

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL DE LA MUJER**  
  
**SECRETARIA DE SALUD**

**“USO DE SOLIFENACINA EN INCONTINENCIA URINARIA DE  
URGENCIA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DR. FRANCISCO JARAMILLO MAGAÑA**

**ASESOR: DRA MARIA DEL CARMEN CORDOVA MENDOZA**

**AGOSTO DEL 2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DRA MARIA DEL CARMEN CORDOVA MENDOZA**  
**ASESOR DE TESIS**

**DR LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN**  
**DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER**

**DR CESAR CEBALLOS ZAMORA**  
**JEFE DE ENSEÑANZA**

# INDICE

INTRODUCCIÓN	4, 5
FISIOLOGIA DE LA MICCION	6, 7
FISIOLOGIA DE LA INCONTINENCIA URINARIA	8
CLASIFICACION DEL MECANISMO DE LA INCONTINENCIA URINARIA	9, 10
DESCRIPCION GENERAL DE LA VEJIGA HIPERACTIVA	11, 12
EL CONTROL DE LA VEJIGA HIPERACTIVA	14, 15
EFFECTOS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA	16, 17
FARMACOLOGIA DE LA SOLIFENACINA	18
PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE SOLIFENACINA	18
MECANISMO DE ACCION	19, 20
DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD	21, 22, 23
FARMACOCINETICA	23
ABSORCION	24
DISTRIBUCION, METABOLISMO, ELIMINACION	26, 27
FARMACOCINETICA EN POBLACIONES ESPECIALES	27,28
INTERACCIONES FARMACOCINETICAS	29, 30
CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES	32
EFICACIA CLINICA DE LA SOLIFENACINA	33
EFICACIA A LARGO PLAZO	34, 35
SUCCINATO DE SOLIFENACINA REDUCE EL NUMERO DE EPISODIOS DE URGENCIA	35, 36
SUCCINATO DE SOLIFENACINA REDUCE LA FRECUENCIA DE MUCCION	38
INCREMENTO DE VOLUMEN DE VACIADO	39
REDUCE EL NUMERO DE EPISODIOS	40
IMPACTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA Y SOLIFENACINA EN LA CALIDAD DE VIDA	42
EVALUACION DE LOS RESULTADOS REPORTADOS POR EL PACIENTE	43
EVALUACION EN LA CALIDAD DE VIDA	44
REFERENCIAS	45

## **USO DE SOLIFENACINA EN INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA**

El succinato de solifenacina es un nuevo antagonista específico del receptor colinérgico, indicado para el tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o el incremento de la frecuencia urinaria, además de la urgencia como puede ocurrir con los pacientes con vejiga hiperactiva. El succinato de solifenacina es un tratamiento oral de acción prolongada, que se administra una vez al día y que se combina con un excelente control de los síntomas con una baja incidencia general de efectos secundarios. Además ofrece una propuesta altamente enfocada en el tratamiento de la vejiga hiperactiva y da un equilibrio aceptable entre la eficacia y la tolerancia, dentro de un régimen de dosis flexible.

La vejiga hiperactiva es definida por la Sociedad Internacional de Continencia (ICS) como un síntoma del síndrome indicativo de disfunción del tracto urinario inferior. Afecta aproximadamente a 22 millones de personas en los países europeos. Aunque no representa una amenaza para la vida, la vejiga hiperactiva tiene un impacto considerable en la vida de los pacientes en términos de efectos emocionales, calidad de vida y carga económica.

Los medicamentos antimuscarínicos son el pilar principal del tratamiento para la vejiga hiperactiva y para reducir de manera efectiva sus síntomas. Sin embargo, se ha calculado que solo el 27% de los pacientes que solicitan ayuda médica reciben medicamentos, e incluso en pacientes con tratamiento, la aceptación es baja. Se ha reconocido que la percepción de los pacientes sobre los resultados aceptables tiene un impacto significativo en la continuación del tratamiento.

La actividad antimuscarínica de la solifenacina reduce los síntomas debilitantes de la vejiga hiperactiva, sin interferir con la función de los otros sistemas orgánicos y sin perturbar la micción normal. Este agente se desarrolló específicamente con un modo de acción selectivo

para proporcionar un equilibrio excepcional entre la eficacia y la tolerancia. Los datos de los estudios de pre y post-registro, que involucran a más de 9 mil pacientes, han demostrado los importantes beneficios en cuanto a eficacia y seguridad que la solifenacina le brinda al tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Una serie de estudios de pre-registro controlados con placebo ha establecido la eficacia y seguridad comprobadas en 4,500 pacientes. El programa continuo de post-registro (fase IIIb/IV) incorpora los estudios con el objetivo principal de reflejar la práctica clínica diaria realista. En el primero de estos estudios que se terminó, el largo estudio STAR fase IIIb STAR compara el régimen de dosis flexible de solifenacina con una de tolterodina de liberación prolongada de 4 mg, una vez al día y brinda los tan necesarios datos comparativos directos de una manera en que no solo es clínicamente significativo sino que tiene una relevancia directa para quién prescribe y los pacientes.

El estudio STAR demostró que el régimen de dosis flexible ofrecido por la solifenacina era más efectivo en la reducción de los síntomas principales de vejiga hiperactiva que en la dosis permitida de tolterodina de liberación prolongada, de 4 mg una vez al día. La solifenacina resultó al menos tan efectiva como tolterodina de 4 mg una vez al día, para reducir la frecuencia de micción.

Los datos de los estudios de pre y post-registro han establecido el perfil de seguridad de solifenacina. Los eventos adversos que se observaron con mayor frecuencia fueron los esperados efectos secundarios antimuscarínicos, que fueron generalmente de intensidad leve a moderada.

## **INCONTINENCIA URINARIA.**

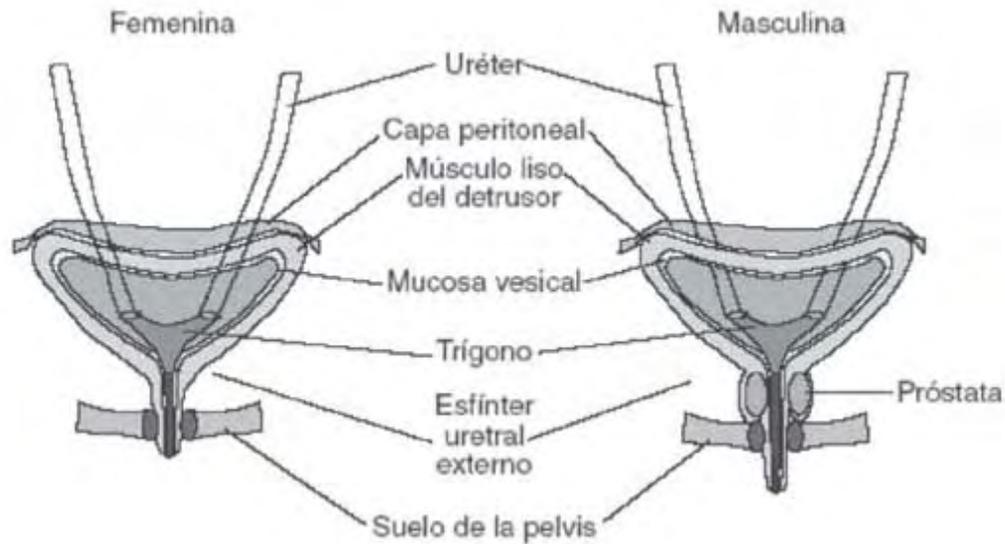
La incontinencia urinaria es un problema potencial entre la vida de un adulto mayor. Entre sus consecuencias se incluyen el declinamiento funcional significativo, en la calidad de vida, debilidad y muerte. Los rangos de incontinencia urinaria reportados prevalecen desde un 15%

entre la comunidad de adultos mayores sanos a un 65% de adultos mayores débiles.

La importancia del costo de la salud por la IU excede los 20 billones anualmente. El tratamiento del costo medico para el tiempo de vida de los adultos mayores quienes tuvieron IU sobrepasó los 60 000 dólares aunado al incremento del costo por las complicaciones de la IU.

## **FISIOLOGIA DE LA MICCION**

El tracto urinario inferior, compuesto por la vejiga y la uretra, recibe inervación de los sistemas nervioso simpático, parasimpático y motriz. Es preciso que estos núcleos y nervios actúen de manera coordinada para poder mantener un correcto funcionamiento de la micción. La vejiga recibe inervación autónoma (simpática y parasimpática), mientras que la uretra principalmente recibe inervación somática (control voluntario). Uno de los músculos implicados en el ciclo miccional es el detrusor, localizado en la vejiga, e inervado por neuronas adrenérgicas y colinérgicas. Así, la activación del sistema nervioso simpático se traduce en una relajación del músculo detrusor, facilitando la dilatación de la vejiga, mientras que la activación del parasimpático provoca la contracción del músculo detrusor, facilitando la micción.



En un ciclo miccional normal podemos diferenciar dos fases: la fase de almacenamiento y la fase de vaciado. En la fase de almacenamiento, la orina desciende por los uréteres a la vejiga, que se va dilatando para facilitar el almacenamiento de la orina. Es durante esta fase de almacenamiento cuando predomina la inervación simpática: la noradrenalina activa los receptores  $\alpha$  adrenérgicos, contrayendo el cuello vesical, y también activa los receptores  $\beta$  - adrenérgicos, que relajan el músculo detrusor, facilitando así la dilatación de la vejiga, e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Durante la fase de llenado, a pesar de que el volumen de orina va aumentando, la presión dentro de la vejiga se mantiene constante por debajo de la presión de la uretra. Para mantener la continencia, la presión intrauretral ha de ser mayor que la presión intravesical en todo momento. El deseo miccional comienza cuando la vejiga alcanza aproximadamente la mitad de su capacidad (300 500 ml aproximadamente). Es entonces cuando se produce una relajación de los músculos del suelo de la pelvis, abriéndose a continuación el cuello vesical y contrayéndose el músculo detrusor por estimulación

Parasimpática sobre receptores muscarínicos. Se han descrito cinco tipos de receptores muscarínicos diferentes, aunque en el detrusor predomina en un mayor porcentaje del tipo M2 y a continuación el M3. Parece ser que la activación por medio de la acetilcolina sobre los

receptores M3 contrae directamente el detrusor. Esta contracción eleva la presión dentro de la vejiga, superando así la presión en la uretra, y produciéndose la micción.

Esto es lo que ocurre en un ciclo normal. Sin embargo, en pacientes con vejiga hiperactiva, durante la fase de almacenamiento se producen una serie de contracciones involuntarias del detrusor que no pueden ser inhibidas, imposibilitando el almacén de la orina en la vejiga, y provocando incontinencia urinaria y urgencia miccional.

## **FISIOPATOLOGIA DE LA INCONTINENCIA URINARIA EN ADULTOS MAYORES**

Los cambios en relación a la edad en la función vesical en la etapa de insuficiencia urinaria incluyeron un incremento en la frecuencia de la inhibición de la contracción del músculo detrusor. Existe además una relación en incremento en el volumen de producción de orina nocturna en el hombre el incremento del tamaño de la próstata, además de uretra corta y debilitamiento del esfínter uretral en mujeres. Asimismo del avance de la edad de otros factores de riesgo para incontinencia urinaria, los incluye la morbilidad, disfunción cognitiva, la insuficiencia funcional, terapia diurética y obesidad. El sexo femenino tiene un factor predisponente irreversible para presentar incontinencia urinaria. Las anormalidades genitales anatómicas genitales como son hipospadias, epispadias pueden comprometer la incontinencia. Relacionándose con la enfermedad cerebrovascular, la cirugía pélvica regional o la neuropatía autonómica pudiendo incrementar el riesgo para incontinencia urinaria. Los datos avalúan e indican que la ocurrencia de las enfermedades cerebrovasculares duplican el riesgo para IU en las mujeres mayores. Obesidad debilidad y diabetes son predisponentes para la incontinencia urinaria. Adicionalmente los adultos mayores son igualmente más seguros de presentar incontinencia seguido de factores que promueven la incontinencia urinaria como son la constipación obesidad y poliuria por una hiperglucemia no controlada, hipercalcemia o terapia diurética.

## **CLASIFICACION DEL MECANISMO DE LA INCONTINENCIA URINARIA**

La incontinencia urinaria puede ser categorizada dentro de los cinco mayores grupos: sobreactividad vesical, incontinencia por estrés, incontinencia por sobre distensión e incontinencia funcional y combinaciones de estas constituyen los cinco grupos, los cuales se refieren como una incontinencia mixta. Los síntomas de la hiperactividad vesical e insuficiencia en la contractilidad pueden coexistir en pacientes quienes tuvieron diabetes mellitus, al igual que aquellos que comenzaron por una hipertrofia prostática con síntomas de sobreactividad vesical y retención urinaria.

Lo que ocurre en uno de cuatro adultos sobre los 65 años y cuenta para un 40 a 70% de todos los casos en el estudio de cohorte. Los síntomas de la hiperactividad vesical incluyen desde contracciones involuntarias del musculo detrusor que inusualmente bajan el volumen de orina, la resultante es una fuerte sensación de paso de la orina. Clínicamente se manifiesta con urgencia, frecuencia y nicturia con o sin incontinencia. Las personas quienes tienen incontinencia incierta presentan perdida involuntaria de la micción precedida por un complejo deseo de micción.

Los mecanismos fisiológicos severos decrementan la contracción del musculo detrusor. El mecanismo mayor es colinérgico y es mediado a través de los efectos de la acetilcolina o receptores muscarínicos vesicales. Un segundo mecanismo envuelto en adenosintrifosfato media la contracción vesical. Un tercer mecanismo probablemente existente no neuronal envuelto en el uroepitelio local la producción y secreción parácrina del receptor muscarínico vesical.

Los datos avalados indican la relación entre el compromiso colinérgico y la transmisión purinérgica con la edad. La transmisión purinérgica parece jugar un rol importante en la contracción vesical con la edad

proponiendo el compromiso de la relación colinérgica en desproporción a la edad, los datos además nos indican el compromiso del uroepitelio no neuronal en relación con la edad.

25% de las mujeres quienes tienen insuficiencia urinaria presentan como síntomas de incontinencia por estrés usualmente asociada a la disrupción anatomopatológica del ángulo entre el cuello y la uretra vesical. Las causas de incontinencia por estrés incluyen la vagina infantil y la cirugía pélvica, como es la histerectomía en mujeres o la cirugía y próstata en hombres. Generalmente la incontinencia por estrés presenta pérdida involuntaria de la micción asociada con incremento de la presión intraabdominal entre la presencia relativamente de la incompetencia del esfínter uretral. En algunos pacientes la pérdida involuntaria de la micción es caracterizada porque ocurre cuando los pacientes ríen, tosen o estornudan. En casos severos puede ocurrir por el cambio en la postura de supina estar sentado o parado.

La incontinencia por sobre distensión está asociada a la obstrucción completa vesical los datos de sobre distensión progresiva vesical con incremento gradual de la presión intravesical inútilmente impide la obstrucción completa mecánica esta sobrevenida de la presión en la gente quienes tuvieron incontinencia por sobre distensión pueden explicar la persistencia de la dificultad e del a micción ante la presencia de la distensión suprapúbica. La hipertrofia prostática en el hombre es la causa más común de incontinencia por sobre distensión. Masas pélvicas como son miomas uterinos o cistocelos pueden causar síntomas similares a la obstrucción en mujeres.

La incontinencia funcional se refiere como la pérdida involuntaria de la micción resultando de la inhabilitación del acceso de las ganas de miccionar por razones como morbilidad, desconocimiento, nula motivación y barreras medioambientales, o acceso restringido. Este problema ocurre comúnmente en sujetos débiles quienes tienen demencia, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson o delirio. Las alteraciones mentales están clasificadas desde los

narcóticos, sedantes o agentes neurolépticos que además pueden decrementar la función. El uso inapropiado de químicos restrictivos, psicológicos recaen en la pobre visión, depresión, tolerancia reducida excesiva o miedo de fallar estas otras causas pueden provocar incontinencia funcional.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA VEJIGA HIPERACTIVA**

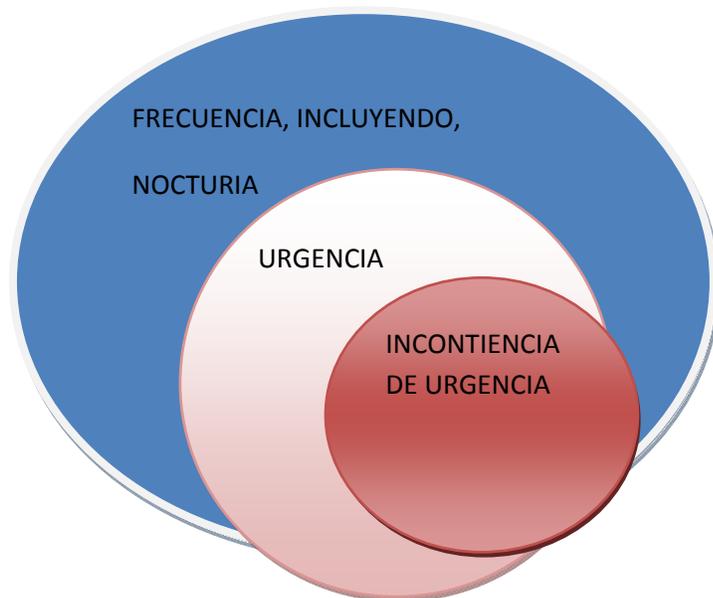
Aproximadamente 22 millones de personas en seis países de Europa (Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y el Reino Unido) y entre 50 y 100 millones de personas en todo el mundo presentaran síntomas de vejiga hiperactiva.

En la población general con más de 40 años, la prevalencia de este padecimiento oscila entre el 12% y el 22%.<sup>(1)</sup> para poner esto dentro de un contexto, la prevalencia de asma en adultos es del 7% en el reino unido y de 6.8% en EUA;<sup>3,4</sup> mientras que el de diabetes mellitus es del 3% en el reino unido y del 6.3% en EUA.<sup>5,6</sup> los casos de la vejiga hiperactiva incrementan con la edad, presentándose esta condición entre el 31 y 42 % de las personas de más de 75 años.<sup>1</sup> es importante observar que la vejiga hiperactiva no es simplemente una condición que afecte a los adultos mayores y no deberá aceptarse como una consecuencia natural del proceso de envejecimiento, particularmente porque los síntomas asociados con vejiga hiperactiva tienen una profunda influencia en el bienestar físico, social y emocional de las personas.

Con frecuencia, los pacientes reportan síntomas de vejiga hiperactiva, pero no reciben un diagnóstico o tratamiento adecuado.<sup>1</sup> en un estudio con 211,648 pacientes se descubrió que la mayoría de los pacientes (57.5%) no habían sido diagnosticados con vejiga hiperactiva, a pesar de manifestar síntomas de la condición.<sup>7</sup>

En el 2002, la sociedad internacional de Continencia produjo definiciones para cada uno de los cuatro síntomas de esta enfermedad: <sup>8</sup>

- Urgencia - un deseo repentino e irrefrenable de orinar y que es difícil de retener
- Incontinencia-cualquier pérdida involuntaria de orina
- Frecuencia - vaciado demasiado frecuente durante el día (en general >8 micciones/24 horas)
- Nicturia - despertarse una o más veces durante la noche para orinar.

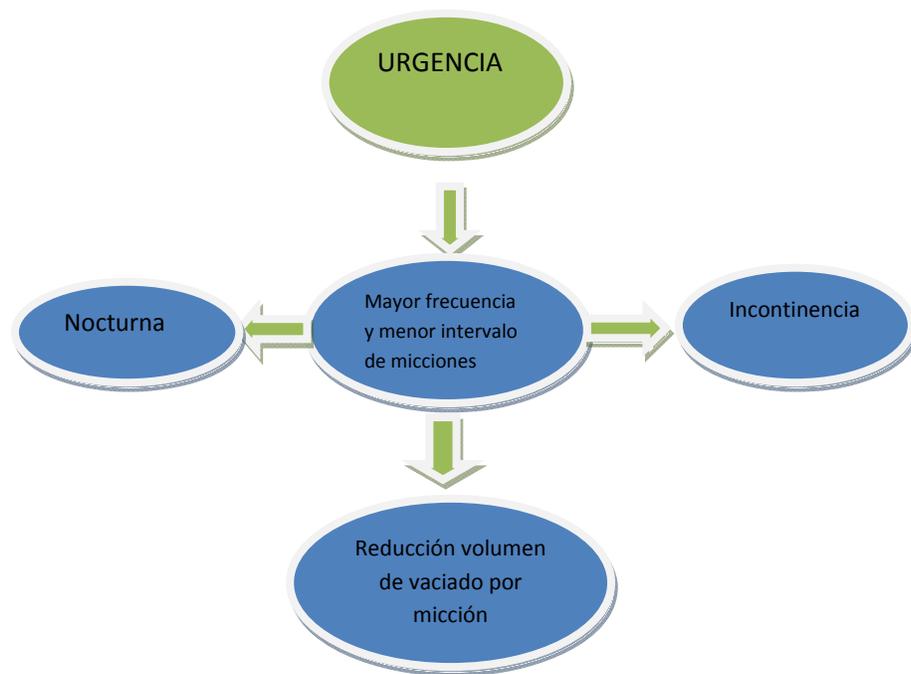


La urgencia es el principal síntoma de vejiga hiperactiva y, como tal, conduce a los otros síntomas de este padecimiento.

Con frecuencia se confunde con urgencia, que es el deseo fisiológicamente normal de orinar que acompaña el llenado de la vejiga.

La urgencia difiere del impulso tanto en la aparición brusca como en la necesidad de orinar dentro de un periodo corto de tiempo para evitar la incontinencia. la figura 1.1 ilustra la vejiga hiperactiva, conforme a la definición de la Sociedad Internacional de Continencia, como urgencia, con o sin incontinencia, generalmente con frecuencia y nicturia.

Se tiene la hipótesis de que los síntomas de vejiga hiperactiva son el resultado de una vía conocida como la 'secuencia de la urgencia'(figura 1.2).<sup>9</sup> aquí, la urgencia conduce a la reducción del tiempo de advertencia de la necesidad de vaciado, un incremento en la frecuencia de micción, un tiempo menor entre las micciones y una disminución en el volumen de vaciado, que puede dar como resultado la incontinencia (definido como 'vejiga hiperactiva con incontinencia', en contraste con el término 'vejiga hiperactiva con continencia', cuando el paciente mantiene la continencia ).



El resultado neto es la disminución de la capacidad funcional de la vejiga. la incontinencia no tiene que estar presente para dar el diagnóstico de vejiga hiperactiva; aproximadamente dos tercios de las personas con vejiga hiperactiva no tienen incontinencia.<sup>10</sup>

### **El control de la vejiga hiperactiva**

El objeto del tratamiento de la vejiga hiperactiva es reducir los síntomas debilitantes que tienen un profundo efecto sobre la calidad de vida del paciente.<sup>11</sup> el reto es eliminar la hiperactividad de la vejiga sin interferir con la micción normal.

Los agentes antimuscarínicos (a los que se refiere frecuentemente como antagonistas muscarínicos o fármacos anticolinérgicos) se recomienda actualmente como terapia de primera línea para la vejiga

hiperactiva. Todos actúan como receptores muscarínicos de la acetilcolina, pero algunos tienen múltiples modos de acción.

Otros fármacos autorizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva son fármacos con acciones mixtas, por ej. Oxibutinina y antiespasmódicos como flavoxato. Una serie de otros fármacos se usan sin autorización y que incluyen los alfabloqueadores, por ejemplo la doxazosina y los beta-agonistas, como la terbutalina.

Es extremadamente importante establecer un tratamiento efectivo para la vejiga hiperactiva, a medida que los síntomas están interfiriendo y pueden tener un impacto significativo sobre la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de la eficacia comprobada de los antimuscarínicos para aliviar los síntomas, con frecuencia no se daba tratamiento a la vejiga hiperactiva. De hecho, en una encuesta europea se descubrió que solo el 27% de los pacientes que habían buscado el consejo de su médico actualmente, estaban recibiendo tratamiento.<sup>1</sup> Esto puede explicarse de tres maneras, ya sea que el médico se haya equivocado en su diagnóstico y no haya creído necesario dar tratamiento a la condición, o bien, que al prescribir el medicamento la conformidad del cliente fuera baja.

Aunque se ha demostrado que aproximadamente 70% de los pacientes con vejiga hiperactiva pueden ser tratados con éxito,<sup>12,13</sup> muchos de los que reciben terapia antimuscarínica no la continúan. De hecho, en un estudio realizado por Kelleher y sus colegas, a pesar de que el 71% de los pacientes creían que el tratamiento reduce efectivamente los síntomas, solo el 38% completa los tres meses del tratamiento y al final de los seis meses solo el 18% seguía conforme.<sup>14</sup>

En el pasado esta baja conformidad con el tratamiento se ha atribuido a los efectos secundarios asociados con los medicamentos para la vejiga hiperactiva. Sin embargo, agentes más nuevos y selectivos, como la solifenacina, tienen un perfil de eventos adversos mucho más favorable que otros agentes menos selectivos. El reto para los médicos es prescribir medicamentos que brinden un

equilibrio aceptable entre eficacia y tolerancia del tratamiento.<sup>15</sup> Aunque los antimuscarínicos actuales cuentan con un perfil de eficacia probada, algunos (por ejemplo, tolterodina de liberación prolongada de 4mg una vez al día) no ofrece la flexibilidad de una dosis mayor autorizada, debido a la inaceptable alta incidencia de eventos adversos asociados.<sup>16,17</sup>

### **Efectos sobre la calidad de vida**

Si bien la vejiga hiperactiva no es una amenaza para la vida, si tiene un impacto considerable sobre la vida del paciente, produciéndoles efectos emocionales severos, perturbación en la calidad de vida y un incremento en los gastos, tanto para el paciente como para la sociedad.

Algunas personas con vejiga hiperactiva creen que se piensa en ellos como personas inadecuadas, y con frecuencia se sienten incómodos y avergonzados. Muchos pacientes renuncian a su vida social y su empleo, debido a los efectos emocionales producidos.

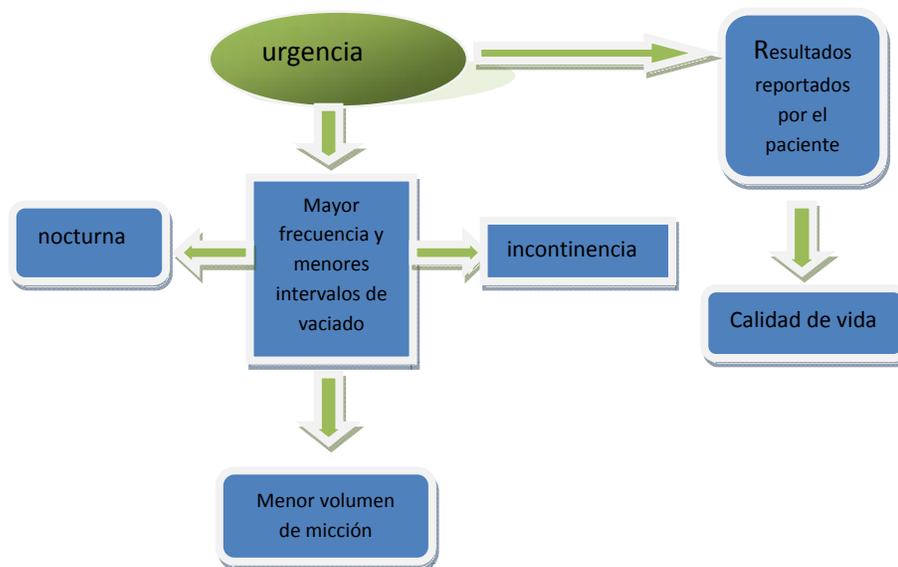
Dichos efectos emocionales impactan su vida cotidiana, pero las implicaciones prácticas y la vergüenza de mojarse y del olor producido, también significa que muchos pacientes alteran completamente su estilo de vida.<sup>18</sup> por ejemplo, es posible que los pacientes eviten viajar o desplazarse a lugares donde no conocen la ubicación de los baños, reducen su consumo de líquidos, evitan el

contacto sexual, usan pañales para adulto y generalmente salen con menos frecuencia.<sup>11</sup>

Para los adultos mayores, la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria asociada pueden dar como resultado la pérdida de independencia y de la calidad de vida (QoL).<sup>19</sup> la carga económica puede ser importante. Con frecuencia, los pacientes compran sus propios pañales o ropa interior, y en casos extremos pueden renunciar a sus trabajos. El cuidado de los pacientes con vejiga hiperactiva con incontinencia se asocia a gastos como los que tienen que ver con el lavado de sábanas y ropa.

La urgencia se establece como el síntoma central del síndrome de vejiga hiperactiva, ya que este lleva a una mayor frecuencia urinaria. A su vez, esto da como resultado una necesidad substancial de modificar las actividades diarias. Como resultado, la reducción exitosa de la urgencia debe tener un impacto positivo en la calidad de vida del paciente (figura 1.3). Para que un tratamiento se considere con un resultado benéfico, es necesario que exista una diferencia considerable en los resultados, lo suficientemente buena para que el paciente lo perciba como eficaz en el mejoramiento de su calidad de vida. Una reducción que puede medirse es en el uso de pañales, una reducción del 50% en incontinencia o menos episodios de menos nocturna que pueden finalmente dar como resultado una mejoría en la calidad de vida total, tanto del paciente como de su familia.

La conformidad del paciente con los antimuscarínicos deberá mejorarse si el médico prescribe un medicamento que brinde un equilibrio aceptable entre eficacia y tolerancia.<sup>21</sup>



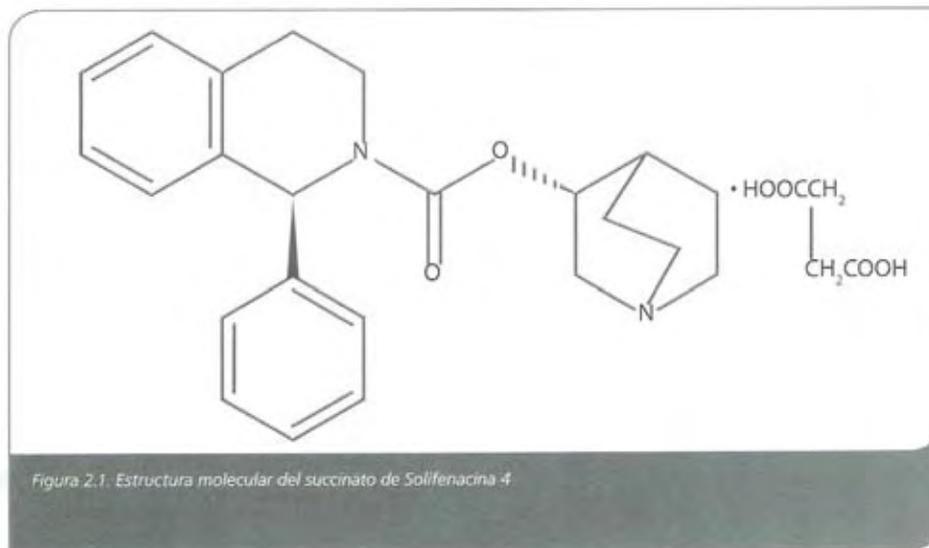
## FARMACOLOGÍA DE SOLIFENACINA

La solifenacina (SF) es un antagonista de los receptores muscarínicos que ha sido aprobado para el tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva

### Propiedades físico-químicas de solifenacina.

La solifenacina es una amina terciaria con propiedades antimuscarínicas demostradas. La solifenacina tiene una molécula con un peso de 480.55

Succinato de solifenacina, el ingrediente activo de vesicare, es un receptor específico y competitivo antimuscarínico. Su estructura molecular es la siguiente:



### **Régimen de dosis recomendada**

La dosis inicial recomendada para solifenacina en el tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o incremento en la frecuencia urinaria y urgencia como puede ocurrir en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva es de 5 mg una vez al día. La solifenacina deberá tomarse oralmente y pasarse entera con algún líquido. Puede tomarse con o sin alimentos, según se crea conveniente en caso de ser necesario, deberá incrementarse la dosis a 10 mg una vez al día.

### **FARMACODINAMIA**

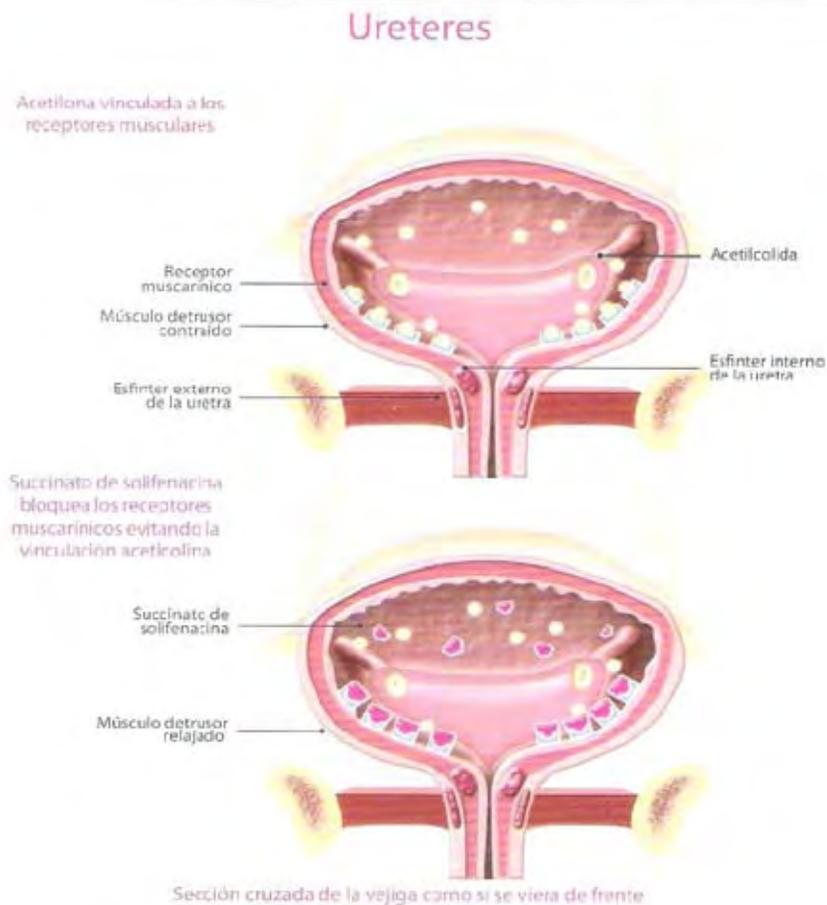
#### **Mecanismo de acción:**

El succinato de solifenacina es un antagonista específico competitivo de los receptores muscarínicos colinérgicos.(1). La vejiga urinaria está inervada por nervios colinérgicos parasimpáticos.1 La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor mediante los receptores muscarínicos, siendo el subtipo M3 el que está implicado de forma predominante. (1)

La solifenacina bloquea los receptores muscarínicos en el músculo detrusor, evitando la vinculación de la acetilcolina. Esto inhibe la contracción del músculo detrusor. (Vea la figura 2.2). Tiene selectividad relativa para el receptor del subtipo M3, 5. Que media la transmisión colinérgica de los músculos lisos y las glándulas exocrinas (es decir la vejiga urinaria, el músculo ciliar y las glándulas salivales).

La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor de la vejiga por mediación de los receptores muscarínicos, principalmente del subtipo M3. La SF antagoniza de forma específica y competitiva, dichos receptores muscarínicos.

Existen 5 subtipos de receptores muscarínicos en el cuerpo humano. Los M2 y M3 juegan un papel en la función vesical aproximadamente 80% de los receptores muscarínicos en la vejiga son del subtipo M2 y 20% son subtipo M3. Algunos receptores M3 son más prevalentes que los receptores M2 en la salud vesical humana. El M3 es el receptor primordial responsable de la contracción vesical. La estimulación de los receptores M3 causa una contracción directa del músculo detrusor que causa hidrólisis del fosfoinositol. El rol funcional de los receptores M2 no está completamente definido aparentemente esta activación de los receptores M2 podría oponerse a la relajación del músculo a través de la vía simpática causando disminución de la contracción vesical. Los receptores M2 podrían jugar un papel más importante en la contracción vesical que los receptores M3 en enfermedades neurogénicas de disfunción vesical. Los receptores M3 además están presentes en las glándulas salivales e intestino. Los receptores M3 que predominan en el intestino y glándulas salivales disminuyen en los sitios de efecto más comunes de este agente causando xerostomía y constipación.



*Figura 2.2. Mecanismo de acción del succinato de Solifenacina*

### **Datos preclínicos de seguridad.**

Los datos preclínicos no revelan peligro especial para humanos y se basa en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad en dosis repetidas, fertilidad, desarrollo embriofetal, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En el estudio de desarrollo pre-postnatal dentro del grupo de toxicidad reproductiva en ratones, el tratamiento con solifenacina en la madre durante la lactancia ocasionó un menor índice de supervivencia postparto dependiente de la dosis, disminuyó el peso de la cría, se hizo más lento el desarrollo sensorial y físico en dosis de 100 a 250 mg/kg. No se observaron efectos sobre el aprendizaje, la memoria, la actividad motora o la fertilidad en esta primera generación de crías de ratones.

Varios estudios in vitro e in vivo en modelos animales, han evaluado la selectividad del succinato de solifenacina por la vejiga urinaria sobre las glándulas salivales.(4).

En ratas el efecto inhibitor del succinato de solifenacina en las células del músculo liso de la vejiga fue significativamente mayor que en las células de las glándulas mandibular.(4). Esto refleja la selectividad del succinato de solifenacina para la vejiga sobre glándulas salivales.

El succinato de solifenacina también demostró mayor selectividad vesical sobre las glándulas salivales que tolterodina, oxibutinina y darifenacina.(4).

El succinato de solifenacina in vivo no inhibió la secreción salival en dosis que inhiben la contracción del músculo liso de la vejiga (elevación de la presión intravesical (IVP)).(4).

Encontraste, la oxibutinina redujo la secreción salival además de la contracción del músculo liso de la vejiga (tabla 2.1). (4). En ratas, el índice de selectividad del succinato de solifenacina por la vejiga fue mayor al de la tolterodina, oxibutinina y darifenacina.(4)

Sin embargo, debido a que se requirieron mayores dosis de solifenacina para observar un efecto sobre las glándulas salivales mientras se demostraba la respuesta de la vejiga en un margen más amplio, se comparó la eficacia de los antimuscarínicos al calcular valores ID50 y ID30.(4).

**Valor ID 30 (limites de confianza de 95%)**

Antimuscarínicos	elevación de la IVP	Secreciones salivales	Indice de selectividad de la vejiga
solifenacina	0.023 (0.010-0.039)	0.15 (0.11-0.24)	6.5
tolterodina	0.010 (0.008-0.014)	0.024 (0.016-0.047)	2.4
oxibutinina	0.027 (0.015-0.045)	0.030 (0.024-0.038)	1.1
darifenacina	0.0098 (0.0064-0.0150)	0.012 (0.009-0.017)	1.2

Los valores ID30 (mk/kg IV) se determinaron mediante el análisis de regresión lineal (n=6). El índice de selectividad de la vejiga se calcula mediante secreción salival ID30 / elevación de PIV ID30

Tabla 2.1

**Valor ID 50 (limites de confianza de 95%)**

Antimuscarínicos	elevación de la IVP	Secreciones salivales	Indice de selectividad de la vejiga(R)
solifenacina	0.11 (0.08-0.14)	0.41(0.33-0.52)	3.7
tolterodina	0.026 (0.026-0.033)	0.058 (0.044-0.083)	2.2
oxibutinina	0.067 (0.050-0.090)	0.065 (0.056-0.077)	0.97
darifenacina	0.024 (0.018-0.033)	0.025 (0.020-0.031)	1.0

Tabla 2.2. Efectos inhibidores de la Solifenacina y otros antimuscarínicos en elevación de PIV inducida por carbaicol y secreción salival en ratas anestesiadas. \*

## FARMACOCINÉTICA

Los estudios preclínicos de farmacocinética indican que la solifenacina

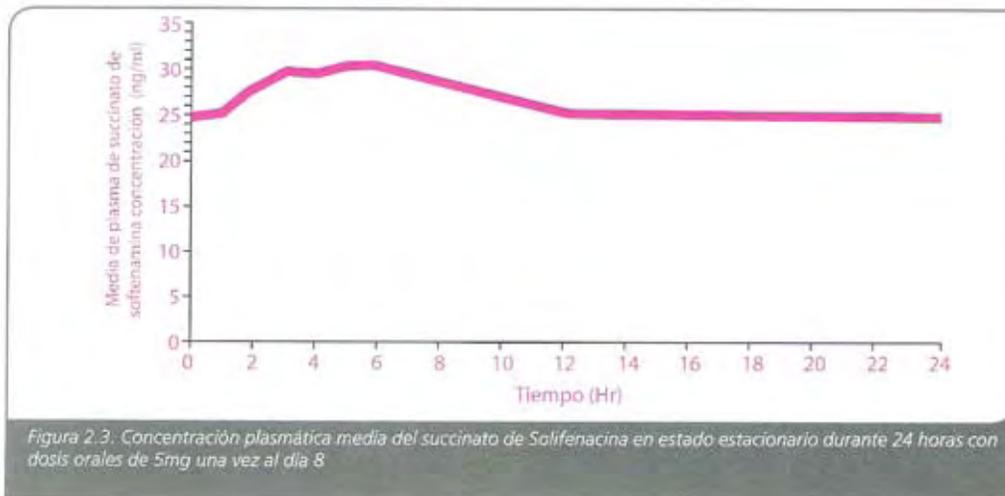
- Se absorbe bien después de administración oral ( biodisponibilidad absoluta media del 90% ) (1),(5)
- Logra concentraciones de plasma media después de 3 a 8 horas.(1)
- Se elimina mediante la orina (70%) y las heces (23 %) en más de 26 días. (1)
- Tiene una vida media terminal de 45 A 68 horas. (1)

- Se metaboliza de manera prolongada mediante el hígado mediada en su mayoría por CYP3A4.(1)

La administración simultánea de ketoconazol dio como resultado un incremento del área bajo la curva (AUC) de solifenacina. Por lo tanto la dosis máxima debería restringirse a 5 mg, cuando se utilice simultáneamente con ketoconazol o dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores de la CYP3A4. No se observaron interacciones farmacocinéticas de solifenacina con anticonceptivos orales, warfarina o digoxina.(1)

### **ABSORCION**

La solifenacina se absorbe bien después de administración oral de tabletas, con una biodisponibilidad media aproximada del 90%.(5) Las concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) de plasma del succinato de solifenacina se logran después de 3 a 8 horas. (1) Las C<sub>max</sub> Y el AUC son dosis proporcionales por encima del rango de 5 a 40 mg (1) El T<sub>max</sub> es independiente de la dosis la lenta absorción combinada con la lenta disposición del succinato de solifenacina da como resultado una concentración de plasma casi constante en un periodo de varias horas (ver la figura 2.3)



## INTERACCIONES CON LOS ALIMENTOS

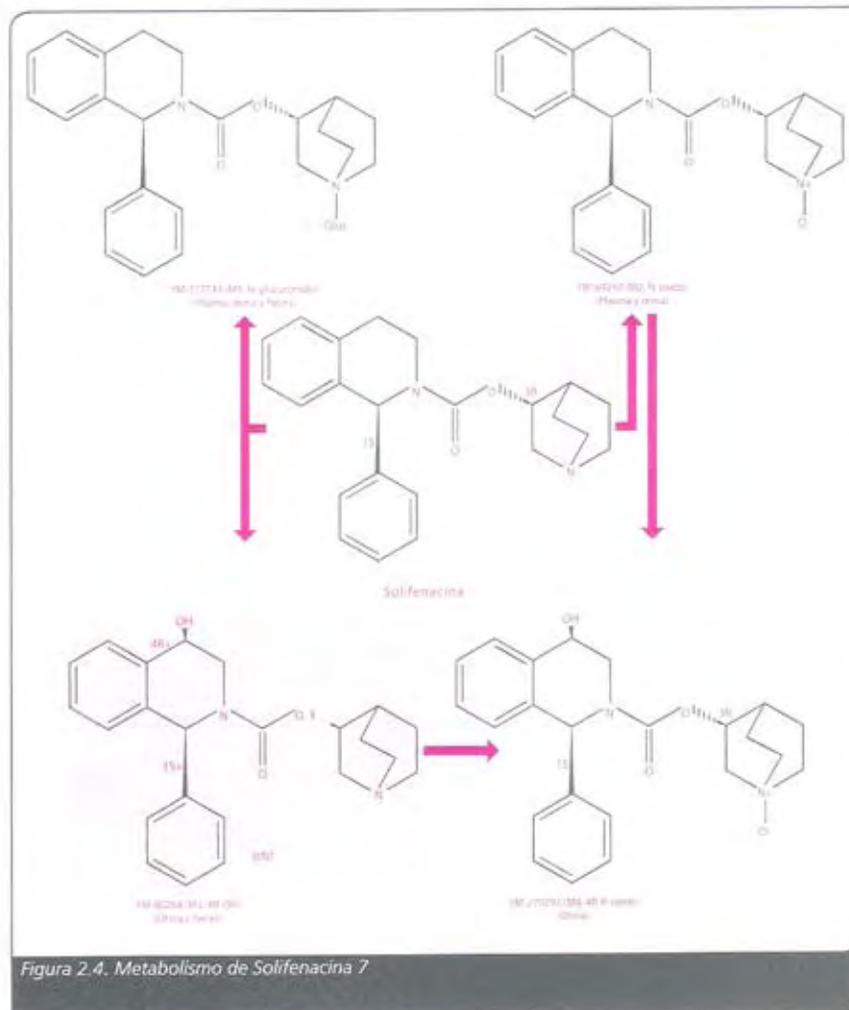
La farmacocinética de la solifenacina no se ve afectada por los alimentos.(6)

## DISTRIBUCIÓN

El succinato de solifenacina tiene un alto volumen de distribución (aproximadamente 600 litros después de dosificación intravenosa) lo que indica que se distribuye de manera extensiva a los tejidos. (1),(5)  
 La solifenacina se vincula aproximadamente en un 98% a las proteínas del plasma principalmente a la glicoproteína ácida.1.1

## METABOLISMO

La solifenacina tiene una vida media terminal de 45 a 68 horas y el hígado la metaboliza de manera prolongada, mediada en su mayoría por el CYP3A4. 1 Estudios in vitro muestran que la solifenacina tiene 4 metabólicos como se muestra en la figura 2.4 – uno farmacológicamente activo (4R-hidroxisuccinato de solifenacina) y tres inactivos (N-Glucorónido/ N- oxido y 4 R-hidroxi-N- oxido desoxinato de solifenacina).(7)



## ELIMINACION

Las principales rutas de excreción de solifenacina están en las heces y en la orina. Un estudio demostró que después de una única dosis oral de 10 mg de solifenacina por más de 26 días:

- Cerca del 70% del radiomarcador se excretó mediante la orina.(1)
- 23% del radiomarcador se excretó mediante las heces.(1)

- 11% de la dosis se recuperó como un fármaco sin cambios en la orina.( 18% como el metabolito N-óxido, 9% como el metabolito 4R-hidroxi-N-Óxido y 8% como el metabolito 4R-hidroximetabolito ( metabolito activo )(1)

La mitad de la vida promedio tuvo una variación de entre 47.4 y 68.2 Horas, queda apoyo a la dosificación de una vez al día; valores similares se obtuvieron después de una dosificación múltiple (45.0-67.4 horas) (7)

Consideraciones especiales:

En un estudio con voluntarios de edades entre 65 y 80 años tuvieron un 16 y 20 % de concentración elevada de orina en promedio y C<sub>max</sub> respectivamente, que los jóvenes entre 18 y 55 años. Los cuestionarios clínicos como siempre la seguridad y eficacia quedó demostrado en pacientes viejos y jóvenes que los de 65 años.

No fue necesario ajustar las dosis por sexo y los datos no fueron suficientes para avalar otras referencias acerca de la farmacocinética en diferentes razas. En pacientes en quienes tuvieron insuficiencia renal severa existen 2.1 de incremento duplicado en la concentración urinaria promedio y 1.6 incremento en el T<sub>1/2</sub>. En pacientes quienes tuvieron insuficiencia hepática moderada existe un doble incremento en el T<sub>1/2</sub> y un 35% en la AUC.

## **FARMACOCINETICA EN POBLACIONES ESPECIALES**

- edad: no se requiere ajuste en la dosificación por la edad del paciente. (1) Los estudios han demostrado que la farmacocinética del succinato de solifenacina en adultos no están influidos por la edad. (1) no se ha establecido la farmacocinética del succinato de solifenacina en niños o adolescentes.(1)

- género: la farmacocinética no se ve influenciada por el género. (1) seis estudios farmacológicos y tres de fase III en pacientes establecieron que los valores promedios de Tmax, Cmax, y AUC fueron similares tanto en hombres como en mujeres.(7)
- raza: la farmacocinética no se ve influenciada por la raza. (1) la farmacocinética determinada en dos estudios japoneses se comparó con la de población caucásicas en estudios de Europa y EEUU y se descubrió que la farmacocinética del succinato de solifenacina no se ve influenciada por la raza.(7)

## **INSUFICIENCIA RENAL**

La solifenacina se excreta predominantemente mediante el riñón. Se llevó a cabo un estudio multicentrico de etiqueta abierta para examinar la seguridad, tolerancia y farmacocinética del succinato de solifenacina en 24 pacientes con insuficiencia renal. (8)

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada la depuración renal se redujo aproximadamente entre un 20 y 25% con un incremento en su vida media de aproximadamente el 30%; la Cmax no se vio afectada.8 en pacientes con insuficiencia renal severa la exposición del fármaco fue significativamente mayor que en los controles, con incrementos Cmax cercanas al 30%, AUC del > 100% y  $t_{1/2}$  > 60%.(8)

Como resultado, no se requiere ajuste a la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina > 30 mililitros). (1) sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mililitros / minuto) deberán ser tratados con precaución y no deberán recibir más de 5 mg una vez al día. (1)

## **INSUFICIENCIA HEPATICA**

La solifenacina se metaboliza de manera prolongada en el hígado, principalmente mediante la CYD3A4. (1) se examinaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética, seguridad y tolerancia de una dosis única de solifenacina mediante un estudio abierto de grupos paralelos, en un mismo centro con 8 pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y 8 controles sanos paralelos por sexo, edad y peso.(1)

En esos pacientes el área bajo la curva (AUCO-inf) aumentó en un 60% en comparación con los controles sanos. (9)

Los pacientes con insuficiencia hepática deberán ser tratados con precaución y no recibir más de 5 mg una vez al día, no se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve.(1)

## **INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS**

La solifenacina no inhibe de manera significativa enzimas ZYP1A1/ 2, 2C9, 2C19, 2D6 ó 3A4 Derivados de los microsomas del hígado humano y por lo tanto, no es probable alterar la depuración de los fármacos metabolizados por estas enzimas. (1)

Sin embargo la solifenacina es metabolizada de manera prolongada por ZYP3A4. (1), Una izoenzima que juega un papel principal en el metabolismo de un gran número de fármacos como el ketoconazol y la warfarina. 10 la coadministración de sustratos de ZYP3A4 podría por lo tanto alterar el metabolismo de la solifenacina.(1)

## **KETOCONAZOL Y OTROS INHIBIDORES DE LA ZYP3A4**

La administración simultanea de ketoconazol (200 mg/ día) dio como resultado un incremento al doble del área bajo la curva (AUC) de

solifenacina,(11) mientras que el ketoconazol una dosis de 400 mg al día dio como resultado un incremento del triple en el AUC de solifenacina.

La dosis máxima de solifenacina deberá restringirse a 5 mg cuando se administre con ketoconazol o dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores de la ZYP3A4.(1)

### **ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS**

La solifenacina no cambia la farmacocinética del etinilestradiol y levonorgestrel (ambos sustratos de la ZYP3A4) contenidos en la píldora del anticonceptivo oral. (12) un estudio de cruce doble ciego controlado por placebo, investigó los efectos de un anticonceptivo oral combinado en la farmacocinética de la solifenacina. (12) no se observaron diferencias significativas en los parámetros de la farmacocinética de los componentes del anticonceptivo oral combinado con o sin solifenacina. (12)

### **WARFARINA**

La solifenacina no cambia la farmacocinética del receptor R- warfarina (sustrato para CYP3A4) o S-WARFARINA (sustrato para CYP2C9). (7)

Un estudio doble ciego controlado por placebo cruzado en dos periodos, investigó el efecto de la solifenacina sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de la warfarina. (7)

Este estudio demostró que la dosificación repetida de la solifenacina de 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética de R-warfarina ó S-warfarina, ni a su efecto sobre el tiempo de la protrombina. 7 la combinación se toleró bien. (7)

## **DIGOXINA**

La solifenacina no interactúa con la digoxina.1 un estudio abierto, cruzado de una secuencia, examinó el efecto de la solifenacina oral una vez al día (10 mg) sobre la farmacocinética de la digoxina oral, una vez al día (dosis de carga de 0.25mg seguida de 0.125mg). (7)

No se dieron interacciones de importancia entre la solifenacina y la digoxina. (7)

## **OTRAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**

- La medicación concomitante con otros fármacos con propiedades antimuscarínicas pueden dar como resultados efectos terapéuticos más pronunciados e indeseables.
- Deberá dejarse un intervalo de aproximadamente una semana entre terminar el tratamiento con succinato de solifenacina y comenzar otra terapia anticolinérgica
- El efecto terapéutico de la solifenacina puede reducirse mediante la administración concomitante de agonistas del receptor colinérgico.(1)

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La solifenacina está contraindicada en pacientes con retención urinaria, trastorno gastrointestinal severo (tóxico megacolon), miastenia gravis ó glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes en riesgo de padecer estas patologías. (1)

### También en pacientes:

- hipersensibles a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Sometidos a hemodiálisis
- Con insuficiencia hepática severa
- Con insuficiencia renal grave lo con insuficiencia hepática moderada y quienes estén bajo tratamiento con un potente inhibidor de la ZYP3A4, por ejemplo ketoconazol.

Otras causas de micción frecuente (falla cardiaca o enfermedad renal) deberá evaluarse antes de dar tratamiento con solifenacina. En caso de presencia de infección del tracto urinario deberá iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada. (1)

Además de las poblaciones especiales, se debe tener precaución cuando se emplea en pacientes con:

- Obstrucción del flujo de salida vesical clínicamente significativa con riesgo de retención urinaria.
- Trastornos obstructivos gastrointestinales.
- Riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal

- Hernia del hiato/ reflujo gastroesofágico y/o quienes concomitantemente estén tomando medicamentos que puedan producir esofagitis o exacerbarla ( como los bifosfonatos )
- Neuropatía autonómica

Los pacientes con probables hereditarios como intolerancia a la galactosa, la deficiencia de la lactasa Lapp o mala absorción de la glucosa-galactosa, no deberán tomarse este medicamento.

### **EFICACIA CLINICA DEL SUCCINATO DE SOLIFENACINA**

Un estudio de comparación entre solifenacina y tolterodina IR 2mg dos veces al día demostró una tendencia de eficacia incrementada con solifenacina. Aunque las comparaciones mencionadas se realizaron de manera retrospectiva, como análisis post-hoc, (2) los datos sugieren que se puede alcanzar una mayor mejora de los síntomas con respecto a la urgencia con ambas dosis de solifenacina, en comparación con tolterodina IR 2mg dos veces al día.

- El tratamiento con solifenacina ha sido asociado con ;
- Una reducción significativa de los episodios de incontinencia en comparación con el placebo (p <0.001). Esto no se observó con tolterodina 2 mg dos veces al día.
- Una frecuencia menor de los episodios de incontinencia en comparación con la tolterodina IR 2 mg dos veces al día.
- Una disminución mayor de los episodios de urgencia en comparación con la tolterodina IR 2 mg
- Una disminución mayor del número de los episodios de incontinencia en comparación con tolterodina IR 2 mg dos veces al día.
- Un incremento mayor del volumen vaciado cada 24 horas en comparación con tolterodina IR 2 mg dos veces al día.

- Además, solifenacina 5 mg y 10 mg redujo los episodios de nicturia cada 24 horas en una medida similar a tolterodina IR 2 mg dos veces al día. (2)

## **EFICACIA A LARGO PLAZO DEL SUCCINATO DE SOLIFENACINA**

- El estudio final de fase IIIa 905-CL-019 (estudio abierto con extensión a 40 semanas) demostró luego de 52 semanas de exposición a solifenacina que el número medio de episodios de urgencia / 24 horas disminuyó en un 63%, en tanto que el número medio de episodios de incontinencia / 24 horas disminuyó un 66%.
  - 60% de los pacientes (n=1,637) se convirtieron en continentes (en comparación con 52% luego de 12 semanas) (4).
  - 43% de los pacientes con al menos un episodio de urgencia /24 horas en la línea de base no volvieron a experimentar una urgencia (en comparación con 31% luego de 12 semanas) (4)

## **SUCCINATO DE SOLIFENACINA TIENE UN INICIO DE ACCION TEMPRANO**

Dos estudios de fase II controlados(905-CL-005 y 905-CL-006) evaluaron la respuesta a una o hasta 4 dosis de solifenacina(2.5,5,10 y 20mg una vez al día) en pacientes con vejiga hiperactiva. (7),(8) en el estudio 905-CL-006 la eficacia se mide en la primera semana de tratamiento, y solifenacina mostro una distinción clara con placebo en

la frecuencia miccional y volumen evacuado por micción (figura 4.1). (7) esto siguió mejorando hasta el día 28.

## **SUCCINATO DE SOLIFENACINA BRINDA UN TRATAMIENTO DE LARGO PLAZO PARA LA VEJIGA HIPERACTIVA**

La eficacia de largo plazo de la solifenacina se demostró en un estudio abierto por Haab et al e incluyó a 1600 pacientes. (4). Este estudio fue una extensión de los estudios europeos doble ciego de doce semanas y la visita final del estudio se convirtió en la visita inicial para este estudio la duración de la cual fue de 40 semanas. Por 52 semanas se mostraron mejorías en los principales síntomas de vejiga hiperactiva. El porcentaje de pacientes que respondió se incremento con el tiempo, con el máximo porcentaje alcanzado después de 28 semanas de solifenacina.(4)

Después de 52 semanas de exposición a la solifenacina:

- 42% de los pacientes presento <8 micciones/ 24 horas
- No se volvió a experimentar urgencia ( en comparación con el 31% después de 12 semanas)
- 24% de los pacientes que tenían al menos un episodio de nicturia en la evolución, lograron su desaparición

## **SUCCINATO DE SOLIFENACINA REDUCE NUMERO DE EPISODIOS DE URGENCIA**

La dosis de solifenacina de 5 y 10 mg son efectivas en la reducción de numero episodios de urgencia.(1) en los estudios de fase III a, la solifenacina redujo de manera el índice de episodio de urgencia por 24 horas en un 49% y 55% con la dosis de 5 y 10mg , respectivamente

esto se comparo con el 32% con placebo( $p<0.001$ ) y 39% con tolterodina de liberación inmediata de 2mg dos veces al dia.(1) en el estudio STAR, la solifenacina fue superior a la tolterodina de liberación prolongada de 4 mg una vez al día, con respecto a la reducción en los episodios de urgencia por 24 horas( $p=0.035$ ). (5)

Los análisis reunidos demostraron que aproximadamente el 62 de los pacientes del grupo de solifenacina de 5mg y 66% de los pacientes en el grupo de 10mg versus el 44% del grupo del placebo ( $p<0.001$ ) presentaron una mejoría de al menos el 50%. (1) aproximadamente el 26% de los pacientes que estaban tomando la dosis de solifenacina no tuvo urgencia en comparación con el 16% del placebo ( $p<0.001$ ) (figura 4.2 a). (1)

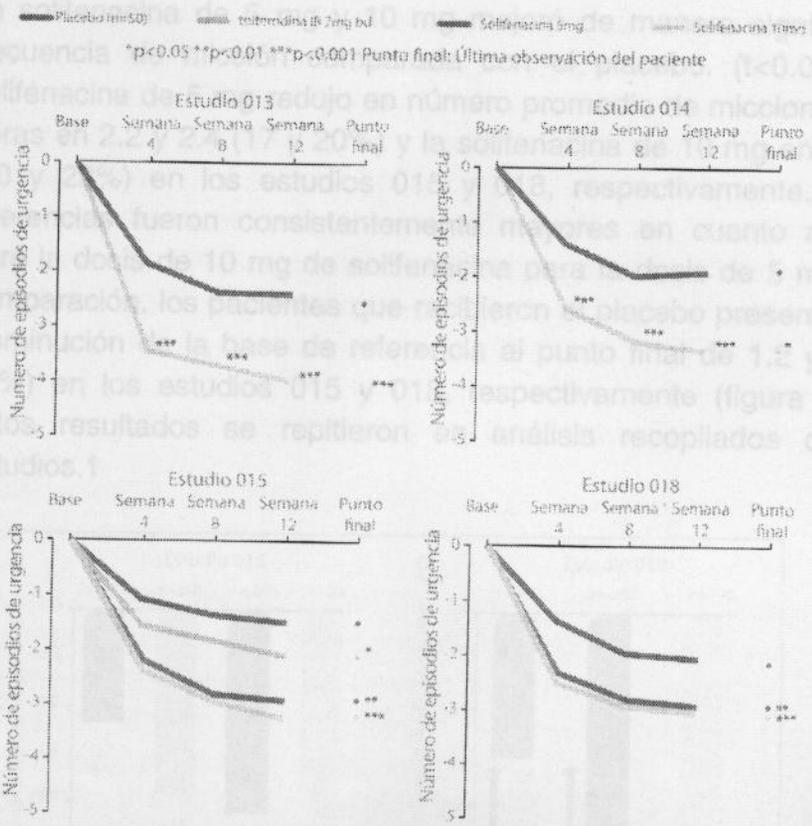
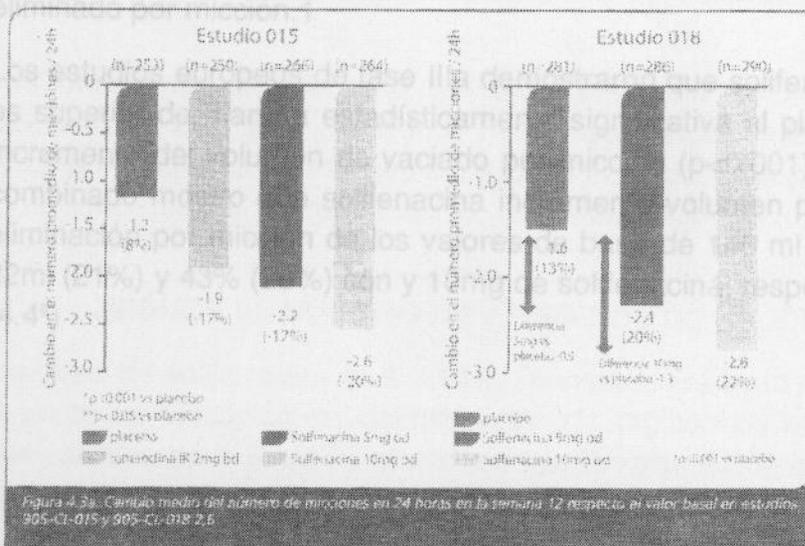


Figura 4.2a. Número de episodios de urgencia en 24 horas - datos obtenidos de 905-CL-013, 905-CL-014, 905-CL-015, y 905-CL-018-1

## SUCCINATO DE SOLIFENACINA REDUCE LA FRECUENCIA DE MICCIÓN

Uno de los síntomas más comunes de la vejiga hiperactiva es la frecuencia de micción, de manera que el cambio promedio de la base de referencia al punto final en el número de micciones por 24 horas se eligió como el criterio de valoración principal en la eficacia de todos los estudios fase II, fase IIIa y fase IIIb (STAR). (15)

La solifenacina de 5 mg y 10 mg mejoró de manera significativa la frecuencia de micción comparada con el placebo. ( $t < 0.001$ ). (1) la solifenacina de 5 mg redujo en número promedio de micciones por 24 horas en 2.2 y 2.4 (17 y 20%) y la solifenacina de 10 mg en 2.6 y 2.8 (20 y 22%) en los estudios 015 y 018, respectivamente. 2.6 estas diferencias fueron consistentemente mayores en cuanto a número para la dosis de 10 mg de solifenacina para la dosis de 5 mg. 2.6. en comparación, los pacientes que recibieron el placebo presentaron una disminución de la base de referencia al punto final de 1.2 y 1.6 (8 y 13%) en los estudios 015 y 018, respectivamente (figura 4.3a). 2.6 estos resultados se repitieron en análisis recopilados de los 4 estudios. 1



El análisis combinado de los estudios fase IIIa demostraron que aproximadamente el 61% y 64% de los pacientes en los grupos de solifenacina de 5 y 10 mg respectivamente, y el 44% de los pacientes

La solifenacina de 5 mg y 10 mg mejoró de manera significativa la frecuencia de micción comparada con el placebo. ( $t < 0.001$ ).<sup>(1)</sup> la solifenacina de 5 mg redujo en número promedio de micciones por 24 horas en 2.2 y 2.4 (17 y 20%) y la solifenacina de 10 mg en 2.6 y 2.8 (20 y 22%) en los estudios 015 y 018, respectivamente. Estas diferencias fueron consistentemente mayores en cuanto a número para la dosis de 10 mg de solifenacina para la dosis de 5 mg. En comparación, los pacientes que recibieron el placebo presentaron una disminución de la base de referencia al punto final de 1.2 y 1.6 (8 y 13%) en los estudios 015 y 018, respectivamente (figura 4.3a). Estos resultados se repitieron en análisis recopilados de los 4 estudios.<sup>1</sup>

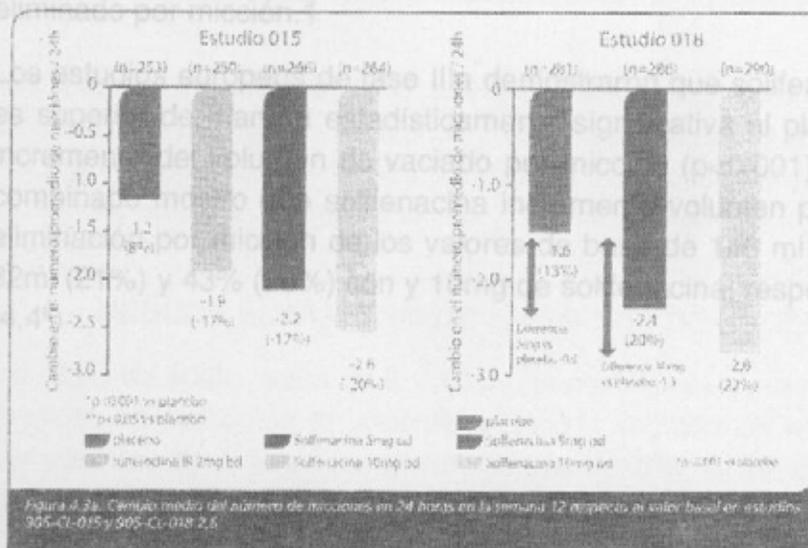


Figura 4.3a. Cambio medio del número de micciones en 24 horas en la semana 12 respecto al valor basal en estudios 905-CI-015 y 905-CI-018 2,6

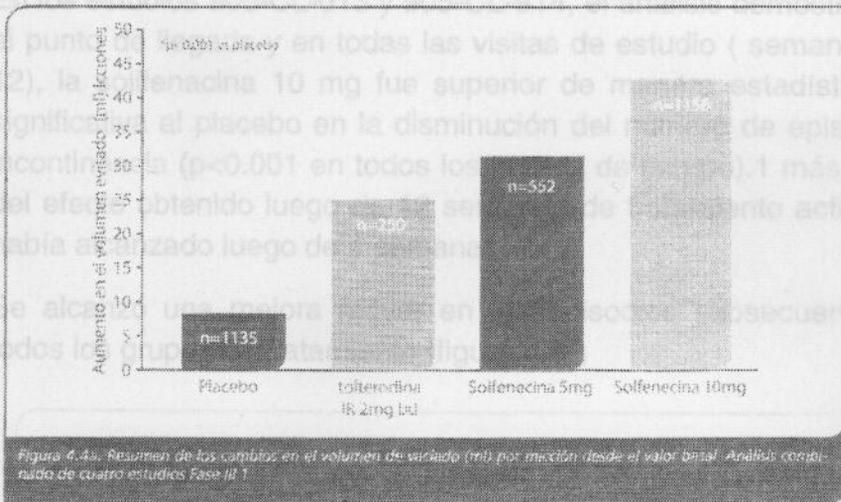
El análisis combinado de los estudios fase IIIa demostraron que aproximadamente el 61% y 64% de los pacientes en los grupos de solifenacina de 5 y 10 mg respectivamente, y el 44% de los pacientes

de los grupos de placebo presentaron una mejorías de la menos el 50% en la frecuencia de micción.(1) las proporciones de los pacientes que lograron < 8 micciones por 24 horas en el punto final fueron de 33% y 37% de pacientes en los grupos de solifenacina de 5 y 10 mg, respectivamente, y 22% en el grupo de placebo.(1) esta diferencia entre los grupos de solifenacina y el placebo en los porcentajes de pacientes que mejoraron fue estadísticamente significativa ( $p<0.001$  en todos los momentos de verificación).(1)

### **INCREMENTO DE VOLUMEN DE VACIADO**

Solifenacina 5 y 10mg es efectiva para incrementar el volumen eliminado por micción.1

Los estudios europeos de fase IIIa demostraron que solifenacina 5 mg es superior de manera estadísticamente significativa al placebo en el incremento del volumen de vaciado por micción ( $p<0.001$ ). el análisis combinado mostro que solifenacina incremento volumen promedio de eliminación por micción de los valores de base de 146 ml y 163 ml el 32ml (21%) y 43% (26%) con y 10mg de solifenacina, respectivamente (4.4<sup>a</sup>)



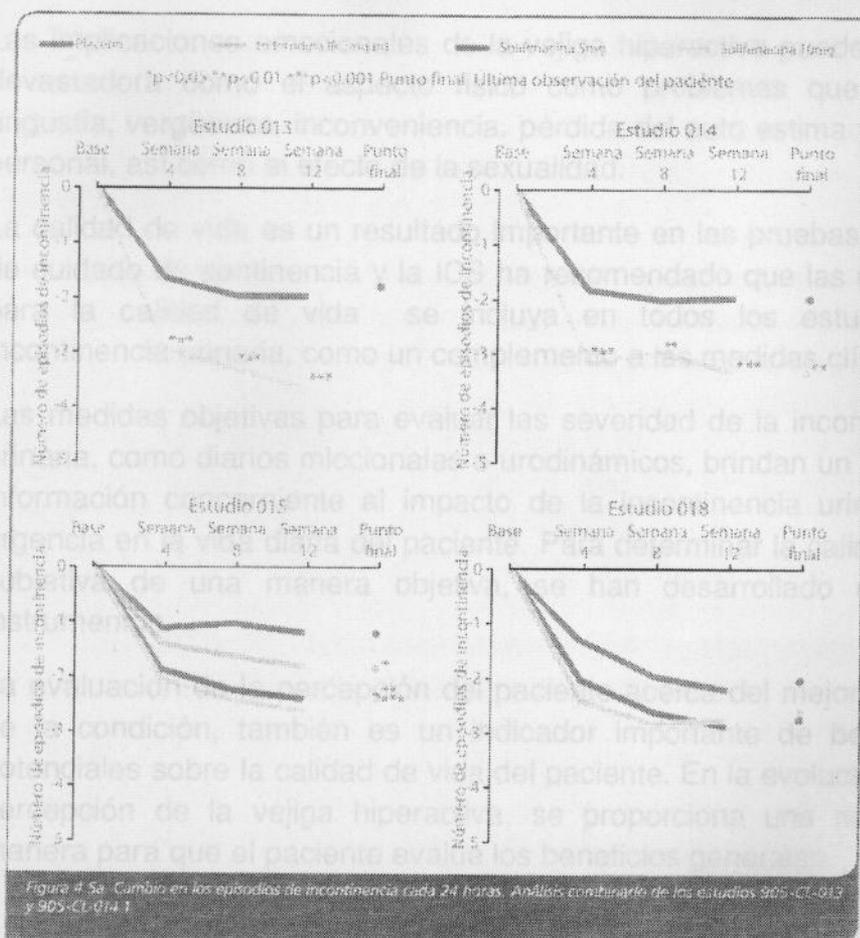
los cuatro estudio de fase IIIa incluyeron una comparación con solifenacina de 10mg y placebo, y cada uno mostro que solifenacina 10 mg es superior de manera estadística significativa al placebo en lo que respecta al incremento de volumen eliminado por micción ( $p < 0.001$ )

## REDUCE EL NÚMERO DE EPISODIOS DE URGENCIA

La dosis de solifenacina de 5 y 10 mg son efectivas en la reducción de numero de episodios de incontinencia .(1) seguido los resultados de los estudios de la fase IIIa mostraron que la solifenacina de 5 y 10 mg redujo el número de episodios de incontinencia cada 24 horas el 1.5 y 1.8 (58 y 62%), respectivamente a partir de una línea de base de 2.6 y 2.9. en comparación los pacientes que recibieron placebo exhibieron una disminución a partir de la line a de base hasta el punto de llevarla de 1.1 (38%) episodios, y los pacientes con tolterodina IR 2 mg dos veces al día reportaron una disminución de 1.1 (48%) la solifenacina fue estadísticamente superior a la tolterodina ER 4 mg una vez al día en la reducción del número de episodios de incontinencia del numero de llegada ( $p=0.006$ ). (7)

En los estudios 905-CL-013 y 905-CL-914, el análisis demostró que en el punto de llegada y en todas las visitas de estudio ( semanas 4, 8 y 12), la solifenacina 10 mg fue superior de manera estadísticamente significativa al placebo en la disminución del número de episodios de incontinencia ( $p < 0.001$  en todos los puntos de tiempo).1 más del 70% del efecto obtenido luego de 12 semanas de tratamiento activo ya se había alcanzado luego de 4 semanas.

Se alcanzó una mejora mayor en los episodios subsecuentes para todos los grupos de tratamiento (figura 4.5<sup>a</sup>)



## **IMPACTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA Y VESICARE EN LA CALIDAD DE VIDA**

La naturaleza crónica y debilitante de una vejiga hiperactiva tiene un profundo efecto negativo en la calidad de vida de los paciente, afectándolo física, social, y psicológicamente.

Las implicaciones emocionales de la vejiga hiperactiva puede ser tan devastadora como el aspecto físico como problemas que incluye angustia, vergüenza, inconveniencia, pérdida del auto estima y control personal, así como el efecto de la sexualidad.

La calidad de vida es un resultado importante en las pruebas clínicas de cuidado de continencia y la ICS ha recomendado que las medidas para la calidad de vida se incluya en todos los estudios de incontinencia urinaria, como un complemento a las medidas clínicas.

Las medidas objetivas para evaluar las severidad de la incontinencia urinaria, como diarios miccionales o urodinámicos, brindan un poco de información concerniente al impacto de la incontinencia urinaria de urgencia en la vida diaria del paciente. Para determinar la calidad vida subjetiva de una manera objetiva, se han desarrollado diversos instrumentos.

La evaluación de la percepción del paciente acerca del mejoramiento de la condición, también es un indicador importante de beneficios potenciales sobre la calidad de vida del paciente. En la evolución de la percepción de la vejiga hiperactiva, se proporciona una novedosa manera para que el paciente evalúe los beneficios generales.

## **EVALUACION DE LOS RESULTADOS REPORTADOS POR EL PACIENTE (PROs)**

Ya que la vejiga hiperactiva se define por los síntomas, se ha sugerido que la manera más apropiada de evaluar el tratamiento es basándose en la percepción del paciente. Se ha demostrado avances significativos en los resultados reportados por el paciente donde en los pacientes se les pide registrar su propia percepción del progreso del tratamiento, y aparecen alentados a continuar con el tratamiento.

La PBC es un resultado global reportado por el paciente que evalúa problemas urinarios actuales en la escala de 6 puntos. Se evalúa la PBC, respuesta de PBC de mayor severidad se asociaron de manera importante con mayores síntomas que afectaban y reducían la calidad de vida relacionado con la salud.

Los pacientes que reportaron mayores avances en la PBC, demostraron avances significativamente mayores sobre otras medidas de eficiencia como la frecuencia de micción, incontinencia, y episodios de urgencias. El instrumento de PBC por lo tanto incluido en el estudio esta como un indicador en la percepción del paciente a cerca del tratamiento y que vincula de manera efectiva beneficios para los síntomas con mejoría en la calidad de vida.

## **EFEECTO DE VESICARE SOBRE LOS RESULTADOS REPORTADOS POR EL PACIENTE.**

En el estudio STAR study la solifenacina demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PBC, en comparación con la tolterodina de liberación prolongada de 4mg una vez al día esto resulto estadísticamente relevante a partir de la evaluación de la semana 8.

Al final del tratamiento en estudio, tanto a los pacientes como a los médicos se les pidió calificar los beneficios generales del tratamiento en términos de “no benéfico”, “un poco benéfico” o “muy benéfico”. Esto se hizo por los beneficios del tratamiento puede ser subjetivo y

estadísticamente la reducciones en los criterios de evaluación eficaces no necesariamente se traduce en beneficios clínicos experimentados por el médico y el paciente.

El 55% de los pacientes tratados con la solifenacina reportaron “mucho beneficio” en comparación con solo el 44% del grupo de tolterodina de liberación prolongada de 4mg una vez al día. En una evaluación similar hecha por los médicos, los resultados muestran que estos creen que el 52.2% del grupo de la solifenacina derivó en “mucho muy benéfico”, en comparación con el 45% del grupo de tolterodina de liberación prolongada de 4mg una vez al día. De manera similar, se pensó que el 14.4% de los pacientes del grupo de tolterodina de liberación prolongada de 4mg una vez al día, no había recibido “ningún beneficio” con el tratamiento, en comparación con el 10.9% del grupo de la solifenacina.

## **EVALUACION EN LA CALIDAD DE VIDA**

Cuestionarios genéricos, que están disponibles cubren un amplio espectro de ítems, pero no cubre muchas cuestiones relevantes para la incontinencia urinaria de urgencia. Como tal, se considero más apropiado usar la medida de la calidad de vida en una enfermedad o condición específica de los estudios de la solifenacina. El objetivo principal de estos cuestionarios era medir el beneficio del tratamiento sobre la calidad de vida relacionada con la salud, de una manera sensible y de específica de la condición (resultados reportados por el paciente).

Los cuestionarios de evaluación sobre la calidad de vida usados en los estudios europeos fueron el cuestionario de salud de King (king's health questionnaire) y el cuestionario sobre la incontinencia urinaria relacionada con la evaluación de la calidad de vida, contilife™ (Contilife™ Quality of Life Assessment Concerning Urinary Incontinence Questionnaire).

## Referencias

1. - Milson I, Abrams P, Cardozo L et al. how widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. Br j urol Int 2001; 87(9): 760-766.
2. - Abrams P, Wein AJ. Introduction: overactive bladder and its treatment. Urology 2000; 55:1-2
3. - [www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma](http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma).accessed June 15 2005
4. - [www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_10/sr10\\_222.acc.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_222.acc.pdf). accessed June 21 2005
5. - [www.diabetes.org.uk](http://www.diabetes.org.uk); .accessed June 15 2005
6. - [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org).accessed June 15 2005
7. - Goepel M, Hoffman j Piro m et al. prevalence and physician awareness of symptoms of urinary bladder dysfunction. European Urology 2002; 21:167-178.
8. - Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003; 61: 37–49.
9. - Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. BJU Int 2005; 95: 335–40.
10. - Kobelt G. Economic considerations and outcome measurement in urge incontinence. Urology 1997; 50 (6A Suppl.): 100–7; discussion 108–10.

11. - Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF et al. Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. *Urology* 2001; 57: 1044–50.
12. - Wein AJ. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology* 2003; 62 (5 Suppl. 2): 20–7.
13. - Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46–53.
14. - Kobayashi S, Ikeda K, Miyata K. Comparison of in vitro selectivity profiles of solifenacin succinate (YM905) and current antimuscarinic drugs in bladder and salivary glands: a Ca<sup>2+</sup> mobilization study in monkey cells. *Life Sci* 2004; 74: 843–53.
15. - Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M(3) receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; 366: 97–103.
16. - Cardozo L. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of Once-daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172: 1919–1924.
17. - Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93: 303–10.
18. - Gittelman MC, Kaufman J. Solifenacin succinate 10 mg once daily significantly improves symptoms of overactive bladder. Presented at the 17th International Federation of Gynecology and Obstetrics World Congress, Abstract 111. November 2–7, 2003; Santiago, Chile.
19. - Gittelman M. The efficacy and safety of solifenacin in adults with overactive bladder: a multicenter, placebo-controlled study. *Int J Gynaecol Obstetr* 2003; 83 (Suppl. 3): 94 (abstract TP76).

20. - Mattiasson A, Djurhuus JC, Fonda D et al. Standardization of outcome studies in patients with lower urinary tract dysfunction: a report on general principles from the Standardisation Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 1998; 17: 249–53.

21. - Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple CR et al. Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. *BJU Int* 2005; 95: 81–5.

22. - Kelleher CJ, Pleil AM, Reese PR et al. How much is enough and who says so? *BJOG*, 2004; 111: 605–12.

23. - Payne C, Kelleher CJ. Redefining response in overactive bladder syndrome – impact on quality of life. Presented at the 36th International Continence Society Congress, August 31–September 2 2005, Abstract 310. November 2–7, 2003; Montreal, Canada.

24.- Haab F, Cardozo L, Chapple C et al. Long-term open-label solifenacina treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol* 2005; 47: 376–84.

25. - Haab FL, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004; 45: 420–9; discussion 429.

26. - Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U et al. Tolterodine oncedaily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001; 57: 414–21.

27. - Diokno AC, Appell RA, Sand PK et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:687–95.

28. - Zinner N, Gittelman M, Harris R et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2004; 171 (6 Pt 1): 2311–5.

29. - Chapple C, Ballanger P, Hatzichristou D et al. Improvements in bladder condition in OAB perceived and experienced by patients in a solifenacin vs. tolterodine multinational trial (STAR study). *Neurol Urodyn* 2005; 24: 401–598 (abstract 111).

30. - Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48: 464–70.

31. - Reese PR, Pleil AM, Okano GJ et al. The Star study: analysis of symptom severity and treatment response in overactive bladder. *Proc Eur Assoc Urol* 2005 (abstract 380).

32. - Reese PR, Pleil AM, Okano GJ et al. Multinational study of reliability and validity of the King's Health Questionnaire in patients with overactive bladder. *Qual Life Res* 2003; 12: 427–442.