

Tratamiento farmacológico

E. Muñoz Gáligo, A. García García-Porrero, A. Rosa Masero Casasola, M.ªC. Gutiérrez Vélez

Unidad de Suelo Pélvico. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El síndrome de vejiga hiperactiva tiene una base fisiopatológica compleja, en la que están implicados sistemas musculares, nerviosos y multitud de intermediarios moleculares. El tratamiento farmacológico actual, de gran efectividad, consiste en la administración de anticolinérgicos y beta-adrenérgicos, que presentan un nivel de eficacia similar pero tienen contraindicaciones y efectos adversos distintos. En la presente revisión, a partir de las bases fisiopatológicas de la vejiga hiperactiva, se revisan las opciones actuales de tratamiento y se perfilan lo que podrían ser las alternativas farmacológicas en el futuro.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: vejiga hiperactiva, antimuscarínicos, beta-adrenérgicos, tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Pharmacological treatment

The overactive bladder syndrome has a complex physiopathological basis, which implies muscular and neural systems and a complex array of molecular intermediaries. In our days, the pharmacological treatment, based on anticholinergics drugs and beta-adrenergic agonists which present a similar level of efficacy but with their own contraindications and adverse events. In our review, starting from the physiopathological basis, we present that treatment options and the possible pharmacological treatments in the future are outlined.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords: overactive bladder, antimuscarinic agents, beta-adrenergic agonists, pharmacological treatment.

Introducción

En los artículos anteriores de este número de *Suelo Pélvico* hemos revisado la definición del síndrome de vejiga hiperactiva (VH) según la International Continence Society (ICS)¹, así como su fisiopatología y diagnóstico. Según los planteamientos actuales la urgencia es, como hemos visto, el síntoma principal y definitorio del síndrome de VH, y el que conduce a la aparición de los demás síntomas². Como hallazgo patológico, la urgencia se considera como un deseo de orinar súbito y difícil o imposible de diferir. Este síntoma suele llevar aparejado, como refleja la definición de la ICS, un aumento de la frecuencia urinaria (es decir, se orina demasiado a menudo) y la aparición de nocturia (o necesidad de levantarse a orinar una o más veces por la noche). Algunos pacientes presentarán además pérdidas urinarias, dando lugar a lo que conocemos como incontinencia urinaria de urgencia.

Hechas estas consideraciones y, basándonos de nuevo en los artículos previos, nos debemos plantear cuál ha de ser el tratamiento del síndrome de VH y cuál es su justificación.

Por un lado, diversos estudios han señalado una prevalencia relativamente alta del síndrome, que se situaría en torno al 12-17%³⁻⁵; es decir, el número de pacientes que lo sufren es considerable. Por otro lado, la VH implica una importante alteración de la calidad de vida. Numerosos trabajos han constatado que los pacientes con esta patología tienden a disminuir sus actividades sociales, laborales y de ocio (limitan sus salidas por miedo a la urgencia y a las pérdidas de orina) y muestran una mayor predisposición a presentar alteraciones psicológicas como la depresión⁶⁻⁸.

Los pacientes que además tienen nocturia sufren una mayor alteración de la calidad de vida, por las repercusiones de la misma sobre el sueño y el descanso nocturno, que se ve interrumpido. En los ancianos el problema se agrava, ya que la presencia de VH entraña un mayor riesgo de caídas y fracturas (deben hacer visitas frecuentes al baño, levantarse en medio de la noche para ir a orinar, etc.). Dada su prevalencia y su morbilidad asociada, los costes económicos que representa la VH son altos, y equiparables a los de otras enfermedades crónicas^{9,10}.

Dirección para correspondencia:

E. Muñoz Gáligo. Unidad de Suelo Pélvico. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avenida de Córdoba s/n. 28041 Madrid
Correo electrónico: eloymgaligo@yahoo.es

Por todo ello, el tratamiento del síndrome de VH está plenamente justificado. Existen varias alternativas terapéuticas, empezando por el tratamiento conservador mediante modificaciones en el estilo de vida (restringir la ingesta de líquidos, evitar el alcohol y las bebidas con cafeína o perder peso: se ha observado una reducción de al menos un 70% de los episodios de incontinencia de urgencia en mujeres obesas sometidas a un programa de pérdida de peso¹¹) y la reeducación vesical. Aunque se recomienda aplicar estas medidas conservadoras en todos los pacientes como primer escalón del tratamiento por su eficacia, bajo coste y ausencia de efectos secundarios, la terapia farmacológica sigue siendo la base del manejo de la VH. En el presente artículo nos centraremos en el tratamiento farmacológico de la enfermedad, en las opciones actuales de las que disponemos, con una breve mención a las posibilidades futuras. Otras opciones terapéuticas como el *biofeedback*, la neuromodulación sacra, la estimulación del nervio tibial posterior o la infiltración vesical con toxina botulínica se reservan para los pacientes en quienes el tratamiento farmacológico ha fracasado.

Para entender el fundamento de la terapia farmacológica en la VH es imprescindible hacer referencia, aunque sea brevemente, a la fisiopatología de este trastorno, que abordaremos en el siguiente apartado.

Fisiopatología de la vejiga hiperactiva y su relación con el tratamiento farmacológico

La micción normal es un mecanismo fisiológico complejo en el que intervienen diferentes sistemas orgánicos: producción de orina por los riñones, transporte y almacenamiento de ésta en la vejiga, y expulsión a través de la uretra cuando el momento y el lugar son social y culturalmente adecuados. En el control de la micción están implicadas la corteza cerebral, la médula espinal, la inervación somática y autónoma y las vías nerviosas aferentes y eferentes. Aunque en condiciones normales la micción es un fenómeno voluntario, el control de todo el proceso corresponde al sistema nervioso autónomo, que es principalmente eferente; es decir, existe un control continuo por parte de los centros superiores del proceso, pudiéndose distinguir dos fases bien diferenciadas: la fase de llenado, o de almacenamiento-continencia, en la que existe actividad sensorial aferente, y la fase de vaciado.

En la fase de vaciado existe, como hemos visto, un predominio de la actividad parasimpática, que es la responsable de la contracción del músculo detrusor por la liberación de acetilcolina. En el ser humano hay cinco tipos de receptores muscarínicos (M1 a M5). Entre ellos, el receptor M3 es el predominantemente responsable como mediador de la contracción vesical. Los receptores M2 vesicales también intervienen en esta fase, al revertir la relajación que depen-

de de los receptores beta-adrenérgicos. La micción normal se produce, por tanto, por una contracción continua del detrusor iniciada de forma voluntaria, ya que el individuo es capaz de inhibir la actividad del detrusor hasta que puede orinar. En esta fase no hay actividad simpática, lo que permite la relajación de la uretra y del suelo pélvico y la expulsión de la orina.

No vamos a hacer referencia de nuevo a las teorías fisiopatológicas y a la epidemiología de la VH; baste decir que el término «vejiga hiperactiva idiopática» puede reflejar nuestra falta de conocimiento respecto a la función y disfunción vesicouretral¹². En cualquier caso, los mecanismos fisiológicos del almacenamiento y vaciado de la orina siguen actuando, si bien alterados, en estos pacientes, y ellos han sido la base del desarrollo del tratamiento farmacológico de la VH a lo largo de la historia. Dado que la contracción vesical está mediada por el sistema parasimpático, con la acetilcolina como mediador, y con los receptores muscarínicos como responsables de la misma, gran parte del tratamiento médico de la VH se ha basado en el bloqueo de dicha contracción con las sustancias conocidas como antimuscarínicos o anticolinérgicos. Comenzaremos nuestra revisión del tratamiento farmacológico hablando de los antimuscarínicos y, a continuación, nos referiremos a una nueva clase de fármacos recientemente aprobada: los beta-adrenérgicos. En el último apartado presentaremos distintas vías de investigación en el tratamiento farmacológico de la VH.

Tratamiento farmacológico de la vejiga hiperactiva Antimuscarínicos

Aunque son numerosos los fármacos que actúan sobre la función vesical y que han sido utilizados en el tratamiento de la VH, de entre los fármacos comercializados en España los antimuscarínicos han sido, hasta fechas recientes, los únicos que presentaban un nivel de evidencia suficiente en el tratamiento de la VH. Todos los antimuscarínicos han demostrado su eficacia frente a placebo, en ensayos controlados y aleatorizados, en la reducción de los síntomas de urgencia, la disminución de los episodios de incontinencia de urgencia y la mejora de la calidad de vida¹³. Se han empleado, como hemos señalado, muchos otros fármacos en el tratamiento de la VH (duloxetina, estrógenos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, etc.)¹⁴, pero ninguno alcanza el nivel de evidencia suficiente.

Por ello, los antimuscarínicos han sido durante tiempo el tratamiento médico de primera línea en la VH ante el fracaso de la modificación del estilo de vida y la reeducación vesical, o como complemento de estas medidas.

Estos fármacos bloquean de forma competitiva los receptores muscarínicos de todos los subtipos, aunque existen

Tabla 1. Antimuscarínicos comercializados en España

Antimuscarínico	Presentación	Dosis al día	Frecuencia al día
Oxibutinina	Comprimidos 5 mg	5-20 mg	1/6-12 h
Oxibutinina	Parche transdérmico 36 mg	3,9 mg/24 h	2 veces por semana
Cloruro de trospio	Grageas 20 mg	40 mg	1/12 h
Tolterodina	Cápsulas 2 mg	4 mg	1/12 h
Tolterodina LP	Cápsulas 4 mg	4 mg	1/24 h
Solifenacina	Comprimidos 5 mg	5 mg	1/24 h
Solifenacina	Comprimidos 10 mg	10 mg	1/24 h
Fesoterodina	Comprimidos 4 mg	4 mg	1/24 h
Fesoterodina	Comprimidos 8 mg	8 mg	1/24 h

variaciones en la selectividad para los diferentes subtipos. Dado que el músculo detrusor contiene principalmente receptores M2 y M3, la investigación en antimuscarínicos se ha dirigido a encontrar fármacos con mayor especificidad por estos subtipos, con el objetivo de disminuir los efectos secundarios asociados a su uso, que son consecuencia del bloqueo de los receptores muscarínicos en otros órganos y sistemas (glándulas lagrimales y salivales: sequedad ocular y de boca; colon: estreñimiento; sistema nervioso central: mareos y somnolencia...).

Además de su efecto sobre la contracción vesical, se ha visto que también hay receptores muscarínicos en las terminales nerviosas presinápticas que participan en la regulación de la transmisión de la información desde la vejiga. En la fase de llenado se libera acetilcolina desde estas terminales, y también desde el urotelio (acetilcolina no neurogénica), por lo que los antimuscarínicos probablemente actúan además en la fase de llenado modulando la señalización aferente¹⁵.

Como hemos señalado, los antimuscarínicos mejoran los síntomas (disminuyendo la frecuencia urinaria y el número de episodios de incontinencia de urgencia) y los parámetros urodinámicos en comparación con placebo. En un metaanálisis se observó que mejoraban la continencia y la calidad de vida¹⁶. En general, la eficacia clínica de los diversos antimuscarínicos es similar, si bien existen pequeñas diferencias. Por ejemplo, en estudios comparativos se ha constatado la superioridad de fesoterodina 8 mg respecto a tolterodina 4 mg para reducir los episodios de incontinencia urinaria de urgencia¹⁷, así como la superioridad de fesoterodina 8 mg respecto a la de 4 mg¹⁸, considerándose la dosis de 8 mg más apropiada en pacientes que no responden inicialmente a la de 4 mg. Con solifenacina, se ha observado un aumento del *warning time* (tiempo desde la primera sensación de urgencia hasta el vaciado, sea voluntario o involuntario), también en la comparación con tolterodina¹⁹.

El efecto secundario más común del tratamiento con antimuscarínicos es la sequedad de boca, seguido del estreñimiento, la cefalea y la somnolencia. A este respecto, las formulaciones de liberación prolongada, en las que se administra una única dosis al día, son mejor toleradas²⁰. También presentan un perfil de efectos adversos más favorable los antimuscarínicos con mayor selectividad por los receptores M2 y M3 (solifenacina) y con mayor selectividad por la vejiga (tolterodina y fesoterodina). En la tabla 1 se recogen las formulaciones de antimuscarínicos disponibles en España, incluida la formulación de oxibutinina en parches transdérmicos²¹, que, al igual que los otros anticolinérgicos, ha demostrado eficacia en el tratamiento de la VH, con una menor incidencia de sequedad de boca respecto a la administración por vía oral^{22,23}.

Las contraindicaciones al tratamiento con estos fármacos son pocas y comunes a todos ellos: glaucoma de ángulo estrecho no tratado, miastenia *gravis*, retención u obstrucción urinaria severa, trastornos gastrointestinales obstructivos e insuficiencia hepática grave. Se aconseja precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (hipopotasemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que prolongan el QT) y con enfermedades cardíacas relevantes previas (isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva) por el riesgo teórico de taquicardia, que puede predisponer a arritmia e isquemia.

A pesar de la eficacia y los escasos efectos secundarios de estos fármacos, se sabe que la adherencia al tratamiento es muy baja²⁴, de entre el 14 y el 35% a los 12 meses²⁵. Según un estudio reciente, este bajo nivel de cumplimiento se mantiene al año, siendo del 35% en los pacientes que reciben fesoterodina y del 31,9% en los tratados con solifenacina²⁶. Con el paso del tiempo la adherencia al tratamiento disminuye aún más, hasta situarse en el 6-12% a los 24 meses²⁷. Las posibles razones para ello son la aparición de efectos secundarios, la falta de conciencia sobre el

carácter crónico del proceso y el hecho de que el beneficio clínico obtenido sea insuficiente, es decir, que la reducción de los episodios de urgencia e incontinencia, aunque se produzca, no sea percibida por el paciente como relevante al no desaparecer la sintomatología por completo. Para mejorar la adherencia se han descrito diversas estrategias, entre ellas la de informar al paciente sobre la cronicidad del proceso y las expectativas alcanzables (aclararle que no se pretende la desaparición completa de la sintomatología, sino una disminución suficiente que permita mejorar la calidad de vida; por ejemplo, reducir los episodios de nocturia a sólo 1, en vez de 3 o 4). Otras estrategias para mejorar la adherencia serían la combinación del tratamiento farmacológico con la reeducación vesical, lo que facilita la retirada del fármaco y favorece la toma de conciencia del proceso; y efectuar un primer seguimiento del paciente a los 2-3 meses para comprobar la eficacia del tratamiento y la aparición de efectos secundarios, y posteriormente de forma periódica.

Respecto a la respuesta al tratamiento, existen diversos factores que pueden predecirla. Así, se ha visto que la edad más joven, el sexo femenino, la ausencia de tratamiento antimuscarínico previo y el diagnóstico reciente de VH se relacionan con una mejor respuesta²⁸. En un estudio realizado con solifenacina²⁹, otros factores que se asociaron a un mejor efecto terapéutico eran un mayor flujo miccional medio y un bajo residuo posmiccional. El conocimiento de estos factores podría ayudarnos a predecir la respuesta al tratamiento en una paciente determinada antes de instaurarlo.

Aunque los antimuscarínicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la VH, y por este motivo son fármacos muy prescritos, la existencia de contraindicaciones y efectos secundarios, la baja adherencia al tratamiento y el hecho de que algunos pacientes no respondan a ningún fármaco de esta clase (VH resistente) han llevado a investigar otros grupos farmacológicos que puedan servir como tratamiento de esta patología. El primero de estos grupos lo constituyen los agonistas beta-adrenérgicos, que ya son una realidad, y a los que nos referiremos a continuación. Otros grupos farmacológicos siguen siendo sujeto de investigación, y serán presentados brevemente al final del artículo.

Agonistas beta-adrenérgicos. Mirabegrón

Como ya hemos visto, existen receptores adrenérgicos en la vejiga, siendo los del subtipo beta los predominantes al inducir relajación cuando son estimulados por medio del sistema simpático. De los tres tipos de receptores beta que hay (beta-1, beta-2 y beta-3), el más prevalente en la vejiga es el beta-3. La investigación se ha dirigido a encontrar fármacos que, actuando como agonistas de los receptores beta-3, produzcan relajación vesical y faciliten, por tanto, la fase de llenado e impidan la aparición de contracciones

no inhibidas del detrusor. El primero de ellos es el YM178 (mirabegrón), que ha sido ampliamente estudiado en ensayos clínicos en fase II y III, realizados en Estados Unidos, Europa y Australia³⁰⁻³³ y que lo comparaban con placebo y con anticolinérgicos como tolterodina o solifenacina. Estos ensayos han constatado una disminución en el número de episodios de urgencia, de episodios de incontinencia y de micciones. Los efectos secundarios más comunes que se han observado han sido la sequedad de boca (comparable a la asociada a placebo) y las molestias gastrointestinales, de leves a moderadas. También se han detectado pequeños aumentos de la frecuencia cardíaca (1 latido por minuto) y de la presión arterial (1 mmHg) con la dosis habitual de 50 mg, pero que desaparecían al suspender la medicación.

Con estas premisas, el mirabegrón obtuvo la autorización para su comercialización en Japón en el año 2011, y en el año 2012 fue autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y por la European Medicines Agency (EMA)³⁴. En nuestro país obtuvo la autorización de comercialización en febrero de 2013 y empezó a comercializarse en abril de 2014³⁵.

Sus indicaciones son el tratamiento sintomático de la urgencia, el aumento de la frecuencia de micción y/o la incontinencia de urgencia, en pacientes adultos con síndrome de VH. La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. Las contraindicaciones y precauciones especiales de empleo son la hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, la insuficiencia renal en pacientes con enfermedad renal en fase terminal, la insuficiencia hepática grave, la hipertensión grave no controlada y la prolongación congénita o adquirida del intervalo QT (o pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT). Mirabegrón presenta un rápido inicio terapéutico, pudiendo observarse mejoría sintomática a la semana de tratamiento, a diferencia de los anticolinérgicos, que pueden demorar su inicio terapéutico hasta 2 y 3 semanas³⁶.

Se han publicado varios artículos de revisión^{37,38} acerca del tratamiento con mirabegrón donde se resumen los hallazgos de los distintos ensayos en fase III. En ellos se constata una respuesta terapéutica con las dosis de 25, 50 y 100 mg en la eliminación de los episodios de incontinencia, la reducción de los episodios de incontinencia en más de un 50% y la disminución de la frecuencia urinaria. En los test de calidad de vida los pacientes referían una mejora significativa. Los efectos secundarios más habituales fueron la hipertensión, la nasofaringitis y la infección del tracto urinario. La incidencia de boca seca fue similar a la detectada con placebo.

También se ha evaluado el efecto de mirabegrón en pacientes que habían recibido con anterioridad tratamiento con

antimuscarínicos, y se ha observado que la reducción de la frecuencia miccional y de los episodios de incontinencia era similar en los pacientes tratados previamente y los que no³⁹; por tanto, mirabegrón se considera una opción válida tanto en pacientes que no toleran los antimuscarínicos como en los que no responden a ellos⁴⁰.

En definitiva, podemos concluir que en el momento actual el tratamiento farmacológico de la VH se basa en los antimuscarínicos o los agonistas beta-adrenérgicos, con un nivel de evidencia 1 y un grado de recomendación A⁴¹. Ambas opciones ofrecen un perfil de eficacia similar, pero con diferencias en lo que respecta a efectos secundarios, contraindicaciones, etc., lo que amplía el abanico terapéutico hasta ahora disponible. Por supuesto, en el caso de mirabegrón, al ser un fármaco de introducción reciente, quedan varias cuestiones por responder, como su comparación directa en ensayos clínicos frente a otros fármacos^{42,43}, sus efectos sobre el sistema cardiovascular o la función cognitiva^{43,44} y sus efectos adversos a largo plazo.

Otra estrategia en el tratamiento de la VH es la terapia combinada. Un ensayo clínico desarrollado en Europa evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con solifenacina y mirabegrón⁴⁵. En este estudio, el tratamiento con mirabegrón (25 o 50 mg) y solifenacina (5 o 10 mg) mostró una mayor eficacia que la solifenacina sola en el aumento del volumen vesical medio por micción y en la reducción de la frecuencia miccional. También se observó una mayor mejoría en los test de calidad de vida, sin un aumento apreciable de los efectos secundarios.

La investigación en este campo continúa, y próximamente tendremos más datos acerca de esta estrategia en la que se utilizarán diversos fármacos, de varias familias y con distintos mecanismos de acción, para intentar actuar de forma sinérgica sobre los sistemas implicados en la aparición de la VH.

Al respecto, como señalamos al principio, existen tres sistemas orgánicos implicados en la micción, tanto en la normal como en la alterada: la señalización aferente, el músculo detrusor y el sistema nervioso central como integrador de toda la información y coordinador de esta función. El desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la VH se dirige hacia uno o varios de estos sistemas y pretende corregir las alteraciones que en ellos dan lugar a la VH. En el siguiente apartado examinaremos brevemente algunos de los fármacos que han sido experimentados en humanos y que abren nuevas vías posibles de tratamiento.

Investigación farmacológica en la vejiga hiperactiva

Se han investigado fármacos con potencial de modulación de la señalización aferente. Una de las vías implicadas es

el factor de crecimiento neural (*nerve growth factor* [NGF]), habiéndose observado un aumento de la secreción de NGF en la orina y el suero de pacientes con VH. En un estudio se ha constatado la utilidad de un anticuerpo anti-NGF (tanezumab) en el tratamiento de la cistitis intersticial⁴⁶, y en otro que el bloqueo de su sobreexpresión disminuye la hiperactividad del detrusor en animales de laboratorio⁴⁷. También se ha observado un aumento de la prostaglandina E₂ y del trifosfato de adenosina en la orina de pacientes con VH y/u obstrucción uretral⁴⁸, y que los antimuscarínicos inhiben la secreción de ambos mediadores. Modelos experimentales en animales han demostrado una mejora del almacenamiento vesical a través de la inhibición de las fibras C. Estas acciones pueden llevarse a cabo mediante la administración bien de un antagonista del receptor Ep 1 de las prostaglandinas, bien de inhibidores de la ciclooxigenasa, aunque hay pocos datos sobre su uso en humanos⁴⁹.

Otro abordaje es la supresión de la señal aferente patológica, o la modulación de la misma en el sistema nervioso central⁵⁰ a través del bloqueo de los receptores de potencial transitorio (TRP) en la vejiga, siendo el receptor de vanilooides tipo 1 (TRPV1) el más importante. Estos receptores se activan por la nocicepción y por vanilooides como la capsaicina y la resiniferatoxina, que en dosis altas producen desensibilización y mejoría clínica en pacientes con VH rebelde^{51,52}. Últimamente se están desarrollando antagonistas del receptor TRPV1 y se estudia su posible aplicación en la vejiga hiperactiva⁵³.

En cuanto a la contracción muscular, los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) actúan evitando la degradación del monofosfato de guanosina cíclico y del monofosfato de adenosina cíclico, promoviendo así la relajación del músculo liso. En humanos se ha evaluado la administración de PDE (sildenafil, tadalafil, vardenafil, etc.) como coadyuvante en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata asociada a alteraciones del tracto urinario inferior y también en la VH⁵⁴. Así, la FDA aprobó en 2011 la administración de tadalafil en hombres con hiperplasia benigna de próstata asociada o no a disfunción eréctil, dada la mejoría demostrada en los síntomas urinarios. Sin embargo, queda por aclarar el papel de estos fármacos en el tratamiento de los síntomas vesicales en las mujeres y/o su asociación con otros fármacos.

La contracción del músculo liso está mediada además por el calcio intracelular, que a su vez depende de la sensibilización al calcio, que está mediada por la vía de la enzima RhoA/Rho quinasa asociada. Esta enzima puede ser inhibida por análogos de la vitamina D, que se unen a sus receptores. En un ensayo⁵⁵ se ha comparado la administración de un análogo de la vitamina D (elocalcitol) frente a placebo en mujeres con VH. Aunque el ensayo no ha demostra-

do superioridad del fármaco en el objetivo principal buscado (aumento del volumen vesical en el primer deseo miccional), sí ha observado una disminución de los episodios de incontinencia y una mejora en los test de calidad de vida, con una muy buena tolerancia. Se piensa que este fármaco puede ser una alternativa terapéutica más, solo o en combinación con anticolinérgicos, aunque se precisan más estudios para confirmarlo.

Por último, otros fármacos que modularían la integración sensorial o la señalización aferente son los opioides. Se ha visto que en pacientes con síndromes vesicales irritativos y/o dolorosos se produce un aumento de los receptores a cannabinoides. El tramadol es un derivado opiáceo capaz de inhibir la recaptación de serotonina y adrenalina y la actividad de los receptores colinérgicos M1 y M3; pero quizá su principal interés está en que inhibe la transmisión por las fibras C, inhibiendo el dolor. Su administración aumenta la continencia en animales de laboratorio, y es capaz de incrementar el volumen miccional medio en humanos⁵⁶. También se ha estudiado el papel de la gabapentina en la VH. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, se señala una posible implicación de la transmisión neural. Este fármaco ha demostrado su eficacia en pequeños estudios sobre VH neurogénica y no neurogénica^{57,58}.

Las taquininas son un grupo de neuropéptidos que se unen a los receptores de las neuroquininas. La más importante y conocida es la sustancia P, que se encarga de transmitir impulsos nociceptivos al sistema nervioso central, donde es transformada en dolor. También se ha estudiado el valor de los antagonistas de los receptores de las neuroquininas en la VH^{59,60}.

Conclusiones

El síndrome de VH tiene una base fisiopatológica compleja en la que predomina la aparición de contracciones no inhibidas del detrusor. Por ello, el tratamiento clásico se ha dirigido al bloqueo de dichas contracciones, empleando para ello los fármacos antimuscarínicos. Debido a la multitud de sistemas implicados en la micción (vías neurales, centros superiores de control, músculo detrusor, etc.), se ha intentado desarrollar nuevos fármacos que mejoren, o complementen, la eficacia de los antimuscarínicos para tratar de influir sobre dichos sistemas. Hoy en día ya se dispone de una nueva clase de fármacos, los agonistas beta-adrenérgicos, que han demostrado su eficacia en este síndrome actuando, sobre todo, en la facilitación de la fase de llenado al provocar relajación vesical. En cualquier caso, sigue abierta la investigación sobre otras familias farmacológicas que podrían ser útiles al actuar en otras fases del ciclo miccional. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21(2): 167-178.
2. Abrams P, Chapple CR, Jünemann KP, Sharpe S. Urinary urgency: a review of its assessment as the key symptom of the overactive bladder syndrome. *World J Urol*. 2012; 30(3): 385-392.
3. 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.
4. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003; 20(6): 327-336.
5. 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(6): 1.306-1.315.
6. Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF, Wein A, Zhou Z, Herzog AR, et al. Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a US community-based survey. *Urology*. 2001; 57(6): 1.044-1.050.
7. Coyne KS, Zhou Z, Thompson C, Versi E. The impact on health-related quality of life of stress, urge and mixed urinary incontinence. *BJU Int*. 2003; 92(7): 731-735.
8. Currie CJ, Mc Ewan P, Poole CD, Odeyemi IA, Datta SN, Morgan CL. The impact of the overactive bladder on health-related utility and quality of life. *BJU Int*. 2006; 97(6): 1.267-1.272.
9. Ganz ML, Smalzar AM, Krupski TL, Anger JT, Hu JC, Wittrup-Jensen KU, et al. Economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology*. 2010; 75(3): 526-532.
10. Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, Kopp Z, Reeves P, Kelleher C. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU Int*. 2009; 103(2): 202-209.
11. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009; 360(5): 481-490.
12. Banakhar MA, Al-Shajji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2012; 23(8): 975-982.
13. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. En: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*, 4.ª ed. Health Publication, 2009; 631-700.
14. Robinson D, Cardozo L. Antimuscarinic drugs to treat overactive bladder. *BMJ*. 2012; 344: e2130. Doi: 10.136/bmj.e2130.
15. Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*. 2011; 59(3): 377-386. Doi: 10.1016/j.eururo.2010.11.040.
16. 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(1): 5-26.
17. Herschorn S, Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2010; 105(1): 58-66.
18. Chapple C, Schneider T, Haab F, Sun F, Whelan L, Scholfield D, et al. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int*. 2014; 114(3): 418-426.

19. Karram MM, Toglia MR, Serels SR, Andoh M, Fakhoury A, Fore-ro-Schwanhaeuser S. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*. 2009; 73(1): 14-18.
20. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol*. 2007; 178(6): 2.488-2.494.
21. Ficha técnica de Kentera® (parches de oxibutinina). Disponible en: http://www.gebro.es/wp-content/uploads/2014/06/FT_Kentera.pdf
22. Sahai A, Mallina R, Dowson C, Larner T, Khan MS. Evolution of transdermal oxybutynin in the treatment of overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(1): 167-170.
23. Jirschele K, Sand PK. Oxybutynin: past, present, and future. *Int Urogynecol J*. 2013; 24(4): 595-604.
24. Haab F, Castro-Díaz D. Persistence with antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(8): 931-937.
25. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int*. 2012; 110(11): 1.767-1.774.
26. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torrejón A, Ibáñez-Nolla J, et al. Antimuscarinic persistence patterns in newly treated patients with overactive bladder: a retrospective comparative analysis. *Int Urogynecol J*. 2014; 25(4): 485-492.
27. Veenboer PW, Bosch JL. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. *J Urol*. 2014; 191(4): 1.003-1.008.
28. Herschorn S, Kaplan SA, Sun F, Ntanios F. Do patient characteristics predict responsiveness to treatment of overactive bladder with antimuscarinic agents? *Urology*. 2014; 83(5): 1.023-1.029.
29. Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. Factors associated with a better therapeutic effect of solifenacin in patients with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2014; 33(3): 331-334.
30. Chapple CR, Yamaguchi O, Ridder A. Clinical proof of concept study shows novel β_3 adrenoreceptor agonist YM178 is effective and well tolerated in the treatment of symptoms of overactive bladder. *Eur Urol Suppl*. 2008; 7(3): 239.
31. Khullar V, Cambroner J, Stromberg P, Angulo J, Boerrigter P, Blauwet MB, et al. The efficacy and tolerability of mirabegron in patients with overactive bladder. Results from a European-Australian phase III trial. *Eur Urol Suppl*. 2011; 10: 278.
32. 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(4): 1.388-1.395. Doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017.
33. Chapple C, Wyndaele JJ, Van Kerrebroeck P, et al. Dose-ranging study of once-daily Mirabegron (YM178), a novel selective β_3 -adrenoreceptor agonist, with overactive bladder (OAB). *Eur Urol Suppl*. 2010; 2: 249.
34. EMA. Assessment report of mirabegron. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002388/AVC500137309.pdf
35. AEMPS. Autorización de mirabegrón. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=112809010>
36. Chapple CR, Nitti VW, Khullar V, Wyndaele JJ, Herschorn S, Van Kerrebroeck P, et al. Onset of action of the β_3 -adrenoreceptor agonist, mirabegron, in phase II and III clinical trials in patients with overactive bladder. *World J Urol*. 2014; 32(6): 1.565-1.572.
37. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014; 33(1): 17-30.
38. Nitti VW, Khullar V, Van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroner 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(7): 619-632.
39. Khullar V, Cambroner 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.
40. Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a β_3 -adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int*. 2015; 115(1): 32-40.
41. Jayarajan J, Radomski SB. Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life. *Res Rep Urol*. 2013; 6: 1-16.
42. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, 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(4): 755-765.
43. Caremel R, Loutochin O, Corcos J. What do we know and not know about mirabegron, a novel β_3 agonist, in the treatment of overactive bladder? *Int Urogynecol J*. 2014; 25(2): 165-170.
44. Leone Roberti Maggiore U, Cardozo L, Ferrero S, Sileo F, Cola A, Del Deo F, et al. Mirabegron in the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15(6): 873-887.
45. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol*. 2014 Feb 19. Pii: S0302-2838(14)00131-6. Doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.012.
46. Evans RJ, Moldwin RM, Cossons N, Darekar A, Mills IW, Scholfield D. Proof of concept trial of tanezumab for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis. *J Urol*. 2011; 185(5): 1.716-1.721.
47. Kashyap M, Kawamori N, Tyagi V, Sugino Y, Chancellor M, Yoshimura N, et al. Down-regulation of nerve growth factor expression in the bladder by antisense oligonucleotides as new treatment for overactive bladder. *J Urol*. 2013; 190(2): 757-764.
48. Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol*. 2006. 175(5): 1.773-1.776.
49. Ozdemir I, Bozkurt O, Demir O, Aslan G, Esen AA. Combination therapy with doxazosin and tenoxicam for the management of lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2009; 74(2): 431-435.
50. Yoshimura N, Miyazato M, Kitta T, Yoshikawa S. Central nervous targets for the treatment of bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2014; 33(1): 59-66.
51. Kissin I, Szallasi A. Therapeutic targeting of TRPV1 by resiniferatoxin, from preclinical studies to clinical trials. *Curr Top Med Chem*. 2011; 11(17): 2.159-2.170.
52. Cruz F, Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn*. 2007; 26(6 Suppl): 920-927.
53. Round P, Priestley A, Robison J. An investigation of the safety and pharmacokinetics of the novel TRPV1 antagonist XEN-D0501 in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(6): 921-931.
54. Kanai A, Zabbarova I, Oefelein M, Radziszewski P, Ikeda Y, Andersson KE. Mechanisms of action of botulinum neurotoxins, β_3 -adrenergic receptor agonists, and PDE5 inhibitors in modu-

E. Muñoz Gállico, A. García García-Porrero, A. Rosa Masero Casasola, M.ªC. Gutiérrez Vélez

- lating detrusor function in overactive bladders: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn.* 2012; 31(3): 300-308.
55. Digesu GA, Verdi E, Cardozo L, Olivieri L, Khullar V, Colli E. Phase IIb, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to determine effects of elocalcitol in women with overactive bladder and idiopathic detrusor overactivity. *Urology.* 2012; 80(1): 48-54.
56. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61(4): 456-463.
57. Ansari MS, Bharti A, Kumar R, Ranjan P, Srivastava A, Kapoor R. Gabapentin: a novel drug as add-on therapy in cases of refractory overactive bladder in children. *J Pediatr Urol.* 2013; 9(1): 17-22. Doi: 10.1016/j.jpurol.2011.10.022.
58. Carbone A, Palleschi G, Conte A, Bova G, Iacovelli E, Bettolo CM, et al. Gabapentin treatment of neurogenic overactive bladder. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29(4): 206-214.
59. Green SA, Alon A, Ianus J, McNaughton KS, Tozzi CA, Reiss TF. Efficacy and safety of a neurokinin-1 receptor antagonist in postmenopausal women with overactive bladder with urge urinary incontinence. *J Urol.* 2006; 176(6 Pt 1): 2.535-2.540.
60. Frenkl TL, Zhu H, Reiss T, Seltzer O, Rosenberg E, Green S. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of a neurokinin-1 receptor antagonist for overactive bladder. *J Urol.* 2010; 184(2): 616-622.