (4 mg diarios).

(††): formulación convencional (2 mg en 2 dosis diarias).

(‡‡): formulación de liberación prolongada (5 a 30 mg diarios en una toma diaria).

(!!!): formulación convencional (5 a 20 mg diarios en 3 tomas diarias).

N/I: sin información para índices de efectos adversos > 1% (trospio) o > 2% (trospio de liberación prolongada y fesoterodina) en comparación con el placebo.

ciarse con penetración significativa en el SNC, a diferencia de lo que se describe para la oxibutinina, la solifenacina y la tolterodina. Se cita que las diferencias en la permeabilidad y en la expresión de moléculas transportadoras pueden motivar distintas concentraciones tisulares cerebrales y en el SNC, con variaciones en las tasas de equilibrio para los diferentes antimuscarínicos.

Las uniones estrechas entre las células endoteliales que forman la BHE reducen los desplazamientos paracelulares de diferentes sustancias. Se requiere de moléculas pequeñas para lograr atravesar la BHE, en el contexto de propiedades fisicoquímicas específicas relacionadas con el área de superficie polar y el recuento de puentes de hidrógeno, entre otras. En la línea celular RRCK, la 5-HMT, la darifenacina, la oxibutinina, la solifenacina y la tolterodina se asociaron con una tasa de permeabilidad intermedia a moderada, en función de esas propiedades físicas.

Por otra parte, la P-GP constituye el transportador más estudiado en términos de las limitaciones a la penetración de la BHE.

En el modelo de análisis, la 5-HMT, el trospio y la darifenacina se vincularon con los mayores índices de eflujo mediados por este sistema de transporte. Si bien la 5-HMT y la darifenacina presentan un elevado índice intrínseco de permeabilidad transcelular, los resultados del estudio *in vivo* permiten suponer que estos medicamentos son eficazmente excluidos del SNC.

Asimismo, se reconocen los efectos cognitivos de los anticolinérgicos en los adultos mayores. Se incluyen cefaleas, alucinaciones, delirio, insomnio y confusión. En coincidencia con los datos de los modelos preclínicos de penetración en el SNC, estos efectos son mínimos para la fesoterodina (prodruga de la 5-HMT) y el trospio, intermedios para la darifenacina, la solifenacina y la tolterodina, y elevados para la oxibutinina. Los investigadores concluyen que los efectos adversos neurológicos informados en los ensayos controlados y aleatorizados concuerdan con los datos preclínicos descritos en el presente estudio.

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 Nº 11.723.