

## ESTADO DE LA CUESTIÓN

# Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la vejiga hiperactiva

E. Muñoz Gállico, A. García García-Porrero, A.R. Masero Casasola, F. Muñoz Garrido

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 que implica sistemas musculares, nerviosos y multitud de intermediarios moleculares. De ahí que el tratamiento farmacológico actual, basado en los anticolinérgicos, no sea eficaz en un gran número de pacientes. En la presente revisión se explican las bases fisiopatológicas de la vejiga hiperactiva haciendo hincapié en el papel de las dianas terapéuticas como objetivo de los nuevos fármacos en desarrollo. Entre las familias farmacológicas destacan los agonistas beta, que ya son una realidad en el tratamiento de la vejiga hiperactiva; sin embargo, son muchas las posibilidades abiertas en la investigación, aunque se requieren más datos antes de llegar a su uso clínico. ©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** vejiga hiperactiva, diana terapéutica, tratamiento farmacológico.

### SUMMARY

#### Current and future drug treatment of overactive bladder

*The overactive bladder syndrome has a complex physiopathological basis, which implies muscular and neural systems and a complex array of molecular intermediaries. In fact, in our days the pharmacological treatment, based on anticholinergics drugs, is not effective in a great proportion of patients. In our review we explain the physiopathological basis, remarking the role of the therapeutic targets as an aim of the new drugs that are being investigated. Between the pharmacological families we found the betaagonists, as a new option of treatment. In any case, there are other many options being investigated, and we need more data before they can reach a clinical utility.*

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

**Keywords:** overactive bladder, therapeutic target, pharmacological treatment.

## Introducción. La vejiga hiperactiva y su tratamiento farmacológico

Entendemos por vejiga hiperactiva el síndrome que, según define la International Continence Society (ICS)<sup>1</sup>, se caracteriza por la presencia de urgencia (siendo la urgencia el deseo de orinar súbito, molesto y difícil de diferir), a menudo acompañada de nicturia y aumento de la frecuencia miccional, y que puede asociar, o no, pérdidas involuntarias de orina, esto es, incontinencia urinaria de urgencia. Tradicionalmente, se ha considerado que este síndrome lo ocasiona la presencia de contracciones involuntarias del músculo detrusor de la vejiga, pero, como se comentará más adelante, puede estar relacionado con otras formas de disfunción uretrovesical. La bibliografía recoge ampliamente tanto la prevalencia de esta patología (12-17%)<sup>2,3</sup> como los factores de riesgo, morbilidades y alteraciones en la calidad de vida asociados a ella<sup>4,5</sup>, pero estos aspectos no son objeto de la presente revisión.

#### Dirección para correspondencia:

E. Muñoz Gállico. Correo electrónico: eloymgalligo@yahoo.es

Por otro lado, el tratamiento farmacológico en general consiste en la administración de cualquier sustancia (distinta de los alimentos) que se usa para prevenir, diagnosticar, curar o aliviar determinados síntomas de una enfermedad o un estado patológico<sup>6</sup>. Se basa, en términos generales, en el diagnóstico clínico, en la experiencia de uso y en las indicaciones y formulaciones aprobadas para una patología particular. En la práctica médica moderna, todo ello deriva de lo que se conoce como «medicina basada en la evidencia», que en farmacología supone la realización de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de una determinada sustancia para la curación o mejoría de una patología concreta. En el caso del síndrome de vejiga hiperactiva, en el momento actual el tratamiento farmacológico se basa, principalmente, en la administración de anticolinérgicos/antimuscarínicos. Todos ellos han demostrado, en ensayos controlados y aleatorizados, su eficacia frente a placebo en la reducción de los síntomas de urgencia, de los episodios de incontinencia de urgencia y sobre la mejora de la calidad de vida, por lo que cuentan con un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A para su utilización<sup>7</sup>. En el tratamiento de la vejiga hiperactiva se han empleado muchos otros fármacos (duloxe-

tina, estrógenos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, etc.)<sup>8</sup>, pero ninguno, salvo la desmopresina en la nicturia y enuresis nocturna, alcanza un nivel de evidencia IA<sup>9</sup>.

Sin embargo, una importante proporción de pacientes no son candidatos al tratamiento prolongado con antimuscarínicos, debido a la falta de eficacia del tratamiento, a la pérdida o disminución de la misma, a la intolerancia a los efectos secundarios o a contraindicaciones para iniciar o continuar el tratamiento anticolinérgico<sup>8,10</sup>; además, la bibliografía revela una baja persistencia y adherencia al tratamiento con estos fármacos<sup>11,12</sup>. Por todo ello, es preciso desarrollar nuevos fármacos que, basándose en la fisiopatología de la vejiga hiperactiva, ofrezcan nuevas alternativas de tratamiento a estos pacientes.

### Las dianas terapéuticas y el modelo fisiopatológico de la vejiga hiperactiva

Una diana terapéutica es una estructura molecular o celular capaz de reconocer un fármaco y de producir una respuesta; los receptores farmacológicos forman parte, por tanto, de las dianas terapéuticas<sup>13</sup>. Las dianas «establecidas» son las estructuras con un papel claramente instaurado en la literatura médica y en la experiencia clínica. Un ejemplo serían los receptores colinérgicos del músculo detrusor vesical, que interaccionan con los fármacos anticolinérgicos dando lugar a una relación muscular como respuesta a esa interacción. Las «nuevas dianas» son las estructuras que, a priori, serían candidatas como objetivo de los fármacos en investigación. Han de pasar por el proceso conocido como «validación de la diana», en el que se comprueba experimentalmente su utilidad.

Como se ha comentado, el órgano diana en el modelo fisiopatológico tradicional de la vejiga hiperactiva es el músculo detrusor vesical, que funcionaría anormalmente<sup>14,15</sup>. Sin embargo, no siempre se demuestra una función anormal del detrusor ni de las señales eferentes (sí en la disfunción neurológica), y además se sabe de la existencia de una gran variabilidad individual de la respuesta al tratamiento con anticolinérgicos. Así, se considera que la fisiología del ciclo vesical normal y la de la vejiga hiperactiva no son exactamente iguales y que el modelo clásico es incompleto. A la hora de completar este modelo se ha prestado especial atención a otras dos estructuras: el urotelio y la señalización aferente.

El urotelio<sup>16,17</sup> se ha considerado como estructura con una funcionalidad propia, y no meramente de recubrimiento de la vejiga. Está compuesto por las células mucosas, las células intersticiales y la inervación aferente, y responde al llenado, el estiramiento y las agresiones mediante la liberación de mediadores: acetilcolina, adenosín trifosfato, óxido nítrico, factor de crecimiento neural (*nerve growth factor* [NGF])... También presenta receptores: de acetilcolina, de

purinas, de potencial transitorio V1 (*transient receptor potential cation channel* [TPRV1]), etc.

En segundo lugar, se ha descubierto el importante papel de la señalización aferente<sup>18</sup>: la mucosa vesical y el músculo detrusor están muy inervados por nervios aferentes que transportan la información al sistema nervioso central. Existen dos tipos de fibras: las fibras A $\delta$ , mielinizadas, mecanosensitivas y que responden a la distensión de la pared vesical, y las fibras C, amielínicas, menos sensibles a la tensión, generalmente inactivas y que se consideran como receptores «de la patología» (irritación química, estiramiento...). La señalización aferente constante proveniente de la vejiga y con destino al sistema nervioso central (SNC) se conoce como «ruido aferente». Es probable que el aumento patológico de esta señalización a través de diferentes vías esté implicado en la fisiopatología de la vejiga hiperactiva. El intento de influir en esta señalización constituiría otra prometedora diana terapéutica.

El último órgano diana sería el SNC, que actúa a la hora de integrar e interpretar las señales que provienen del sistema urogenital.

En resumen, tres sistemas orgánicos figurarían como posibles dianas terapéuticas para los nuevos fármacos: el urotelio, el músculo detrusor y el SNC a través de la actuación sobre la integración sensorial. En cada uno de estos sistemas existen distintas dianas moleculares, que pueden ser compartidas; y además, y de forma común a los tres sistemas, se considera que la señalización aferente desempeña un papel fundamental en la patogenia. En la figura 1 se ofrece una clasificación de estas dianas terapéuticas.

Sin embargo, este marco teórico encuentra diversos obstáculos para su aplicación en la práctica clínica. En ocasiones los datos proceden de estudios *in vitro*, o de estudios realizados en animales de laboratorio, o bien de estudios preclínicos o que sirven puramente como prueba de concepto, sin que exista un desarrollo clínico posterior. Y, por supuesto, otras veces los resultados obtenidos son negativos, parciales o difícilmente reproducibles, o bien los efectos secundarios o el coste económico del fármaco impiden su generalización.

En la presente revisión hablaremos de los tratamientos farmacológicos de la vejiga hiperactiva actualmente en investigación o recientemente incorporados a la práctica clínica, siempre que hayan mostrado eficacia, siquiera preliminar, en ensayos clínicos desarrollados en humanos. También haremos unas consideraciones respecto a la importancia que estos posibles futuros tratamientos pueden tener sobre la patología. Para la exposición seguiremos el esquema de la figura 1, presentando la diana terapéutica según el órgano principalmente afectado.

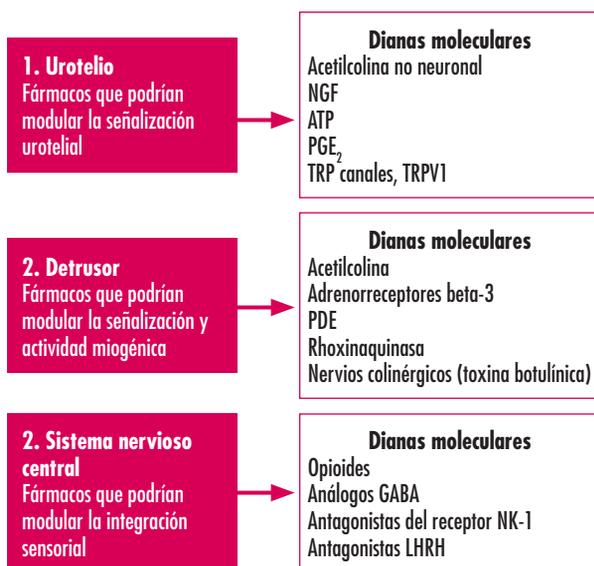


Figura 1. Los nuevos tratamientos de la vejiga hiperactiva

## Tratamientos farmacológicos según el órgano diana implicado

### Urotelio. Fármacos que modulan la señalización urotelial

#### Factor de crecimiento neural

Se ha observado un aumento en la secreción de NGF en la orina y el suero de pacientes con vejiga hiperactiva<sup>19,20</sup>. Recientemente, además, se ha publicado un artículo donde se demuestra la utilidad de un anticuerpo anti-NGF (tanezumab) en el tratamiento de la cistitis intersticial<sup>21</sup>, aunque se trata de un trabajo preliminar en el que se lleva a cabo una prueba de concepto.

#### Prostaglandinas y adenosín trifosfato

Se ha observado un aumento de la prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>) y del adenosín trifosfato (ATP) en la orina de pacientes con vejiga hiperactiva y/u obstrucción uretral<sup>19</sup>, y se ha constatado que los antimuscarínicos inhiben la secreción de ambos mediadores. En modelos experimentales en animales<sup>22</sup> se ha demostrado una mejora del almacenamiento vesical a través de la inhibición de las fibras C. Esta acción puede llevarse a cabo o mediante la administración de un antagonista del receptor Ep 1 de las prostaglandinas, o mediante inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), si bien hay pocos datos sobre su uso en humanos<sup>23</sup>.

Aunque se está intentando desarrollar antagonistas de los receptores de las prostaglandinas, se cree que ello puede resultar más difícil en el caso del ATP, dado su papel como transmisor universal de energía, a pesar de que podría lograrse a través de mediadores intermedios.

### Inhibidores de los receptores de potencial transitorio

Existen varios tipos de receptores de potencial transitorio (TRP) en la vejiga, siendo el receptor de vanilooides tipo 1 (TRPV1) el más importante. En condiciones fisiológicas, las vías vanilooides transmiten información térmica y sensitiva al SNC e intervienen en los reflejos autónomos. En condiciones patológicas provocan reflejos de respuesta al dolor. Son, por tanto, receptores activados por la nocicepción y por vanilooides como la capsaicina y la resiniferatoxina, que en dosis altas producen desensibilización y mejoría clínica en pacientes con vejiga hiperactiva resistente<sup>24,25</sup>. Últimamente se están desarrollando antagonistas del receptor TRPV1 y se está estudiando su posible aplicación en la vejiga hiperactiva<sup>26</sup>.

### Músculo detrusor. Fármacos que modulan la señal miogénica

#### Agonistas beta-3

El urotelio y el músculo detrusor contienen receptores beta-1, 2 y 3. El receptor beta-3 es el principal responsable de la relajación del músculo liso vesical en el ser humano. El mirabegrón es un agonista selectivo adrenorreceptor beta-3 con el que se han realizado diversos ensayos en fase II y III<sup>27-29</sup>, en los que se ha observado una disminución del número de episodios de urgencia, de episodios de incontinencia y de micciones.

La comercialización del mirabegrón fue aprobada en Japón en el 2011. En el 2012 ha obtenido la aprobación por parte de la Food And Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos como tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva<sup>30</sup>. Muy recientemente, la European Medicines Agency (EMA) ha emitido una evaluación favorable a la autorización del fármaco, estando pendiente en el momento de escribir este artículo su aprobación definitiva por parte de la Comisión Europea<sup>31</sup>.

Paralelamente, en un ensayo multinacional y multicéntrico finalizado este año (178-CL-100), se ha estudiado la asociación del mirabegrón en dosis variables a solifenacina en comparación con placebo, aunque aún no se dispone de datos<sup>32</sup>.

Con todas estas premisas, podemos considerar que el tratamiento con agonistas beta-3 ya no es el futuro, sino una realidad del presente: es el primer fármaco oral de una nueva clase que obtiene la aprobación para su comercialización, con la indicación específica para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva, tras los anticolinérgicos.

#### Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) actúan evitando la degradación del guanosín monofosfato cíclico (cGMP) y del adenosín monofosfato cíclico (cAMP), promoviendo así

la relajación del músculo liso. También se postula que pueden disminuir la señal aferente en experimentos *in vitro* y en animales<sup>33</sup>. En humanos se ha evaluado la administración de PDE (sildenafil, tadalafil, vardenafil, etc.) como coadyuvante en el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática asociada a alteraciones del tracto urinario inferior, y también en la vejiga hiperactiva<sup>34</sup>. De hecho, la FDA aprobó el año pasado 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<sup>35</sup>. 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.

### Inhibición de la Rho quinasa

La contracción del músculo liso está mediada 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<sup>36</sup>. Esta enzima puede ser inhibida por análogos de la vitamina D, que se unen a sus receptores. En un ensayo publicado recientemente<sup>37</sup> se ha comparado la administración de un análogo de la vitamina D (elocalcitol) frente a placebo en mujeres con vejiga hiperactiva. Aunque el ensayo no ha demostrado superioridad del fármaco en el objetivo principal de estudio (aumento del volumen vesical alcanzado en el momento del 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 cree que esta clase farmacológica, sola o en combinación con anticolinérgicos, puede ser una nueva alternativa terapéutica, aunque se requieren estudios más precisos para confirmarlo.

### Nervios colinérgicos. Toxina botulínica

Existen numerosos estudios<sup>38,39</sup> que muestran la eficacia de la toxina botulínica en la vejiga hiperactiva, tanto neurogénica como idiopática. Aunque el empleo de la toxina botulínica no es objeto de esta revisión, pues no constituye propiamente un tratamiento farmacológico (ya que requiere una administración invasiva mediante cistoscopia), cabe señalar que parece que no sólo bloquea la contracción muscular al inhibir la liberación de acetilcolina de las terminales presinápticas, sino que también influye en la vía sensorial, al alterar los niveles de purinas y vaniloideas en la mucosa tras su inyección.

### Fármacos que modulan la integración sensorial Opioides. Tramadol

Los receptores a opioides también tienen un papel en la transmisión de las señales nerviosas del sistema urogenital<sup>40</sup>, produciendo relajación; de hecho, un efecto secun-

dario de estos agentes puede ser la retención urinaria<sup>41</sup>. Su administración se ha asociado a la disminución del número micciones y de los episodios de incontinencia. Se ha observado que en pacientes con síndromes vesicales irritativos y/o dolorosos se produce un aumento de los receptores a cannabinoides, quizás en respuesta a la sintomatología<sup>42</sup>. El tramadol es un derivado opiáceo que es capaz de inhibir la recaptación de serotonina y adrenalina y la actividad de los receptores colinérgicos M1 y M3; sin embargo, su principal interés radica sobre todo en que inhibe la transmisión por las fibras C, inhibiendo el dolor. Su administración aumenta la continencia en animales de laboratorio<sup>43</sup>, y también puede aumentar el volumen miccional medio en humanos<sup>44</sup>.

### Gabapentina

También se ha estudiado el papel de la gabapentina en la vejiga hiperactiva. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se señala su posible implicación en la transmisión neural. Ha demostrado eficacia en pequeños estudios realizados sobre vejiga hiperactiva neurogénica y no neurogénica<sup>45,46</sup>.

### Antagonistas de los receptores de las neuroquininas

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 SNC, donde es transformada en dolor. Aunque se ha estudiado el valor de los antagonistas de los receptores de las neuroquininas en la vejiga hiperactiva<sup>47,48</sup>, los resultados indican que sus efectos son inferiores a los de los anticolinérgicos<sup>48</sup>.

### Estudios en desarrollo

En estas páginas hemos comentado estudios sobre dianas terapéuticas y fármacos con resultados que ya han sido publicados. Sin embargo, si consultamos las bases de registro de ensayos clínicos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), etc.), veremos que hay un buen número de ensayos clínicos en marcha sobre tratamientos para la vejiga hiperactiva (nuevos agonistas beta como el solabegrón, inhibidores de la recaptación de serotonina, nuevos anticolinérgicos...) y que, dentro de un tiempo, quizás ayuden a confirmar la utilidad de las vías terapéuticas expuestas en este artículo, o a abrir otras nuevas.

### Conclusiones

El síndrome de la vejiga hiperactiva tiene una base fisiopatológica compleja, que implica sistemas musculares, nerviosos y multitud de intermediarios moleculares. Así se explica que el tratamiento farmacológico actual, basado en los anticolí-

nérgicos, no sea eficaz en un elevado número de pacientes. Por ello, es necesario investigar nuevos abordajes terapéuticos que, partiendo de la fisiopatología de esta enfermedad, busquen nuevas dianas terapéuticas. De entre todos los fármacos que han sido investigados, hoy disponemos de los agonistas beta, que han sido la primera clase terapéutica en ser aprobada en muchos años. Además, otros muchos fármacos han demostrado su eficacia, siquiera parcial, o para indicaciones concretas, como los inhibidores de la fosfodiesterasa, o bien en los trabajos de investigación, como se ha indicado. En cualquier caso, son numerosas las vías abiertas y aún queda mucho camino por recorrer; un camino que, en la medicina moderna, sólo se podrá recorrer con el esfuerzo conjunto de la industria, los investigadores básicos, los investigadores clínicos y la generosidad de los pacientes que voluntariamente se presten a colaborar con nosotros en los ensayos clínicos en beneficio de los demás. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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(2): 167-178.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001; 87(9): 760-766.
3. 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.
4. 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: 731-735.
5. 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.
6. Tratamiento farmacológico. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=651195> (consultado el 15/10/12).
7. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, 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.
8. Robinson D, Cardozo L. Antimuscarinics drugs to treat overactive bladder. *BMJ.* 2012; 344: e2130. Doi: 10.136/bmj.e2130.
9. Hashim H, Malmberg L, Graugaard-Jensen C, Abrams P. Desmopressin, as a "designer-drug", in the treatment of overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28(1): 40-46.
10. Murphy AM, Krlin RM, Goldman HB. Treatment of overactive bladder: what is on the horizon? *Int Urogynecol J.* 2012. Doi: 10.1007/s00192-012-1860-6.
11. Kelleher CJ, Cardozo L, Khullar V, Salvatore S. A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(9): 988-993.
12. Basra RK, Wagg A, Chapple C, Cardozo L, Castro-Díaz D, Pons ME, et al. A review of adherence to drug therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2008; 102: 774-779.
13. Zheng CJ, Han LY, Yap CW, Ji ZL, Cao W, Chen YZ. Therapeutic targets: progress of their exploration and investigation of their characteristics. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: 259-279.
14. Steers WD. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol.* 2002; 4 Supl 4: S7-S18.
15. Meng E. Recent research advances in the pathophysiology of overactive bladder. *Incont Pelvic Floor Dysfunct.* 2009; 3 Supl 1: 5-7.
16. De Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant. *Urology.* 2004; 64: 7-11.
17. Chuang YC. The role of urothelial dysfunction in pathogenesis of overactive bladder. *Incont Pelvic Floor Dysfunct.* 2009; 3 Supl 1: 3-4.
18. Hood B, Andersson EK. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *Int J Urol.* 2012. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03196.x.
19. 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.
20. Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with overactive bladder and do not significantly increase with bladder distention. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28(1): 78-81.
21. 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.
22. Yokoyama O. Pharmacological and genetic analysis of mechanisms underlying detrusor overactivity in rats. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(1): 107-111.
23. 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.
24. 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.
25. Cruz F, Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26(6 Supl): 920-927.
26. Round P, Priestley A, Robinson 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.
27. Chapple CR, Yamaguchi O, Ridder A. Clinical proof of concept study shows novel  $\beta 3$  adrenoceptor agonist YM178 is effective and well tolerated in the treatment of symptoms of overactive bladder. *Eur Urol Suppl.* 2008; 7: 239.
28. Khullar V, Cambronerio J, Stromberg P, 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.
29. Nitti V, 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.* 2012. Doi: pii: S0022-5347(12)05216-0. 10.1016/j.juro.2012.10.017.
30. FDA approves Myrbetriq (mirabegron) for overactive bladder. FDA News Release (June 28, 2012). Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm310096.htm> (consultado el 21/10/12).
31. Betmiga. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/smops/Positive/human\\_smop\\_000433.jsp&mid=WCOb01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/smops/Positive/human_smop_000433.jsp&mid=WCOb01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human) (consultado el 21/10/12).

32. A randomized, double-blind, factorial, parallel-group, active and placebo-controlled, multicenter dose-ranging study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of six dose combinations of solifenacin succinate and mirabegron compared to mirabegron and solifenacin succinate monotherapies in the treatment of overactive bladder. Disponible en: [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01340027?show\\_locs=Y](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01340027?show_locs=Y) (consultado el 21/10/12).
33. Kanai A, Zabarova I, Oefelein M, Radziszewski P, Ikeda Y, Andersson KE. Mechanisms of action of botulinum neurotoxins,  $\beta$ 3-adrenergic receptor agonists, and PDE5 inhibitors in modulating detrusor function in overactive bladders: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*. 2012; 31(3): 300-308.
34. Uckert S, Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract Dysfunction. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72: 197-204.
35. FDA approves Cialis to treat benign prostatic hyperplasia. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm274642.htm> (consultado el 21/10/12).
36. Sacco E, Pinto F, Bassi P. Emerging pharmacological targets in overactive bladder therapy: experimental and clinical evidences. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008; 19: 583-598.
37. 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.
38. Kuo YC, Kuo HC. Botulinum toxin injection for lower urinary tract dysfunction. *Int J Urol*. 2012 May 9. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03035.x.
39. Kantartzis K, Shepherd J. Sacral neuromodulation and intravesical botulinum toxin for refractory overactive bladder. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24(5): 331-336.
40. Daly DM, Collins VM, Chapple CR, Grundy D. The afferent system and its role in lower urinary tract dysfunction. *Curr Opin Urol*. 2011; 21(4): 268-274.
41. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Invest*. 2012; 32 Supl 1: 53-63.
42. Mukerji G, Yiangou Y, Agarwal SK, Anand P. Increased cannabinoid receptor 1-immunoreactive nerve fibers in overactive and painful bladder disorders and their correlation with symptoms. *Urology*. 2010; 75(6): 1514.e15-20.
43. Oyama T, Kawai Y, Oka M. Tramadol enhances urethral continence function through  $\mu$ -opioid receptors in rats. *Neurourol Urodyn*. 2012. Doi: 10.1002/nau.22274.
44. 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.
45. 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*. 2011. Doi: 10.1016/j.jpuro.2011.10.022.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

## 43 Encuentro Anual de la International Continence Society 26-30 agosto 2013, Barcelona, España

Centro de Convenciones Internacional de Barcelona



### Presidente:

Dr. David Castro Díaz

### Presidenta del Comité Científico:

Dra. Montserrat España Pons

Abierto el período de recepción de comunicaciones

1 de enero-1 de abril de 2013

Oficina de la International Continence Society

<http://www.icsoffice.org/>.

### Premios ICS a abstracts

- Mejor abstract clínico
- Mejor abstract no clínico
- Mejor abstract de resumen clínico
- Mejor abstract de resumen no clínico

Más información en: [www.ics-meeting.com](http://www.ics-meeting.com)