



## FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

# Novedades en el tratamiento médico de la vejiga hiperactiva



A. Alcántara Montero <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud José María Álvarez, Don Benito, Badajoz, España

<sup>b</sup> Miembro del Grupo de Trabajo de Nefrourología de SEMERGEN

Recibido el 1 de septiembre de 2015; aceptado el 11 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Vejiga hiperactiva;  
Agonistas beta-3  
adrenérgicos;  
Mirabegrón

### KEYWORDS

Overactive bladder;  
Beta 3  
adreno-receptor  
agonists;  
Mirabegron

**Resumen** La vejiga hiperactiva (VH) es un problema frecuente entre hombres y mujeres. Los antimuscarínicos son la referencia de la terapia para la VH y actúan bloqueando los receptores muscarínicos (subtipos M2 y M3) en la vejiga. La persistencia con el tratamiento antimuscarínico suele ser baja, debido a la percepción de falta de eficacia y a los efectos adversos. Por todo ello, se necesitan nuevos tratamientos con mecanismos de acción diferentes, que tengan un perfil de tolerabilidad más aceptable y que mejoren los principales síntomas de la VH.

Mirabegrón es una nueva opción terapéutica para todos los pacientes con VH y podría resolver una necesidad aún no cubierta en pacientes no satisfechos o en los que no está indicado el tratamiento antimuscarínico, siendo una opción alternativa para los pacientes con VH.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Developments in the medical treatment of overactive bladder

**Abstract** Overactive Bladder (OAB) is a common problem among men and women. Antimuscarinic drugs are a reference treatment for OAB and act by blocking the muscarinic receptors (M2 and M3 subtypes) in the bladder. Adherence to antimuscarinic treatment is usually low, due to the perceived lack of efficacy and adverse effects. Therefore, new treatments with different mechanisms of action and a more acceptable tolerability profile are needed, and that improve the symptoms of OAB.

Correo electrónico: [a.alcantara.montero@hotmail.com](mailto:a.alcantara.montero@hotmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.10.006>

1138-3593/© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mirabegron is a new treatment option for all patients with OAB and could solve an unmet need in patients still not satisfied, or where the antimuscarinic therapy is not indicated, is an alternative option for patients with OAB.

© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Muchos adultos presentan uno o más síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en algún momento de su vida y la prevalencia de estos síntomas aumenta con la edad<sup>1</sup>. Según los datos de un estudio poblacional, las mujeres presentaron síntomas de llenado con más frecuencia que los hombres (59,2% frente al 51,3%), al contrario de lo que ocurría con los síntomas de vaciado (hombres: 25,7%; mujeres: 19,5%) y los síntomas posmiccionales (hombres: 16,9%; mujeres: 14,2%)<sup>1</sup>.

La Sociedad Internacional de Continencia (ICS) definió en 2002 el síndrome de vejiga hiperactiva (VH) como un síndrome caracterizado por la presencia de urgencia miccional aislada o en combinación con otros síntomas, como incontinencia de urgencia (IUU), generalmente asociada a un aumento de la frecuencia miccional y nocturia, en ausencia de otra enfermedad demostrable<sup>2</sup>.

La VH, por tanto, es un síndrome cuyos síntomas son coincidentes con los STUI de llenado. Estas combinaciones de síntomas son indicativas de hiperactividad del detrusor demostrable urodinámicamente pero pueden ser debidas a otras formas de disfunción uretro-vesical. Estos términos pueden ser usados si no existe infección probada u otra patología<sup>3,4</sup> (fig. 1). Según el estudio EPIC, realizado en 5 países europeos, la prevalencia de la VH en población > 18 años es del 11,8%, siendo similar entre hombres (10,8%) y mujeres (12,8%)<sup>1</sup>. En España, la prevalencia en la población general > 40 años es del 21,5%, siendo más elevada en mujeres (25,6%) que en varones (17,4%). Tan solo el 28,4%

de los sujetos con síntomas compatibles había sido diagnosticado de VH y solo el 16,7% estaba recibiendo tratamiento<sup>5</sup>.

Para entender la fisiopatología de la VH es importante conocer la fisiología de la micción. En la micción podemos distinguir 2 fases: fases de llenado y de vaciado vesical, las cuales deben ocurrir de forma secuencial y estar controladas por el sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso vegetativo (simpático y parasimpático)<sup>6,7</sup>.

En la fase de llenado vesical predomina la acción del simpático por la estimulación de los nervios hipogástricos que dependen de los núcleos medulares simpáticos de las metámeras D10-L2, produciendo la relajación del músculo detrusor por efecto de receptores beta adrenérgicos y el cierre del cuello vesical por efecto de receptores alfa-1-adrenérgicos, inhibiéndose en esta fase el sistema nervioso parasimpático.

En la fase de vaciado vesical predomina la acción del parasimpático por la estimulación de los nervios pélvicos que dependen de los núcleos medulares parasimpáticos de las metámeras S2-S4, el músculo detrusor se contrae por estímulos de receptores colinérgicos muscarínicos del cuerpo vesical, sobre todo los tipos M2 y M3, junto con la relajación del cuello vesical y de la uretra por una inhibición del sistema nervioso simpático.

El esfínter uretral externo depende del SNC, es voluntario y está innervado por el nervio pudendo por estimulación de receptores colinérgicos nicotínicos. Las neuronas motoras del esfínter uretral externo se encuentran en el borde lateral externo del asta anterior de las metámeras S2-S4 (núcleo de Onuf).

Por ello, para que la continencia se mantenga debe existir una buena coordinación entre la vejiga y la uretra, requiriéndose una integridad orgánica y una adecuada innervación del tracto urinario inferior.

## Fisiopatología de la vejiga hiperactiva

La VH presenta una etiopatogenia multifactorial. Las causas de la VH pueden tener un origen neurogénico, urotelial, miogénico o idiopático. Cualquiera de estos mecanismos puede producir la sintomatología urinaria asociada con la VH<sup>8,9</sup>.

El aumento de la contractilidad del detrusor hiperactivo en la VH se debe a la hipersensibilidad de los receptores muscarínicos (M2 o M3). La acetilcolina liberada en las vías del sistema nervioso parasimpático produce la activación de los receptores M3, responsables de la contracción de la vejiga. Por otra parte, la activación de los receptores M2 produce una reducción del adenosinmonofosfato cíclico

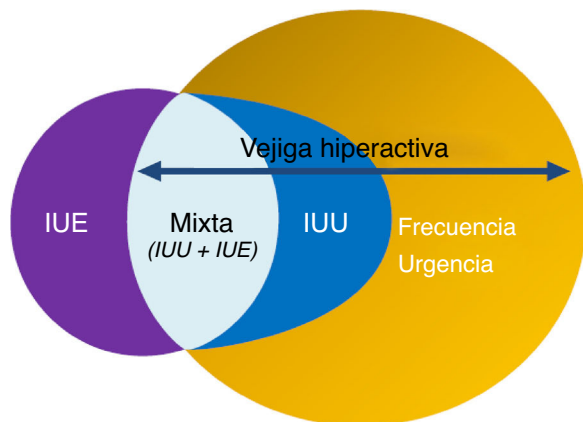
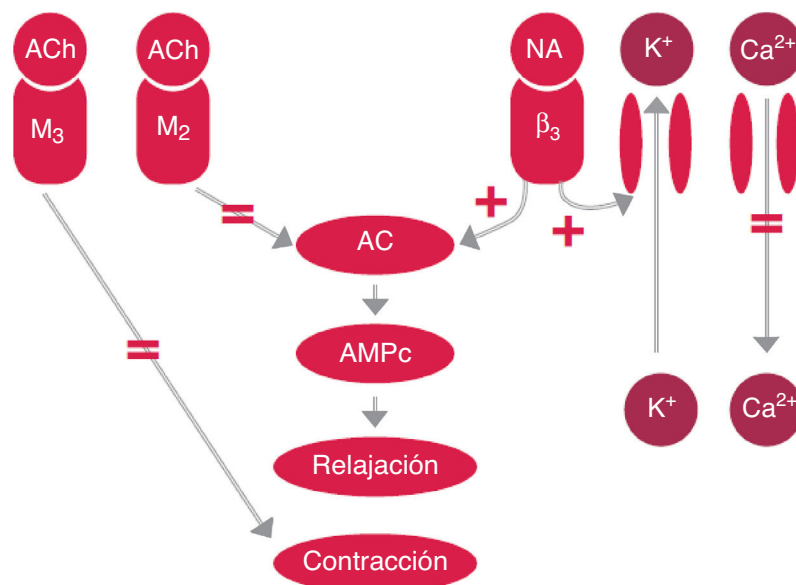


Figura 1 Espectro de los síntomas de la VH. Adaptado de Wein y Rackley<sup>8</sup>.



AC: adenilciclasa; ACh: acetilcolina; NA: noradrenalina; AMPc: adenosinmonofosfato cíclico.

**Figura 2** Control simpático y parasimpático de la fase de llenado y lugar de acción de los tratamientos farmacológicos orales para el tratamiento de la VH. Adaptado de Andersson y Arner<sup>10</sup>.

(AMPc) previniendo la relajación<sup>9</sup>. Los fármacos antimuscarínicos actúan sobre la activación de la vía parasimpática que produce la contracción del detrusor (fig. 2).

Recientes avances en la fisiopatología de la VH han identificado 3 subtipos de receptores beta adrenérgicos (beta-1, 2 y 3) en el detrusor y el urotelio<sup>10-12</sup>. Los receptores beta-3 adrenérgicos son predominantes, con más del 97% del total de ARN mensajero del receptor beta adrenérgico<sup>13</sup>, y se considera que es el subtipo principal implicado en la relajación del detrusor en humanos<sup>14</sup>. Como se ha comentado anteriormente, durante la fase de llenado vesical predomina la estimulación de la función simpática. Se libera noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo que induce predominantemente la activación del receptor beta-3 adrenérgico en la musculatura de la vejiga y, por tanto, la relajación del músculo liso de la misma, mediante aumento de las concentraciones de AMPc<sup>15</sup>.

Estos hallazgos han llevado al desarrollo de fármacos agonistas beta-3 adrenérgicos, como mirabegrón, recientemente aprobado en España, que actúan estimulando los receptores beta-3 y produciendo relajación del detrusor.

## La vejiga hiperactiva y su tratamiento en la actualidad

Los hombres y las mujeres con síntomas de VH refieren bajos niveles de calidad de vida (CdV) relacionada con la salud y productividad laboral, así como altos niveles de ansiedad y depresión, en comparación con aquellos que no tienen síntomas o con síntomas mínimos (sin molestias)<sup>16</sup>. Así pues, el principal objetivo del tratamiento es mejorar la CdV, y una combinación de terapia conductual y tratamiento farmacológico suele permitir a los pacientes alcanzar resultados aceptables<sup>6</sup>. No obstante, se necesitan nuevas

opciones terapéuticas que ofrezcan un adecuado balance entre eficacia y tolerabilidad, y que mejoren los resultados reportados por los pacientes.

La sistemática diagnóstica de la VH se basa en unos puntos básicos<sup>17-19</sup>:

1. Una detallada historia clínica.
2. Un examen físico completo.
3. Un análisis de orina.
4. La valoración del diario miccional y de los cuestionarios de síntomas.
5. En algunos pacientes seleccionados puede ser necesaria la medición del residuo miccional y un cultivo de orina.

El tratamiento de la VH debe realizarse de forma escalonada, comenzando con medidas menos invasivas hasta llegar a opciones más agresivas en función de la respuesta terapéutica obtenida (fig. 3)<sup>19</sup>.

**1. Cambios en estilo de vida: recomendaciones higiénico-dietéticas:** el tratamiento no farmacológico de la VH constituye la primera alternativa que debe contemplarse en todos los pacientes, no debiéndose plantear otras medidas terapéuticas sin este primer nivel de intervención.

Para diseñar y ejecutar con éxito este tratamiento conservador es fundamental conocer las características médicas del paciente, los síntomas urinarios (urgencia, polaquiuria, nocturia, escapes de orina) y su severidad e impacto sobre su CdV, la situación funcional (física y mental), así como el grado de motivación y la disponibilidad de familiares y/o cuidadores, junto con el grado de implicación de estos en el abordaje del problema.

Conviene recordar que el tratamiento de la VH debe ser integral y multidisciplinar, requiriéndose la gran mayoría de las veces la combinación de medidas no farmacológicas

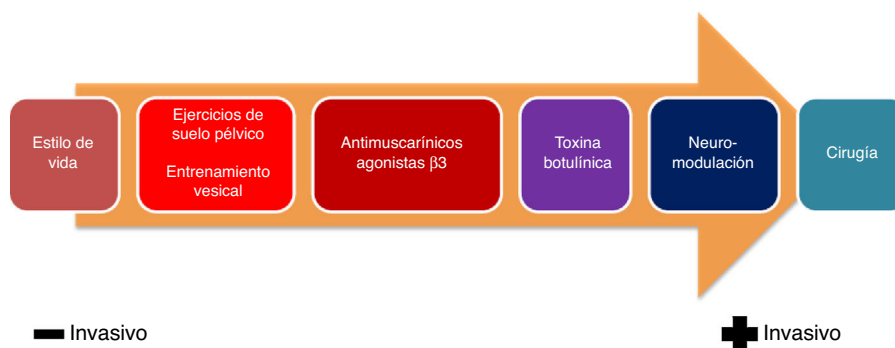


Figura 3 Opciones de tratamiento en VH.

y farmacológicas, aunque lamentablemente en algunos pacientes muy deteriorados, la única opción posible sea el tratamiento paliativo.

Este tratamiento integral debe plantearse de forma individualizada y totalmente realista, dirigido a conseguir los siguientes objetivos: mejorar la CdV, reducir la severidad de la incontinencia o el número de escapes y cuando sea posible, recuperar la continencia.

Dentro del tratamiento no farmacológico se incluyen diferentes medidas conservadoras<sup>17-21</sup>:

- **Reducción del peso** (GR: A): la obesidad se ha identificado como un factor de riesgo de incontinencia urinaria (IU) en diferentes estudios epidemiológicos (NE: 1 b). Existe la evidencia científica de que la prevalencia de IUU se incrementa proporcionalmente con el aumento del índice de masa corporal. Una pérdida de peso (> 5%) en mujeres con obesidad ha demostrado que mejora la IU (NE: 1 b). También la pérdida de peso en adultos obesos con diabetes mellitus reduce el riesgo de desarrollo de IU (NE: 1 b).
- **Reducción del consumo de cafeína** (GR: B): la reducción de la ingesta de cafeína puede mejorar los síntomas de urgencia y frecuencia (NE: 2), pero no la IU (NE: 2).
- **Control de la ingesta de líquidos** (GR: C): la reducción de la ingesta de líquidos puede reducir la frecuencia y urgencia asociadas a la VH. Hay que tener en cuenta que la restricción de la ingesta de líquidos puede producir efectos indeseados, como ITU, deshidratación o estreñimiento. Se recomienda que las causas de la elevada ingesta de líquidos sean estudiadas en la historia clínica del paciente.
- **Tratamiento del estreñimiento** (GR: C): hay una consistente asociación entre una historia de estreñimiento y el desarrollo de la IU (NE: 3). Aunque no hay evidencia de que el tratamiento del estreñimiento mejore la IU (NE: 4), sí es aconsejable que se recomienden medidas para tratarlo en caso de presencia en pacientes con IU.
- **Abandono del hábito tabáquico** (GR: A): no existe una evidencia científica consistente en que las personas fumadoras (especialmente en aquellas con un consumo > 20 cigarrillos/día) presenten mayor probabilidad de IU (NE: 3), pero se ha observado que puede asociarse a IU grave (NE: 3). Aunque no existe evidencia de que el abandono del hábito tabáquico mejore los síntomas de

IU (NE: 4), sí se recomienda que a todos los pacientes con VH fumadores se les indique el abandono del hábito tabáquico.

2. **Programas de modificación de la conducta**<sup>17</sup>: han demostrado que pueden mejorar los síntomas de la IU (NE: 1 b), aunque su efecto disminuye después de su finalización (NE: 2). Los programas de modificación de la conducta pueden adaptarse a las necesidades y las capacidades de los pacientes. No se asocian a los efectos adversos de los fármacos, pero es necesaria la participación activa del paciente y un esfuerzo y tiempo por parte del médico. La combinación de las terapias de modificación de la conducta, junto con el tratamiento farmacológico oral, puede presentar beneficios (NE: 1 b). Estos programas de modificación de la conducta incluyen:

2.1. **Entrenamiento vesical** (GR: A): el objetivo del entrenamiento vesical es ayudar al paciente a recuperar el control de la vejiga y aumentar su capacidad para reducir el número de episodios de incontinencia y la frecuencia miccional.

Se basa en programar las micciones de acuerdo con su esquema miccional (obtenido a través del diario miccional), recomendando orinar antes de que puedan percibir el deseo miccional y presentar los escapes por urgencia. Progresivamente se va aumentando el intervalo entre micciones de forma gradual en media hora, hasta conseguir espaciar la micción entre 3 y 4 h. Si hay escapes se reducen los tiempos.

Está demostrado el efecto positivo de esta técnica en el manejo de la VH, estando además exento de efectos adversos, si bien requiere la aceptación y la colaboración del paciente, así como un buen grado de capacidad física y mental para llevar a cabo este programa.

2.2. **Ejercicios del suelo pélvico (ejercicios de Kegel)** (GR: A): la realización de estos ejercicios durante al menos 3 meses han demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz en el manejo de la IU, la IUU y mixta (NE 1, GR A). No se han comunicado efectos adversos con escasos abandonos de la terapia.

Se aconseja realizar series de 3 o 4 veces al día de 15 contracciones durante un periodo de 15 a 20 semanas y evaluar la respuesta clínica. Con el uso de algunos dispositivos (conos vaginales o bolas chinas) se pueden mejorar la comprensión y el cumplimiento de esta técnica, aunque no aporta ningún beneficio adicional a la realización de ejercicios de Kegel.

**Tabla 1** Antimuscarínicos disponibles en España

	NE	GR
Tolterodina	1a	A
Trospio	1a	A
Solifenacina	1a	A
Fesoterodina	1a	A
Oxibutinina	1a	A

Tomado de Adot et al.<sup>17</sup>

**2.3. Biofeed-back (biorretroalimentación) (GR: B):** esta técnica se basa en la toma de conciencia de una función biológica, en este caso de la micción, siendo posible reforzarla mediante una señal táctil, visual o auditiva. El paciente percibe la señal y aprende a regular y modificar por auto-control, siendo útil para ayudar a fortalecer o relajar la musculatura perineal y controlar la inestabilidad vesical. Existen 3 tipos de biorretroalimentación: muscular, vesical y vésico-esfinteriano.

Esta técnica requiere una buena capacidad funcional y un alto grado de colaboración, junto con la intervención de un terapeuta, lo cual limita de forma considerable empleo en los pacientes mayores.

## Tratamiento farmacológico

### Antimuscarínicos (GR: A)

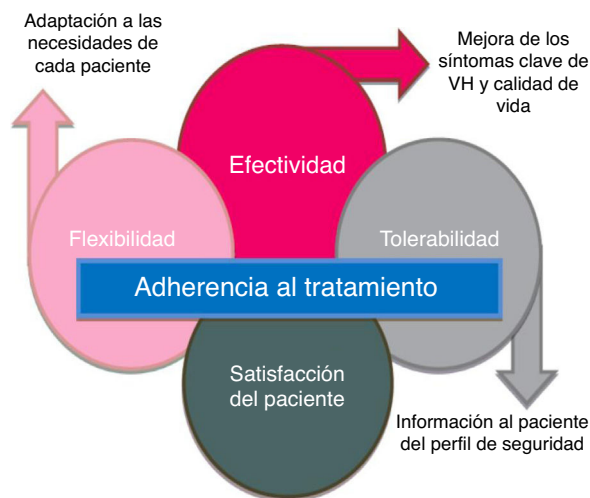
Hasta ahora, los antimuscarínicos han sido la piedra angular del tratamiento de la VH. Estos fármacos actúan bloqueando los receptores muscarínicos en la vejiga, lo que reduce las contracciones no voluntarias.

Los antimuscarínicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la VH y en la mejora de la CdV<sup>22</sup>. No hay evidencia consistente de que un antimuscarínico sea superior a otro en la mejora de la IUU (NE: 1 a) o en la mejora de la CdV (NE: 1 a)<sup>17,19</sup>. Los antimuscarínicos difieren en sus perfiles farmacológicos (p. ej., por su afinidad al receptor muscarínicos y otros mecanismos de acción), sus propiedades farmacocinéticas (como la solubilidad y la semivida media) y su formulación de liberación inmediata, liberación prolongada o transdérmica<sup>17,19</sup>. En la **tabla 1** se recogen los antimuscarínicos disponibles en España con su nivel de evidencia (NE) y su grado de recomendación (GR).

Los antimuscarínicos se asocian a efectos adversos, como son, entre otros, sequedad de boca, estreñimiento y sequedad ocular, que en la práctica clínica conducen al abandono del tratamiento por parte del paciente.

Por ello, en las personas mayores y de cara a evitar efectos secundarios (fundamentalmente derivados de la actividad anticolinérgica) se deberá comenzar siempre con dosis muy bajas de todos estos fármacos y aumentarlas muy progresivamente hasta conseguir el efecto deseado o la dosis mínima eficaz, siempre que no aparezcan efectos secundarios<sup>23</sup>.

Se debe evitar su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, colitis ulcerosa severa, íleo intestinal, estenosis pilórica, insuficiencia renal grave, hepatopatía grave, lactancia y miastenia gravis<sup>24</sup>. De igual modo, se deben pautar con precaución en pacientes tratados con



**Figura 4** Un balance óptimo entre eficacia y tolerabilidad, junto con la información adecuada al paciente y sus expectativas del tratamiento, mejorarán la adherencia y la persistencia.

otros fármacos como sedantes, hipnóticos, en presencia de deterioro cognitivo y en pacientes mayores que toman inhibidores de la colinesterasa<sup>24</sup>.

Para que el tratamiento farmacológico sea beneficioso en una patología crónica, la adherencia y la persistencia con el tratamiento son fundamentales<sup>25</sup>. El síndrome de VH es una condición crónica que requiere tratamiento a largo plazo; sin embargo, se ha observado que la persistencia al tratamiento farmacológico es baja. Más de la mitad de los pacientes abandonarán dicho tratamiento en los primeros 3 meses<sup>19</sup>.

La baja persistencia suele atribuirse principalmente a la falta de eficacia y a los efectos adversos<sup>26-30</sup>, aunque esto puede solucionarse, en parte, determinando unas expectativas realistas junto a los pacientes en el momento de la prescripción<sup>26</sup>. Se han identificado los factores predictivos de la interrupción de la terapia para la VH y la persistencia podría mejorarse informando a los pacientes de forma proactiva sobre la magnitud del beneficio esperado, la intensidad de los efectos adversos antimuscarínicos y los regímenes de dosificación<sup>30</sup>. Así pues, los tratamientos nuevos para la VH deben ofrecer a los pacientes un adecuado balance de eficacia y tolerabilidad; esto junto con una información adecuada al paciente facilitará que se cumplan las expectativas y se mejore la persistencia con el tratamiento (fig. 4).

### Beta-3 agonistas: mirabegrón (GR: B)

Los agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos dirigidos a los subtipos de receptores beta-1 y 2 han sido durante mucho tiempo la referencia en la medicina cardiovascular y pulmonar. Más recientemente se han investigado los receptores beta-3 adrenérgicos como diana terapéutica en varias indicaciones, especialmente la obesidad y la diabetes tipo 2, aunque con un éxito limitado<sup>31</sup>. El fracaso de la mayoría de los compuestos evaluados puede atribuirse al hallazgo de que los patrones de expresión de los receptores beta-3 adrenérgicos de la mayoría de las especies animales

son considerablemente diferentes de los patrones de expresión en humanos, especialmente en el tejido adiposo<sup>32</sup>.

Mirabegrón es un agonista de los receptores beta-3 adrenérgicos que se investigó inicialmente como posible tratamiento de la diabetes tipo 2. Los estudios preliminares en otras indicaciones demostraron el potencial de los agonistas de los receptores beta-3 adrenérgicos como tratamiento de los síntomas de la VH<sup>11</sup> y, por lo tanto, mirabegrón se evaluó en este campo. Mirabegrón es el primer fármaco de esta clase que ha sido aprobado y comercializado en Japón, EE. UU. y Europa para el tratamiento de la VH<sup>33</sup>.

Mirabegrón es una nueva opción de tratamiento para los pacientes con VH y es el primer fármaco de una nueva clase terapéutica en el tratamiento de la VH. Supone una innovación en una terapia basada en antimuscarínicos en los últimos 30 años<sup>33-35</sup>.

La dosis recomendada de mirabegrón es de 50 mg en toma única diaria con o sin alimentos<sup>36</sup>.

Mirabegrón, como agonista de los receptores beta-3 adrenérgicos de la vejiga, induce la relajación del músculo liso de esta, aumentando las concentraciones del AMPc y mostrando un efecto relajante de la misma. Aumenta el volumen medio miccional y disminuye la frecuencia de las contracciones no miccionales del detrusor, sin afectar a la presión de vaciado o la orina residual<sup>17</sup>.

Mirabegrón 50 mg ha sido evaluado en 3 estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase III, de 12 semanas de duración, para el tratamiento de la VH con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin IU<sup>37-39</sup>. Se incluyó a pacientes mujeres (72%) y varones (28%) con una media de edad de 59 años. La población estudiada estaba compuesta por pacientes no tratados previamente con antimuscarínicos (48%) y pacientes tratados previamente con medicación antimuscarínica (52%). En uno de estos estudios, se estableció un control activo (tolterodina de liberación prolongada de 4 mg)<sup>37</sup>. Los pacientes seleccionados tenían una media de  $\geq 8$  episodios de frecuencia/24 h y al menos 3 episodios de urgencia con o sin IUU recogidos en un diario miccional basal de 3 días (DM3D). Los principales criterios de exclusión en el momento de la aleatorización fueron: obstrucción vesical clínicamente significativa con riesgo de retención de orina, incontinencia de esfuerzo significativa o incontinencia mixta (esfuerzo/urgencia) con predominio del componente de esfuerzo, volumen miccional total medio  $> 3.000$  ml registrado en un DM3D, aumento clínicamente significativo en las variables de laboratorio durante la selección, hipertensión grave (en posición sentada, media presión arterial sistólica  $\geq 180$  mmHg y/o media presión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg).

Mirabegrón 50 mg ha demostrado ser eficaz en la reducción de los episodios de IU y reducción de la frecuencia y urgencia urinaria (NE: 1 a)<sup>19,37-42</sup>, mejorando de forma estadísticamente significativa las medidas de CdV relacionada con la salud: satisfacción con el tratamiento y molestias relacionadas con los síntomas<sup>17</sup>.

Mirabegrón 50 mg ha demostrado su eficacia en pacientes que previamente interrumpieron el tratamiento para la VH con antimuscarínicos<sup>43</sup>.

En los 3 estudios controlados con placebo, doble ciego fase III de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con mirabegrón y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de

las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg fueron taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% e indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con mirabegrón 50 mg, no siendo esta causa de retirada del tratamiento. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%)<sup>37-39</sup>. Las reacciones adversas observadas durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de un año de duración (largo plazo)<sup>44</sup> fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los 3 estudios controlados con placebo, doble ciego fase III de 12 semanas de duración<sup>37-39</sup>.

Un reciente metaanálisis que incluyó 44 estudios clínicos aleatorizados con 27.309 pacientes mostró que mirabegrón 50 mg es tan efectivo como los antimuscarínicos en la reducción de la IU y la frecuencia miccional<sup>45</sup>.

Se debe tener precaución en el empleo de mirabegrón en algunas situaciones especiales<sup>36</sup>:

- Insuficiencia renal: no se ha estudiado mirabegrón en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o pacientes que requieran hemodiálisis) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); con base en un estudio farmacocinético se recomienda en esta población una reducción de la dosis a 25 mg. No se recomienda el uso de mirabegrón en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.
- Insuficiencia hepática: no se ha estudiado mirabegrón en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. No se recomienda el uso de mirabegrón en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.
- Hipertensión: no se ha evaluado mirabegrón en pacientes con hipertensión grave no controlada (presión arterial sistólica  $\geq 180$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg); por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg). Se han notificado casos graves de hipertensión y aumento de la presión arterial en pacientes en tratamiento con mirabegrón; por ello se recomienda tomar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y controlarla regularmente, especialmente en pacientes con hipertensión<sup>46</sup>.
- Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT: mirabegrón, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos. Sin embargo, ya que en estos ensayos no se incluyó a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto de mirabegrón

en estos pacientes. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre mirabegrón en estos pacientes.

- Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga (OSV) y pacientes que toman antimuscarínicos para la VH: se ha notificado retención urinaria en pacientes con OSV y en pacientes que toman antimuscarínicos para la VH en la experiencia poscomercialización en pacientes que toman mirabegrón. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con OSV no demostró aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con mirabegrón; sin embargo, mirabegrón se debe administrar con precaución a pacientes con OSV clínicamente significativa. Mirabegrón además se debe administrar con precaución a pacientes que toman antimuscarínicos para el tratamiento de la VH<sup>36</sup>.

Mirabegrón se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Así, es un sustrato para el citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfatoglucuronosiltransferasas (UGT), transportador de flujo de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de influjo de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 y OCT3. Los estudios de mirabegrón en microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP humanas recombinantes mostraron que mirabegrón es un inhibidor moderado y tiempo dependiente de CYP2D6 y un inhibidor débil del CYP3A. Mirabegrón inhibía el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas. Sin embargo, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de mirabegrón sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6. Sí se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos tipo 1C (p. ej., flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente<sup>36</sup>.

## Conclusiones

La VH es un problema frecuente entre hombres y mujeres. Aunque existen tratamientos eficaces, se necesitan nuevos fármacos que ofrezcan un mejor balance entre eficacia y tolerabilidad, con la posibilidad de mejorar la persistencia de los pacientes con el tratamiento.

Los antimuscarínicos son la referencia de la terapia para la VH y actúan bloqueando los receptores muscarínicos (subtipos M2 y M3) en la vejiga (GR: A). La persistencia con el tratamiento antimuscarínico suele ser baja, debido a la percepción de falta de eficacia y a los efectos adversos. Asimismo, el tratamiento antimuscarínico está contraindicado en ciertas patologías, por lo que el manejo terapéutico de la VH en este tipo de pacientes es más complicado.

Mirabegrón es una nueva opción terapéutica para los pacientes con VH y podría resolver una necesidad aún no cubierta en pacientes no satisfechos o en los que no está

indicado el tratamiento antimuscarínico, siendo una opción alternativa para los pacientes con VH (GR: B).

Mirabegrón es el primer agonista de los receptores beta-3 adrenérgicos que se ha comercializado para el tratamiento de la VH, y produce su efecto a través de un nuevo mecanismo de acción, diferente al de los antimuscarínicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación

Nivel de evidencia	Tipo de datos científicos
1a	Datos científicos procedentes de metaanálisis de ensayos aleatorizados
1b	Datos científicos procedentes de, al menos, un ensayo aleatorizado
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
2b	Datos científicos procedentes de, al menos, un estudio cuasiexperimental bien diseñado de otro tipo
3	Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos
4	Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia
Grado de recomendación	Naturaleza de las recomendaciones
A	Basadas en, al menos, un ensayo aleatorizado o criterio de los expertos en base a evidencia indirecta de calidad
B	Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados
C	Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

## Bibliografía

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. 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;50:1306–14.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167–78.
3. Abrams P. Describing bladder storage function: Overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology.* 2003;62:28–37 [discussion 40-2].

4. Abrams P, Artibani W, Cardozo L, Dmochowski R, van Kerrebroeck P, Sand P. Reviewing the ICS 2002 terminology report: The ongoing debate. *Neurourol Urodyn.* 2009;28:287.
5. Castro D, España M, Prieto M, Badia X. Prevalencia de vejiga hiperactiva en España: estudio poblacional. *Arc Esp Urol.* 2005;58:131–8.
6. Brenes FJ. Concepto y epidemiología de la incontinencia urinaria. Pautas de actuación y seguimiento (PAS) en incontinencia urinaria. Organización Médica Colegial (OMC). Madrid. IMC 2013; 11-24 [consultado 28 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.ffomc.org/sites/default/files/PAS%20IU-MONOGRAFIA.pdf>
7. Birder L, de Groat W, Mills I, Morrison J, Thor K, Drake M. Neural control of the lower urinary tract: Peripheral and spinal mechanisms. *Neurourol Urodyn.* 2010;29:128–39.
8. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: A better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol.* 2006;175:55–10.
9. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Gratzke C, Lee K-S, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. En: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editores. *Incontinence.* 5th edition 2013.
10. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84:935–86.
11. Michel MC, Vrydag W.  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2- and  $\beta$ -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006;147:588–119.
12. Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R, Kurita Y, Ozono S. Expression and functional role of  $\beta$ -adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;377:473–81.
13. Yamaguchi O.  $\beta$ 3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology.* 2002;59:25–9.
14. Wuest M, Eichhorn B, Grimm MO, Wirth MP, Ravens U, Kaumann AJ. Catecholamines relax detrusor through  $\beta$ 2-adrenoceptors in mouse and  $\beta$ 3-adrenoceptors in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;328:213–22.
15. Frazier EP, Peters SL, Braverman AS, Ruggieri MR, Michel MC. Signal transduction underlying the control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and  $\beta$ -adrenoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;377:449–62.
16. 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;108:1459–71.
17. Adot JM, Esteban M, Batista JE, Salinas J. Guía vejiga hiperactiva de la AEU (Asociación Española de Urología). 2015 [consultado 28 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/GuiaVejigaHiperactivaAEU.pdf>
18. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkun DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non neurogenic) in adults AUA/SUFU Guideline. American Urological Association Education and Research, Inc. 2014 [consultado 28 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Overactive-Bladder.pdf>
19. Lucas MG, Bedretidnova D, Berghmans LC, Bosch JLHR, Burkhard FC, Cruz F, et al. Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology (EAU) 2015 [consultado 28 Ago 2015]. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
20. Protocolos SEGO. Tratamiento de la incontinencia de urgencia y del síndrome de vejiga hiperactiva (actualizado enero 2015). *Prog Obstet Ginecol.* 2015;58:163–7.
21. Wyman JF, Burgio KL, Newman DK. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of OAB and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract.* 2009;63:1177–9.
22. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005;48:5–26.
23. Wagg A. Antimuscarinic treatment in overactive bladder. Special considerations in elderly patients. *Drugs Aging.* 2012;29:539–48.
24. Esteban M, Cózar JM. Tratamiento de la incontinencia urinaria. Pautas de actuación y seguimiento (PAS) en incontinencia urinaria. Organización Médica Colegial (OMC). Madrid. IMC 2013; 43-58 [consultado 28 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.ffomc.org/sites/default/files/PAS%20IU-MONOGRAFIA.pdf>
25. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Doyle J, Ariely R. Persistence adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm.* 2008;14:291–301.
26. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, Jumadilova Z, Alvir J, Hussein M, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int.* 2010;105:1276–82.
27. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: A UK experience. *BJU Int.* 2012;110:1767–74.
28. Sexton CC, Notte SM, Maroulis C, Dmochowski RR, Cardozo L, Subramanian D, et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: A systematic review of the literature. *Int J Clin Pract.* 2011;65:567–85.
29. Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA. Discontinuation rates of anticholinergics medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1311–8.
30. Brubaker L, Fanning K, Goldberg EL, Benner JS, Trocio JN, Bavendam T, et al. Predictors of discontinuing overactive bladder medications. *BJU Int.* 2010;105:1283–90.
31. Michel MC, Cernecka H, Ochodnický P. Desirable properties of  $\beta$ 3-adrenoceptor agonists: Implications for the selection of drug development candidates. *Eur J Pharmacol.* 2011;657:1–3.
32. Arch JR. The discovery of drugs for obesity, the metabolic effects of leptin and variable receptor pharmacology: Perspectives from  $\beta$ 3-adrenoceptor agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;378:225–40.
33. Thiagamoorthy G, Giarenis I, Cardozo L. Early investigational  $\beta$ 3 adreno-receptor agonists for the management of the overactive bladder syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;14:1–8.
34. Suarez O, Osborn D, Kaufman M, Reynolds WS, Dmochowski R. Mirabegron for male lower urinary tract symptoms. *Curr Urol Rep.* 2013;14:580–4.
35. Sacco E, Bientinesi R. Mirabegron, a novel, non-antimuscarinic drug for the overactive bladder: An up-to-date review. *World J Obstet Gynecol.* 2013;2:65–73.
36. Betmiga (mirabegrón) MedP EU-FT [Internet] [consultado 28 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/112809010/FT.112809010.pdf>.
37. Khullar V, Amarengo G, Angulo JC, Cambrero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of Mirabegron, a  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: Results from a randomized European-Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2013;63:283–95.
38. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized Phase III Trial of Mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2013;189:388–95.
39. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta$ 3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013;82:313–20.



40. Angulo JC, Khullar V, Nitti VW, Siddiqui E. Evidence available on the use of the selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder. *Actas Urol Esp*. 2013;37:640–51.
41. Lee RT, Bamberger M, Ellsworth P. Impact of mirabegron extended-release on the treatment of overactive bladder with urge urinary incontinence, urgency, and frequency. *Res Rep Urol*. 2013;5:147–57.
42. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambro-nero J, Angulo JC, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: A prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. 2013;67:619–32.
43. Khullar V, Cambrono J, Angulo JC, Wooning M, Blauwet MB, Dorrepaal C, et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: A post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. *BMC Urol*. 2013;13:45.
44. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013;63:296–305.
45. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: A systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*. 2014;65:755–65.
46. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios-Betmiga (mirabegrón): Nuevas recomendaciones sobre el riesgo del aumento de la presión arterial [Internet] [consultado 7 Sept 2015]. Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarma/covigilanciaDoc/2015/DHCP-Betmiga-07-septiembre-2015.pdf>.