

ESTADO DE LA CUESTIÓN

Eficacia y seguridad de la oxibutinina por vía transdérmica en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva

M. Espuña-Pons, O. Serrano Arjona*, J. Galván Cervera*

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic i Provincial. Universitat de Barcelona. Barcelona.

*Departamento médico. Laboratorios Gebro Pharma, S.A.

Introducción

La Sociedad Internacional de la Continencia (ICS) define el síndrome de la vejiga hiperactiva (SVH) como la presencia de urgencia miccional, con o sin incontinencia de urgencia, que puede ir acompañada de frecuencia y/o nocturia, en ausencia de patología local o factores metabólicos que puedan ser responsables de estos síntomas. Afecta aproximadamente a un 12-17% de la población y su prevalencia aumenta con la edad. El SVH puede alterar de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, y se ha observado que puede ser causa de estigmas sociales, psicológicos, laborales, domésticos y físicos¹. Así, se ha observado un menor rendimiento laboral, una mayor frecuencia de depresión y ansiedad, y una alteración de la función sexual, tanto en hombres como en mujeres que padecen este síndrome^{2,3}. En muchos casos, las personas que presentan esta disfunción miccional desarrollan conductas dirigidas a esconder o manejar su urgencia o incontinencia, como la reducción de ingesta de fluidos, evitar el contacto sexual y las actividades sociales, o acudir solos a sitios con acceso fácil a un lavabo público⁴.

El interés clínico del SVH se ha incrementado en los últimos años debido a su alta prevalencia en la población adulta y al impacto que tiene sobre la calidad de vida. Según el estudio EPICC, en España la prevalencia de SVH y/o incontinencia urinaria en mujeres laboralmente activas (25-64 años) es del 9,9%, en varones laboralmente activos (50-64 años) del 5,1% y en personas mayores de 65 años del 53,7%⁵. Este síndrome es incluso más frecuente que el asma, la diabetes mellitus, la osteoporosis e incluso el Alzheimer⁶; en el mundo lo padecen alrededor de 1.000 millones de personas, lo cual redundará en un alto impacto social y económico.

El manejo de la vejiga hiperactiva es inicialmente conservador, acompañado o no de farmacoterapia, la cual es más eficaz que las medidas conductuales. El tratamiento no farmacológico inicial incluye ejercicios para la musculatura del suelo

pélvico, así como modificaciones del estilo de vida y dieta, entre otras medidas⁷. Los fármacos que se han utilizado hasta ahora en España para el tratamiento de la vejiga hiperactiva incluyen los antimuscarínicos (oxibutinina, trospio, tolterodina, solifenacina, fesoterodina) y los agonistas beta-3 adrenérgicos (mirabegron). Si el tratamiento farmacológico fracasa, hay que valorar la indicación de terapias de segunda línea, como la inyección intravesical de toxina botulínica, la neuroestimulación central o periférica y la cistoplastia⁸.

Si bien la etiología del SVH es desconocida, se considera que muy posiblemente sea multifactorial. Desde el punto de vista de la fisiología vesical, sabemos que la contracción vesical se inicia en los receptores muscarínicos (colinérgicos), presentes en el músculo detrusor. Hasta la fecha se han identificado 5 tipos de receptores muscarínicos (M1-M5) con distribución variable en el organismo. La micción normal se produce por la activación parasimpática en las terminaciones nerviosas de los receptores M2 o M3, que son los receptores predominantes en la vejiga urinaria. La acetilcolina produce la activación de los receptores muscarínicos, sobre todo los receptores M3, responsables de la contracción vesical durante la fase de vaciado. Por otro lado, durante la fase de llenado vesical predomina la estimulación de la función simpática, se libera noradrenalina en las terminaciones nerviosas, lo que supone una activación de los receptores betaadrenérgicos de la vejiga y, por tanto, induce a la relajación del detrusor. Se han identificado 3 tipos de receptores betaadrenérgicos en la vejiga (B1, B2, B3), y se ha demostrado la predominancia de los receptores beta-3 y su papel clave en la relajación vesical⁹.

Los antimuscarínicos constituyen el tratamiento de primera línea más utilizado en el SVH, basando su efecto en el bloqueo de los receptores muscarínicos y aumentando así la capacidad de almacenamiento vesical¹⁰. Dado que estos receptores están distribuidos por todo el organismo, la limitación principal de los antimuscarínicos es la aparición de efectos secundarios de tipo anticolinérgico, como la sequedad de boca, el estreñimiento y la visión borrosa, entre otros, que en ocasiones pueden dar lugar al abandono del tratamiento.

Dirección para correspondencia:

mespuna@clinic.ub.es

Dentro de los antimuscarínicos, la oxibutinina se considera uno de los compuestos de referencia para el tratamiento del SVH. La oxibutinina es un antagonista competitivo de la acetilcolina, con propiedades anticolinérgicas y espasmolíticas sobre las células musculares lisas del detrusor, junto con algún efecto anestésico local. En los pacientes con SVH, la oxibutinina aumenta la capacidad vesical y el volumen urinario hasta la primera contracción del detrusor, disminuyendo la urgencia y la frecuencia urinaria. Fue el primer fármaco anticolinérgico en comercializarse hace más de 3 décadas, y ha demostrado durante este tiempo su eficacia en el alivio de la incontinencia urinaria de urgencia, así como en la urgencia y frecuencia urinaria. Sin embargo, al igual que el resto de antimuscarínicos, los efectos anticolinérgicos asociados a su administración por vía oral han limitado su uso. La oxibutinina se metaboliza a través del citocromo P450 por la enzima CYP3A4, que lo transforma en su metabolito principal, N-desetiloxibutinina (N-DEO). El N-DEO presenta mayor afinidad por los receptores muscarínicos salivales que por los receptores vesicales y parece ser el principal responsable de los efectos secundarios anticolinérgicos. La afinidad del metabolito N-DEO sobre las glándulas salivales es un 2% mayor que la oxibutinina, y su actividad antimuscarínica un 3% menor¹¹. Por tanto, gran parte de los efectos secundarios de la oxibutinina oral podrían corregirse evitando la acumulación de este metabolito, sin menoscabo de su actividad terapéutica.

Para evitar la acumulación de este metabolito, la oxibutinina se ha administrado por muchas vías diferentes a la vía oral (intravesical, intravaginal o transrectal), y también se han creado preparados de oxibutinina de liberación controlada o retardada (no comercializados en España). Algunos estudios clínicos realizados con estos preparados han demostrado una reducción considerable de los efectos secundarios de la oxibutinina, sin modificar su eficacia terapéutica¹²⁻¹⁵. La oxibutinina de liberación controlada tiene además la ventaja de que permite aumentar la dosis sin incrementar sus efectos secundarios. Esto permite que, en algunos casos, su eficacia terapéutica sea incluso mayor que la de otros antagonistas muscarínicos, lo cual se ha demostrado en un estudio realizado en niños, en el que se comparaba la oxibutinina con la tolterodina de liberación controlada¹⁶.

En la figura 1 se muestran las concentraciones plasmáticas de oxibutinina y su metabolito principal cuando se administra por vía oral inmediata o controlada y por vía transdérmica. En este gráfico se observa que la administración transdérmica es la que proporciona las concentraciones más bajas del metabolito N-DEO, con una proporción casi de 1:1 respecto a la oxibutinina inalterada¹⁷.

La oxibutinina se ha comercializado recientemente en nuestro país para su administración transdérmica en forma de

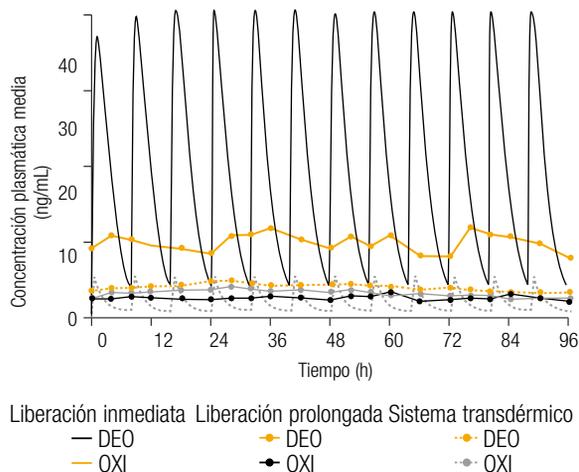


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de oxibutinina y del metabolito N-DEO según las distintas vías de administración

parches de 36 mg. El área del parche es de 39 cm² y libera una cantidad nominal de 3,9 mg de oxibutinina en un periodo de 24 horas. La oxibutinina transdérmica (OXI-TDS) se absorbe a través de la piel de manera continua, adquiriendo su máxima concentración (3-4 ng/mL) entre las 24 y las 48 horas. Esta concentración permanece estable durante 96 horas, por lo que se recomienda hacer el recambio del parche cada 3 o 4 días. El parche consiste en un plástico transparente con una película adhesiva, protegido por un recubrimiento de liberación que se debe retirar antes de su aplicación. El parche se puede aplicar tanto en la piel del abdomen como en la de las nalgas o caderas.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los datos disponibles actualmente sobre la eficacia, el perfil de seguridad y la tolerabilidad de la OXI-TDS.

Material y métodos

Se han revisado las publicaciones que aportan la evidencia objetiva disponible sobre la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la OXI-TDS. Para ello, se ha realizado una búsqueda en la base de datos MEDLINE/PubMed hasta marzo de 2015. Los principales datos de eficacia y tolerabilidad de OXI-TDS en el tratamiento de los síntomas del SVH han sido evaluados en los estudios de desarrollo clínico del fármaco, concretamente en un estudio aleatorizado en fase II, controlado con placebo frente a oxibutinina oral de liberación inmediata (OXI-LI), y en dos estudios doble ciego en fase III: un estudio realizado en 520 pacientes frente a placebo de 12 semanas de duración, y un segundo estudio controlado con placebo frente a tolterodina 4 mg de liberación prolongada (TOL-LP), de 12 semanas de duración, realizado en 361 pacientes. También se ha realizado un estudio comparativo

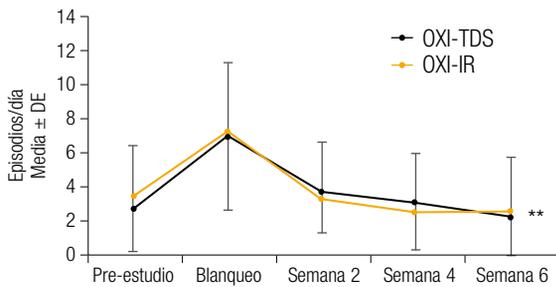


Figura 2. Media de episodios de incontinencia diarios en los grupos de pacientes que recibieron OXI-LI y OXI-TDS. OXI-IR: Oxibutinina de liberación inmediata; OXI-TDS: oxibutinina transdérmica; DE: desviación estándar. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, de titulación de dosis. ** $p < 0,0001$ frente a blanqueo

en Japón con el antimuscarínico propiverina (no comercializado en nuestro país) y controlado con placebo. Además, se ha publicado un estudio poscomercialización con gran número de pacientes: el estudio MATRIX.

Resultados

Estudio en fase II

El ensayo de Davila et al.¹⁸ fue un estudio de titulación de dosis, aleatorizado y doble ciego, que comparaba OXI-TDS frente a oxibutinina oral. Tras 2 semanas de lavado, los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con OXI-TDS 1,3 mg/día/parche, administrado en dosis totales de 2,6 (2 parches), 3,9 (3 parches) o 5,2 mg/día (4 parches), con 2 aplicaciones semanales, o a tratamiento con oxibutinina oral 2,5 mg/cápsulas de liberación inmediata, administradas cada 8-12 horas en dosis totales de 10, 15 o 22,5 mg/día. Posteriormente, la dosis de cada paciente se tituló en las semanas 2 y 4 a la máxima dosis tolerable según el perfil de efectos adversos, basándose en los síntomas anticolinérgicos. Los parámetros principales de evaluación incluyeron los cambios a las 6 semanas respecto al valor basal en los episodios de incontinencia recogidos en un diario miccional de 3 días, una escala analógica visual para la eficacia en el control de los síntomas y la aparición de síntomas asociados al uso de los anticolinérgicos recogidos en un cuestionario. La evaluación de la seguridad incluyó los efectos adversos notificados por el paciente y la tolerabilidad cutánea del sistema transdérmico.

Se incluyeron en el estudio un total de 76 pacientes, y 74 de ellos completaron, al menos, 4 semanas de tratamiento. La media de edad en los grupos de administración del fármaco por vía transdérmica y oral fue de 64 y 63 años, y el 87 y el 97%, respectivamente, eran mujeres. El número de episodios de incontinencia diarios disminuyó en los grupos de OXI-TDS y oral (de 7,3 a 2,4 [66%] y de 7,4 a 2,6 [72%],

respectivamente; $p < 0,39$) (figura 2). La reducción de la escala analógica visual en pérdidas de orina mejoró desde el periodo de lavado en ambos grupos ($p < 0,0001$), sin que hubiera diferencias significativas entre ellos ($p = 0,9$).

Los pacientes del grupo OXI-TDS presentaron generalmente una menor frecuencia de efectos secundarios, y si los presentaban, la intensidad era menor que en los pacientes tratados con OXI-LI por vía oral y podía alcanzarse un aumento de dosis mayor que por la vía oral. La mayoría de los pacientes (el 71% en el grupo de OXI-TDS y el 74% en el grupo de oxibutinina oral) iniciaron el estudio con el primer nivel de dosis, que fue de 10 mg/día por vía oral o de 2 (2,6 mg) parches al día. No fue necesario disminuir la dosis en el grupo transdérmico, mientras que en el grupo oral hubo que disminuir la dosis en 5 casos por intolerancia al fármaco. La mayoría de los pacientes (68%) del grupo con OXI-TDS alcanzó la dosis máxima, en comparación con sólo el 32% del grupo con oxibutinina oral.

El efecto adverso de boca seca se observó en un número significativamente menor de pacientes del grupo de OXI-TDS (38%) en comparación con el grupo de oxibutinina oral (94%) ($p < 0,001$). En la mayoría de los pacientes del grupo transdérmico que notificaron boca seca, este síntoma fue de carácter leve. La aparición de eritema en el lugar de aplicación fue clasificada como leve, moderada o severa en el 18, 4 y 1% en las evaluaciones de los pacientes que recibieron los parches de placebo, y en el 30, 7 y 1% de los pacientes que recibieron los parches de tratamiento activo, respectivamente. El 78% de los pacientes que recibieron parches de placebo y el 61% de los que recibieron parches con tratamiento activo no experimentaron ningún tipo de eritema en el lugar de aplicación. El cumplimiento global con la medicación del estudio fue del 95%.

Estudios en fase III

Dmochowski et al.¹⁹ evaluaron la eficacia y la seguridad de varias dosis de OXI-TDS en pacientes con vejiga hiperactiva que presentaban incontinencia urinaria de urgencia. Los participantes fueron distribuidos al azar a 12 semanas de tratamiento doble ciego con 1,3, 2,6 o 3,9 mg de OXI-TDS o placebo, administrados 2 veces por semana, seguido de un periodo abierto de ajuste de dosis de 12 semanas, para reajustarla en función de la eficacia y la seguridad.

La variable principal de eficacia en el periodo de tratamiento doble ciego fue el cambio con respecto al valor basal en el número semanal de episodios de incontinencia, basado en los registros de un diario miccional semanal cumplimentado por el paciente. Las variables secundarias de eficacia fueron los cambios en el promedio de la frecuencia miccional en 24 horas, el volumen del vaciado vesical y los cambios

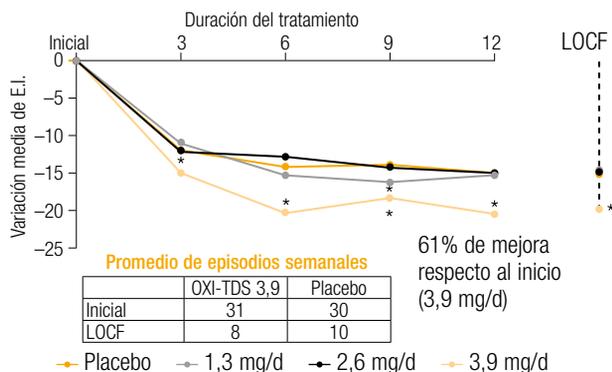


Figura 3. Cambio medio desde el valor basal en el número de episodios de incontinencia a la semana durante los periodos doble ciego de 12 semanas y el periodo abierto, con las dosis de 1,3, 2,6 o 3,9 mg de OXI-TDS o placebo. Los asteriscos indican la diferencia frente a placebo. LOCF: imputación de la última observación realizada. *p <0,05 con respecto al placebo

en las puntuaciones de los cuestionarios validados, utilizados como instrumentos de evaluación de la calidad de vida. Las variables de seguridad incluyeron la exploración física, la incidencia y la gravedad de acontecimientos adversos, así como los cambios en las pruebas de laboratorio, el volumen de orina residual, el electrocardiograma y la tolerabilidad cutánea.

Se incluyó un total de 520 pacientes en el tratamiento aleatorizado, tras haberse evaluado 1.129 pacientes durante el periodo de cribado. El 92% de los pacientes incluidos eran mujeres, con un promedio de edad de 61,4 años y unos 9,2 años de duración media de la incontinencia. Un 86% de los pacientes (n= 447) completó el periodo doble ciego, y el 87,1% (n= 358) completó el periodo abierto de 12 semanas. Tras el ajuste de dosis, más de la mitad (n= 211 [51,3%]) recibió 3,9 mg, mientras que el 33,8% (n= 139) recibió 2,6 mg y un 14,8% (n= 61) recibió parches de oxibutinina de 1,3 mg como dosis final.

Los pacientes tratados con OXI-TDS 3,9 mg experimentaron una reducción estadísticamente significativa del número de episodios de incontinencia urinaria semanales comparado con placebo (p= 0,0165) (cambio mediano: -19 frente a -14,5). El efecto terapéutico se hizo evidente a las 3 semanas, manteniéndose durante todo el periodo doble ciego (figura 3). La reducción de los episodios semanales de incontinencia con dosis inferiores de OXI-TDS 1,3 mg (-15) y 2,6 mg (-14) no difirió significativamente con el placebo, que también dio lugar a una reducción notable de los episodios (-14,5). De los 45 pacientes que lograron no tener ningún episodio de incontinencia, 16 estaban en el grupo de 3,9 mg, 7 en el de 2,6 mg, 12 en el de 1,3 mg y 10 en el grupo placebo.

Los cambios en las variables secundarias de eficacia también fueron significativos con los parches de 3,9 mg OXI-TDS en comparación con placebo, con una disminución media de la frecuencia urinaria de $-2,3 \pm 2,5$ con OXI-TDS frente a $-1,7 \pm 3$ micciones al día con placebo (p= 0,0457). La diferencia observada con las dosis de 1,3 y 2,6 mg no fue significativa respecto a placebo. El aumento promedio del volumen urinario por micción fue significativamente superior con OXI-TDS 3,9 y 2,6 mg en comparación con placebo (+ 24 mL [p= 0,006] y +19 mL [p= 0,015], respectivamente) frente a un aumento de 6 mL con placebo.

Se observó una mejora del 39% en la puntuación total media del Cuestionario sobre impacto de la incontinencia (Incontinence Impact Questionnaire [IIQ]) sobre la calidad de vida en el grupo de tratamiento con OXI-TDS 3,9 mg frente a una mejora del 28% en el grupo placebo. Esta diferencia entre los grupos fue significativa (p= 0,0327). También se observaron mejoras en la puntuación con las otras dosis de oxibutinina, pero su diferencia no fue significativa frente a placebo.

En el periodo abierto, de ajuste de dosis, todos los pacientes de todos los grupos experimentaron reducciones del número de episodios semanales de incontinencia de casi 3 episodios al día (-18, -17 y -19 episodios por semana con las dosis de 1,3, 2,6 y 3,9 mg, respectivamente).

Las reacciones cutáneas en el lugar de aplicación fueron el acontecimiento adverso más frecuente en el periodo doble ciego del estudio, incluido el eritema (3,1, 4,5 y 5,6% con los parches de 1,3, 2,6 y 3,9 mg, respectivamente, frente al 6,1% con placebo). El efecto adverso de tipo anticolinérgico más frecuente en los 2 periodos de tratamiento fue la boca seca. No obstante, en la tabla 1 se observa que su incidencia en el periodo doble ciego fue similar con el parche de oxibutinina 3,9 mg (9,6%) y placebo (8,3%). Se observó un cumplimiento terapéutico del 90% con la medicación del estudio.

El mismo grupo que publicó estos resultados²⁰ realizó un estudio en pacientes con incontinencia urinaria mixta o sólo con incontinencia de urgencia, que habían recibido tratamiento antimuscarínico previo. El objetivo del estudio fue comparar, en este tipo de pacientes, la eficacia y la seguridad de la OXI-TDS con la TOL-LP y frente a placebo. Se incluyeron un total de 361 pacientes, que fueron aleatorizados a 12 semanas de tratamiento doble ciego con OXI-TDS 3,9 mg/día, TOL-LP 4 mg/día o placebo. Los parámetros de evaluación incluyeron el cambio en la presencia de los síntomas del SVH que recogía el paciente en un diario, el cambio en las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la incontinencia y la evaluación de la seguridad. El tratamiento con OXI-TDS 3,9 mg/día y TOL-LP 4 mg/día redujo significativamente el número de

Tabla 1. Frecuencia de efectos adversos de tipo anticolinérgico de los pacientes tratados con OXI-TDS

Efectos adversos n (%)	1,3 mg/día (n= 130)	OXI-TDS 2,6 mg/día (n= 133)	3,9 mg/día (n= 125)	Placebo (n= 132)
Sequedad bucal	6 (4,6)	9 (6,8)	12 (9,6)	11 (8,3)
Vértigo	2 (1,5)	4 (3,0)	5 (4,0)	5 (3,8)
Disuria	1 (0,8)	3 (2,3)	3 (2,4)	0
Somnolencia	1 (0,8)	0	2 (1,6)	1 (0,8)
Náuseas	6 (4,6)	5 (3,8)	2 (1,6)	7 (5,3)
Estreñimiento	7 (5,4)	3 (2,3)	1 (0,8)	4 (3,0)
Palpitaciones	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0
Alteraciones de la visión	3 (2,3)	2 (1,5)	0	2 (1,5)

OXI-TDS: oxibutinina transdérmica.

Tabla 2. Frecuencia de efectos adversos relacionados con oxibutinina transdérmica 3,9 mg/día, tolterodina de liberación prolongada 4 mg/día y placebo

Efectos adversos	OXI-TDS 3,9 mg/día (n= 121) n (%)	TOL-LP 4 mg/día (n= 123) n (%)	Placebo (n= 117) n (%)
Global	42 (34,7)	25 (20,3)	18 (15,4)
Prurito en el sitio de aplicación	17 (14,0)	3 (2,4)	5 (4,3)
Eritema en el sitio de aplicación	10 (8,3)	1 (0,8)	2 (1,7)
Sequedad bucal	5 (4,1)	9 (7,3)	2 (1,7)
Estreñimiento	4 (3,3)	7 (5,7)	0 (0,0)

OXI-TDS: oxibutinina transdérmica. TOL-LP: tolterodina de liberación prolongada.

episodios de incontinencia diarios (cambio medio: -3 OXI-TDS y -3 TOL-LP frente a -2 con placebo; $p < 0,05$), logró aumentar el promedio del volumen de vaciado (cambio medio: 24 y 29 mL frente a 5,5 mL; $p < 0,01$) y mejoró la calidad de vida (puntuación total del IIQ, $p < 0,05$; subescala de dificultad urogenital por síntomas irritativos, $p < 0,05$) en comparación con placebo.

Mientras que todas las medidas de eficacia fueron similares entre los 2 grupos tratados con antimuscarínicos, se observaron más acontecimientos adversos sistémicos con TOL-LP (23,6%) en comparación con OXI-TDS (19%) y placebo (12%). Se notificó el efecto de boca seca en el 4,1% de los pacientes tratados con OXI-TDS frente al 7,3% con TOL-LP y el 1,7% con placebo, y el estreñimiento en el 3,3% de los pacientes tratados con OXI-TDS frente al 5,7% con TOL-LP, tal como se muestra en la tabla 2.

El acontecimiento adverso más frecuente con OXI-TDS fue el prurito localizado en el lugar de aplicación (el 14% frente al 4% con placebo), acompañado de una baja incidencia

de efectos secundarios sistémicos (p. ej., boca seca en el 4,1%). Los acontecimientos adversos de tipo anticolinérgico ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con TOL-LP (boca seca en el 7,3% frente al 1,7% con placebo; $p \leq 0,05$).

En un análisis posterior se combinaron los resultados de los 2 estudios en fase III con OXI-TDS. Este análisis incluyó a 241 pacientes que recibieron OXI-TDS y 244 que recibieron placebo. Sus resultados corroboraron el buen perfil de eficacia y seguridad de OXI-TDS en el tratamiento del SVH, logrando diferencias significativas frente a placebo en la reducción de episodios de incontinencia diarios y en el aumento del volumen urinario. Las tasas globales de acontecimientos adversos de tipo anticolinérgico fueron del 12,8% con OXI-TDS y del 11% con placebo, diferencia que no fue estadísticamente significativa. Los acontecimientos adversos anticolinérgicos más frecuentes fueron la boca seca (un 7% con OXI-TDS y un 5,3% con placebo) y el estreñimiento (el 2,1% frente al 2%), con un perfil de tolerabilidad sistémica similar a placebo²¹.

En los estudios llevados a cabo por Dmochowski et al.^{20,21} se evaluó la mejora de la calidad de vida mediante los cuestionarios IIQ y el Urogenital Distress Inventory (UDI) frente a placebo. En los 2 estudios se observaron mejoras en las puntuaciones de ambos cuestionarios respecto al valor de partida, aunque en el primero²¹ la diferencia entre las reducciones de las puntuaciones IIQ y UDI logradas con OXI-TDS frente a placebo fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Finalmente, Yamaguchi et al.²² realizaron un estudio en Japón para evaluar la eficacia y la seguridad de un parche de oxibutinina administrado 1 vez al día frente al anticolinérgico propiverina 20 mg o placebo durante 12 semanas. Se incluyó un total de 1.530 pacientes con SVH que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con el parche de oxibutinina ($n = 573$), propiverina ($n = 576$) o placebo ($n = 381$). El cambio de la frecuencia media diaria de micción con respecto al valor de partida fue de $-1,89 + 2,04$ en el grupo de OXI-TDS, cambio que fue significativamente mayor que con placebo ($-1,44 + 2,23$; $p = 0,0015$). La diferencia del cambio medio en el número de micciones diarias entre los 2 tratamientos activos mostró un intervalo de confianza del 95% de $-0,28$ a $0,21$, estando el límite superior de este intervalo por debajo del margen predefinido de no inferioridad de $0,37$, que muestra, por tanto, la no inferioridad de OXI-TDS respecto a propiverina. La incidencia de los efectos de boca seca y estreñimiento fue mayor con propiverina que con OXI-TDS o placebo. La dermatitis en el lugar de aplicación fue más frecuente con el parche de oxibutinina ($31,8\%$) que con propiverina ($5,9\%$) o placebo ($5,2\%$), si bien la dermatitis fue, en general, de intensidad leve.

En la tabla 3 se muestran resumidos los resultados de los 4 estudios aleatorizados, el número de casos tratados en cada uno de ellos, los resultados de las variables de eficacia principales y los datos más importantes de seguridad.

Estudio en fase IV

El estudio poscomercialización más extenso realizado con OXI-TDS fue el estudio MATRIX (Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin TDS), en el que se evaluaron aspectos relacionados con la calidad de vida y la productividad laboral en más de 2.800 pacientes con SVH. Todos los pacientes fueron tratados con OXI-TDS $3,9$ mg/día durante ≤ 6 meses. Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud mediante el cuestionario Kings's Health (KHQ), y la variable principal fue el cambio en la puntuación de dicho cuestionario desde el valor inicial hasta el final del estudio²³.

La mayoría de los participantes presentaba un SVH grave (puntuación de la percepción de patología vesical ≥ 4 en

una escala de 1 a 6) y la mayoría había recibido tratamiento previo para su afección. El $92,2\%$ de los pacientes notificó episodios de urgencia, y el $88,2\%$, episodios de incontinencia. En este estudio, la OXI-TDS mejoró la calidad de vida en todos los grupos de pacientes, incluyendo hombres y mujeres de distintas edades e independientemente de las características basales, es decir, edad, sexo, enfermedades concomitantes, etc. Tras el tratamiento con OXI-TDS se observaron mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en prácticamente todos los dominios del cuestionario KHQ al final del estudio. Los dominios en los que se observó un mayor cambio fueron los que medían el impacto de la incontinencia, la gravedad de los síntomas, la limitación física y funcional, y el dominio que evaluaba el impacto en la energía y el sueño, tal como se muestra en la figura 4.

El tratamiento fue bien tolerado con una baja incidencia de acontecimientos adversos anticolinérgicos, como boca seca ($2,6\%$), estreñimiento ($1,5\%$) y mareo (0%). Un 14% de los pacientes notificó reacciones adversas en el lugar de aplicación del parche, que incluían prurito, eritema, dermatitis e irritación.

Un subanálisis del estudio MATRIX evaluó el efecto de OXI-TDS en la función sexual de los participantes antes y después del tratamiento, observándose una disminución significativa de la incontinencia durante las relaciones sexuales, así como una mejora significativa en la función sexual global y en las relaciones maritales ($p < 0,001$)²⁴.

Algunos análisis posteriores del estudio determinaron el efecto de OXI-TDS en los síntomas depresivos (que pueden asociarse al SVH) y en la productividad laboral, que ocasionalmente se ve afectada por la nocturia y las alteraciones del sueño causadas por el SVH. Se observó que en los pacientes tratados con OXI-TDS activos laboralmente hubo un aumento de la productividad en las dimensiones incluidas en el Work Productivity Questionnaire (WPQ) ($p < 0,0002$)²⁵. Del mismo modo, se observó una reducción de la puntuación del cuestionario BDI-II (Beck Depression Inventory) de $2,5$ puntos ($p < 0,001$) y una reducción significativa del 45% en el porcentaje de pacientes con una puntuación BDI-II > 12 (límite que se asocia a depresión clínica) ($p < 0,001$)²⁶.

También cabe resaltar que, en el estudio MATRIX, el $62,2\%$ de los pacientes que habían recibido tratamientos previos manifestó estar satisfecho o muy satisfecho con el tratamiento tras 1 mes de seguimiento, porcentaje que aumentó hasta el $68,9\%$ tras 6 meses de seguimiento. El 61% de los pacientes que habían recibido tratamientos previos consideró que la OXI-TDS les había proporcionado algunos beneficios o beneficios relevantes en comparación con los tratamientos orales previos²⁷.

Eficacia y seguridad de la oxibutinina por vía transdérmica en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva
M. Espuña-Pons, O. Serrano Arjona, J. Galván Cervera

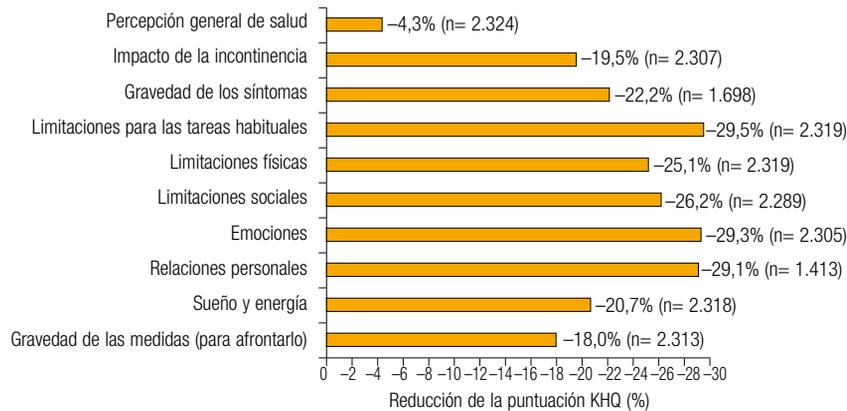


Figura 4. Mejora porcentual en las puntuaciones de los dominios KHQ al final del estudio desde el valor de partida. En todos, el valor de p era $\leq 0,001$

Estudios en pacientes con perfiles especiales

Pacientes de edad avanzada

En el estudio MATRIX, la mediana de edad de los participantes fue de 63 años (rango: 18-100), y casi un cuarto de los participantes tenía una edad ≥ 75 años (24,3%). En esta población de edad avanzada, la OXI-TDS fue bien tolerada y presentó un perfil de seguridad similar al observado en la población general. Las reacciones en el lugar de aplicación fueron ligeramente menos frecuentes en los participantes con una edad ≥ 75 años (11,4%), en comparación con los de edad inferior a 75 años (14,8%)²³.

Afectación cognitiva

Uno de los aspectos que más preocupan al clínico en la selección de un fármaco en pacientes de edad avanzada es la potencial afectación sobre el sistema nervioso central (SNC). En este sentido, cabe comentar que los fármacos antimuscarínicos se han asociado a la aparición de efectos adversos sobre el SNC, que van desde dolor de cabeza hasta deterioro cognitivo o episodios de psicosis. No obstante, la aplicación de OXI-TDS produce una menor incidencia de trastornos del SNC que la oxibutinina oral²⁸. A este respecto, se ha especulado que la OXI-TDS, en comparación con la oxibutinina oral, mantendría niveles séricos más bajos y sostenidos de N-DEO, lo que provocaría una menor penetración de la barrera hematoencefálica²⁸.

Pacientes polimedicados

Está descrito que la polimedicación aumenta el riesgo de falta de cumplimiento terapéutico. Por ello, todos los tratamientos que faciliten la posología y la administración serán firmes candidatos a combinarse, aunque siempre debe vigilarse el posible riesgo de interacción. En concreto, con OXI-TDS se han estudiado la afectación sobre diferentes tratamientos concomitantes, como los bisfosfonatos, sin observarse un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales respecto a las mujeres que no tomaban bisfosfonatos²⁹ o inhibidores de la colines-

terasa, ni cambios en el estado mental ni exacerbaciones de la demencia³⁰, o bien otros parches transdérmicos, como estrógenos, nitroglicerina o anestésicos³¹.

Pacientes que no pueden recibir anticolinérgicos orales

El hecho de disponer de una formulación transdérmica puede ser muy útil en pacientes que presentan disfagia o xerostomía, o que requieren alimentación por sonda nasogástrica^{32,33}.

Discusión

Los antimuscarínicos constituyen el tratamiento farmacológico más estudiado y más utilizado en la práctica clínica para el manejo del SVH. No obstante, estos compuestos se asocian a efectos secundarios de tipo anticolinérgico, como boca seca, estreñimiento y visión borrosa, entre otros, que en ocasiones pueden dar lugar al abandono del tratamiento. En un estudio epidemiológico transversal realizado en España, que incluyó a 3.365 pacientes con SVH (tratados en su mayoría con antimuscarínicos) y evaluó los motivos del cambio del tratamiento, se observó que, en el 60% de los casos, el cambio de tratamiento, iniciado por el médico o por iniciativa del propio paciente, se debía a la falta de beneficio clínico, y en el 24% de los casos se debía a la aparición de acontecimientos adversos³⁴.

La vía transdérmica se presenta como una alternativa interesante desde el punto de vista de la comodidad, la baja incidencia de acontecimientos adversos y la mejora del cumplimiento terapéutico. La hipótesis propuesta para explicar la mejor tolerabilidad de la OXI-TDS es que el cociente efectos secundarios/eficacia del metabolito N-DEO es mucho más elevado que el de la oxibutinina inalterada, debido a que el metabolito, aunque también actúa sobre los receptores del músculo detrusor, presenta una mayor afinidad por los receptores muscarínicos de las glándulas salivales que el compues-

Tabla 3. Resultados de los parámetros primarios de eficacia y seguridad en los ensayos clínicos realizados con oxibutinina transdérmica

	Diseño del estudio	Pacientes (n)	Tratamiento	Parámetro principal de eficacia	Acontecimientos adversos
Davila et al., 2001	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de titulación de dosis	76	<ul style="list-style-type: none"> • OXI-TDS 1,3 mg/día/ parche administrado en 2, 3 o 4 parches 2 veces/semana durante, al menos, 4 semanas • OXI oral de liberación inmediata 2,5 mg/8-12 h en dosis totales de 10,15 o 22,5 mg/día durante, al menos, 4 semanas 	<p>Reducción en el número de episodios de incontinencia de urgencia o mixta al día</p> <p>–4,8</p> <p>–4,6</p> <p>NS entre los 2 grupos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • OXI-TDS, n (%): <ul style="list-style-type: none"> – Boca seca: 15 (39) – Estreñimiento: 8 (21) – Somnolencia: 7 (18) – Náuseas: 3 (8) – Mareo: 6 (16) – Visión borrosa: 7 (18) – Retención urinaria: 9 (24) – Alteración urinaria: 9 (24) – Palpitaciones: 3 (8) • OXI oral, n (%) <ul style="list-style-type: none"> – Boca seca: 31 (82) – Estreñimiento: 19 (50) – Somnolencia: 14 (37) – Náuseas: 10 (26) – Mareo: 10 (26) – Visión borrosa: 9 (24) – Retención urinaria: 13 (34) – Alteración urinaria: 9 (24) – Palpitaciones: 5 (13) <p>p <0,05% para boca seca</p>
Dmochowski et al., 2002	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	520	<ul style="list-style-type: none"> • OXI-TDS 1,3, 2,6 o 3,9 mg 2/semana • Placebo 	<p>Cambio en el número semanal de episodios de incontinencia</p> <p>–19</p> <p>–14,5</p> <p>p= 0,0165</p>	<p>Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron las reacciones cutáneas en el lugar de aplicación</p> <p>Boca seca: 7%</p> <p>Boca seca: 8,3%</p> <p>NS</p>

(Continúa)

to inalterado, lo que conlleva una mayor sequedad bucal. Por tanto, la formulación transdérmica, al evitar el metabolismo de primer paso y dar lugar a unas concentraciones de N-DEO mucho menores, hace que aumente el índice terapéutico del producto, haciéndolo mucho más selectivo y, por tanto, más tolerable. Efectivamente, en el caso de la administración oral de oxibutinina, el metabolismo de primer paso reduce la biodisponibilidad de oxibutinina a un 6%, generando altos niveles de N-DEO en plasma en una proporción de más de 10:1 de oxibutinina. Por el contrario, la liberación transdérmica de oxibutinina evita el metabolismo de primer paso, asociando-

se a una biodisponibilidad del 80% y bajos niveles del metabolito N-DEO en una proporción de 1,3:1 de oxibutinina, es decir, 10 veces menos proporción de N-DEO en comparación con la administración oral³⁵⁻³⁷.

En los ensayos clínicos en fase II, III y IV presentados en esta revisión, la OXI-TDS logró una reducción estadísticamente significativa en los episodios de incontinencia urinaria en comparación con placebo, y mostró una eficacia similar a la observada con oxibutinina oral o tolterodina, junto con un mejor perfil de tolerabilidad al notificarse menos aconteci-

Tabla 3. Resultados de los parámetros primarios de eficacia y seguridad en los ensayos clínicos realizados con oxibutinina transdérmica (continuación)

	Diseño del estudio	Pacientes (n)	Tratamiento	Parámetro principal de eficacia	Acontecimientos adversos
Dmochowski et al., 2003	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	361	• OXI-TDS 3,9 mg/día	-3	Boca seca: 4,1% Estreñimiento: 3,3%
			• TOL-LP 4 mg/día	-3	Boca seca: 7,3% Estreñimiento: 5,7%
			• Placebo	-2	Boca seca: 1,7%
				p <0,05 frente a placebo y NS entre los grupos de tratamiento activo	
Yamaguchi, 2014	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	1.530	• OXI-TDS 3,9 mg/día	-1,89	Boca seca: 6,5% Estreñimiento: 0,7%
			• Propiverina 20 mg	-1,85	Boca seca: 13,2% Estreñimiento: 5%
			• Placebo	-1,44	Boca seca: 1,8% Estreñimiento: 1%
				NS entre los grupos de tratamiento activo	La incidencia de acontecimientos adversos sintomáticos fue significativamente menor en el grupo de OXI que en el de propiverina (p= 0,0022), y no hubo diferencias con placebo. La diferencia en acontecimientos adversos en el lugar de aplicación fue significativamente mayor en el grupo de OXI

NS: no significativo. OXI: oxibutinina. OXI-TDS: oxibutinina transdérmica. TOL-LP: tolterodina de liberación prolongada.

mientos adversos sistémicos de tipo anticolinérgico. Asimismo, se observó que la OXI-TDS mejora la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes con SVH. Los efectos adversos más destacables con OXI-TDS fueron reacciones en el lugar de aplicación, en general de intensidad leve, pero que provocaron una serie de abandonos del tratamiento. A raíz de los resultados de estos ensayos clínicos, se determinó la necesidad de rotar el lugar de la aplicación del parche con el fin de disminuir la incidencia de este efecto adverso.

No existe un antimuscarínico de uso habitual que constituya un tratamiento de primera línea ideal para todos los pacientes con SVH, por lo que se aconseja individualizar el tratamiento teniendo en cuenta las enfermedades coexistentes, los medicamentos concomitantes y los perfiles farmacológicos de los distintos medicamentos³⁸. Desde este punto de vista, la OXI-TDS supone una muy buena opción terapéutica en los pacientes que encuentran intolerables los efectos secundarios de los antimuscarínicos orales, y en aquellos con tendencia a un pobre cumplimiento terapéutico o que no desean tomar la medicación oral de forma diaria. A este respecto, hay que resaltar el excelente grado de cumplimiento observado en los estudios realizados con OXI-TDS, en los que el cumplimiento varió entre el 90 y el 95%. También hay que recordar que el estudio MATRIX incluyó una población muy diversa de pacientes, reflejo de la práctica clínica habitual, tanto hombres como mujeres de edad avanzada, pacientes con comorbilidades como diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva o pacientes con tratamientos concomitantes que se beneficiaron del tratamiento. En el estudio MATRIX, la OXI-TDS fue bien tolerada, con una incidencia de efectos colinérgicos similar a la observada con placebo en los estudios en fase III.

Conclusión

En los ensayos clínicos realizados con oxibutina, la OXI-TDS ha demostrado una eficacia superior a placebo y equiparable a los comparadores activos (de liberación inmediata, TOL-LP y propiverina) en el alivio de los episodios de incontinencia y de urgencia, así como de la frecuencia miccional en pacientes adultos con SVH. Al mismo tiempo, la aplicación de OXI-TDS ofrece diversas ventajas frente a su administración oral al evitar el metabolismo de primer paso, reduciendo así la exposición al metabolito N-DEO, principal causante de los efectos secundarios. Por este motivo, el tratamiento con OXI-TDS es mejor tolerado que el tratamiento con este principio activo por vía oral, con menos efectos secundarios de tipo anticolinérgico (boca seca, visión borrosa o estreñimiento) y sin diferencias significativas respecto a placebo. Por todo ello, la OXI-TDS constituye actualmente una opción más para el tratamiento sintomático de primera línea de la vejiga hiperactiva. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Sacco E, Tienforti D, D'Addessi A, Pinto F, Racioppi M, Totaro A, et al. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *Open Access J Urol*. 2010; 2: 11-24.
2. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Cardozo L. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int*. 2006; 97: 96-100.
3. Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, et al. Urinary incontinence and depression. *J Urol*. 1999; 162: 82-84.
4. Ricci JA, Baggish JS, Hunt TL, et al. Coping strategies and health care-seeking behavior in a US national sample of adults with symptoms suggestive of overactive bladder. *Clin Ther*. 2001; 23: 1.245-1.259.
5. Martínez Agulló E, Ruiz Cerdá JL, Gómez Pérez L, Ramírez Backhaus M, Delgado Oliva F, Rebollo P, et al. Prevalencia de Incontinencia Urinaria y Vejiga Hiperactiva en la población española: resultados del Estudio EPICC. *Actas Urol Esp*. 2009; 33(2): 159-166.
6. 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): 760-766.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. Londres: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2013.
8. Geoffrion R; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34(11): 1.092-1.101.
9. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004; 84(3): 935-986.
10. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 46-53.
11. Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol*. 1997; 157(3): 1.093-1.097.
12. Winkler HA, Sand PK. Treatment of detrusor instability with oxybutynin rectal suppositories. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1998; 9(2): 100-102.
13. Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int*. 2001; 87(7): 674-678.
14. Michel MC. A benefit-risk assessment of extended-release oxybutynin. *Drug Saf*. 2002; 25(12): 867-876.
15. Chou EC, Whitbeck C, Borow A, Burden O, Levin RM. Inhibition of hyperreflexia by vaginally administered oxybutynin: a novel rabbit model. *J Urol*. 2004; 171(2 Pt 1): 958-962.
16. Reinberg Y, Crocker J, Wolpert J, Vandersteen D. Therapeutic efficacy of extended release oxybutynin chloride, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence. *J Urol*. 2003; 169(1): 317-319.
17. Staskin DR. Transdermal systems for overactive bladder: principles and practice. *Rev Urol*. 2003; 5 Suppl 8: 26-30.
18. Davila GW; Transdermal Oxybutynin Study Group. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol*. 2001; 166(1): 140-145.

Eficacia y seguridad de la oxibutinina por vía transdérmica en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva
M. Espuña-Pons, O. Serrano Arjona, J. Galván Cervera

19. Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR, Gittelman MC, Saltzstein DR, Lyttle S, et al; Transdermal Oxybutynin Study Group. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol.* 2002; 168(2): 580-586.
20. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW; Transdermal Oxybutynin Study Group. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology.* 2003; 62(2): 237-242.
21. Dmochowski RR, Nitti V, Staskin D, Luber K, Appell R, Davila GW. Transdermal oxybutynin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomized clinical trials. *World J Urol.* 2005; 23(4): 263-270.
22. Yamaguchi O, et al. Efficacy and safety of once-daily oxybutynin patch versus placebo and propiverine in Japanese patients with overactive bladder: a randomized double-blind trial. *Int J Urol.* 2014; 21: 586-593.
23. Sand P, Zinner N, Newman D, Lucente V, Dmochowski R, Kelleher C, et al. Oxybutynin transdermal system improves the quality of life in adults with overactive bladder: a multicentre, community-based, randomized study. *BJU Int.* 2007; 99(4): 836-844.
24. Sand PK, Goldberg RP, Dmochowski RR, McIlwain M, Dahl NV. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006a; 195(6): 1.730-1.735.
25. Pizzi LT, Talati A, Gemmen E, Dahl NV, Bunz TJ, Sand PK. Impact of transdermal oxybutynin on work productivity in patients with overactive bladder: results from the MATRIX study. *Pharmacoeconomics.* 2009; 27(4): 329-339.
26. Sand P, Lucente VR, Parker RL, Goldberg RP, Dahl NV. Impact of transdermal oxybutynin on depression symptoms in patients with overactive bladder. Results of the MATRIX Study. *Obstet Gynecol.* 2006b; 107 Supl 4: 76.
27. Newman DK, Monaghan C, Wooldridge LS. Tolerability and patient-reported satisfaction with transdermal oxybutynin in adults previously treated for overactive bladder. 38th Annual Conference of the Society of Urologic Nurses and Associates. Phoenix, Arizona, 12-16 de octubre de 2007.
28. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 18(2): 167-174.
29. Lucente V, Goldberg R, Quinn M, Dahl NV. Safety of transdermal oxybutynin in patients taking bisphosphonates: results from the MATRIX STUDY. 55th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). San Diego, California, 5-9 de mayo de 2007.
30. Newman DK, Ruscini JM, Dahl NV. Safety and effectiveness of transdermally delivered oxybutynin for overactive bladder in adults also taking antimentia medications. National Association Directors of Nursing Administration in Long Term Care National Conference. Nashville, Tennessee, 21-25 de junio de 2008.
31. Pizzi LT, McIlwain M, Dahl NV. Safety of transdermal oxybutynin in the treatment of overactive bladder among patients using other transdermal medications: results of the MATRIX STUDY. 108th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Anaheim, California, 21-24 de marzo de 2007.
32. Argoff CE1, Kopecky EA. Patients with chronic pain and dysphagia (CPD): unmet medical needs and pharmacologic treatment options. *Curr Med Res Opin.* 2014; 4: 1-17.
33. Shahiwala A. Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011; 8(11): 1.521-1.529.
34. Castro D, Miranda P, Sánchez-Ballester F, Arumi D, Lizarraga I, Ebel C; grupo de estudio Impacta. Assessment of reasons for overactive bladder treatment change. *Actas Urol Esp.* 2011; 35(2): 73-79.
35. Baldwin CM. Transdermal oxybutynin. *Drugs.* 2009; 69(3): 327-337.
36. Appell RA. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in health subjects. *Mayo Clinic Proc.* 2003; 78(6): 696-702.
37. Dmochowski RR, Staskin DR. Advances in drug delivery: improved bioavailability and drug effect. *Curr Urol Rep.* 2002; 3(6): 439-444.
38. Schröder A. Guía clínica sobre la incontinencia urinaria [consultado el 25 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/IncontinenciaUrinaria.pdf>



5-7 NOVEMBER 2015 WARSAW, POLAND



<http://www.eugacongress.org/2015/>