

## La vejiga hiperactiva

Aníbal Salazar H<sup>1</sup>, Alex Acuña B<sup>1</sup>, Isidora Salazar S<sup>2</sup>.

### RESUMEN

*La urgencia miccional, definida como “el deseo irresistible, repentino de orinar que es difícil de aplazar”, en la actualidad se considera una sensación patológica, distinta de la sensación normal, e incluso el fuerte deseo de orinar. Es el síntoma que define el síndrome de la vejiga hiperactiva (SVH), el cual es un trastorno que afecta aproximadamente al 17% de la población adulta en Europa y Estados Unidos, y tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. La causa más común de SVH es la hiperactividad del detrusor (HD), ya sea idiopática o secundaria a enfermedad neurológica.*

*La fisiopatología de urgencia no está del todo aclarada, pero se supone que es debido a la actividad aferente aberrante. La estimulación del nervio periférico aferente ha sido utilizada con éxito para suprimir la sensación de urgencia y toda la gama de síntomas irritativos en la vejiga en los pacientes con disfunción de las vías urinarias inferiores. En el contexto de la HD, se piensa, que hay una respuesta patológica de los receptores de estiramiento de la vejiga, promoviendo una actividad aferente que causa contracciones del detrusor reflejas, que si la médula espinal está preservada, ascienden hacia un nivel conciente. Esta respuesta se percibe como urgencia y el resultado de la contracción del detrusor desinhibido asociado puede ser la incontinencia de urgencia.*

*La comprensión de la urgencia es ahora un objetivo central para alcanzar un tratamiento efectivo en SHV. El tratamiento con fármacos antimuscarínicos evidencia una eficacia en el manejo de los pacientes con HD. Los beneficios han sido ya confirmados en ensayos controlados con placebo.*

*Palabras clave: Incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, hiperactividad del detrusor.*

### SUMMARY

*Urinary urgency, defined as “a sudden, compelling desire to void that is difficult to defer”, is now recognised to be a pathological sensation, distinct from the normal sensation of even strong desire to void. It is the defining symptom of the overactive bladder (OAB) syndrome, a disorder that affects*

---

<sup>1</sup> Servicio de Urología del Hospital de la Fuerza Aérea de Chile.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

*approximately 17% of the adult population in Europe and the United States, and has a highly negative impact on patients' quality of life. The commonest cause of OAB is detrusor overactivity (DO), either idiopathic or secondary to neurological disease.*

*The pathophysiology of urgency is not fully understood, but is assumed to be due to aberrant afferent activity. Peripheral afferent nerve stimulation has been successfully used to suppress the sensation of urge and all the range of irritative bladder symptoms in patients with lower urinary tract dysfunction. In the context of DO, it is thought that bladder stretch-sensing receptors respond to pathology, giving rise to afferent activity that causes both reflex detrusor contractions and, provided the spinal cord is sufficiently preserved, ascends to higher consciousness. This response is perceived as "urgency," and the result of the accompanying uninhibited detrusor contraction may be urgency incontinence.*

*Understanding urgency is now professed as a central goal for reaching an effective treatment in OAB syndrome. The treatment with antimuscarinics drugs with remarkable efficacy demonstrated in the management of patients with DO. The benefits have been confirmed in placebo-controlled trials.*

**Key words:** *Urinary incontinence, Overactive bladder, Detrusor overactivity.*

## INTRODUCCIÓN

La incontinencia urinaria (IU) se define como la pérdida involuntaria de orina<sup>1</sup>. Dimensionar el impacto real que produce la incontinencia de orina en quienes la padecen es difícil, ya que con frecuencia no es percibida como una enfermedad, sino que es considerada como un cambio normal dentro del proceso de envejecimiento. Se estima que las personas con incontinencia viven con esta condición por 6 a 9 años antes de buscar tratamiento médico<sup>2</sup>.

Todo esto impide conocer el impacto real de esta condición, pero se estima que en EE.UU, la IU afecta aproximadamente a 13 millones de personas, predominantemente mujeres y adultos mayores, lo que equivale entre el 10%-35% de adultos.

De los distintos tipos de incontinencia, la urgeincontinencia, definida como el escape involuntario de orina acompañado por o inmediatamente después de sentir urgencia<sup>1,3</sup>, es la que más afecta la calidad de vida, limitando las actividades diarias y generando cambios conductuales que van desde limitar la ingesta de agua hasta evitar actividades fuera del hogar.

La fisiopatología de la urgencia no está totalmente clara, pero se cree que es secundaria a actividad aferente aberrante. Los receptores de estiramiento vesical responderían en forma patológica, ocasionando actividad aferente que causa contracción refleja del detrusor. Esta respuesta es percibida como urgencia, y el resultado de la contracción no inhibida asociada puede generar urgeincontinencia.

Existen varios métodos de tratamiento disponibles, cuya elección depende de la severidad de los síntomas y el nivel de interferencia en el estilo de vida del paciente. Clásicamente el manejo de la enfermedad consta de una serie secuencial de opciones: terapia conductual,

kinesioterapia, manejo farmacológico con antimuscarínicos, botox intravesical y, en casos severos, tratamiento quirúrgico.

Actualmente, el tratamiento farmacológico es el pilar fundamental en el manejo de la hiperactividad del detrusor. Los agentes anticolinérgicos de tipo antimuscarínico son las drogas que han probado ser seguras y efectivas para el tratamiento. Sin embargo, una proporción de pacientes tienen síntomas severos que no responden al tratamiento<sup>4</sup> o son incapaces de tolerar tales medicamentos debido a sus efectos secundarios, alcanzando tasas de abandono de hasta 50%<sup>5</sup>.

Las intervenciones conductuales incluye limitar la ingesta de irritantes vesicales (café, alcohol), entrenamiento vesical y técnicas de supresión de la urgencia, junto con kinesioterapia del piso pélvico.

La cirugía es una opción poco utilizada para tratar la hiperactividad vesical y ésta se reserva para pacientes en quienes falla la terapia conductual y farmacológica.

La inyección intradetrusor de onabotulinumtoxin A (botox) ha surgido como una alternativa para el tratamiento de la hiperactividad vesical, tanto en el manejo de pacientes con hiperactividad idiopática y neurogénica del detrusor<sup>6</sup>.

## LA VEJIGA HIPERACTIVA

La vejiga hiperactiva (VH) es un síndrome clínico, definido por la *International Continence Society* (ICS) como la presencia de urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, habitualmente asociado a aumento de la frecuencia miccional y nocturia, en ausencia de infección u otra condición patológica sugerente de hiperactividad del detrusor<sup>7,8</sup>. La causa más común de vejiga hiperactiva es la hiperactividad del detrusor (HD), ya sea idiopática o neurogénica.

Existen dos grandes estudios epidemiológicos que se desarrollaron para determinar la prevalencia de la vejiga hiperactiva. Ambos señalan que esta condición afecta aproximadamente al 17% de la población adulta de Europa y EE.UU, provocando un gran impacto en la calidad de vida<sup>9</sup>, productividad laboral<sup>10</sup>, salud mental y calidad del sueño.

La prevalencia de vejiga hiperactiva incrementa con la edad, siendo similar en mujeres y hombres, 16,9% y 16%, respectivamente, aunque los hombres tienden a desarrollarla un poco más tarde que las mujeres<sup>11,12</sup>.

El estudio NOBLE encontró que 16,5% de los adultos en Estados Unidos. De éstos, 37% sufría de vejiga hiperactiva con urgeincontinencia. En el estudio europeo, EPIC, la fracción de pacientes con vejiga hiperactiva en mayores de 40 años fue similar, con 16,6%<sup>13</sup>.

De los diferentes síntomas, el aumento de la frecuencia miccional fue el síntoma más común, seguido por urgencia y urgeincontinencia. Estos síntomas afectan considerablemente la calidad de vida que se relacionan en forma significativa con un mayor uso de recursos, gran pérdida en la productividad laboral, menoscabo en actividades de la vida diaria y una disminución global del status de salud<sup>14</sup>.

Se describe que la incidencia de depresión asociada a la hiperactividad vesical es de la misma magnitud que la de la diabetes, artritis reumatoide e HTA<sup>15</sup>. Los síntomas depresivos podrían evitar que los pacientes busquen tratamiento médico, generando un círculo vicioso que aumenta la severidad de los síntomas urinarios y depresivos<sup>16</sup>. Las molestias causadas por los síntomas de la vejiga hiperactiva varían entre pacientes, y se ha planteado que la disminución en el nivel de estas molestias podría ser un mejor indicador de la satisfacción percibida por los pacientes con el tratamiento utilizado<sup>17</sup>. La incapacidad más severa se observa en pacientes con hiperactividad vesical que se acompaña de urgeincontinencia. Hombres y mujeres con urgeincontinencia tenían síntomas de depresión significativamente más altos y los niveles más bajos de calidad del sueño y de calidad de vida relacionada a la salud global que aquellos pacientes sin urgeincontinencia<sup>11,18,19</sup>.

En la esfera sexual, la severidad de síntomas se asocia con disminución de la satisfacción sexual y de la actividad sexual, y también a disfunción eréctil<sup>20</sup>.

#### HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS

La fisiopatología de la hiperactividad vesical es multifactorial, existen hipótesis que intentan explicarla. La hipótesis neurogénica de la hiperactividad del detrusor se relaciona con alteraciones en las vías del sistema nervioso central (SNC) que ocasionan disminución de la

inhibición suprapontina del reflejo de la micción, daño en las vías axonales de la médula espinal, aumento del estímulo aferente del tracto urinario inferior, pérdida de la inhibición periférica y/o aumento de la neurotransmisión excitatoria en las vías del reflejo miccional. Esto se traduce en un desequilibrio que reduce la inhibición e incrementa la excitación vesical y los estímulos aferentes que finalmente gatillan la hiperactividad vesical<sup>21</sup>.

La hipótesis miogénica es aplicable en su mayor parte a pacientes con obstrucción del tracto de salida debido a un aumento de la presión intravesical, que causa posteriormente una denervación parcial de la musculatura lisa de la vejiga<sup>22</sup>. Esta denervación parcial del detrusor causa una alteración de las propiedades funcionales de los miocitos del detrusor (denervación supersensitiva), que lleva a un incremento de la excitabilidad. Esta denervación y los cambios de los potenciales de acción provoca una alteración del detrusor denominada “*micromotions*”, la que en lugar de provocar una contracción normal del detrusor que genere un vaciamiento vesical adecuado, causa un aumento de la presión intravesical y estimulación de los receptores aferentes en el detrusor. Estos receptores proporcionan un *feedback* al SNC, generando la sensación de urgencia asociada con la hiperactividad vesical<sup>23</sup>.

La hipótesis integrativa sugiere que las contracciones localizadas espontáneas (micromotions) son un mecanismo fisiológico normal en la propiocepción del nivel de llene vesical, determinado por interacciones de varios de los tipos celulares funcionales de la pared vesical. Las alteraciones en las propiedades o interacciones de cualquiera de estas células lleva a contracciones espontáneas (micromotions) exageradas, que generan hiperactividad del detrusor<sup>24</sup>.

A nivel molecular, se identificó la existencia de una red suburotelial de aferencias nerviosas<sup>25</sup> y miofibroblastos, los que están extensamente unidos entre sí por uniones gap<sup>26,27</sup>. Presenta diferentes receptores sensitivos vesicales, de los cuales el receptor vanilloide TRPV1 y el receptor purinérgico P2X3, desempeñan una función en la actividad mecano-sensitiva de la vejiga. Esto se evidenció en estudios con ratones deficientes en estos receptores, los que mostraban una disminución en la frecuencia miccional, una capacidad cistométrica aumentada y una micción ineficaz<sup>28,29</sup>. Se cree que esta red sensitiva tiene un papel fundamental en la integración de la función vesical. También el urotelio está involucrado en la función vesical sensitiva y en la liberación de neurotransmisores en respuesta a estímulos<sup>30</sup>. También expresa receptores TRPV1 y P2X3 y participa en la liberación de taquiquininas, óxido nítrico y sustancia P, además de ser la fuente principal de liberación de ATP y de acetilcolina no neuronal durante el llene vesical, todos liberados por la estimulación del receptor TRPV1 en respuesta a la dis-

tensión vesical<sup>31-33</sup>. Se cree que en vejigas sanas, durante el llene vesical, el ATP liberado desde el urotelio se uniría a los receptores P2X3 del suburotelio para iniciar los impulsos aferentes hacia la médula espinal, y la liberación basal de acetilcolina desde el urotelio actuaría sobre los receptores muscarínicos en las células musculares lisas y en la red sensitiva para regular el tono vesical.

Se ha visto que la liberación urotelial de acetilcolina y ATP durante el llene vesical aumenta con el envejecimiento y en vejigas neurogénicas, lo que implica a la liberación anormal de estos neurotransmisores en la fisiopatología de la hiperactividad del detrusor<sup>34</sup>. A nivel de los miocitos del detrusor, se observan cambios en los canales iónicos de superficie y en las vías de segundo mensajero intracelular<sup>35</sup>, como la vía del inositol trifosfato<sup>36</sup>, rho-quinasa, y AMP cíclico<sup>37</sup>.

Varios de los receptores identificados en los nervios sensitivos pueden tener un rol en los síntomas de la hiperactividad vesical. Al evaluar la expresión del receptor de capsaicina TRPV1, el receptor purinérgico P2X3, el neuropéptido sensitivo sustancia P y el péptido relacionado al gen de calcitonina (CGRP) en pacientes con hiperactividad idiopática del detrusor, se observó un aumento en la densidad de fibras suburoteliales que eran inmunorreactivas a receptores TRPV1 y P2X3<sup>38</sup>. Y una densidad significativamente mayor de sustancia P y fibras sensitivas inmunorreactivas a CGRP, en comparación a controles sanos<sup>39</sup>, lo cual no sería atribuido a hipertrofia de esta red suburotelial.

#### LA CLÍNICA Y EL ESTUDIO

Desde el punto de vista clínico, los individuos con hiperactividad vesical desarrollan estrategias para esconder su problema, modifican la ingesta de líquidos, identifican la ubicación del baño o reducen la actividad social. La preocupación e inquietud con respecto al mal olor, suciedad y pérdida de orina durante la actividad sexual pueden llevar al individuo a abstenerse de la intimidad. La micción frecuente y la necesidad de interrumpir actividades pueden afectar el trabajo y los viajes. Todas estas estrategias tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida, aislando al paciente progresivamente.

Los estudios sobre el impacto de la hiperactividad vesical evidencian una disminución de actividades sociales y personales, aumento del stress y deterioro de la calidad de vida<sup>40</sup>.

En los adultos mayores, la nocturia asociada con la hiperactividad vesical, es un factor que contribuye a las caídas relacionadas con lesiones como fracturas de cadera. La urgeincontinencia es considerada un factor de riesgo independiente de caídas y fracturas en mujeres que experimentan uno o más episodios de urgeinconti-

nencia por semana, con un aumento del riesgo del 26% y 34% respectivamente<sup>41,42</sup>.

En EE.UU, se estima que el costo por hiperactividad vesical es de 12,6 billones de dólares anuales. Algunos de estos costos son obvios, como las visitas al médico, la compra de artículos de protección, el manejo de complicaciones de la piel. Se estima que el costo por disminución en la productividad y sueldos no percibidos alcanza los 841 millones de dólares anuales.

Según la *International Continence Society* (ICS), la vejiga hiperactiva es un diagnóstico clínico, mientras que la hiperactividad del detrusor es una observación urodinámica, definida como la presencia de contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llene de la cistometría, las que pueden ser espontáneas o provocadas y que no pueden ser suprimidas por el paciente. Clínicamente entonces, los pacientes con hiperactividad del detrusor pueden presentarse con síntomas de vejiga hiperactiva.

La urgencia, el síntoma principal de la VH, se define como el deseo súbito e irresistible de orinar, sensación difícil de postergar. El aumento de la frecuencia miccional se refiere a 8 o más micciones en un período de 24 horas y la nocturia a la necesidad de despertarse 1 o más veces por noche para orinar<sup>7</sup>. La urgencia lleva a un aumento de la frecuencia miccional y nocturia, además de urgeincontinencia en aproximadamente un tercio de los pacientes con VH.

El estudio puede ser muy simple y requerir sólo un examen de orina que descarte una infección urinaria y un diario miccional de 24 horas. Si deseamos una clara explicación fisiopatológica de la VH, se requiere de un estudio urodinámico multicanal que generalmente nos mostrará un detrusor hiperactivo.

La ICS denomina cartilla frecuencia/volumen, a la herramienta que registra tanto los volúmenes orinados, así como los horarios de cada micción, día y noche, por al menos 24 horas. Se trata de una herramienta urodinámica simple para objetivar la frecuencia, volumen, síntomas miccionales y la distribución de las micciones entre el día y la noche. Es así como una cartilla miccional puede dejar fácilmente en evidencia que una nocturia puede ser el reflejo de una poliuria nocturna y no de un trastorno vesical.

Idealmente el paciente debe llenar al menos 2 cartillas miccionales de 24 horas previo al estudio urodinámico o como evaluación clínica mínima en síntomas del tracto urinario inferior. Los parámetros mínimos que debe anotar el paciente son la hora y volumen miccional, si despertó para orinar, los síntomas que anteceden, acompañan o preceden a la micción (deseo normal, urgencia, dolor, etc.), episodios de incontinencia (de urgencia o esfuerzo). La cartilla miccional debe ser lo más simple posible ya que en ocasiones por tratar de obtener dema-

siada información con una cartilla muy compleja sólo se confunde al paciente quien puede llenarla erróneamente. Para llenar una cartilla se necesita una hoja de papel, lápiz y un recipiente graduado para medir volumen.

En general, en nuestra experiencia la cartilla miccional es fácil de llenar, objetiva los síntomas y permite obtener información básica del funcionamiento fisiológico de la unidad véscico esfinteriana. Nosotros hemos determinado por cartilla miccional en pacientes con diagnóstico urodinámico de hiperactividad del detrusor, un volumen miccional promedio en 24 horas de  $1.578 \pm 510$  ml, una capacidad vesical funcional de  $174 \pm 70$  ml, una frecuencia promedio en 24 horas de  $9,3 \pm 1,4$  y un número de episodios de nocturia promedio de  $1,9 \pm 0,9^3$ .

### EL TRATAMIENTO

El tratamiento de la VH pretende reducir o eliminar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Las opciones de manejo abarcan un amplio espectro de posibilidades que varían desde modificaciones conductuales, rehabilitación del piso pélvico a terapias farmacológicas y cirugía.

La terapia conductual, busca cambiar las acciones de un individuo o el ambiente para mejorar el control vesical. Ha probado ser efectiva en disminuir los episodios de incontinencia<sup>43</sup>, pero existe un alto índice de recaída asociado al reentrenamiento vesical y otros cambios en el estilo de vida. La terapia conductual incluye: educación, modificaciones del estilo de vida y dieta, entrenamiento vesical y automonitorización con diario miccional. El paciente puede modificar su ingesta de líquidos para disminuir los episodios de urgencia e incontinencia. Algunos pacientes desarrollan urgencia cuando su capacidad vesical alcanza un volumen en particular, por lo tanto, puede ser apropiado un régimen de micción por horario; esto significa que el paciente orina profilácticamente a intervalos definidos para evitar la urgencia y urgeincontinencia<sup>44</sup>.

El entrenamiento vesical apunta a desarrollar el control de la vejiga. Se le solicita al paciente que postergue la micción por un corto período después del inicio de la urgencia, incrementando regularmente el tiempo por un período de varias semanas. Es seguro y puede tener un beneficio inicial<sup>45</sup>. Los ejercicios del piso pélvico y el biofeedback pueden enseñar al paciente a postergar la sensación de urgencia, posiblemente modificando el reflejo de la micción. El próximo paso en el manejo de la vejiga hiperactiva es la terapia farmacológica<sup>46</sup>.

Los potenciales sitios de acción de la terapia farmacológica incluyen el detrusor, nervios aferentes, eferentes y el SNC. Los fármacos que han demostrado eficacia en humanos son los antimuscarínicos, que se usan hace

más de 30 años, y recientemente los agonistas beta 3. Los antimuscarínicos son agentes anticolinérgicos que actúan sobre los receptores muscarínicos, otorgando en promedio una disminución del 70% al 80% de los síntomas de la VH.

Los anticolinérgicos son actualmente la terapia de primera línea para la vejiga hiperactiva. Estos fármacos inhiben las contracciones involuntarias del detrusor a nivel del efector, pero la identificación de receptores muscarínicos en el urotelio y suburotelio sugiere que también influyen en la vía sensitiva aferente. El objetivo de la terapia con los anticolinérgicos es prevenir las contracciones no inhibidas del detrusor. Pueden ser prescritos y utilizados junto con las medidas anteriores, siempre que no existan contraindicaciones para su uso (glaucoma de ángulo cerrado o miastenia gravis). El problema con la prescripción de cualquier agente farmacológico para la VH radica en su baja selectividad. Todos los agentes prescritos actualmente afectan otros sistemas, generando efectos secundarios no deseados, como xerostomía, constipación, mareos y cefalea, que son comúnmente experimentados con su uso. (Los receptores  $M_1$  se encuentran en el cerebro, glándulas salivales, y ganglios simpáticos, esto explicaría parte de los efectos adversos). Sin embargo, la terapia farmacológica otorga una relación riesgo-beneficio positiva en la mayoría de los pacientes con VH.

En el detrusor, una fibra nerviosa inerva varias fibras musculares, lo cual produce una contracción vesical coordinada. La acetilcolina, el principal neurotransmisor responsable de la contractilidad vesical es el que activa los receptores muscarínicos en los miocitos del detrusor. Estos receptores se han identificado en el urotelio, células intersticiales, fibras nerviosas y en el detrusor. De los 5 subtipos de receptores muscarínicos, en el músculo liso del detrusor se encuentran principalmente los subtipos  $M_2$  (70%-80%), y  $M_3$  (20%-30%)<sup>47,48</sup>, pero se cree que los receptores  $M_3$  son los más importantes en la contracción de la vejiga humana<sup>49</sup>. Se ha demostrado que la estimulación de los receptores  $M_3$  provoca contracciones del músculo liso, el cual es el estímulo principal para la contracción vesical. Los principales mecanismos propuestos de contracción del detrusor en humanos, mediada por estimulación del receptor muscarínico  $M_3$  con acetilcolina, son la entrada de calcio a través de canales de calcio tipo L, la activación de Rho kinasas y proteínas quinasa  $C^{50}$ .

Seis antimuscarínicos están aprobados actualmente en EE.UU. para el tratamiento de la VH: fesoterodina, darifenacina, solifenacina, oxibutinina, tolterodina y trospium. (Propiverina está disponible en Europa). La literatura disponible sugiere que estos agentes son clínicamente similares entre ellos, con una eficacia del 7%-75% en la disminución de los episodios de urgein-

continencia. Todos los antimuscarínicos utilizados han demostrado eficacia y perfiles de efectos secundarios aceptables en el análisis del comité farmacológico de la International Consultation on Incontinence. Todas tienen nivel de evidencia tipo 1 y grado de recomendación A<sup>51</sup>. Estos deben ser administrados en dosis y duración suficiente y los pacientes deben ser informados sobre el objetivo de su uso y los posibles efectos adversos. Sin embargo, algunas diferencias mínimas en estos agentes pueden ser de utilidad en la selección de la droga. Al determinar qué antimuscarínico prescribir a un paciente, es importante considerar la información disponible sobre la eficacia para los síntomas específicos que el paciente está experimentando. Una disminución del 70%-75% en los episodios de urgeincontinencia es lo habitual con los antimuscarínicos, mientras que la frecuencia miccional puede disminuir solo 20% a 30%, y el volumen orinado puede aumentar solo 10% a 20%. Se sabe que la respuesta a los antimuscarínicos varía de paciente a paciente, por lo que puede ser necesario el uso de más de un agente y/o una variación en las dosis para alcanzar un balance óptimo entre eficacia y efectos adversos<sup>52</sup>.

La oxibutinina fue el primer anticolinérgico usado para tratar la hiperactividad vesical y su eficacia en el tratamiento está bien documentada. Sin embargo, sus efectos no son órgano específico. Los estudios han mostrado que la oxibutinina tiene un mayor efecto inhibitorio sobre la salivación que sobre la contracción vesical, mostrando una alta incidencia de xerostomía.

La tolterodina tiene un mayor efecto inhibitorio sobre la contracción vesical que sobre la salivación, ya que tiene mayor selectividad por la vejiga. Tiene mínima actividad o afinidad con otros receptores de neurotransmisores y otros blancos potenciales, como los canales de calcio, por lo que tiene menores efectos adversos.

Darifenacina es un producto de liberación prolongada que tiene la actividad más selectiva por el receptor M3 y ha mostrado el mayor grado de seguridad con respecto a la ausencia de efectos sobre la función cognitiva, lo cual sugiere que puede ofrecer una ventaja leve en pacientes ancianos.

El trospium al ser una amina cuaternaria hidrofílica, es menos probable que penetre la barrera hemato-encefálica, por lo que no suele ocasionar trastornos cognitivos.

La solifenacina fue aprobada por la FDA a fines del año 2004. Comparte una afinidad similar que la oxibutinina por el receptor muscarínico.

Fesoterodina comparte el mismo metabolito activo que tolterodina, 5-HMT, por lo que tiene una afinidad similar que la tolterodina por el receptor muscarínico. Sin embargo, no tiene la variabilidad farmacocinética asociada con la tolterodina, de esta forma sus concentraciones plasmáticas son más estables.

Aunque son eficaces, los anticolinérgicos pueden causar efectos adversos como xerostomía, constipación,

visión borrosa y letargia. Y recientemente se han reportado casos de angioedema de la cara, labios, lengua y faringe con varios de estos agentes. Estos efectos se relacionan con la dosis y pueden limitar su tolerabilidad. También pueden producir confusión, especialmente en pacientes ancianos con una demencia preexistente. Están contraindicados en pacientes con retención de orina, retención gástrica y glaucoma de ángulo agudo. Se deben usar con precaución en pacientes con uropatía obstructiva baja clínicamente significativa, disminución de la motilidad gastrointestinal, glaucoma de ángulo agudo y miastenia gravis.

Uno de los hallazgos más relevantes desde el punto de vista terapéutico surgió del estudio de los receptores adrenérgicos  $\beta_3$ , presentes en el músculo detrusor, cuya estimulación aumentaba la capacidad vesical al reducir las contracciones del detrusor<sup>53</sup>. Así, se desarrolló una entidad molecular nueva que actúa como un agonista del receptor adrenérgico  $\beta_3$ , el que recientemente fue aprobado por la FDA en junio del año 2012. El compuesto activo es mirabegron, cuyo nombre comercial es Myrbetriq. Está disponible en comprimidos de 25 y 50 mg, de administración única y diaria. Logra disminuir los episodios de incontinencia y la frecuencia miccional a través de la relajación del músculo detrusor durante la fase de almacenamiento vesical, aumentando la capacidad vesical. La terapia conductual combinada con terapia farmacológica ofrece hasta 80% de mejoría y buenos resultados a largo plazo<sup>54</sup>.

Los antidepresivos tricíclicos, como imipramina, también han sido usados para tratar la hiperactividad vesical, aunque no son parte de la terapia de primera línea para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Han sido asociados con disritmias y cambios del status mental, por lo que deberían ser usados con precaución en pacientes ancianos.

La cistoplastia de aumento, es considerada aún una opción viable para casos severos y refractarios de urgeincontinencia, especialmente en casos de vejiga hiperactiva neurogénica con una compliance disminuida. Ésta modifica las contracciones del detrusor e incrementa la capacidad vesical<sup>55</sup>. Es un procedimiento mayor con riesgo de morbilidad operatoria y necesidad de cateterismo intermitente, cuyo uso se justifica con grado de recomendación D<sup>56</sup>.

La neuromodulación es una técnica nueva que está aprobada por la FDA para el manejo de la VH e IU de esfuerzo, en la que la estimulación de nervios periféricos aferentes ha sido usada con éxito para suprimir la sensación de urgencia y los síntomas irritativos vesicales en pacientes con disfunción del tracto urinario inferior<sup>57,58</sup>. Requiere la implantación quirúrgica de un dispositivo electrónico a nivel de S3 que estimula los nervios sacros que modulan la vejiga, esfínter y músculos del piso pél-

vico. Una buena respuesta a una fase de prueba percutánea inicial proporciona un test predictivo para justificar la instalación posterior de un implante definitivo. Sin embargo, la estimulación sacra está asociada con un alto costo inicial que requiere un seguimiento estrecho, apoyo técnico y la necesidad de reemplazar las baterías.

La estimulación del nervio tibial posterior es efectiva en algunos pacientes con vejiga hiperactiva refractaria, pero se necesita de un tratamiento a largo plazo en la mayoría de los pacientes.

Otras terapias en investigación incluyen a antagonistas del receptor de neurokininas, antagonistas alfa, inhibidores del factor de crecimiento neuronal, terapia génica y terapias basadas en células madre.

Considerando que las opciones actuales de tratamiento son limitadas y que el tratamiento farmacológico más efectivo disponible actualmente con anticolinérgicos, puede asociarse con efectos secundarios no deseados<sup>59</sup> y una baja adherencia, con tasas de abandono que pueden llegar al 50%<sup>60</sup>, se han buscado nuevas estrategias, como la inyección intravesical de Onabotulinumtoxin A (Botox) como tratamiento para la hiperactividad del detrusor.

En el año 2000, la inyección intradetrusor se presentó por primera vez como un tratamiento mínimamente invasivo para la hiperactividad neurogénica del detrusor<sup>61</sup>. El tratamiento se fundamentó en la teoría que la neurotoxina botulínica A bloquearía temporalmente la liberación presináptica de acetilcolina desde la inervación parasimpática, produciendo una parálisis del músculo liso, comparable a su modo de acción en el músculo esquelético. Posteriormente, en el año 2005, se estableció su seguridad y efectividad como tratamiento único en la disminución de la hiperactividad vesical, proporcionando eficacia a largo plazo<sup>62</sup>. Actualmente, los beneficios del tratamiento sobre la calidad de vida han sido demostrados tanto en vejigas neurogénicas como idiopáticas<sup>63</sup>. Y un estudio sobre costos confirma la costo efectividad de este tratamiento<sup>64</sup>. De los efectos secundarios de este tratamiento, uno de los principales es la disfunción miccional. Esta se manifiesta en la dificultad para vaciar la vejiga, situación que puede requerir el uso de cateterismo intermitente. Este evento adverso, es muy

mal aceptado por pacientes con hiperactividad vesical de origen idiopático.

## DISCUSIÓN

La hiperactividad vesical es principalmente una alteración neuromuscular en la cual el músculo detrusor se contrae durante el llene vesical, afectando la fase de almacenamiento. Por lo mismo los síntomas de la vejiga hiperactiva corresponden con los síntomas del tracto urinario inferior de almacenamiento.

Tanto la liberación no neuronal de acetilcolina como la liberación de ATP desde el urotelio, estimulada por el estiramiento vesical, se hace más importante con la edad y en los casos de hiperactividad neurogénica del detrusor. Se ha propuesto que este fenómeno podría contribuir a la hiperactividad del detrusor al estimular la actividad aferente suburotelial durante la fase de llene vesical, explicando la prevalencia de la enfermedad en este grupo etario.

Aunque algunos autores han sugerido que en casos no complicados o sin tratamiento previo podría iniciarse tratamiento en base solo a su historia clínica, sin la necesidad de estudio urodinámico, se desconoce si es un método diagnóstico suficiente y preciso. Algunos estudios han demostrado que los síntomas urinarios no diagnostican en forma precisa la patología subyacente en comparación con la urodinamia. De acuerdo a la recomendación de la ICS, el estudio urodinámico no es necesario de rutina para hacer el diagnóstico de hiperactividad vesical. Pero existe conciencia que la vejiga puede manifestar los mismos síntomas para patologías diferentes, lo que haría poco confiable la evaluación clínica y generaría un diagnóstico incorrecto en ciertos pacientes, los que no recibirían un tratamiento adecuado. De este modo, la *International Consultation on Incontinence* recomienda que los pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento médico deberían ser evaluados con urodinamia.

De todos los tratamientos disponibles, los anticolinérgicos de tipo antimuscarínicos son los de mayor uso en nuestro medio, y uno debería preferir aquellos con mayor selectividad.

## REFERENCIAS

1. ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, GRIFFITHS D, ROSIER P, ULMSTEN U, ET AL. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 167-78.
2. WALLNER LP, PORTEN S, MEENAN RT, O'KEEFE ROSETTI MC, CALHOUN EA, SARMA AV, ET AL. Prevalence and severity of undiagnosed urinary incontinence in women. *Am J Med* 2009; 122(11): 1037-42.

3. SALAZAR A, LÓPEZ J, MONTIGLIO C, MIRANDA A, SCHWARSE E, HERRERA S. Caracterización clínica de la vejiga inestable motora. *Rev Chil Urol* 2004; 69(1): 38-40.
4. NABI G, CODY JD, ELLIS G, HERBISON P, HAY-SMITH J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD00378.
5. YU YF, NICHOL MB, YU AP, AHN J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California Medicaid program. *Value Health* 2005; 8(4): 495-50.
6. SCHURCH B, STOHRER M, KRAMER G, SCHMID DM, GAUL G, HAURI D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692-7.
7. ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, GRIFFITHS D, ROSIER P, ULMSTEN U, ET AL. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61(1): 37-49.
8. ABRAMS P, ARTIBANI W, CARDOZO L, DMOCHOWSKI R, VAN KERREBROECK P, SAND P; INTERNATIONAL CONTINENCE SOCIETY. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn* 2009; 28(4): 287.
9. COYNE KS, PAYNE C, BHATTACHARYYA SK, REVICKI DA, THOMPSON C, COREY R, HUNT TL. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health* 2004; 7(4): 455-63.
10. LIBERMAN JN, HUNT TL, STEWART WF, WEIN A, ZHOU Z, HERZOG AR, 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(6): 1044-50.
11. STEWART WF, VAN ROOYEN JB, CUNDIFF GW, ABRAMS P, HERZOG AR, COREY R, ET AL. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20(6): 327-36.
12. MILSOM I, ABRAMS P, CARDOZO L, ROBERTS RG, THÜROFF J, WEIN AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760-6. Erratum in: *BJU Int* 2001; 88(7): 807.
13. COYNE KS, SEXTON CC, IRWIN DE, KOPP ZS, KELLEHER CJ, MILSOM I. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int* 2008; 101(11): 1388-95.
14. KANNAN H, RADICAN L, TURPIN RS, BOLGE SC. Burden of illness associated with lower urinary tract symptoms including overactive bladder/urinary incontinence. *Urology* 2009; 74: 34-8.
15. ABRAMS P, KELLEHER CJ, KERR LA, ROGERS RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; 6(11 Suppl): S580-90.
16. BENNER JS, BECKER R, FANNING K, JUMADILOVA Z, BAVENDAM T, BRUBAKER L. Bother related to bladder control and health care seeking behavior in adults in the United States. *J Urol* 2009; 181: 2591-8.
17. COYNE KS, SEXTON CC, KOPP ZS, EBEL-BITOUN C, MILSOM I, CHAPPLE C. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int* 2011; 108(9): 1459-71.
18. IRWIN DE, MILSOM I, HUNSKAAR S, REILLY K, KOPP Z, HERSCHORN S, COYNE K, KELLEHER C, HAMPEL C, ARTIBANI W, ABRAMS P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306-14.
19. TUBARO A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004; 64(6 Suppl 1): 2-6.
20. ROSEN RC, GIULIANO F, CARSON CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005; 47: 824-37.
21. DE GROAT WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50(6A Suppl): 36-52.
22. BRADING AF, TURNER WH. The unstable bladder: towards a common mechanism. *Br J Urol* 1994; 73(1): 3-8.
23. TURNER WH, BRADING AF. Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther* 1997; 75(2): 77-110.
24. DRAKE MJ, MILLS IW, GILLESPIE JI. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001; 358(9279): 401-3.
25. DIXON JS, GILPIN CJ. Presumptive sensory axons of the human urinary bladder: a fine structural study. *J Anat* 1987; 151: 199-207.
26. SUI GP, ROTHERY S, DUPONT E, FRY CH, SEVERS NJ. Gap junctions and connexin expression in human suburothelial interstitial cells. *BJU Int* 2002; 90: 118-29.
27. SUI GP, WU C, FRY CH. Electrical characteristics of suburothelial cells isolated from the human bladder. *J Urol* 2004; 171: 938-43.
28. BIRDER LA, NAKAMURA Y, KISS S, NEALEN ML, BARRICK S, KANAI AJ, ET AL. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 2002; 5(9): 856-6.
29. COCKAYNE DA, HAMILTON SG, ZHU QM, DUNN PM, ZHONG Y, NOVAKOVIC S, ET AL. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 2000; 407(6807): 1011-5.



30. DE GROAT WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004; 64(6 Suppl 1): 7-11.
31. YOSHIDA M, MIYAMAE K, IWASHITA H, OTANI M, INADOME A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology* 2004; 63: 17-23.
32. KUMAR V, CHAPPLE CC, CHESSE-WILLIAMS R. Characteristics of adenosine triphosphatase release from porcine and human normal bladder. *J Urol* 2004; 172: 744-7.
33. BIRDER LA, NAKAMURA Y, KISS S, NEALEN ML, BARRICK S, KANAI AJ, ET AL. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 2002; 5(9): 856-6.
34. YOSHIDA M, MIYAMAE K, IWASHITA H, OTANI M, INADOME A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology* 2004; 63: 17-23.
35. BRADING AF. Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function. *J Physiol* 2006; 570(Pt 1): 13-22.
36. AN JY, YUN HS, LEE YP, YANG SJ, SHIM JO, JEONG JH, ET AL. The intracellular pathway of the acetylcholine-induced contraction in cat detrusor muscle cells. *Br J Pharmacol* 2002; 137(7): 1001-10.
37. FRAZIER EP, PETERS SL, BRAVERMAN AS, RUGGIERI MR SR, MICHEL MC, NAUNYN SCHMIEDEBERGS. Signal transduction underlying the control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and beta-adrenoceptors. *Arch Pharmacol* 2008; 377(4-6): 449-62.
38. APOSTOLIDIS A, POPAT R, YIANGOU Y, COCKAYNE D, FORD AP, DAVIS JB, ET AL. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005; 174(3): 977-8.
39. SMET PJ, MOORE KH, JONAVICIUS J. Distribution and colocalization of calcitonin gene-related peptide, tachykinins, and vasoactive intestinal peptide in normal and idiopathic unstable human urinary bladder. *Lab Invest* 1997; 77: 37-49.
40. COYNE KS, KVASZ M, IRELAND AM, MILSOM I, KOPP ZS, CHAPPLE CR. Urinary incontinence and its relationship to mental health and health-related quality of life in men and women in Sweden, the United Kingdom, and the United States. *Eur Urol* 2012; 61(1): 88-95.
41. BROWN JS, VITTINGHOFF E, WYMAN JF, STONE KL, NEVITT MC, ENSRUD KE, ET AL. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(7): 721-5.
42. CHIARELLI PE, MACKENZIE LA, OSMOTHERLY PG. Urinary incontinence is associated with an increase in falls: a systematic review. *Aust J Physiother* 2009; 55(2): 89-95.
43. FANTL JA, WYMAN JF, MCCLISH DK, HARKINS SW, EL-SWICK RK, TAYLOR JR, ET AL. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA* 1991; 265(5): 609-13.
44. OUSLANDER JG, SHIH YT, MALONE-LEE J, LUBER K. Overactive bladder: special considerations in the geriatric population. *Am J Manag Care* 2000; 6(11 Suppl): S599-606.
45. WALLACE SA, ROE B, WILLIAMS K, PALMER M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD001308.
46. BURGIO KL, LOCHER JL, GOODE PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(4): 370-4.
47. MUKERJI G, YIANGOU Y, GROGONO J, UNDERWOOD J, AGARWAL SK, KHULLAR V, ET AL. Localization of M2 and M3 muscarinic receptors in human bladder disorders and their clinical correlations. *J Urol* 2006; 176(1): 367-73.
48. WANG P, LUTHIN GR, RUGGIERI MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273(2): 959-66.
49. ANDERSSON KE, WEIN AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581-631.
50. BRAVERMAN AS, DOUMANIAN LR, RUGGIERI MR SR. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 875-80.
51. ANDERSSON KE, APPELL RA, BENVENUTI F, CARDOZO L, CHAPPLE CS, DRUTZ H ET AL. Pharmacologic therapy. In: *Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence*. Edited by P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury and A. Wein. Plymouth, United Kingdom: Health Publication Ltd., 2005.
52. STASKIN DR, OEFELIN MG. RE: GIACOMO NOVARA, ANTONIO GALFANO, SILVIA SECCO, ET AL. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 740-64. *Eur Urol* 2009; 55(5): e84-5.
53. HICKS A, MCCAFFERTY GP, RIEDEL E, AIYAR N, PULLEN M, EVANS C, LUCE TD, COATNEY RW, RIVERA GC, WESTFALL TD, HIEBLE JP. J (Solabegron, a novel, selective beta 3-adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog. *Pharmacol Exp Ther* 2007; 323(1): 202-9.
54. CHANCELLOR MB, HASENAU DL. Is behavioral therapy plus antimuscarinic better than drug alone to treat overactive bladder? *Rev Urol* 2008; 10(4): 306-8.
55. JARA D, FUENTES C, CIFUENTES M, MAC G, JARA O, DAVIU A, ET AL. Hiperactividad neurogénica del detrusor refractaria a tratamiento conservador: experiencia con el uso de segmentos intestinales. *Revista Chilena de Urología* 2010; 75 (3-4): 226-32.
56. ABRAMS P, CARDOZO L, WEIN A. The International Consultation on Incontinence, Research Society (ICI-RS). *NeuroUrol Urodyn* 2010; 29(4): 596-7.

57. OLIVER S, FOWLER CJ, MUNDY A, CRAGGS M. Measuring the sensations of urge and bladder filling during cystometry in urge incontinence and the effects of neuromodulation. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: Congregado Ruiz B, Pena Outeiriño XM, Campoy Martínez P, León Dueñas E, Leal López A. Peripheral afferent nerve stimulation for treatment of lower urinary tract irritative symptoms. *Eur Urol* 2004; 45: 65-9.
58. CHAPPLE CR, KHULLAR V, GABRIEL Z, MUSTON D, BITOUN CE, WEINSTEIN D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of asystematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54(3): 543-62.
59. YU YF, NICHOL MB, YU AP, AHN J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the california Medicaid program. *Value Health* 2005; 8(4): 495-505.
60. SCHURCH B, STÖHRER M, KRAMER G, SCHMID DM, GAUL G, HAURI D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164(3Pt 1): 692-7.
61. SCHURCH B, DE SÈZE M, DENYS P, CHARTIER-KASTLER E, HAAB F, EVERAERT K, ET AL. Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174(1): 196-200.
62. SCHURCH B, DENYS P, KOZMA CM, REESE PR, SLATON T, BARRON RL. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007; 52: 850-9.
63. KALSI V, POPAT RB, APOSTOLIDIS A, KAVIA R, ODEYEMI IA, DAKIN HA, WARNER J, ELNEIL S, FOWLER CJ, DASGUPTA P. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 2006; 49(3): 519-27.