REVISTA CAU

Artículo de Revisión

Tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria de esfuerzo

Philip E.V. van Kerrebroeck*
Paulo C. Rodrigues Palma**
Miriam Dambros***
Alejandro Tarazona R****

* Profesor titular de urología, Departamento de urología, Universidad de Maastricht, Holanda

** Profesor Associado de Urología, Disciplina de urología, UNICAMP, Brasil

*** *Research fellow*, Departamento de Urología, Universidad de Maastricht, Holanda

**** Residente Urología, Universidad El Bosque, Colombia

Introducción

La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) es responsable del 49 % (Variando entre el 24 y el 75 %) de los casos de incontinencia urinaria que afectan a la población femenina entre los 18 y 90 años. El tratamiento está indicado en aquellas mujeres en las cuales estos episodios disminuyen su calidad de vida o en las que no pueden ser manejadas con medidas conservadoras. Varias opciones terapéuticas pueden ser propuestas para estas pacientes, desde la utilización de protectores perineales y ejercicios del piso pélvico hasta medicamentos y cirugías.

Aunque no existe un medicamento universalmente aprobado para el tratamiento de mujeres con IUE, en algunos países existen alternativas, ejemplo de esto, es un agonista beta adrenérgico que ya fue aceptado para tal fin en el Japón. Así mismo un agonista alfa adrenérgico se emplea en Portugal (Midodrine) y otro medicamento con propiedades alfa adrenérgicas, ha sido introducido para su uso en Finlandia (Fenilpropanolamina).

Otros medicamentos más comúnmente empleados, incluyen a los estrógenos utilizados para la reposición hormonal, a los agonistas alfa adrenérgicos y a los antidepresivos tricíclicos. Otros fármacos menos empleados son los antagonistas de los receptores β adrenérgicos y los agonistas β_2 adrenérgicos.

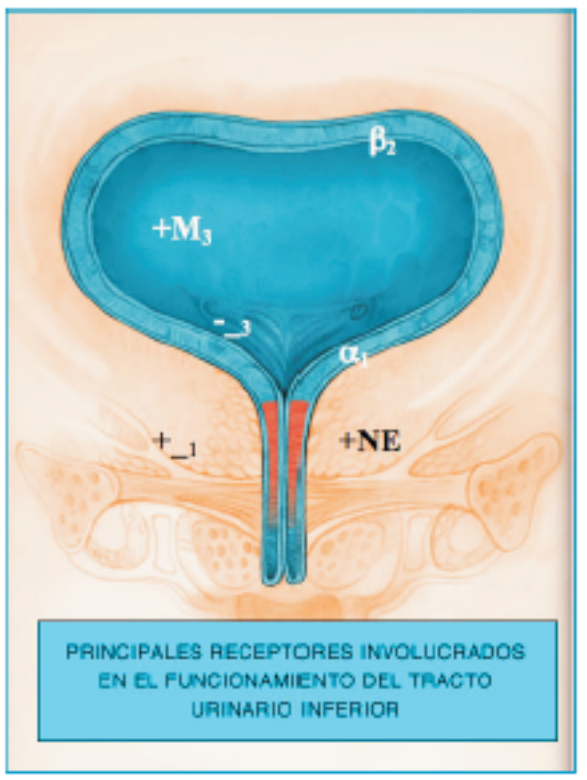
Por otro lado, la incontinencia de urgencia es tratada principalmente con reentrenamiento vesical y agentes farmacológicos que incluyen a los anticolinérgicos, agentes con función antimuscarínica, así mismo relajantes del músculo liso y bloqueadores de los canales de calcio. Raramente estos fármacos son empleados para el tratamiento de la IUE, debido a la falta de resultados positivos demostrados por estos agentes para este fin.

Más recientemente, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y de serotonina han sido empleados con resultados satisfactorios. No obstante estudios clínicos enfocados al mantenimiento de buenos resultados a largo plazo aún no han sido publicados.

Clasificación y lugar de acción de los principales fármacos investigados para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Medicamento	Tipo	Sitio de acción
Efedrina	Agonista β y β-adrenérgico	Músculo liso uretral
Norafenilefrina	Agonista β-adrenérgico	Músculo liso uretral
Propanolol	Agonista β-adrenérgico	Músculo liso uretral
Clembuterol	Agonista β-adrenérgico	Músculo liso uretral
Imipramina	Inhibidor de la recaptación de Serotonina	Músculo liso uretral y estriado
Duloxetina	Inhibidor de recaptación de Serotonina	Músculo liso estriado y SNC
Estrógeno	Hormona	Músculo liso uretral, mucosa
Desmopresina	Hormona anti-diurética	Riñón

renesotelo@cantv.net



PRINCIPALES RECEPTORES INVOLUCRADOS EN EL FUNCIONAMIENTO DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Estrógenos

Mecanismo de acción

Los tractos, genital y urinario femeninos, comparten su origen embriológico, siendo ambos sensibles a cambios en los niveles séricos de las hormonas sexuales. En mujeres que se encuentran en el período post menopáusico, se ha sugerido que la terapia de reposición hormonal aumenta la presión de cierre uretral e igualmente aumenta el número de células epiteliales tanto en la vejiga como en la uretra. Los estrógenos pueden también aumentar la respuesta a los agonistas de los receptores β-adrenérgicos a través del aumento del número y la sensibilidad de los receptores β-adrenérgicos.

Eficacia

Los efectos clínicos del estradiol en el tratamiento de la IUE son controversiales. En numerosos estudios los pacientes han reportado mejoría clínica de sus síntomas, sin embargo esto puede ser debido a que los estrógenos mejoran la sensación de bienestar. Un análisis mas detallado de los efectos relacionados con el estrógeno en el tracto urinario femenino, no ha mostrado cambios significativos de las quejas después de la reposición hormonal. Por otro lado, en mujeres en el período posterior a la menopausia, la terapia de reposición hormonal mostró que puede prevenir infecciones recurrentes del tacto urinario inferior, presumiblemente en forma secundaria a la mejor vitalidad epitelial que genera.

Agonistas de los receptores β-adrenérgicos

El papel de los agonistas de los receptores β-adrenérgicos en el tratamiento de la IUE aún no está bien establecido. A pesar de esto, el Midodrine está prescrito para el tratamiento de la IUE en Portugal y la Fenilpropanolamina en Finlandia.

Mecanismo de acción

Los receptores simpáticos β–adrenérgicos están localizados en el cuello vesical y la uretra proximal y son responsables por la neurotransmisión de norepinefrina. El tratamiento con agonistas de los receptores β–adrenérgicos estimula la contracción del músculo uretral durante el llenado y el vaciamiento vesical, aumentando la presión de cierre uretral.

Eficacia

Estudios clínicos randomizados han reportado que tanto la Epinefrina como la Norepinefrina han obtenido buenos resultados cuando son aplicadas como tratamiento de la IUE. Algunos estudios han empleado estos agonistas en asociados con Estradiol, ejercicios del piso pélvico y con estimulación de los músculos pélvicos. Investigaciones clínicas han mostrado que el empleo de estrógenos en combinación con la Fenilpropanolamina genera mejores resultados que los alcanzados con el uso de estas drogas en forma separada.

Debido a que estos agonistas ejercen continuamente su efecto sobre el músculo liso uretral, algunos casos de retención uretral han sido relatados, principalmente en niños. Se están adelantando estudios que evalúan la relación de los agonistas y su mayor selectividad sobre la uretra, no obstante, ninguna droga con adecuada selectividad está disponible en el momento.

Agonistas de los receptores β–adrenérgicos

Algunos estudios clínicos han sugerido el empleo de agonistas β-adrenérgicos en el tratamiento de la IUE. Esto basado en el efecto que se ha demostrado de los receptores β–adrenérgicos en la vejiga, sugiriendo que el empleo de agonistas de estos receptores podrían aumentar la capacidad vesical, sin embargo el comité internacional de farmacología no ha recomendado aún su uso ante la ausencia de resultados efectivos en la IUE.

Recientemente, la presencia de receptores β_3–adrenérgicos fue detectada en la vejiga y se están desarrollando estudios en relación a su función.

Mecanismo de acción

Investigaciones han sugerido, el empleo de agonistas de los receptores β_2–adrenérgicos para incrementar la contractilidad del esfínter uretral estriado al potenciar la acción de acetilcolina sobre la placa neuromuscular. Estos agonistas presentan también acción relajante en el músculo liso del detrusor durante la fase de llenado vesical, sin embargo el impacto en el tratamiento de la IUE aún requiere ser investigado.

Eficacia

El empleo de Clembuterol y los ejercicios del piso pélvico han demostrado ser más eficaces en disminuir los episodios de perdida urinaria, que cada uno de los tratamientos evaluados en forma aislada. Un estudio placebo-controlado y un estudio abierto mostraron resultados positivos con el empleo de Clembuterol, no obstante un estudio que involucre un número significativo de pacientes aún no ha sido realizado.

Fármacos anticolinérgicos

Mecanismo de acción

Los anticolinérgicos disminuyen las contracciones involuntarias del detrusor debido al bloqueo de acetilcolina, ligándose al receptor muscarínico periférico presente en el músculo liso vesical. La existencia de efectos anticolinérgicos en el músculo liso de la uretra no ha sido demostrada.

Eficacia

Los agentes mas comúnmente empleados son la Tolterodina y la Oxibutinina; ambos han comprobado su efecto en la disminución de las contracciones involuntarias del detrusor. El tratamiento farmacológico de la IUE con Tolterodina y Oxibutinina no ha mostrado resultados favorables. Efectos adversos como boca seca y constipación son frecuentes durante el tratamiento con anticolinérgicos. Además de estos, los pacientes pueden relatar dolor de cabeza y dificultades visuales.

Antidepresivos tricíclicos

Mecanismo de acción

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) son comúnmente empleados en el tratamiento de la IUE debido a sus propiedades α-adrenérgicas periféricas. Una teoría es que los ADT inhiben la recaptación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas de la uretra. Esto podría mejorar los efectos contráctiles de la noradrenalina en el músculo liso uretral. Además de esto, los ADT poseen tanto acción anticolinérgica central como periférica, asociada a su acción sedativa; esto explicado en una acción central, no obstante sus propiedades antihistamínicas.

Eficacia

Aunque varios estudios han sido conducidos y han presentado buenos resultados con el empleo de la Imipramina en el tratamiento de la IUE, no existen protocolos adecuadamente controlados y aleatorizados que comprueben esta asociación.

Los estudios clínicos han reportado, cura en el 31% de las pacientes y reducción de la urge-incontinencia entre 20 y el 77% de los pacientes.

Inhibidores de recaptación de Serotonina y Norepinefrina

Las monoaminas, Serotonina y Noradrenalina, están claramente involucradas en el funcionamiento de los músculos lisos y estriados de la uretra. Siendo estos neurotransmisores objetivo de investigaciones con grandes esperanzas de éxito en el tratamiento de las disfunciones miccionales.

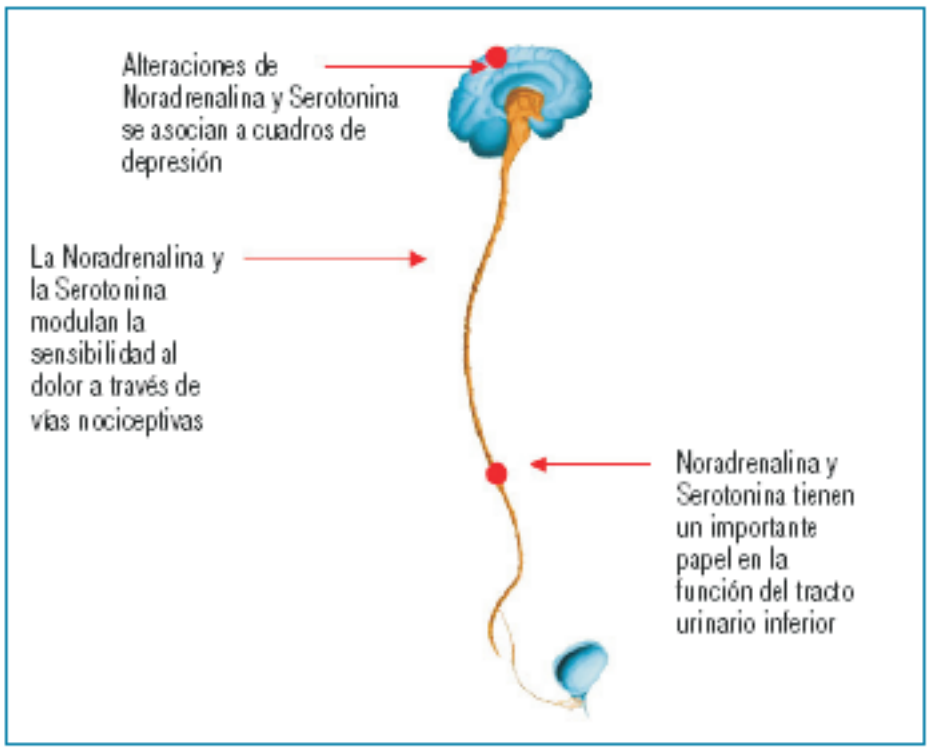
Recientemente, los inhibidores de la recaptación de las monoaminas, una nueva generación de antidepresivos con menos efectos colaterales que los tricíclicos, están siendo investigados como agentes promisorios en la terapéutica de las disfunciones urológicas.

La Duloxetina, un agente con papel inhibidor de la recaptación de la Serotonina y de la Noradrenalina, viene siendo empleada en estudios clínicos controlados para el tratamiento de la IUE en mujeres. Otro inhibidor, el Venlafaxine, ha sido estudiado en animales, con resultados semejantes a los de la Duloxetina sobre el tracto urinario, sin embargo, son necesarias altas dosis para generar los mismos efectos obtenidos con la Duloxetina.

Mecanismo de acción

Estudios han demostrado que la Duloxetina tiene efectos sobre la vejiga y el esfínter que son mediados centralmente a través de la vía sensitiva aferente y la motora eferente. Los efectos sobre el detrusor y sobre el músculo estriado del esfínter son mediados a través de la prolongación temporal de Serotonina y Noradrenalina, en las vesículas sinápticas, lo cual genera elevados niveles de estas monoaminas en las terminaciones nerviosas.

Estudios en animales con Duloxetina demostraron un aumento de la estimulación del nervio pudendo sobre el músculo estriado del esfínter uretral, manifestado por un aumento de la actividad electromiográfica del músculo en la fase de llenado vesical del ciclo miccional. Se piensa que un mecanismo similar en la mujer llevaría a una contracción mas vigorosa del esfínter uretral y un tono esfinteriano sostenido durante a fase de llenado vesical, lo que podría explicar la eficacia de la Duloxetina en el tratamiento de la IUE.



Eficacia

Zinner y colaboradores (IUGA, 2003) trataron 683 mujeres con diagnóstico de IUE, con Duloxetina (80mg/día) durante 12 semanas. Las tablas 1 y 2 muestran los principales resultados obtenidos por los investigadores en relación a la frecuencia de los episodios de pérdida urinaria y de la aplicación de un cuestionario de calidad de vida (I-QOL).

Tabla 1. Resultados de un estudio que involucró 683 mujeres portadoras de IUE de varios grados de severidad, tratadas con Duloxetina (Zinner y colsl, IUGA, 2003)

	Disminución de los episodios de perdida urinaria	Mejoría en el I-QOL
Duloxetina	50%	11.0
Placebo	27%	6.8
Valor de *p*	< 0,01	< 0,01

Tabla 2. Resultados del estudio con 436 mujeres portadoras de IUE severa, tratadas con Duloxetina (Zinner y cols, IUGA, 2003)

	Disminución de los episodios de perdida urinaria	Mejoría en el I-QOL
Duloxetina	52%	12.8
Placebo	25%	7.4
Valor de *p*	< 0,01	< 0,01

Los resultados anteriores muestran la evidencia estadística que existe en relación a la mejoría obtenida, en el tratamiento con Duloxetina, evaluando los episodios de pérdida urinaria y la calidad de vida de mujeres con IUE, incluso en los casos más severos de pérdida urinaria.

Norton y cols. (Am J Obstet Gynecol, 2002) estratificaron el grupo estudiado por Zinner y cols., demostrando que los resultados positivos con Duloxetina, son obtenidos únicamente con dosis superiores a 40 mg (fig. 1), de igual forma se evidenció que se requieren 2 semanas después de iniciado el tratamiento para obtener la disminución de los episodios de perdida urinaria (fig. 2).

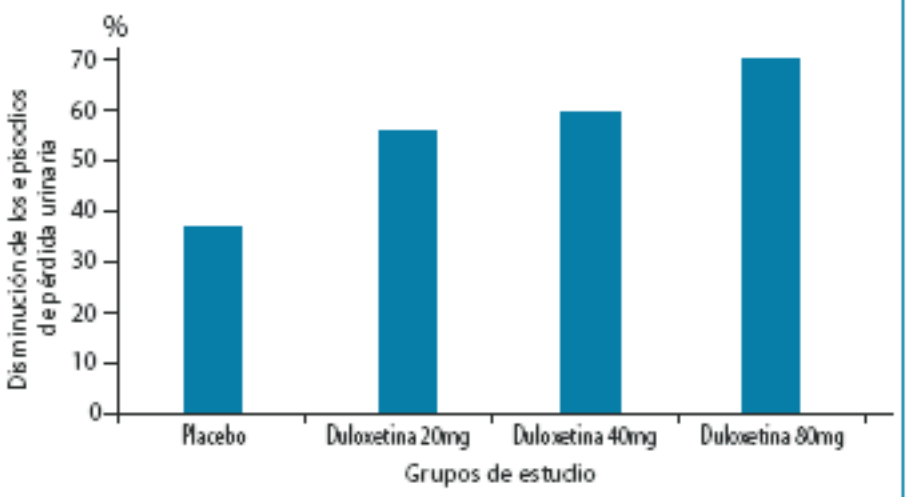


Figura 1. Mejoría de la frecuencia de los episodios de incontinencia después de iniciado el tratamiento con Duloxetina en diferentes concentraciones, comparado con placebo, en pacientes con IUE. Norton y cols. (Am J Obstet Gynecol, 2002)

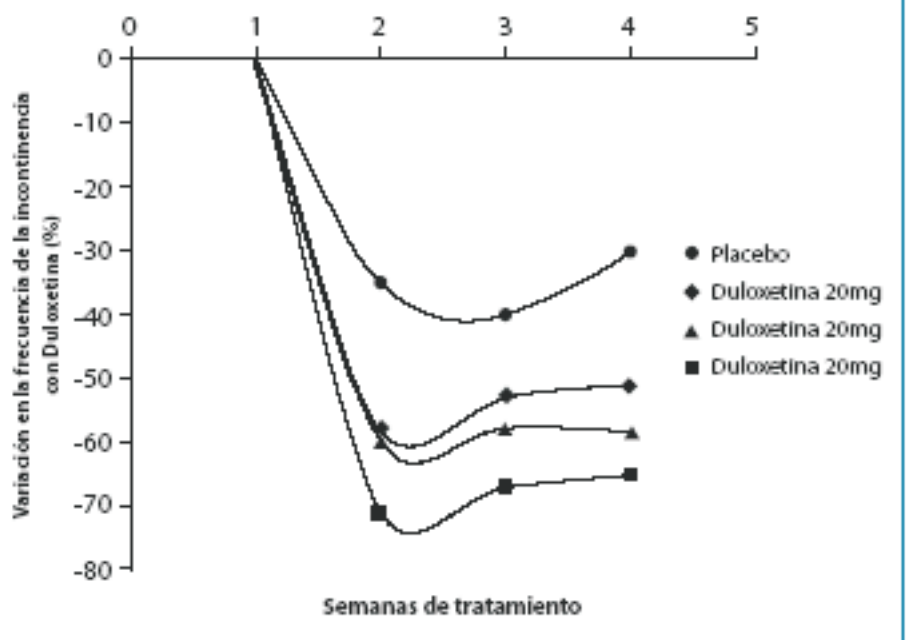


Figura 2. Variación en la frecuencia de los episodios de la incontinencia urinaria después del tratamiento con Duloxetina. 553 pacientes fueron tratados con placebo (n = 138) con Duloxetina en dosis que varían de 20 a 80 mg / dia.

Los principales síntomas relatados por los pacientes, que llevaron a la suspensión del tratamiento con Duloxetina, se pueden observar en la tabla 3, la presentación de los mismos se incrementó entre el 3 y 6% en los grupos tratados con dosis efectivas, en relación a la dosis de 20 mgs. Predominó la sensación de nausea en todos los grupos, con un máximo de 15 %, a la dosis de 80 mgs.

Tabla 3. Motivos que llevaron a las pacientes a suspender el uso de la medicación debido a los efectos secundarios. Norton et al (Am J Obstet Gynecol, 2002)

	Grupo de tratamiento (n = 553)			
		Duloxetina (mg/día)		
Efectos secundarios	Placebo (n = 138)	20 (n = 138)	40 (n = 137)	80 (n = 140)
Todos	7 (5%)	13(9%)	17(12%)	21(15%)
Náusea	1	2	5	6
Cefalea	0	1	1	2
Somnolencia	0	1	0	2
Menorragia	0	2	0	0

Conclusión

Numerosos agentes farmacológicos han sido empleados para el tratamiento de la Incontinencia Urinaria de Esfuerzo, sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado mejoría significativa de los síntomas, para ser ampliamente empleado con esta indicación. La utilización de inhibidores de recaptación de Serotonina y de Norepinefrina, agentes que actúan centralmente, representan un promisorio abordaje para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. No obstante, estudios que evalúen los resultados a largo plazo de estos fármacos aún no están disponibles y es fundamental que los mismos demuestren su estabilidad en el tiempo.

Referencias Bibliográficas

1. Viktrup L and Bump RC. Pharmacological agents used for the treatment of stress urinary incontinence in women. Current Medical Research and Opinion 2003, 19:485-490
2. Schuessler B and Baessler K. Pharmacologic treatment of stress urinary incontinence: expectations for outcome. Urology 2003, 62:31-38.
3. Wein AJ and Rovner ES. Pharmacologic management of urinary incontinence in women. Urol Clin N Am 2002, 29:537-550.
4. Fraser MO and Chancellor MB. Neural control of the urethra and development of pharmacotherapy for stress urinary incontinence. BJU International 2003, 91:743-748.