

DULOXETINA

Guía de Ayuda para la Evaluación

Autores: **Luis Cordero**. Departamento de Relaciones Farmacéuticas - Lilly, S.A.
Eduardo Gómez-Utrero. Médico de Investigación Clínica. Departamento Médico - Lilly, S.A.
Fecha revisión: Abril 2005

Este documento pretende ser una guía de ayuda dirigida, única y exclusivamente a los técnicos y profesionales sanitarios cuya labor está directamente relacionada con la gestión de información sobre medicamentos, nunca irá dirigida al médico prescriptor. Esta información podría ser actualizada con la aparición y publicación de nuevos datos científicos relacionados con el producto.

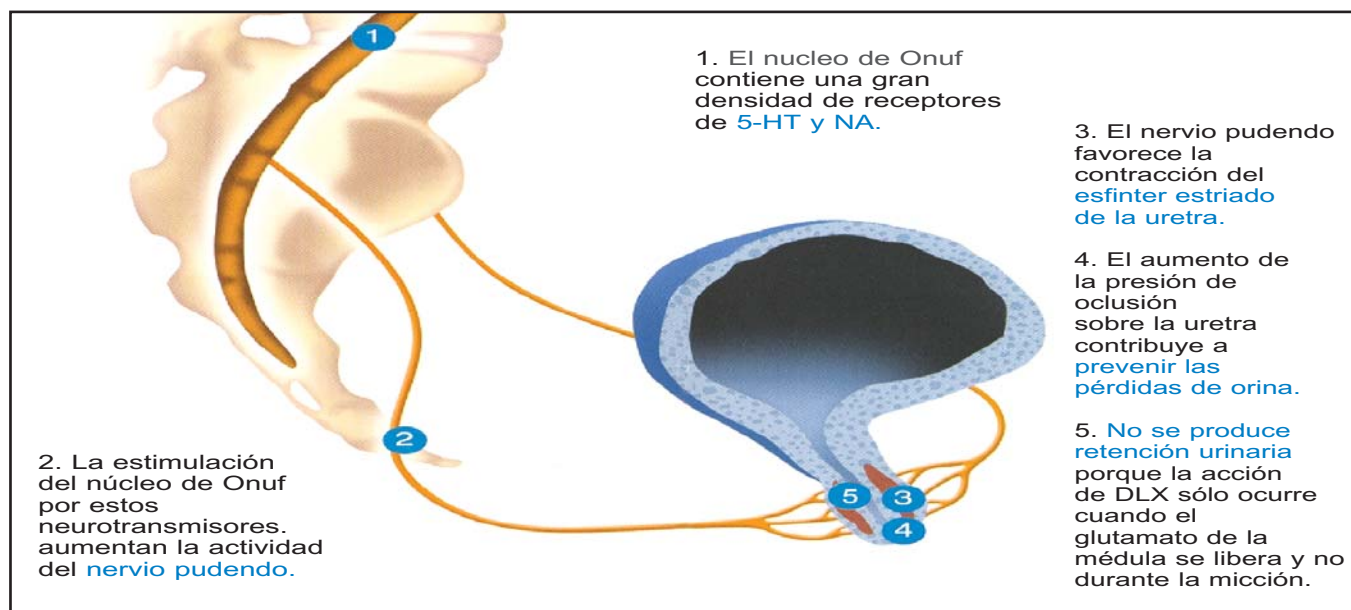
- Principio activo: Duloxetina
- Nombre Comercial: Yentreve®
- Grupo terapéutico ATC: N06AX21 Otros antidepresivos
- Presentaciones: 20mg y 40mg 56 cápsulas duras gastroresistentes.
- Vía de administración: oral
- Prescripción: Receta médica
- PVP: Pendiente de resolución
- Laboratorio fabricante: Lilly S.A.

1 INTRODUCCIÓN

Duloxetina (DLX) es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), indicado en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE^{a,1}) de moderada a grave en mujeres.

La inhibición dual selectiva, originada por DLX, se produce sobre el sistema nervioso central (SNC) a nivel del núcleo de Onuf. Se trata de un conjunto de terminaciones nerviosas, procedentes de los centros superiores del SNC, que libera glutamato y motoneuronas del nervio pudendo situado en la médula espinal sacra. Este nervio es el responsable de la contracción del esfínter estriado uretral o rabdoesfínter³. El incremento de la concentración de 5-HT y NA en la hendidura sináptica provoca, en presencia de glutamato, una activación más potente y duradera del nervio pudendo, que a su vez libera acetilcolina sobre los receptores nicotínicos de la placa motora y produce la contracción del esfínter externo de la uretra^{4,5} (Figura 1).

Figura 1: Control nervioso del esfínter estriado uretral.



El aumento del grado de contracción del rabdoesfínter y, por tanto, de la presión de cierre de la uretra, en consecuencia, previene los escapes de orina ocasionadas por la pérdida de tensión muscular del músculo estriado uretral que se produce en la IUE, al mantener este tono durante la fase de almacenamiento de la orina en la vejiga⁴.

^a IUE: Pérdida o goteo involuntario de orina asociada a cualquier actividad física que eleve la presión intraabdominal: ejercicio físico, toser, estornudar, refr... En ocasiones puede producirse al ponerse de pie, al andar o levantar peso, no existiendo en ningún caso la sensación imperiosa de tener que orinar. Es debida a una disfunción del mecanismo de cierre uretral por hipermovilidad de la uretra o por deficiencia intrínseca del esfínter. Más frecuente en mujeres que en hombres, su aparición puede verse favorecida por la obesidad, los partos múltiples o la tos crónica.

DLX se administra en dos dosis diarias de 40 mg, con independencia de las comidas.

DLX presenta buena absorción oral, con una biodisponibilidad absoluta del 50% aunque variable (32-80%). Presenta una T_{max} = 6h, pudiendo verse alterada en caso de administración con alimentos. Así su T_{max} se alarga hasta las 10 horas sin producir variaciones en la C_{max} . Sufre metabolización hepática, por CYP1A2 y CYP2D6 (oxidación y conjugación), dando lugar a metabolitos inactivos, apreciándose gran variabilidad interindividual (50-60%) en función de la edad, sexo, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6. Tiene una vida media de unas 12h y se elimina principalmente por la orina (96%)^{2,6}.

Las reacciones adversas más frecuentes son: náuseas (23%), -que disminuyen con el inicio escalonado del tratamiento y la ingesta de alimentos-, fatiga, insomnio, sequedad de boca y estreñimiento⁷. Igualmente es importante señalar la necesidad de abandono gradual del tratamiento (durante un período de 2 semanas, con reducción paulatina de la dosificación), tras haber superado la primera semana de terapia, para evitar la aparición de mareos (hasta un 5% de las pacientes) en caso de interrupción brusca de la medicación².

2 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La medida de la eficacia de DLX ha sido evaluada en cuatro ensayos clínicos frente a placebo, uno en fase II (SAAW)⁸, en el que se investigó además la dosis eficaz óptima, y tres en fase III (SBAV⁹, SBAT¹⁰ y SBAX¹¹), de conformidad con la directriz de la EMEA para el desarrollo de medicamentos destinados al tratamiento de la IUE¹². A partir de estos ensayos se ha realizado un metanálisis en el que se recogen conjuntamente los resultados obtenidos¹³. Las principales características de los ensayos clínicos se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

EE.CC.	Fase	n (placebo/DLX80)	Diseño	Tratamientos	Dur. (sem)
SAAW ⁸	II	553 (138/140)*	Aleatorizados, doble ciego, placebo-control,	Pc. vs. DLX20, 40 & 80	
SBAV ⁹		683 (339/344)	paralelos,		12
SBAT ¹⁰	III	494 (247/247)	multicéntricos** y	Pc. vs. DLX80	
SBAX ¹¹		458 (231/227)	estratificados***		

*: No se han incluido 275 pacientes que recibieron dosis de 20 y 40mg/día de DLX (n=138 y 137, respectivamente) por no ser la dosis finalmente comercializada; **: SAAW no multicéntrico; ***: El diseño estratificado no se incluyó en el protocolo del ensayo clínico en fase II; Pc.: Placebo; DLX20, DLX40 & DLX80: Duloxetina 20mg/día, 40mg/día & 80mg/día; Dur.: Duración ensayos; sem.: Semanas.

La comparación frente a placebo se considera crítica por dos aspectos: en primer lugar porque no hay medicamentos indicados para tratar la IUE en mujeres en la Unión Europea¹² y, en segundo lugar, por la apreciable respuesta al placebo observada frente a otros medicamentos en diferentes ensayos sobre incontinencia¹².

La eficacia de DLX se testó en un total de 1913 mujeres, con edades comprendidas entre los 22 y 83 años (media 52.5 años), con IUE durante más de 3 meses. Se consideró IUE el predominio de sus síntomas característicos de esfuerzo (incluyendo la presencia de más de siete episodios de incontinencia a la semana), la ausencia de síntomas de incontinencia de urgencia (IUU^b), frecuencia miccional diurna y nocturna normales, capacidad de la vejiga de al menos 400mL y resultado positivo en los test de esfuerzo de la tos^{c,12} y de la compresa^{d,12}.

^b IUU: Pérdida involuntaria de orina asociada a un fuerte deseo de orinar que se denomina "urgencia". Es debida a una contractilidad involuntaria del músculo detrusor de la vejiga.

^c Test de esfuerzo de la tos. Con la vejiga llena observar si se produce fuga de orina al toser o contraer la musculatura abdominal, tanto si la paciente está de pie como acostada. La pérdida de orina inmediatamente posterior constituye un signo físico de IUE.

^d Test de la compresa: Esta prueba permite conocer la cantidad de orina emitida involuntariamente por la paciente debido a su incontinencia. Consiste en pesar las compresas antes y después del episodio para así determinar el volumen de orina perdido. Se puede realizar a corto, en la consulta del médico, o largo plazo, por la paciente durante un periodo de 24 a 48 horas.

Como variables principales de eficacia se han utilizado la variación en la frecuencia semanal de episodios de incontinencia (FEI^c) y la calidad de vida en la incontinencia (I-QoL^{f,14}); y como variables secundarias la impresión global de mejoría del paciente (*Patient Global Impression of Improvement*, PGI-I^g) y el tiempo medio entre micciones (*Mean Time Between Voids*, MTBV). Con estas variables no sólo se objetiva el efecto farmacológico del medicamento sobre la pérdida involuntaria de orina (cambio numérico en la FEI y variación en minutos del MTBV) sino también su impacto en la calidad de vida de las personas que padecen esta patología (I-QoL y PGI-I).

Los resultados obtenidos, tanto en los ensayos como en el metanálisis, indican que en todos los casos se apreció un porcentaje de reducción significativo en la frecuencia de episodios de incontinencia así como en el tiempo medio entre micciones. Igualmente la calidad de vida de los pacientes mejoró significativamente en los pacientes a tratamiento con DLX (Tabla 2).

Tabla 2: RESUMEN RESULTADOS EFICACIA

Variables principales	SAAW ^h		SBAV ⁹		SBAT ¹⁰		SBAX ¹¹		METANÁLISIS ¹³	
	Pcbo	DLX	Pcbo	DLX	Pcbo	DLX	Pcbo	DLX	Pcbo	DLX
FEI	41%	64%	27.5%	50%	29.3%	50%	40%	56%	33 %	52%
I-QoL	5.8	9.3	6.8	11	4.1	5.5 †	6.4	10.7	5.9	9.2
Variables secundarias										
PGI-I	27%	44%	39.6%	62%	48.2%	56.2% †	64.2%	73.6%	50%	65%
MTBV	7	24	1.7	20	3.8	15	8.5	20.4	4.3	18.5

FEI: Mediana ↓ FEI>50% pacientes, análisis de diarios agrupados; I-QoL: ↑ puntuación basal; PGI-I: Impresión global de mejoría del paciente, % pacientes puntuación final “muchísimo mejor” y “mucho mejor”; MTBV: Tiempo medio entre micciones, variación en minutos; Pcbo: Placebo; DLX: Duloxetine; placebo vs. Duloxetine p<0.05 en todos los casos excepto † (diferencia no significativa).

En los ensayos se ha observado una gran variación en la respuesta a placebo (27%-41% ↓ FEI), que coincide con resultados anteriormente comunicados en la bibliografía¹⁵, y que podría conducir a la minusvaloración de los resultados cosechados por DLX. No obstante, un análisis estratificado en función de las características basales de los pacientes incluidos en los estudios indican lo contrario¹⁶. La reducción de FEI producida por DLX fue independiente de la realización de ejercicios de rehabilitación muscular de suelo pélvico (RMSP), cirugía de continencia previa y severidad basal de la IUE (diferencia no significativa en todos los casos). En cambio en el grupo tratado con placebo se observó una mayor respuesta entre las pacientes que no hacían RMSP (p=0.016) y también entre las que sufrían una IUE menos severa (FEI<14, p=0.066), no se apreciaron diferencias en caso de en cirugía de continencia previa (Tabla 3). Los pacientes no tratados previamente y los que padecen una IUE menos severa son más propensos a experimentar un mayor efecto placebo lo que explicaría los resultados recogidos en los ensayos.

^c FEI: Recuento de número de episodios de incontinencia registrados en un diario en tiempo real a lo largo de 7 días.

^f I-QoL: Cuestionario de autoevaluación específico y validado, de 22 ítems, que mide los efectos y problemas que plantea la incontinencia. En los ensayos se ha empleado para medir el impacto de DLX sobre la calidad de vida. Mide tres aspectos: 1) el impacto psicosocial; 2) la conducta evitativa y limitante o el grado en el que la paciente altera sus hábitos para afrontar su enfermedad; y 3) la vergüenza en sus relaciones sociales. Las puntuaciones se normalizan en una escala de 0 (mínima calidad de vida) a 100 (máxima calidad de vida); observándose mejorías significativas en los ensayos de IUE tales como: mayor capacidad para salir de casa o para hacer actividades que antes estaban restringidas por las pérdidas de orina, mayor independencia en cuanto a tener planificada la disponibilidad de un servicio y un menor sentimiento de preocupación por el olor o vergüenza por la incontinencia.

^g PGI: Cuestionario validado sobre los resultados del tratamiento. Consta de un ítem y valora la memoria subjetiva percibida por la mujer desde que comienza a tomar la medicación: ¿Cómo es su problema urinario ahora, en comparación con antes de comenzar la medicación?. Utiliza una escala de 7 puntos, que va desde “muchísimo mejor” (PGI=1) a “muchísimo peor” (PGI=7).

Tabla 3: EFECTO PLACEBO Y ↓ DE LA FRECUENCIA DE EPISODIOS DE INCONTINENCIA

	Placebo	DLX
RMSP		
No	33.3%	51.5%
Sí	23.6%	51.9%
p	0.016	0.789
Cirugía continencia previa		
No	33.3%	50%
Sí	25%	52%
p	0.260	0.763
Severidad incontinencia		
<14FEI	36.4%	50%
>14FEI	29.6%	53.3%
p	0.066	0.241

RMSP: Rehabilitación Muscular del Suelo Pélvico; FEI: Mediana ↓ FEI>50% pacientes; DLX: Duloxetina

No se han realizado ensayos comparativos frente a otros medicamentos debido a la ausencia de alternativas farmacológicas a DLX indicadas en el tratamiento de la IUE. El tratamiento de elección era bien la RMSP, bien la cirugía de continencia. La eficacia de DLX (en monoterapia o en combinación) ha sido estudiada frente a placebo, ejercicios de RMSP (en monoterapia o en combinación) e imitación de ejercicios RMSP (IRMSP)(estudio SBAF¹⁷). Al igual que en anteriores ensayos la variable principal de eficacia fue la reducción de la FEI. Como variables secundarias se utilizaron el incremento de la valoración I-QoL y la reducción semanal en la utilización de productos absorbentes específicos para la incontinencia urinaria por parte de las pacientes (Tabla 4, según análisis ITT)

Tabla 4: DULOXETINA vs. REHABILITACIÓN MUSCULAR DEL SUELO PÉLVICO

	Placebo	RMSP	DLX	DLX + RMSP
Variable principal				
FEI	28.9%	34.7%	56.5% ††	57.4% ††
Variables secundarias				
I-QoL	4.8	7.8	8.3	13.1 †
% ↓ utilización productos absorbentes	10.5%	24.8% †	35.3% †	45.7% †

FEI: Mediana ↓ FEI>50% pacientes; ; I-QoL: ↑ puntuación basal; % ↓ utilización productos absorbentes: ↓ mediana utilización semanal de productos absorbentes; Placebo: Placebo + IRMSP; RMSP: RMSP+ placebo; DLX: Duloxetina + IRMSP; †: p<0.05 vs. placebo; ††: p<0.05 vs. RMSP.

En este ensayo se evidenció la superior eficacia de DLX, con o sin realización de RMSP, frente al placebo y la no intervención (IRMSP). Destaca, igualmente, el incremento en la calidad de vida y la reducción en la utilización de productos absorbentes específicos para la incontinencia urinaria con la combinación de DLX y RMSP.

Otros ensayos realizados DLX vs. placebo:

- ✓ SBAM¹⁸: En este ensayo de escalada de dosis (de 80mg/día a 120mg/día) se evaluó su eficacia en el tratamiento de la IUE severa en mujeres en espera de ser sometidas a cirugía. Hasta el 20% de las pacientes decidieron no someterse a la intervención tras el tratamiento (DLX 20% vs. placebo 0%, p=0.001).

En la actualidad está siendo evaluada, adicionalmente, el mantenimiento de la eficacia de DLX en el tiempo, proponiendo como medida de eficacia la impresión global de mejoría del paciente (PGI-I)⁶. Este objetivo se engloba dentro del desarrollo de cuatro estudios abiertos -SBAU, SBAW, SBBM y SBAY- no controlados, multicéntricos, cuyo objetivo principal es la evaluación de la seguridad a largo plazo de DLX en sujetos con incontinencia urinaria de esfuerzo. Tres de ellos (SBAU, SBAW y SBBM) son extensiones de los ensayos clínicos en fase III (SBAT, SBAV y SBAX, respectivamente).

Por último, también se ha puesto en marcha el estudio SBBR con el objetivo de conocer la eficacia de DLX utilizando escalado de dosis, contando igualmente con una extensión a largo plazo.

3 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

La severidad de los efectos adversos fue leve a moderada, apareciendo durante la primera semana y resolviéndose durante el mes posterior al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas comunicadas fueron (Tabla 5):

Tabla 5: REACCIONES ADVERSAS EE.CC.²

Trastorno	Muy frecuentes (> 10%)	Frecuentes (1–10%)	Poco frecuentes (0.1–1%)	Muy raras (< 0.01%)
Gastrointestinales	Náuseas (23.2%) Sequedad de boca Estreñimiento	Diarrea Vómitos Dispepsia		
Generales	Fatiga	Letargo Prurito Debilidad		
Metabolismo y nutrición		Anorexia, ↓ apetito, sed		
Piel y tej. subcutáneo		↑ sudoración		
Psiquiátricos	Insomnio	Trast. sueño, ansiedad ↓ libido, anorgasmia	Pérdida libido	
Sistema nervioso		Dolor cabeza, mareos somnia, temblores visión borrosa, nerviosismo		

EE.CC.: Ensayos Clínicos; Generales: Generales y condiciones punto administración.

La incidencia de abandono de tratamiento durante los ensayos clínicos fue superior en el grupo de DLX (20.5% vs. 3.9% placebo). Las reacciones que lo motivaron fueron aquellas que se presentaron con mayor frecuencia (>10%), principalmente durante las primeras cuatro semanas de terapia (87%)^{6,19}. Es necesario destacar que las náuseas, RAM más frecuente, aparecen precozmente (64% durante 2 primeros días y 94% a las cuatro semanas), revelándose, no obstante, como un efecto transitorio y sin consecuencias posteriores para las pacientes (desaparición 52% en una semana y 81% al mes)¹⁹.

Se apreciaron pequeños incrementos en los valores de la AST, ALT y CPK poco frecuentes y transitorios en las pacientes con DLX, probablemente indicativos de inducción enzimática^{6,19}. Por otra parte no se apreciaron modificaciones del intervalo QT corregido ni aparición de hipertensión sostenida^{6,19}.

El tratamiento con DLX está contraindicado en caso de enfermedad hepática y en combinación con IMAOs no selectivos (p.e.: fenelzina, tranilcipromina...) e inhibidores del CYP1A2 (p.e.: fluvoxamina, ciprofloxacino...)².

La suspensión brusca de la medicación ha sido asociada a la aparición de mareos (hasta un 5% de las pacientes) por lo que se recomienda el abandono gradual del tratamiento, con reducción escalonada de la dosis administrada -de 80mg/día a 40mg/día ó 20mg dos veces al día- durante un período de 2 semanas².

4 EVALUACIÓN ECONÓMICA

La IU, a pesar de ser una de las patologías más desconocidas, afecta al 23% de la población española²⁰ (de las cuales un 39% han sido diagnosticadas de IUE y de estas un 57% con gravedad de moderada a severa^{20,21}), implicando un gasto superior a los 600 millones de euros para nuestro sistema sanitario²². Los costes asumidos por el sistema incluyen tanto los de diagnóstico (consultas con especialistas, pruebas diagnósticas y hospitalización en algunos casos) como los de tratamiento (cirugía de continencia, estimulación eléctrica, dispositivos vaginales y uretrales, productos absorbentes específicos para la incontinencia urinaria u otros dispositivos para evitar/contener las pérdidas de orina y por supuesto medicamentos)²³. Y tampoco deberá olvidarse la importante comorbilidad asociada.

Es por tanto un problema de salud de gran trascendencia, no sólo desde el punto de vista clínico y epidemiológico, sino también desde la perspectiva de la gestión sanitaria dado su gran impacto en el aspecto económico.

Ante este panorama tan complejo, la introducción de DLX en el arsenal farmacológico lejos de complicarlo todavía más puede ayudar a reordenarlo por dos motivos:

- 1) El primero de ellos sería la reducción en la prescripción/utilización de productos absorbentes específicos para la incontinencia urinaria para adultos en mujeres, aspecto con gran repercusión en el presupuesto de farmacia de nuestro sistema sanitario. Como ejemplo basta señalar que en el año 2001 solamente el consumo de absorbentes para adultos, 4 millones de unidades aproximadamente, alcanzó el 3.1% de la prestación farmacéutica financiada por el sistema nacional de salud, suponiendo un gasto de 210 millones de euros²².

Un estudio reciente indica que sólo consultan al médico debido a su incontinencia un 24% de la mujeres²¹, de las cuales el 52% utilizan pañales²¹. El consumo de productos absorbentes específicos para la incontinencia urinaria puede verse reducido en gran medida gracias a DLX, ya que tal y como informan Cardozo y cols. ésta reduce en un 30% su consumo¹⁸.

- 2) El segundo es la no utilización de medicamentos no indicados específicamente en el tratamiento de la IUE. El tratamiento de la IUE está basado en el mecanismo fisiológico que produce la patología, por lo que un correcto diagnóstico (disfunción del mecanismo de cierre uretral) es crítico para realizar una correcta selección de medicamentos y por tanto garantizar el éxito de la terapia farmacológica instaurada.

En este sentido se ha comunicado que hasta un 35% de los diagnósticos de IUU son falsos positivos²⁴, lo que propicia una inadecuada selección de los tratamientos, desviándose la selección hacia los anticolinérgicos, principalmente, y por tanto conduciendo al fracaso terapéutico en un gran número de ocasiones.

Para finalizar, no debería obviarse otro aspecto que probablemente se vea modificado, aunque en menor medida ciertamente, que es la realización de intervenciones quirúrgicas correctoras de la IUE. Así en uno de los ensayos realizados un 20% de las pacientes que se encontraban en lista de espera quirúrgica manifestaron su intención de no intervenir como resultado de la terapia con DLX¹⁸.

5 LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Las opciones de tratamiento de la incontinencia han sido, al menos hasta ahora, principalmente tres. En primer lugar el tratamiento conservador no farmacológico, basado en la realización de ejercicios de rehabilitación de la musculatura del suelo pélvico, con nivel de eficacia II y grado de recomendación B²⁵ (eficaces para la IUE y la IUU), y la reeducación de los hábitos miccionales y micciones programadas (en este caso para la IUU). En segundo lugar la cirugía, mediante la colposuspensión retropubiana (Técnica de Burch) y la banda suburetral libre de tensión²⁶ (ambos para la IUE). Y en tercer lugar la opción farmacológica, únicamente dirigida al tratamiento de la IUU (la vejiga hiperactiva no es una forma de incontinencia), con anticolinérgicos (como la oxibutinina²⁷ o la tolterodina²⁸). Para la IUE se han probado con dudoso éxito diferentes tratamiento farmacológicos: estrógenos²⁹, anti-diuréticos y agonistas α -adrenérgicos, así como las opciones autorizadas para IUU³⁰.

Incluso en el caso de los estrógenos conjugados, asociados o no a progestágenos, un estudio reciente concluye que no se debe recomendar su uso ya que pueden aumentar e incluso empeorar el cuadro de IUE en mujeres sintomáticas al año de tratamiento³¹.

En este escenario, la introducción de DLX en la terapéutica viene a cubrir una laguna terapéutica, ya que es el primer medicamento indicado para el tratamiento de la IUE de moderada a severa en mujeres autorizado por la EMEA⁶. Su eficacia en la reducción de la frecuencia de episodios de incontinencia semanales, así como en el aumento de tiempo entre las micciones, y la consiguiente mejora en la calidad de vida de las pacientes con IUE lo convierten en una herramienta poderosa, avalada por la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados, controlados frente a placebo, tanto en monoterapia como en asociación con la realización de RMSP.

6 CONCLUSIONES

- ✓ Duloxetina es eficaz en la reducción de la frecuencia de episodios de incontinencia semanales, el incremento en el tiempo medio entre micciones y en la mejora de la calidad de vida de las pacientes que padecen incontinencia urinaria de esfuerzo. Igualmente, su utilización en combinación con ejercicios de rehabilitación muscular del suelo pélvico contribuye a mejorar su eficacia.
- ✓ Duloxetina es un medicamento seguro y bien tolerado, que produce efectos adversos transitorios de intensidad leve a moderada al inicio del tratamiento.
- ✓ La introducción de duloxetina permitirá una racionalización y, por tanto, optimización de los recursos destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria, incidiendo principalmente en: la reducción del consumo de productos absorbentes específicos para la incontinencia urinaria para adultos y el descenso del fracaso terapéutico asociado a la utilización de opciones farmacológicas de eficacia no probada en la incontinencia urinaria de esfuerzo, sin olvidar tampoco el probable impacto sobre el número de cirugías correctoras de incontinencia a realizar.

En resumen, la introducción de DULOXETINA en el arsenal farmacológico cubre una laguna terapéutica existente, convirtiéndose desde su comercialización en la primera y única opción farmacológica disponible hoy en día para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo moderada a severa en la mujer; refuerza asimismo la eficacia de los ejercicios de rehabilitación de la musculatura de suelo pélvico y ha demostrado ser una alternativa para un importante grupo de pacientes frente a la cirugía de la continencia.

7 ANEXO: RESUMEN EE.CC.

EE.CC. Características

SAAW*

Objetivo: Evaluación eficacia/seguridad y búsqueda de dosis óptima de DLX en tto. IUE.

Diseño: Aleatorizado, paralelo, doble ciego, placebo-control.

EE.CC.: Fase II.

Criterios de inclusión: mujeres > 18 años (18-65), Diag. ⊕ IUE según algoritmo clínico (predominancia de síntomas característicos) y FEI > 4/sem.

No existen diferencias entre los grupos al iniciar el ensayo.

Criterio de exclusión: Mujeres > 65 años y cirugía continencia previa.

Medida de eficacia: 1^ª ^{ans}: FEI (diario miccional agrupado)
I-QoL
PGI-I
MTBV

Idoneidad algoritmo diagnóstico
Medida de seguridad: Interrupción tto.
Registro acontecimientos adversos.

Grupos tratamiento

1) Duración: 4 semanas previas de pre-tratamiento tras aleatorización, con administración de placebo durante las dos últimas antes de iniciar las 12 semanas de ensayo.

2) Grupos tto. (n=553)

- Placebo (n=138)
- DLX20 (n=138)
- DLX40 (n=137)
- DLX80 (n=140)

3) Idoneidad algt. diag. (n=86)

Resultados

1) EFICACIA: Análisis ITT (se analizaron los datos de pacientes con al menos una visita de seguimiento; completaron 94,6%).

	Feb.	DLX20	DLX40	DLX80
FEI	41%	54% (ns)	59% (p=0.02)	64% (p=0.04)
I-QoL	5.8	5.3 (ns)	7.8 (ns)	9.3 (p=0.03)
PGI-I	27%	31% (ns)	37% (ns)	44% (p=0.005)
MTBV	7	16 (p=0.004)	19 (p<0.001)	24 (p<0.001)

FEI: Mediana ↓ FEI > 50% pacientes, análisis de diarios agrupados; I-QoL: ↑ puntuación basal; PGI-I: % pacientes puntuación final "muchísimo mejor" y "mucho mejor"; MTBV: variación en minutos; ns: no significativo.

En todos los casos (FEI, I-QoL y PGI-I) se apreció una respuesta dosis-dependiente.

- Confirmación utilidad algoritmo diagnóstico: 92% ⊕.

2) SEGURIDAD: El 9% (DLX20), 12% (DLX40) y 15% (DLX80) de los sujetos interrumpió el tratamiento (vs. 5% placebo; p=0.004 en todos los casos). Siendo la causa mayoritaria la aparición de náuseas, que fue la RAM más frecuente (9% DLX20, 9% DLX40 y 13% DLX80 vs. 2% placebo; p=0.05 en todos los casos).

3) DOSIS óptima: Se decide continuar el desarrollo clínico con la dosis de 80mg, pues es la que aún era eficaz en la reducción de episodios de incontinencia y mejoría en la calidad de vida.

SBAT*

Objetivo: Evaluación eficacia/seguridad de DLX en el tto. de IUE.

Diseño: Aleatorizado, paralelo, doble ciego, placebo-control, multicéntrico (Europa y Canadá).

EE.CC.: Fase III.

Criterios de inclusión: Mujeres > 18 años (22-83), Diag. ⊕ IUE (dur. > 3 meses) según algoritmo clínico (predominancia de síntomas característicos. FEI > 7/sem, ausencia síntomas IUU, frecuencia miccional diurna y nocturna normal, capacidad vejiga > 400mL y test tos & compresa ⊕).

Existen diferencias entre los grupos al iniciar el ensayo (Feb.: 54 ± 10 años vs. DLX80: 52 ± 11 años, p=0.01).

Criterio de exclusión: Capacidad vejiga < 400mL o sensación de llenado vesical con 100mL.

Medida de eficacia: 1^ª ^{ans}: FEI (diario miccional agrupado)
I-QoL (total y subescalas)
2^ª ^{ans}: PGI-I
MTBV

Medida de seguridad: Interrupción tto.
Registro acontecimientos adversos.

1) Duración: 4 semanas previas de pre-tratamiento tras aleatorización, con administración de placebo durante las dos últimas antes de iniciar las 12 semanas de ensayo.

2) Grupos tto. (n=458)

- Placebo (n=231)
- DLX80 (n=227)

Placebo DLX80

FEI	27.5%	50% (p<0.001)
FEI basal > 14 FEI/sem	25%	51.8% (p<0.001)
I-QoL	6.8	11 (p<0.001)
Conducta evitación/limitante	7.1	11.1 (p<0.001)
Impacto psicosocial	5.7	10.2 (p<0.001)
Vergüenza social	8.4	12.4 (p=0.02)
PGI-I	39.6%	62% (p<0.001)
MTBV	1.7	20 (p<0.001)

FEI: Mediana ↓ FEI > 50% pacientes, análisis de diarios agrupados; I-QoL: ↑ puntuación basal; PGI-I: % pacientes puntuación final "muchísimo mejor" y "mucho mejor"; MTBV: variación en minutos.

2) SEGURIDAD: El 24,1% pacientes DLX80 suspendió el tratamiento vs. 4,1% placebo (p<0.001), siendo la aparición de náuseas el motivo principal (DLX80 6,4% vs. Placebo=0%; p<0.001). La RAM más frecuente fueron las náuseas (DLX80 22,7% vs. Placebo 2,1%; p<0.001).

Conclusión

La administración de 80mg/día de DLX fue superior a placebo, y a las restantes dosis de las pruebas, en la reducción de la frecuencia de episodios de incontinencia semanales, incremento en el tiempo medio entre micciones así como en la mejora de la calidad de vida.

DLX, 80mg/día, fue superior a placebo tanto en la reducción de la frecuencia de episodios de incontinencia semanales y aumento del tiempo medio entre micciones como en el incremento de la calidad de vida de las pacientes.

EE.CC. Características

SBAV¹⁰

Objetivo: Evaluación eficacia/seguridad de DLX en el tto. de IUE.

Diseño: Aleatorizado, paralelo, doble ciego, placebo-control, multicéntrico (Europa y Canadá).

EE.CC.: Fase III.

Criterios inclusión: Mujeres > 18 años (22-83), Diag. ⊕ IUE (dur.>3meses) según algoritmo clínico (predominancia de síntomas característicos. FEI>7/sem, ausencia síntomas IUU, frecuencia miccional diurna y nocturna normal, capacidad vejiga ≥400mL y test tos & compresa ⊕).

Existen diferencias entre los grupos al iniciar el ensayo, edad (Pcb.: 54 ± 10años vs. DLX80: 52 ± 11años, p=0.01).

Criterio exclusión: Capacidad vejiga <400mL o sensación de llenado vesical con 100mL.

Medida eficacia: 1^{mas}: FEI (diario miccional agrupado)

I-QoL

2^{mas}: PGI-I

MTBV

Medida seguridad: Interrupción tto.

Registro acontecimientos adversos.

SBAX¹¹

Objetivo: Evaluación eficacia/seguridad de DLX en el tto. de IUE.

Diseño: Aleatorizado, paralelo, doble ciego, placebo-control, multicéntrico (Europa, Sudáfrica, Sudamérica y Australia).

EE.CC.: Fase III.

Criterios inclusión: Mujeres > 18 años (27-79), Diag. ⊕ IUE (dur.>3meses) según algoritmo clínico (predominancia de síntomas característicos. FEI>7/sem, ausencia síntomas IUU, frecuencia miccional diurna y nocturna normal, capacidad vejiga ≥400mL y test tos & compresa ⊕).

Existen diferencias entre los grupos al iniciar el ensayo: Realización RMSP (Placebo: 12.1% vs. DLX80: 5.7%, p=0.017).

Criterio exclusión: Capacidad vejiga <400mL o sensación de llenado vesical con 100mL.

Medida eficacia: 1^{mas}: FEI (diario miccional agrupado)

I-QoL (total y subescalas)

2^{mas}: PGI-I

MTBV

Medida seguridad: Interrupción tto.

Registro acontecimientos adversos.

Grupos tratamiento

1) Duración: 4 semanas previas de pre-tratamiento tras aleatorización, con administración de placebo durante las dos últimas antes de iniciar las 12 semanas de ensayo.

2) Grupos tto.(n=494)

• Placebo (n=247)

• DLX80 (n=247)

Resultados

1) EFICACIA: Análisis ITT (se analizaron los datos de pacientes con al menos una visita de seguimiento; completaron 72.5% DLX80 y 91.5% placebo).

	Placebo	DLX80
FEI	29.3%	50% (p=0.002)
FEI basal>14 FEI/sem	27%	56% (p<0.001)
I-QoL	4.1	5.5 (ns)
PGI-I	48.2%	56.2% (ns)
MTBV	3.8	15 (p<0.001)

FEI: Mediana ↓ FEI>50% pacientes, análisis de diarios agrupados; I-QoL: ↑ puntuación basal; PGI-I: % pacientes puntuación final "muchísimo mejor" y "mucho mejor" o "un poco mejor"; MTBV: variación en minutos; ns: no significativo.

2) SEGURIDAD: El 21.5% DLX80 suspendió tratamiento vs. 4.9% placebo (p<0.001), la principal causa fue la aparición de náuseas (DLX80 5.3% vs placebo 0.8%, p=0.007). La RAM más frecuente fueron las náuseas (DLX80 27.9% vs. 6.5% placebo; p<0.001).

Conclusión

DLX, a dosis iguales a 80mg/día, produjo mejoras significativas en el descenso de frecuencia de los episodios de incontinencia semanales y el tiempo medio entre micciones, no apreciándose diferencias significativas en las medidas de calidad de vida frente a placebo.

1) EFICACIA: Análisis ITT (se analizaron los datos de pacientes con al menos una visita de seguimiento; completaron 74% DLX80 y 91.8% placebo).

	Placebo	DLX80
FEI	40%	56% (p<0.001)
FEI basal>14 FEI/sem	45.9%	54.7% (p<0.001)
I-QoL	6.4	10.7 (p=0.007)
Conducta evitación/limitante	6.9	10.5 (p=0.016)
Impacto psicosocial	5.7	9.2 (p=0.016)
Vergüenza social	7	12 (p=0.005)
PGI-I	64.2%	73.6% (p=0.028)
MTBV	8.5	20.4 (p<0.001)

FEI: Mediana ↓ FEI>50% pacientes, análisis de diarios agrupados; I-QoL: ↑ puntuación basal; PGI-I: % pacientes puntuación final "muchísimo mejor", "mucho mejor" o "un poco mejor"; MTBV: variación en minutos.

2) SEGURIDAD: El 17.2% DLX80 abandonó el tratamiento vs. 1.7% placebo (p<0.001), la aparición de náuseas fue el principal motivo (DLX80 3.1% vs. placebo 0%, p=0.007). La RAM más frecuente fueron las náuseas (DLX80 25.1% vs. placebo 3.9%, p<0.001).

DLX fue superior a placebo en la reducción de la frecuencia de episodios semanales de incontinencia y en el incremento del tiempo medio entre micciones y la calidad de vida.

EE.CC. Características

Metanálisis^{13,19}
(SAAW, SBAV
SBAT& SBAX)

Objetivo: Evaluación eficacia/seguridad de DLX en el tto. de IUE.

Diseño: 1 EE.CC. Fase II y 3 fase III aleatorizados, paralelos, doble ciego, placebo-control, multicéntricos.

Criterios de inclusión: Mujeres, edad media=52.5años (22-83), Diag. @ IUE con predominancia de síntomas característicos, FEI>7/sem, ausencia síntomas IUU, frecuencia miccional diurna y nocturna normal, capacidad vejiga≥400mL y test tos & compresa ⊕).

Existen diferencias en los criterios de inclusión para el ensayo SAAW; FEI>4/sem.

Criterio de exclusión: Capacidad vejiga<400mL o sensación de llenado vesical con 100mL.

Existen diferencias en los criterios de exclusión para el ensayo SAAW; Mujeres>65años y cirugía continencia previa.

Medida de eficacia: 1^{er}ab., FEI (diario miccional agrupado)
I-QoL (total y subsescalas)
2^{er}ab., PGI-I
MTBV

Medida de seguridad: Interrupción tto.

Registro acontecimientos adversos.

Grupos tratamiento

1) Duración: 4 semanas previas de pre-tratamiento tras aleatorización, con administración de placebo durante las dos últimas antes de iniciar las 12 semanas de ensayo.

2) Grupos tto.(n=1913)

- Placebo (n=955)
- DLX80 (n=958)

Resultados

1) EFICACIA: Análisis ITT (se analizaron los datos de pacientes con al menos una visita de seguimiento; completaron 71.8% DLX y 88.6% placebo).

	Placebo	DLX80
FEI	33%	52% (p<0.001)
I-QoL	5.9	9.2 (p<0.001)
Conducta evitación/limitante	6.4	9.7 (p<0.001)
Impacto psicosocial	4.8	8.2 (p<0.001)
Vergüenza social	7	10.3 (p<0.001)
PGI-I	50%	65% (p<0.001)
MTBV	4.3	18.5 (p<0.001)

FEI: Mediana ↓ FEI>50% pacientes; análisis de diarios agrupados; I-QoL: ↑ puntuación basal; PGI-I: % pacientes puntuación final "mucho mejor", "mucho mejor" o "un poco mejor"; MTBV: variación en minutos.

2) SEGURIDAD: Se produjeron un 20.5% de abandonos en el grupo de DLX y 3.9% en el de placebo.

Efectos Adversos > 5%

	Placebo	DLX
Náuseas	3.7%	23.2% (p<0.05)
Boca seca	1.5%	13.4% (p<0.05)
Cansancio	3.8%	12.7% (p<0.05)
Insomnio	1.9%	12.6% (p<0.05)
Estreñimiento	2.3%	11% (p<0.05)
Cefalea	6.6%	9.7% (p<0.05)
Mareo	2.6%	9.5% (p<0.05)
Somnolencia	0.1%	6.8% (p<0.05)
Diarrea	2.7%	5.1% (p<0.05)

Conclusión

Los resultados obtenidos en el metanálisis reflejan la consistencia de los resultados de cada ensayo individualmente, y proporcionan una gran evidencia acerca de la eficacia de DLX en el tratamiento de la IUE. Igualmente demuestra que DLX fue segura y bien tolerada a las dosis de 80mg/día.

8 BIBLIOGRAFÍA

- 1 Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. 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.
- 2 Eli Lilly Nederland B.V. Yentreve® (Ficha Técnica). 11 agosto 2004.
- 3 De Groat WC, Fraser MO, Yoshiyama M, Smerin S, Tai C, Chancellor MB, et al. Neural control of the uretra. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2001;suppl 207:35-43.
- 4 Michel MC, Peters SLM. The role of serotonin and noradrenaline in stress urinary incontinence. *BJU* 2004;94(suppl 1):23-30.
- 5 Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1014-1024.
- 6 The European Medicines Agency. Yentreve®. European Public Assessment Report: Scientific Discussion. CHMP/1006/04. [en línea] 2004. <<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/yentreve/yentreve.htm>> [Fecha de consulta: 1 de octubre de 2004]
- 7 Van Kerrebroeck P. Duloxetine: an innovative approach for treating stress urinary incontinence. *BJU* 2004;94(suppl 1):31-37.
- 8 Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:40-48.
- 9 Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003;170:1259-1263.
- 10 van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, Slack M, Wyndale JJ, Yalcin I, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:249-257.
- 11 Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004;93:311-318.
- 12 The European Medicines Agency. Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. CPMP/EWP/18/01 [en línea] 2001. <<http://www.emea.eu.int/>> [Fecha de consulta: 18 de noviembre de 2004].
- 13 Bump R, Hooper C, Koke S, Yalcin I. Worldwide efficacy of duloxetine after 12 weeks and 1 year in women with stress urinary incontinence (SIU): a 4-study meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2003;22(5):337.
- 14 Patrick DL, Martin ML, Bushnell DM, Yalcin I, Wagner TH, Buesching DP. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology* 1999;53(1):71-76.
- 15 DuBeau CE, Khullar V. Drug impact on the SUI component of mixed incontinence: is it all placebo effect?. American Urogynecologic Society Meeting, San Francisco, 2002.
- 16 Yalcin I, Bump RC. The effect of previous treatment experience and incontinence severity on the placebo response of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:194-197.
- 17 Ghoniem GM, Elser DM, Freeman R, van Leeuwen JS, Elser DM, Zhao YD, et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol En prensa* 2005;173(5):1647-1653.
- 18 Cardozo L, Drutz HP, Baygani SK, Bump RC. Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;104:511-519.
- 19 Hurley D, Simin B, Scott S, Yalcin I, Bump R. Duloxetine for stress urinary incontinence: a meta-analysis of safety. *Neurourol Urodyn* 2003;22(5):343.
- 20 Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S; Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol* 2000; 53(11):1150-1157.
- 21 Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int* 2004;93(3):324-330.
- 22 Reimundez G. La enfermedad silenciosa. *Rev Esp Econ Salud* 2002;1(2):27-30.
- 23 Hampel C, Artibani W, Espuna Pons M, Haab F, Jackson S, Romero J, Gavart S, Papanicolaou S. Understanding the burden of stress urinary incontinence in Europe: a qualitative review of the literature. *Eur Urol* 2004;46(1):15-27.
- 24 Badia X, Castro D, Perales L, Pena JM, Martínez-Agullo E, Conejero J, et al. Elaboración y validación preliminar del cuestionario para la clasificación clínica de la incontinencia urinaria. *Actas Urol Esp* 1999;23(7):565-572.

8 BIBLIOGRAFÍA

- 25 Hay-Smith EJC, Bø K, Berghmans LCM, Hendriks HJM, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ESC. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 26 Garcia D, Perez P, Briones G, Pozo B, Garcia R, Perales L, et al. Surgical management and complications of urinary stress incontinence: our experience in 385 patients operated on during the last 25 years. *Actas Urol Esp* 2003;27(2):92-96.
- 27 Janssen-Cilag, S.A. Lyrinel® (Ficha técnica). [en línea]. Mayo 2004. [Fecha de consulta: 28 de octubre de 2004]. <<http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>>
- 28 Pharmacia Spain, S.A. Detrusitol® (Ficha técnica). [en línea]. Abril 2003. [Fecha de consulta: 28 de octubre de 2004]. <<http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>>
- 29 Al-Badr A, Ross S, Soroka D, Drutz HP. What is the available evidence for hormone replacement therapy in women with stress urinary incontinence?. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(7):567-574.
- 30 Pesce F. Current management of stress urinary incontinence. *BJU* 2004;94(suppl 1):8-13.
- 31 Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary Incontinence. *JAMA*.2005;293:935-948.

Si Usted tuviera interés en algunas de las referencias bibliográficas que se citan, o en otra relacionada con el tema, por favor, solicítela registrándose en “SABBERfarma”, plataforma de servicios on-line, en la siguiente dirección: <http://www.sabberfarma.com>.

Una vez completado el registro, acceda, por favor, a cualquiera de las opciones de su interés en el menú desplegable de SERVICIO BIBLIOGRÁFICO.

“SABBERfarma” es una plataforma de servicios on-line que Lilly pone gratuitamente a disposición del profesional sanitario cuya labor está relacionada con la documentación e información sobre medicamentos. El módulo SERVICIO BIBLIOGRÁFICO está atendido por especialistas en documentación científica del Departamento de Información Médica de Lilly, S.A.

También puede contactar telefónicamente con Lilly, S.A. a través del CENTRO DE RESPUESTAS: 902 44 33 00.