

SUELO, PÉLVICO

ISSN: 1885-0642

REVISTA ESPAÑOLA SOBRE
MEDICINA DEL SUELO PÉLVICO
DE LA MUJER Y CIRUGÍA
RECONSTRUCTIVA

volumen 10 • suplemento 1

VEJIGA HIPERACTIVA

Introducción	1
M. Espuña Pons	
Fisiopatología de la micción. Nuevos conceptos	3
C. Crespo Ferrer, L. Montesinos Sepúlveda, M. Fillol Crespo	
Evaluación diagnóstica de las mujeres con síntomas de vejiga hiperactiva	7
M. Muñoz Muñoz, R. Usandizaga Elio, J. Santisteban Padró	
Tratamiento farmacológico	12
E. Muñoz Gállego, A. García García-Porrero, A. Rosa Masero Casasola, M. ^ª C. Gutiérrez Vélez	
Consideraciones especiales del manejo de la vejiga hiperactiva en la paciente anciana	20
I. Díez Itza	



INTRODUCCIÓN

La vejiga hiperactiva (VH) es un síndrome caracterizado por aumento de frecuencia miccional, urgencia miccional, con o sin incontinencia urinaria de urgencia (IUU)¹. Este síndrome es un proceso crónico, que no supone una amenaza para la vida de los pacientes, pero sí tiene un importante impacto en la calidad de vida de las personas que lo padecen. La prevalencia de urgencia miccional en mujeres de la población general mayor de 18-20 años va del 1,6 al 22,8%, aumentando a medida que avanza la edad².

La detección de los síntomas de VH en las mujeres ha de formar parte de la atención integral que ha de recibir cualquier mujer que solicita ser atendida en una consulta ginecológica. De acuerdo con los protocolos de la Sección de Suelo Pélvico (SESP) de la SEGO, que están basados en la evidencia científica procedente de la *International Consultation on Incontinence (ICI)*, una vez detectados los síntomas y comprobado que la mujer desea ser estudiada y tratada por su problema, se ha de iniciar un proceso diagnóstico basado en instrumentos sencillos, que permiten confirmar el diagnóstico de VH y descartar cualquier patología orgánica que pueda causar una sintomatología similar. La ICI recomienda un tratamiento inicial basado en los cambios en el estilo de vida, la reeducación vesical y los ejercicios del suelo pélvico, combinado con tratamiento farmacológico^{3,4}.

En nuestro país, hasta hace un año los únicos fármacos disponibles para tratar los síntomas de VH han sido los anticolinérgicos, que han demostrado en ensayos clínicos con placebo un beneficio clínico expresado en una disminución significativa en la intensidad de los síntomas y una mejoría en la calidad de vida⁵. En el 2014 se ha incorporado una nueva opción para el tratamiento farmacológico de la VH, los agonistas beta-3, que han demostrado también su eficacia en cuanto a la disminución de los síntomas⁶.

En un número considerable de pacientes los síntomas de VH no se pueden controlar con este tratamiento inicial basado en medidas conservadoras y tratamiento farmacológico; en estos casos se considera que se trata de una «VH refractaria». Las pacientes con VH refractaria precisan otras alternativas terapéuticas, en la mayoría de los casos será necesario derivar a la pacientes a unidades especializadas para que se les puedan ofrecer lo que se denomina tratamientos de «segunda línea». En relación a estas terapias de segunda línea, en el 2014 se aprobó en España el uso de la inyección intravesical de toxina botulínica (BTX-Q) para el tratamiento de pacientes con VH idiopática, que no han respondido al tratamiento inicial. Este tratamiento, junto con la neuromodulación sacra y la estimulación del tibial posterior, constituyen las terapias consideradas de segunda línea para el tratamiento de la VH.

Dado que este último año se han producido nuevas incorporaciones de principios activos para el tratamiento de las mujeres con VH, esta revista ha querido ofrecer un número monográfico centrado en esta patología. En esta publicación recogemos una actualización sobre las bases fisiopatológicas de este síndrome, se revisan los elementos fundamentales para el diagnóstico inicial basado en instrumentos sencillos, se presentan los nuevos datos sobre el tratamiento farmacológico de la VH y se desarrolla el abordaje específico de la VH en las mujeres mayores. ■

Director honorífico:

Xavier Iglesias Guiu (Barcelona)

Director científico:

Montserrat Espuña Pons (Barcelona)

Comité científico:

Lluís Amat Tardiu

Pere Brescó Torras

Manuel Carmona Salgado

Juan Fernando Cerezuela Requena

Manuel Filloi Crespo

Alicia Martín Martínez

Juan Carlos Martínez Escoriza

Pilar Miranda Serrano

Eloy Moral Santamarina

Francisco Muñoz Garrido

María Antonia Pascual Amorós

Antoni Pessarrodona Isern

Con el patrocinio de:



Edita:



Aribau, 168-170

08036 Barcelona

Condado de Treviño, 9

28033 Madrid

Impresión: Press Line

Depósito legal: B-27.967-05

ISSN: 1885-0642

©Ediciones Mayo, S.A.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor.

suelopelvico@edicionesmayo.es

www.edicionesmayo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Artibani W, Cardozo L, Dmochowski R, Van Kerrebroeck P, Sand P; on behalf of the International Continence Society. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28: 287.
2. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol.* 2014; 65: 79-95.
3. Diagnóstico de la incontinencia de orina. Tratamiento de la incontinencia de urgencia y del síndrome de vejiga hiperactiva. <http://www.prosego.com/categoria-guia-asistencia/suelo-pelvico/>
4. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al., eds. Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. Plymouth: Health Publication Ltd, 2013. <http://www.icud.info/index.html>
5. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2008; 54: 543-562.
6. Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, Blauwet MB, Siddiqui E. Efficacy of the β 3-adrenoceptor Agonist Mirabegron for the Treatment of Overactive Bladder by Severity of Incontinence at Baseline: A Post Hoc Analysis of Pooled Data from Three Randomised Phase 3 Trials. *Eur Urol.* 2015; 67(1): 11-14. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.052. Epub 2014 Aug 2. PubMed PMID: 25092537

M. España Pons

Unidad de Suelo Pélvico. Servicio de Ginecología. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON). Hospital Clínic. Barcelona

Fisiopatología de la micción. Nuevos conceptos

C. Crespo Ferrer, L. Montesinos Sepúlveda, M. Fillol Crespo

Hospital de la Plana de Villareal (Castellón)

RESUMEN

La función del tracto urinario inferior (TUI) depende de la actividad o el reposo del músculo liso de la vejiga y uretra y del esfínter estriado uretral. Durante la fase de llenado, el detrusor de la vejiga está en reposo y los mecanismos de cierre uretral están activados. Cuando el volumen urinario aumenta, se inicia el mecanismo de contracción del detrusor, apareciendo el deseo miccional. A voluntad del sujeto, se contrae el detrusor y se relaja la uretra, vaciando la vejiga.

En el presente artículo examinaremos la fisiopatología de la micción y los nuevos hallazgos sobre las vías aferentes (teoría miogénica y del urotelio), que son esenciales para la comprensión de la patología y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

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

Palabras clave: tracto urinario inferior, vías aferentes, urotelio, vejiga hiperactiva.

Introducción

El mecanismo de la micción tiene dos fases: la de llenado y la de vaciado. Durante la fase de llenado, la vejiga incrementa su volumen asociado a un discreto aumento de la presión; es lo que se denomina «acomodación». Además de ello, la vejiga sólo se contrae por orden de la voluntad. Las alteraciones durante el llenado (contracciones involuntarias del detrusor) producen sintomatología de urgencia, frecuencia o incluso incontinencia urinaria de urgencia, componentes del síndrome de vejiga hiperactiva (VH). Durante toda esta fase la uretra se mantiene cerrada; si se produce una apertura del cuello vesical asociada a un aumento de la presión abdominal, aparece la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Durante la fase de vaciado, el esfínter uretral se relaja y el músculo detrusor se contrae voluntariamente, generando una presión vesical eficaz para vaciar la vejiga. Las altera-

ABSTRACT

Micturition pathophysiology. Recent findings

The functions of the lower urinary tract are dependent of the activity of smooth bladder muscle, and smooth and striated urethral muscle. During urine storage, the bladder smooth muscle is quiescent and the urethra is closed. When the urinary volume increases, begins the detrusor's mechanism of contraction appearing the micturition desire. Then, by order of the will, the detrusor contracts and relaxes urethra starting the emptying of the bladder.

In this paper, we study the micturition pathophysiology and new findings of afferents pathway (myogenic and urothelium theory), which are very important for understanding the pathology and the development of new therapeutic targets.

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

Keywords: lower urinary tract, afferent pathway, urothelium, overactive urinary bladder.

ciones en la fase de vaciado producen síntomas como sensación de vaciado incompleto, dificultad para iniciar la micción, chorro débil y micción por prensa abdominal¹.

La vejiga y la uretra constituyen una unidad funcional², que está coordinada por un complejo sistema neurológico localizado en el córtex, el mesencéfalo, la médula espinal, los ganglios y los nervios periféricos. Dada la complejidad de estos mecanismos, la micción es sensible a lesiones y fármacos, que la pueden afectar. Conocer estos mecanismos y su fisiología es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones en la micción³.

Anatomía del tracto urinario inferior

La vejiga es una estructura muscular deformable, encargada del almacenamiento y la expulsión de orina. Tiene una estructura similar a la de los uréteres. Está formada por tres

Dirección para correspondencia:

C. Crespo Ferrer. Los Centelles, 39. Pta 11. 46006 Valencia. Correo electrónico: claracres@hotmail.com

capas: una primera capa impermeable denominada urotelio; una capa intermedia, vascularizada, formada por tejido conectivo y fibroblastos que se denomina lámina propia, y finalmente una capa de músculo liso o músculo detrusor.

La uretra se inicia en el cuello vesical y finaliza en el meato externo. Tiene una longitud de unos 3,5-5 cm y un esfínter con dos componentes: el esfínter uretral interno (EUI), de musculatura lisa, y el esfínter uretral externo (EUE), de musculatura estriada. El EUI tiene, a su vez, una doble capa: una interna con fibras longitudinales y otra externa con fibras circulares. La continencia urinaria se mantiene por la acción de ambos esfínteres. El EUI se contrae de forma involuntaria, mientras que el EUE puede contraerse voluntariamente⁴.

Neurofisiología del tracto urinario inferior Control periférico de la micción

La vejiga y la uretra tienen una función perfectamente coordinada (almacenamiento y vaciado) que está controlada por los sistemas simpático, parasimpático y somático, a través de unos circuitos aferentes y eferentes que proceden del cerebro y de la médula espinal^{3,5}.

El sistema simpático tiene su núcleo en la médula dorso-lumbar, a nivel de T10-L2. Su nervio es el hipogástrico, que estimula el músculo liso uretral e inhibe el músculo detrusor, actuando sobre los receptores alfa-1-adrenérgicos a nivel uretral y del cuello vesical y beta-3-adrenérgicos a nivel vesical. Su neurotransmisor es la noradrenalina (NA)^{3,5}.

El sistema parasimpático tiene su núcleo en la médula sacra, a nivel de S2-S4. Actúa a través del nervio pélvico, cuya función principal es la contracción del detrusor, actuando sobre los receptores muscarínicos M2-M3, que son activados por la acetilcolina (ACh). El sistema parasimpático también actúa sobre los receptores purinérgicos (P2X₁), que se activan por el trifosfato de adenosina (ATP) y relajan el músculo liso uretral mediados por el óxido nítrico^{3,5}.

El sistema somático tiene su núcleo en la médula sacra, a nivel de S2-S4, a la misma altura en que se halla el núcleo parasimpático, pero en una ubicación diferente, y se denomina núcleo de Onuf. Su nervio es el pudendo, que estimula la contracción del EUE mediante la ACh, activando receptores nicotínicos (N)^{3,5} (figura 1).

Estos nervios transmiten información sensorial desde el TUI a la médula espinal. La vía aferente monitoriza el volumen vesical durante la fase de llenado y la amplitud de las contracciones de la vejiga en la fase de vaciado. Las fibras más importantes en el control de la micción son las fibras Aδ y las fibras C. Las fibras Aδ están mielinizadas, son mecano-

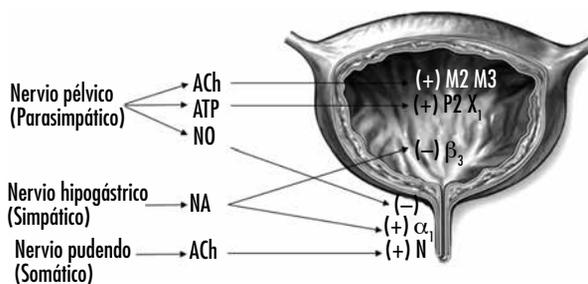


Figura 1. Inervación del tracto urinario inferior. Acción del sistema simpático, el sistema parasimpático y el sistema somático sobre los receptores vesicales M3, P2X₁ y beta-3 y sobre los receptores uretrales alfa-1 y N. Los signos más y menos entre paréntesis indican estimulación e inhibición, respectivamente

sensitivas y transmiten la sensación de plenitud vesical. Las fibras C son muy abundantes, no están mielinizadas, contactan con el urotelio y responden a los irritantes químicos y a la distensión de dicho urotelio. En circunstancias patológicas, las fibras C pueden ser reclutadas para crear nuevas vías sensoriales^{5,6}.

Control central de la micción

Los sistemas nerviosos periféricos simpático, parasimpático y somático están coordinados por un núcleo central localizado en el mesencéfalo: el núcleo pontino. Dicho núcleo es el encargado de sincronizar la relajación vesical asociada a la contracción uretral o su función inversa: la contracción vesical asociada a la relajación uretral. El núcleo pontino, por sí solo, tiene una actuación automática, sin que dependa de la voluntad del sujeto. El control voluntario de la micción se realiza en el córtex cerebral, que regula al núcleo pontino con la finalidad de mantener la fase de llenado y la fase de vaciado de forma coordinada y voluntaria.

Fase de llenado

Durante el llenado vesical, la vía del simpático está activada como consecuencia del estímulo de la distensión vesical. El nervio hipogástrico transmite información desde la vejiga hasta la médula sacra, y esta información llega hasta el núcleo pontino y el córtex cerebral. El nervio hipogástrico activa los receptores alfa-1-adrenérgicos uretrales, contrayendo el EUI, y activa los receptores beta-3-adrenérgicos de la vejiga, produciendo la relajación vesical. Este mecanismo está mediado por la liberación del neurotransmisor simpático, la NA^{3,6}.

Durante la fase de llenado también se activa el sistema somático a través del nervio pudendo, que estimula mediante la ACh los receptores nicotínicos, facilitando la contracción del EUE y de los músculos del suelo pélvico³⁻⁶ (figura 2).

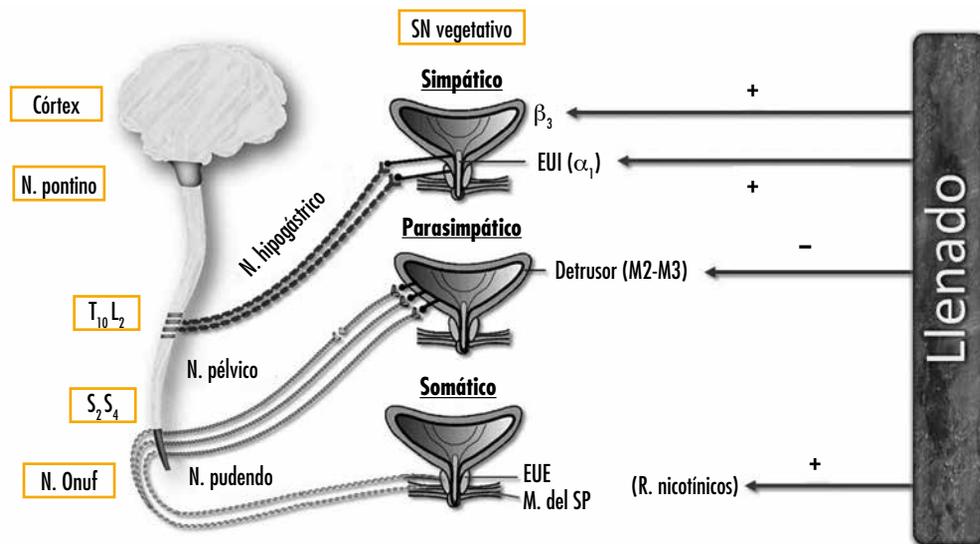


Figura 2. Fase de llenado. Sistema simpático: relaja la vejiga y contrae el esfínter uretral interno. Sistema somático: contrae el esfínter uretral externo y los músculos del suelo pélvico

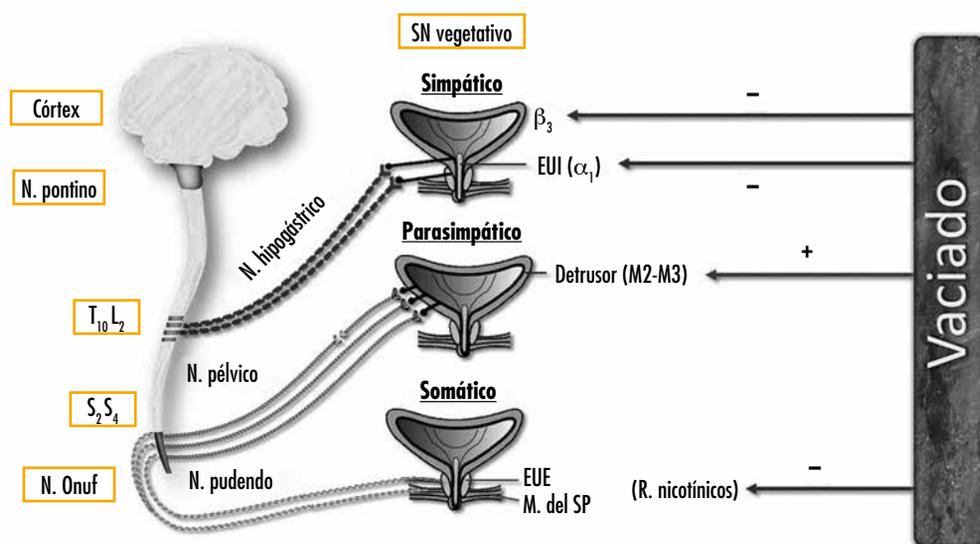


Figura 3. Fase de vaciado. Sistema parasimpático: contrae el músculo detrusor y relaja el músculo liso uretral mediado por óxido nítrico

Durante el llenado vesical no se detecta actividad del sistema parasimpático. No obstante, se ha observado que existen pequeñas contracciones que mantienen el tono vesical y que dependen del sistema simpático; nos referiremos a ello al exponer las teorías miogénica y del urotelio.

Fase de vaciado

El primer paso esencial en la micción es la relajación del EUE. En adultos con una función normal del TUI, se tiene conciencia de que la vejiga está llena y aparece el «reflejo de guardia» (aumento del tono del EUE y los músculos del suelo pélvico), que se intensifica hasta que la micción voluntaria es posible y la vejiga se contrae por orden de la voluntad³⁻⁶.

Durante la fase de vaciado los sistemas simpático y somático se encuentran inhibidos. Se activa el parasimpático a través del nervio pélvico, que activa los receptores muscarínicos vesicales (M2-M3) produciendo la contracción del detrusor (mediada por la ACh). También se relaja el músculo liso uretral, por la inhibición del simpático (figura 3).

Nuevos conceptos: activación aferente

La mayoría de estudios sobre fisiología del TUI en la última década se han centrado en los mecanismos aferentes. Actualmente se está investigando sobre dos vías: la miogénica y la del urotelio. Estas vías desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la VH y ofrecen nuevas

líneas de investigación y posibles fármacos para el tratamiento de la VH⁵.

Teoría miogénica

Durante el llenado vesical hay una actividad que no depende del sistema parasimpático, que mantiene el tono vesical y origina pequeñas contracciones y relajaciones no sincronizadas, dependientes del sistema simpático, que condicionan una constante salida de información hacia la médula y los centros superiores, denominada *afferent noise*⁶. Esta actividad contráctil genera la célula del músculo liso independientemente de los estímulos externos. En condiciones patológicas, la *afferent noise* contribuye a la patogenia del síndrome de VH (figura 4). El paso de esta actividad aferente desde la normalidad a la patología todavía está por establecerse.

Teoría del urotelio

Las evidencias sugieren que el urotelio, junto con las células intersticiales de Cajal (suburotelio-miofibroblastos), actúan como mecanorreceptores. El urotelio responde a la distensión vesical, al pH ácido, al incremento de osmolaridad, al aumento de potasio y a la irritación química liberando agentes⁵. Estos agentes actúan directa o indirectamente activando el reflejo de la micción; entre ellos están la ACh, que actúa sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos; el ATP, que actúa sobre los receptores P2X, y la NA, que estimula los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-3.

Además, el urotelio experimenta fuerzas biomecánicas (distensión vesical) que activan la vía aferente. En las vejigas hipertróficas de baja capacidad (baja acomodación), la tensión de la pared vesical es mayor con un menor volumen vesical, lo que genera un aumento de la actividad de los mecanorreceptores uroteliales y, por tanto, sensación de urgencia miccional⁴.

Parece que hay muchos otros factores, no identificados por el momento, que influyen en la función vesical, y que podrían ser futuras dianas terapéuticas para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor.

Conclusiones

El almacenamiento y el vaciado de la orina dependen de un complejo sistema localizado en varios niveles del sistema nervioso central y periférico que coordina la actividad del

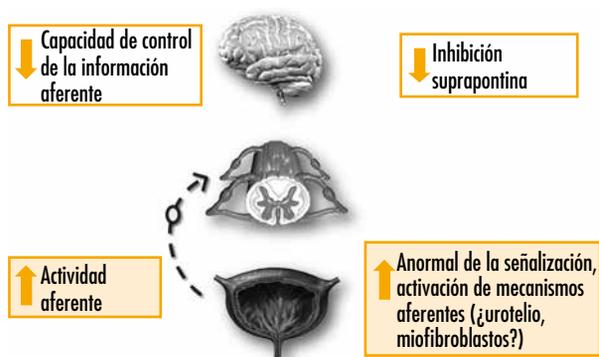


Figura 4. Vía aferente. Fisiopatología de la vejiga hiperactiva

músculo liso vesical y de la musculatura estriada y lisa de la uretra. La complejidad de estos mecanismos hace que la regulación del llenado y el vaciado sea sensible a lesiones y enfermedades.

Es importante estudiar y entender la fisiopatología de la micción para mejorar en el diagnóstico de nuestros pacientes con alguna patología y para conocer el mecanismo de acción de los fármacos que utilizamos en su tratamiento.

El estudio de la fisiología del TUI centrado en los mecanismos aferentes iniciados por las vías miogénica y urotelial ayuda a comprender la fisiopatología de la micción. Algunos de estos mecanismos pueden convertirse en dianas terapéuticas para el tratamiento del síndrome de VH. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004; 84(3): 935-986.
2. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol.* 2009; 19(4): 380-394.
3. Yoshimura N, Ogawa T, Miyazato M, Kitta T, Furuta A, Chancellor MB, et al. Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction. *Korean J Urol.* 2014; 55(2): 81-90.
4. Hill WC. Control of urinary drainage and voiding. *Clin J Am Soc Nephrol.* 10 March 2015.
5. Kanai A, Andersson KE. Bladder afferent signaling: recent findings. *J Urol.* 2010; 183(4): 1.288-1.295.
6. Hood B, Andersson KE. Common theme for drugs effective in overactive bladder treatment: inhibition of afferent signaling from the bladder. *Int J Urology.* 2013; 20(1): 21-27.

Evaluación diagnóstica de las mujeres con síntomas de vejiga hiperactiva

M. Muñoz Muñoz, R. Usandizaga Elio, J. Santisteban Padró

Unidad de Suelo Pélvico. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

La urgencia miccional y la incontinencia urinaria son dos síntomas frecuentemente asociados a la disfunción del suelo pélvico y que están presentes en un importante porcentaje de mujeres en las consultas de ginecología. La evaluación inicial ha de incluir una anamnesis detallada sobre los síntomas de incontinencia, una exploración física, un análisis de orina y el diario miccional, así como la valoración mediante cuestionarios validados de cómo afectan estos síntomas a la calidad de vida. Otras pruebas complementarias, como el estudio urodinámico, la ecografía y la uretrocistoscopia, se reservan para casos complejos o en los que no se produce una mejoría suficiente con el tratamiento inicial establecido.

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

Palabras clave: incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, diagnóstico.

ABSTRACT

Diagnostic evaluation of women with overactive bladder

Urgency and urinary incontinence are two symptoms often associated with pelvic floor dysfunction that are present in an elevate percentage of women in gynecological consultation. The initial evaluation included a detailed history of incontinence symptoms, physical examination, urinalysis and voiding diary, not forgetting to assess how these symptoms affect the quality of life of women by validated questionnaires. Other test such as urodynamics, ultrasound and urethrocytostocopy will be reserved for complex cases or when there were not enough improvement with the initial treatment.

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

Keywords: urinary incontinence, overactive bladder, diagnosis.

La urgencia miccional y la incontinencia de orina son dos síntomas asociados a menudo a la disfunción del suelo pélvico y que deterioran notablemente el funcionamiento físico, el bienestar emocional y la calidad de vida de las mujeres que los padecen.

La prevalencia de la incontinencia urinaria puede variar en función de la población evaluada y la metodología utilizada, pero en la mayoría de los trabajos publicados puede afectar hasta a un tercio de la población¹. Por ello, investigar si la mujer tiene pérdidas involuntarias de orina y problemas miccionales debería ser una práctica habitual en la consulta de ginecología para efectuar una evaluación básica en caso de que los haya.

La evaluación inicial incluirá una anamnesis detallada sobre los síntomas de incontinencia, una exploración física, un análisis de orina y el diario miccional; otras pruebas complementarias se reservarán para casos más complejos.

Anamnesis

La anamnesis es, sin duda, el primer paso en la evaluación de la paciente, no sólo para valorar los síntomas urinarios, sino también para investigar los antecedentes familiares, personales, obstétricos y ginecológicos de la mujer. Entre esos antecedentes hay que prestar especial atención a los que constituyen factores de riesgo conocidos de incontinencia urinaria, como la paridad, el tipo de parto y la morbilidad asociada, la cirugía o radioterapia pélvica, etc., y tampoco hay que olvidar preguntar por la medicación habitual de la paciente porque, aunque raras veces es la causa de la incontinencia, sí puede influir en sus características.

Recabaremos información sobre la duración, la frecuencia, la gravedad y los factores agravantes de la incontinencia, así como sobre su asociación o no a otros síntomas miccionales. Si el escape va precedido de una sensación repentina e incontrolable de ganas de orinar (incontinencia de urgencia), si es consecuencia de un aumento de la presión abdominal

Dirección para correspondencia:

M. Muñoz Muñoz. Calle San Modesto, 44, 3.º D. 28034 Madrid. Correo electrónico: marmuno_iz@yahoo.es

producido por la tos, la risa, el estornudo o la realización de esfuerzos (incontinencia de esfuerzo) o si se produce durante el día o la noche, son características del tipo de incontinencia que, si bien no permiten establecer un diagnóstico definitivo, ofrecen una orientación clínica muy útil.

La anamnesis también permitirá identificar a las pacientes que necesitan una derivación a unidades especializadas por presentar síntomas asociados como dolor, hematuria, infecciones recurrentes del tracto inferior, pérdidas constantes que sugieran la presencia de una fístula o dificultad para la micción.

Exploración física

Incluirá una exploración general que valore el estado global de salud de la mujer, el cálculo del índice de masa corporal a partir del peso y la talla, la exploración ginecológica con evaluación del trofismo de los tejidos, tipo y grado de prolapso si existiera con exclusión de cicatrices, malformaciones o masas pélvicas, sin olvidar evaluar la capacidad contráctil de la musculatura del suelo pélvico (tabla 1)².

Aunque la exploración física suele aportar pocos datos para el diagnóstico de la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria de urgencia, no por ello hay que desestimarla, ya que supone un pilar importante en la evaluación global de la paciente con disfunción del suelo pélvico, y además permite objetivar pérdidas relacionadas con el esfuerzo que orientarán hacia la incontinencia mixta.

Análisis de orina

El análisis del sedimento urinario debe realizarse en toda paciente con síntomas urinarios, con la finalidad de descartar la infección de orina y la hematuria. En caso de que exista infección, ha de tratarse antes de proseguir el estudio, ya que produce una sintomatología irritativa miccional, incluida la incontinencia de urgencia, que podría desaparecer nada más resolverse la infección.

Inicialmente puede ser suficiente un análisis con tira reactiva, y sólo en caso de un resultado alterado se solicitará el estudio microscópico para la confirmación diagnóstica. El análisis con tira reactiva es la prueba más económica y con mejor sensibilidad para el diagnóstico de una infección urinaria, además de ser muy útil por su accesibilidad y rapidez diagnóstica, ya que el resultado es inmediato. Cuando los nitritos y los leucocitos son positivos, la sensibilidad es del 75% y la especificidad del 82% para el diagnóstico de infección urinaria³.

Si se detecta hematuria de forma reiterada, se recomienda remitir a la paciente al urólogo para hacer pruebas complementarias como la ecografía renovesical y de vías urinarias

Tabla 1. Escala de Oxford para la valoración de la contractilidad de la musculatura del suelo pélvico

Grado	Descripción
0/5	Ausencia de contracción
1/5	Contracción muy débil
2/5	Contracción débil
3/5	Contracción moderada, con tensión y mantenida
4/5	Contracción buena; mantenimiento de la tensión con resistencia
5/5	Contracción fuerte; mantenimiento de la tensión con fuerte resistencia

Fuente: Haslam y Laycock²

o la cistoscopia para descartar que sean consecuencia de lesiones vesicales.

Cuestionarios

Disponemos de cuestionarios estandarizados que permiten determinar el tipo de incontinencia a partir de los síntomas, la gravedad de la misma y el grado de afectación de la calidad de vida. Además, estos cuestionarios, cuando se usan en el seguimiento de la paciente, pueden tener utilidad para valorar cambios en los síntomas o su gravedad en relación con el tratamiento establecido.

Los más utilizados son:

- Cuestionario de la International Consultation on Incontinence (ICIQ-UI) (figura 1). Se trata de un test autocumplimentado que fue diseñado por un comité de expertos de la ICIQ y que incluye todos los aspectos de la incontinencia; también existe una versión corta (ICIQ-UI-SF), más útil para su uso en la práctica clínica diaria⁴. Está validado en español, con una consistencia interna muy elevada y cercana a la del cuestionario original, por lo que resulta un instrumento muy útil en el seguimiento de pacientes antes y después de la aplicación de tratamientos para la incontinencia⁵. Consta de 3 ítems: frecuencia, cantidad y afectación; también se incluye una serie de 8 preguntas relacionadas con el tipo de incontinencia y que, aunque no forman parte de la puntuación del cuestionario, orientan sobre el tipo de incontinencia de la paciente. La puntuación total se obtiene por la suma de los tres primeros ítems y varía entre 0 y 21 puntos.
- Cuestionario de autoevaluación del control de la vejiga (CACV) (figura 2). Es un instrumento de uso sencillo en la práctica clínica para detectar a pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva. Fue diseñado por un grupo europeo de expertos y ha sido validado en español. Es un

de urgencia miccional y su grado, la existencia de nocturia... También es interesante registrar los volúmenes de orina evacuada, ya que eso nos orientará de manera práctica sobre la capacidad funcional vesical de la paciente en su vida diaria. Si además incluimos en la recogida de datos el volumen y el tipo de líquidos ingeridos a lo largo del día, obtendremos información valiosa para posibles intervenciones sobre los hábitos de vida de la paciente.

La duración del diario miccional puede variar (1-7 días), pero hay que tener en cuenta que prolongar los días de recogida de datos se asocia a un peor cumplimiento. Aunque desde el punto de vista estrictamente clínico puede ser suficiente con 1 día para valorar los síntomas, es preferible recoger datos durante 3 días¹¹.

El diario miccional no sólo es de utilidad en la evaluación inicial de las pacientes, sino también en el transcurso del tratamiento, ya que puede ser una herramienta más para observar la evolución de los síntomas y para comprobar la eficacia de las distintas intervenciones que se han puesto en marcha, con resultados comparables a los de los cuestionarios de síntomas¹².

Orina residual

La medición de la orina residual tras una micción espontánea permite valorar si existe o no una disfunción de vaciado que pueda asociarse a síntomas de urgencia y aumento de la frecuencia miccional. Puede realizarse mediante cateterismo o por ecografía; siendo preferible la valoración ecográfica, por tratarse de un método no invasivo.

Se puede cuantificar mediante ecografía abdominal, vaginal o perineal; existen diferentes fórmulas para calcular el volumen del residuo a partir de los diámetros obtenidos, con buena correlación entre las mismas, incluso en mujeres con prolapso genital marcado¹³⁻¹⁶ (tabla 3).

Test de la compresa

Esta prueba pretende evaluar objetivamente el escape de orina. Para ello, primero se pesa la compresa, luego la paciente se la pone y la lleva durante 1 hora, 24 horas o incluso 72 horas, realizando en ese tiempo una actividad predeterminada o bien su actividad habitual; luego se le resta a la compresa usada su peso en seco, y la diferencia corresponde a la pérdida (1 g equivale a 1 mL de orina)¹⁷.

Aunque es una prueba recomendada por diferentes sociedades científicas, sobre todo para la valoración de los resultados tras el tratamiento de una paciente incontinente, su utilidad en la práctica diaria es dudosa a causa de su complejidad.

Tabla 3. Cálculo del volumen vesical por ecografía

Haylen	Dicuo	Dietz
Volumen= $L \times AP \times 5,9 - 14,6$	Volumen= $L \times T \times AP \times 0,5$	Volumen= $L \times AP \times 5,6$
AP: diámetro anteroposterior; L: diámetro longitudinal; T: diámetro transversal.		

Urodinamia

El diagnóstico urodinámico se propone la valoración objetiva de la clínica que presenta la paciente con incontinencia con vistas a confirmar un juicio clínico emitido en función de los síntomas, apoyar la instauración de un tratamiento y establecer un pronóstico de respuesta al tratamiento.

En las pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria de urgencia, no se considera que la prueba deba hacerse de forma sistemática, ya que puede establecerse un tratamiento inicial basado en los cambios del estilo de vida, la reeducación vesical, el entrenamiento de los músculos del suelo pélvico y el tratamiento farmacológico a partir de un diagnóstico clínico¹⁸.

Sí se contemplará su realización cuando la clínica sea confusa, se asocien síntomas atípicos o no se obtenga una respuesta favorable al tratamiento inicial establecido antes de plantear otras alternativas terapéuticas.

En las pacientes con clínica de urgencia la evaluación básica es la cistomanometría, para la demostración de contracciones no inhibidas que definirían un detrusor hiperactivo, pero también podemos obtener información sobre el volumen con el que aparece la primera contracción, si éstas provocan escapes o no, la intensidad máxima que pueden llegar a alcanzar, la acomodación entre contracciones durante la fase de llenado y la capacidad cistomanométrica máxima. La flujometría tiene un valor limitado en el diagnóstico de la incontinencia de urgencia, si bien permite descartar la presencia de residuos posmiccionales significativos, una posible obstrucción infravesical o un patrón miccional patológico que estén relacionados con síntomas de urgencia y aumento de la frecuencia miccional.

Uretrocistoscopia

Esta técnica permite visualizar la uretra y la cavidad vesical y descartar la presencia de patología orgánica. No se trata de una prueba de uso habitual, pero sí está indicada en las pacientes con hematuria o clínica de urgencia-frecuencia sin respuesta al tratamiento¹⁹.

Evaluación diagnóstica de las mujeres con síntomas de vejiga hiperactiva
M. Muñoz Muñoz, R. Usandizaga Elio, J. Santisteban Padró

Pruebas de imagen

Mediante la radiología, la ecografía y la resonancia es posible visualizar el aparato urinario en su totalidad; sin embargo, no se recomiendan como estudio diagnóstico inicial de la paciente con vejiga hiperactiva sin complicaciones¹⁹.

De estas tres técnicas de imagen, probablemente la ecografía sea la más útil para evaluar a las pacientes con incontinencia que lo precisen, por ser una prueba de bajo coste, inmediata, no invasiva, que no irradia y de la que existe una amplia disponibilidad en las consultas de ginecología y urología. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*. 2014; 65(1): 79-95.
- Haslam J, Laycock J. *Therapeutic Management of Incontinence and Pelvic Pain*, 2.ª ed. Londres: Springer-Verlag, 2008.
- Martín A, Luelmo E, García JA. Valor de la tira reactiva en el diagnóstico de la infección urinaria en la consulta de ginecología. *Suelo Pélvico*. 2013; 9(2): 43-46.
- Donavan JL. Symptom and quality of life assessment. En: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. *Incontinence. Second International Consultation on Incontinence*. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd, 2002.
- España M, Rebollo P, Puig M. Validación de la versión española del ICIQ-SF. Un cuestionario para evaluar la incontinencia urinaria. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 288-292.
- Basra R, Artibani W, Cardozo L, Castro-Díaz D, Chapple C, Cortés E, et al. Design and validation of a new screening instrument for lower urinary tract dysfunction: the bladder control self-assessment questionnaire (B-SAQ). *Eur Urol*. 2007; 52(1): 230-238.
- España M, Puig M, Rebollo P. Validación de la versión en español del Cuestionario de Autoevaluación del Control de la Vejiga (CACV). Un nuevo instrumento para detectar pacientes con disfunción del tracto urinario inferior. *Actas Urol Esp*. 2006; 30(10): 1.017-1.024.
- Sandvik H, Hunskaar S, Seim A, Hermstad R, Vanvik A, Bratt H. Validation of a severity index in female incontinence and its implementation in an epidemiological survey. *J Epidemiol Community Health*. 1993; 47(6): 497-499.
- Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104(12): 1.374-1.979.
- Badía X, Castro D, Conejero J. Validez del cuestionario King's Health Questionnaire para la evaluación de la calidad de vida de los pacientes con incontinencia urinaria. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114: 647-652.
- Ku JH, Jeong IG, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ. Voiding diary for the evaluation of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: prospective assessment of patient compliance and burden. *Neurourol Urodyn*. 2004; 23(4): 331-335.
- Homma Y, Kakizaki H, Yamaguchi O, Yamanishi T, Nishizawa O, Yokoyama O, et al. Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score. *Urology*. 2011; 77(1): 60-64.
- Haylen BT. Verification of the accuracy and range of transvaginal ultrasound in measuring bladder volumes in women. *Br J Urol*. 1989; 64(4): 350-352.
- Dicuio M, Pomara G, Menchini F, Ales V, Dahlstrand C, Morelli G. Measurements of urinary bladder volume: comparison of five ultrasound calculation methods in volunteers. *Arch Ital Urol Androl*. 2005; 77(1): 60-62.
- Dietz HP, Velez D, Shek KL, Martin A. Determination of postvoid residual by translabial ultrasound. *Int Urogyn J*. 2012; 23(12): 1.749-1.752.
- Cassado J, España-Pons M, Díaz-Cuervo H, Rebollo P. How can we measure bladder volumes in women with advanced pelvic organ prolapse? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014. Doi: 10.1002/uog.14678.
- Groutz A, Blaivas JG, Chalkin DC, Resnick NM, Engleman K, Anzalone D, et al. Noninvasive outcome measures of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: a multicenter study of micturition diary and pad test. *J Urol*. 2000; 164(3 Pt 1): 698-701.
- Tratamiento de la incontinencia de urgencia y del síndrome de vejiga hiperactiva. Protocolo de la Sección de Suelo Pélvico de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2014.
- Incontinencia urinaria: diagnóstico. Protocolo de la Sección de Suelo Pélvico de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2012.

Tratamiento farmacológico

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

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

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 neurogéna), 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

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

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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lieberman 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.
- 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.
- 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.
- Ganz ML, Smalarz 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.
- 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.
- 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.
- Banakhkar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2012; 23(8): 975-982.
- 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.
- Robinson D, Cardozo L. Antimuscarinic drugs to treat overactive bladder. *BMJ*. 2012; 344: e2130. Doi: 10.136/bmj.e2130.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Foreiro-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, Cambronoero 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 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*. 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/WC500137309.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, Cambronoero 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, Cambronoero 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, Kawamorita 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, 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.
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 Gállego, 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.jpuro.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.

Consideraciones especiales del manejo de la vejiga hiperactiva en la paciente anciana

I. Díez Itza

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián (Guipúzcoa)

RESUMEN

El envejecimiento implica una serie de cambios, tanto en el tracto urinario inferior como en otras partes del organismo, que pueden favorecer la aparición de diferentes síntomas urinarios, entre ellos la vejiga hiperactiva (VH) y la incontinencia urinaria de urgencia (IUU). Además, conforme se envejece se van acumulando diversas comorbilidades que también pueden favorecer estos síntomas. Ambas circunstancias hacen que la prevalencia de la VH y la IUU se incrementen con la edad.

En las pacientes mayores hay consideraciones especiales para establecer el diagnóstico y el tratamiento de la VH. Algunas herramientas que utilizamos para su evaluación en la población general tienen limitaciones en mujeres mayores. La terapia conservadora constituye la primera línea de tratamiento en la población geriátrica, mientras que el tratamiento con fármacos anticolinérgicos está limitado por la peor tolerancia y mayor susceptibilidad a los efectos adversos.

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

Palabras clave: vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria de urgencia, población anciana.

ABSTRACT

Special considerations for the management of overactive bladder in the elderly patient

Aging involves a number of changes not only in the lower urinary tract but also in other parts of the body that can promote the development of different urinary symptoms, including overactive bladder (OAB) and urgency urinary incontinence (UUI). Also, increasing age entails the accumulation of different comorbidities that may also favor these symptoms. Both circumstances raise the prevalence of OAB and UUI with age.

In older patients there are special considerations for the diagnosis and treatment of OAB. Some tools used for assessment in general population have limitations in older women. Conservative therapy is the first line treatment in geriatric population, whereas treatment with anticholinergic drugs is limited by worse tolerance and increased susceptibility to adverse drug effects.

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

Keywords: overactive bladder, urgency urinary incontinence, elderly population.

Prevalencia de la vejiga hiperactiva en la población anciana

La prevalencia de la vejiga hiperactiva (VH) se incrementa con la edad, hasta alcanzar cifras que pueden resultar preocupantes en la población anciana. Un estudio poblacional realizado en España reveló que en las mujeres con más de 70 años la prevalencia de la urgencia miccional alcanza el 33,2% y la de incontinencia urinaria de urgencia (IUU) el 31,9%¹. Son unas cifras similares a las del estudio NOBLE (The National Overactive BLadder Evaluation), que señalaba una prevalencia de VH cercana al 30% en mujeres nortea-

americanas con edades comprendidas entre los 65 y 74 años². En un estudio europeo, la prevalencia de VH en mujeres por encima de los 75 años fue del 31,3%³. Si nos centramos en las pacientes mayores de 65 años que están institucionalizadas, la prevalencia de la VH supera el 50%⁴. Y si nos vamos a edades más extremas (85 años), la urgencia miccional afecta hasta al 56% de las mujeres⁵. Otro hecho que cabe destacar es que con la edad aumenta también la severidad de los síntomas⁶, lo que favorece aún más el deterioro en la calidad de vida. Estas cifras revelan la magnitud del problema que representa la VH en las mujeres ancianas.

Dirección para correspondencia:

I. Díez Itza. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Secretaría de Ginecología. 1.ª planta, Edificio Materno-Infantil. Hospital Universitario Donostia. Paseo del Doctor Beguiristain, 107-115. 20014 San Sebastián (Guipúzcoa). Correo electrónico: idiezi@sego.es

Efecto del envejecimiento en el mecanismo de continencia

El envejecimiento implica una serie de cambios, tanto en el tracto urinario inferior como en otras partes del organismo, que pueden alterar el mecanismo de la continencia. Estas modificaciones conllevan trastornos en la contractilidad del músculo detrusor, en la sensibilidad vesical y en la función uretral. Las alteraciones fuera del tracto urinario inferior que afectan a la continencia son múltiples y variadas, destacando las vasculopatías y las alteraciones neurológicas.

Alteraciones en el músculo detrusor

Las alteraciones en el detrusor consisten básicamente en la hiperactividad en la fase de llenado y la hipoactividad en la fase de vaciado, siendo frecuente la asociación de ambos trastornos. Algunos estudios sugieren que estas alteraciones tienen un origen miogénico, mientras que otros autores creen que pueden ser la consecuencia de un desajuste en el aporte sanguíneo⁷. La hiperactividad puede ponerse de manifiesto durante la realización de un estudio urodinámico, en el que, además de detectarse las contracciones no inhibidas del detrusor durante el llenado, se constataría que la capacidad vesical está disminuida⁸. Estos cambios pueden favorecer síntomas como la urgencia miccional, el aumento de la frecuencia miccional diurna y la nocturia, que son característicos de la VH.

La hipoactividad del músculo detrusor durante la fase de vaciado justificaría cambios urodinámicos como la disminución del volumen miccional y el incremento del volumen residual⁸. En estos casos, la contracción del músculo no permitiría vaciar la vejiga, por lo que quedarían grandes volúmenes de orina residual no explicados por un problema obstructivo. En la clínica estas alteraciones favorecerían las infecciones de orina de repetición e incluso la incontinencia urinaria (IU) por rebosamiento. El vaciado incompleto de la vejiga también disminuye su capacidad funcional, y de esa manera contribuye al aumento de la frecuencia urinaria diurna y la nocturia, que son muy comunes en los ancianos. Por lo tanto, hay que tener presente esta posibilidad antes de hacer un diagnóstico de VH.

Alteraciones en la sensibilidad vesical

El proceso del envejecimiento puede favorecer cambios en la sensibilidad del tracto urinario inferior⁷. Es frecuente que se produzca un aumento de la sensibilidad vesical que clínicamente se manifiesta con síntomas de VH. Este proceso también puede ocasionar una pérdida de sensibilidad y anular la sensación de llenado vesical. En estos casos, las mujeres retrasan la micción incluso hasta la aparición de contracciones no inhibidas del músculo detrusor, ocasionando incontinencia. Estas pacientes no presentan la típica clínica de urgencia miccional previa al escape, y la causa de

la incontinencia sólo puede evidenciarse durante un estudio urodinámico.

Alteraciones en la uretra

A medida que aumenta la edad, el mecanismo de continencia urinaria se ve comprometido por una serie de cambios que afectan a la uretra. Algunos autores han descrito una disminución de la presión de cierre uretral a un ritmo de 15 cm de agua por cada década⁹. Parece que el adelgazamiento de la mucosa y la ausencia de proteoglicanos pueden participar en este descenso, al modificar la aposición de la pared vesical. Este adelgazamiento puede favorecer el movimiento retrógrado de las bacterias hacia la vejiga, propiciando las infecciones del tracto urinario inferior. Los cambios en la mucosa pueden extenderse al trigono vesical, causando irritación de los nervios sensitivos aferentes y posiblemente desencadenando hiperactividad del detrusor. También se han descrito cambios en la sensibilidad de la uretra que pueden favorecer la clínica de VH¹⁰.

Alteraciones fuera del aparato urinario inferior

A medida que se envejece, es frecuente la aparición de comorbilidades que pueden afectar directamente a la continencia a través de diferentes modificaciones fuera del aparato urinario inferior. Hay enfermedades muy prevalentes en la población anciana, como la diabetes mellitus, que alteran la continencia mediante múltiples mecanismos. Entre éstos cabe destacar la hiperactividad del detrusor, la cistopatía, la poliuria, el estreñimiento y las alteraciones funcionales.

Otras patologías prevalentes en la población anciana son las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como el ictus, la demencia o el Parkinson. En estas enfermedades puede estar alterado el centro pontino de la micción, con lo que se pierde la capacidad para inhibir las contracciones involuntarias del detrusor. No es infrecuente que estas pacientes sufran además alteraciones funcionales que les imposibilitan acudir al lavabo con la suficiente rapidez como para impedir un escape de urgencia. El mecanismo de la continencia también puede verse afectado cuando estas patologías cursan con alteraciones cognitivas⁷.

Evaluación de la vejiga hiperactiva en la mujer anciana

En la mujer anciana, al igual que en el resto de la población, es crucial determinar cuáles son los síntomas urinarios específicos para poder indicar el tratamiento correcto. Los trastornos propios del envejecimiento y las comorbilidades que hemos apuntado en el apartado anterior amplían el abanico de posibilidades. En la vejez se eleva la prevalencia de la VH, la IUU, la incontinencia urinaria mixta (IUM), las

infecciones de orina de repetición, la nocturia, la frecuencia miccional diurna y la dificultad de vaciado.

Además, en las mujeres ancianas hay que tener en cuenta otros síntomas urinarios que son poco comunes en las mujeres más jóvenes, como la IU por rebosamiento y la IU funcional. La IU por rebosamiento se produce por una incapacidad para vaciar la vejiga, habitualmente secundaria a una deficiente contracción del detrusor. La IU funcional es causada por diferentes limitaciones, como la disminución de la movilidad o los trastornos cognitivos. Existen numerosos estudios que señalan la asociación independiente entre la alteración funcional y la IU en la población anciana^{7,11}.

Como hemos apuntado, una característica fundamental de la VH en la mujer anciana es su origen multifactorial. Por ello es crucial hacer una evaluación completa que permita la identificación de los posibles factores implicados. A lo largo de este apartado describiremos las peculiaridades de la evaluación de los síntomas urinarios en la mujer anciana.

Historia clínica

La valoración de la VH en la mujer anciana debe comenzar con una historia clínica detallada que recoja las distintas comorbilidades, los antecedentes quirúrgicos (sobre todo los que afectan al tracto urinario inferior), la medicación habitual y los tratamientos previos para la sintomatología urinaria. También deberemos anotar todos aquellos factores de riesgo que favorecen la VH, destacando la importancia de identificar las condiciones potencialmente reversibles.

A continuación es fundamental hacer una anamnesis dirigida a los síntomas urinarios, preguntando por su intensidad y duración, así como por la utilización de absorbentes para la incontinencia. La anamnesis puede ser difícil o incluso imposible de realizar en las mujeres ancianas que tienen trastornos cognitivos, lo que dificulta en gran medida su evaluación.

Cuestionarios de síntomas y calidad de vida

La evaluación de los síntomas urinarios y de su repercusión sobre la calidad de vida también puede llevarse a cabo a través de cuestionarios específicos. Disponemos de cuestionarios de síntomas y de calidad de vida validados en nuestra lengua para la población general con un grado de recomendación A. Sin embargo, no hay consenso sobre qué cuestionarios son los mejores o los que deberían generalizarse en la población geriátrica en concreto. Los cuestionarios breves pueden ser inapropiados porque su correlación con los estudios urodinámicos no suele ser buena¹¹. Por otra parte, los cuestionarios tradicionales que evalúan

la repercusión de los síntomas urinarios en la calidad de vida tampoco parecen adecuados, ya que incluyen dominios que pueden no ser muy relevantes para la población anciana, como el impacto para viajar o en las relaciones sexuales⁷.

Evaluación de la función cognitiva

Las personas ancianas que sufren deterioro cognitivo tienen una menor capacidad para colaborar en algunas pruebas diagnósticas, como el diario miccional e incluso los estudios urodinámicos. También presentan una mayor dificultad para entender y aceptar las intervenciones sobre el estilo de vida y el tratamiento rehabilitador indicado en pacientes con VH. Además, la utilización de fármacos anticolinérgicos puede acentuar el deterioro cognitivo, particularmente si empleamos dosis altas¹². Todo ello hace que la evaluación de la función cognitiva sea un factor fundamental en el manejo de la VH en la mujer anciana.

Exploración física

La exploración física debe incluir una exploración general que permita valorar el estado de salud (demencias, neuropatías, etc.). También es aconsejable realizar una exploración neurológica simple, con valoración del tono del esfínter anal, la sensación perineal, el reflejo anal y el reflejo bulbocavernoso. No obstante, es poco frecuente que esta exploración evidencie una neuropatía no sospechada. La palpación abdominal puede ayudar a descubrir una distensión vesical por una retención urinaria.

En la exploración ginecológica hay que evaluar el grado de atrofia genital y el prolapso de los órganos pélvicos, condiciones que son más habituales en la población anciana. En la exploración dirigida a la identificación de patología urinaria, haremos un test de esfuerzo (en algunas ocasiones puede entrañar una cierta dificultad), evaluaremos la movilidad de la uretra y valoraremos la posible presencia de carúnculas uretrales. Al igual que en pacientes más jóvenes, también en la mujer anciana es útil explorar la funcionalidad de la musculatura del suelo pélvico de cara a plantear el tratamiento.

Pruebas complementarias

Entre las pruebas complementarias hay que destacar la importancia que tiene la evaluación del residuo posmiccional. Se trata de una maniobra sencilla y que puede hacerse en cualquier consulta de ginecología.

Al igual que en la población general, hay que realizar un análisis de orina para descartar infección urinaria y hematuria. El diario miccional puede ser difícil de obtener en personas muy ancianas o con un deterioro cognitivo con-

siderable. En estos casos la colaboración del cuidador puede ser muy útil.

Entre los estudios complementarios más complejos hay que resaltar el papel de la urodinamia. Esta prueba ayuda a identificar trastornos en la contractilidad del detrusor y alteraciones en la sensibilidad vesical que pueden justificar la clínica de VH e IUU, como ya que hemos apuntado en el apartado anterior.

Tratamiento de la vejiga hiperactiva en la mujer anciana

El tratamiento de la VH en la mujer anciana también tiene peculiaridades. Es imprescindible la identificación de las comorbilidades que pueden compartir factores de riesgo con la VH, favorecer su aparición o incluso dificultar la utilización de determinados tratamientos.

Es habitual que las mujeres ancianas tomen múltiples fármacos, y algunos puedan afectar directamente al mecanismo de la continencia. Por ello, un aspecto esencial en esta población es revisar la medicación habitual y valorar conjuntamente con el médico de cabecera la posibilidad de modificar los fármacos que puedan afectar a la continencia urinaria. Además, antes de indicar un tratamiento farmacológico para la VH, hemos de tener en cuenta las posibles interacciones con la medicación habitual de la paciente, así como la mayor susceptibilidad de los ancianos a sufrir efectos adversos.

El tratamiento de primera línea incluye el tratamiento conservador y el farmacológico. En pacientes ancianos con movilidad limitada es fundamental eliminar las barreras arquitectónicas que dificultan el acceso al servicio; también son esenciales las intervenciones conductuales especialmente diseñadas para ancianos frágiles con deterioro cognitivo y físico.

Como tratamiento de segunda línea, la inyección de toxina botulínica en el músculo detrusor es eficaz en la población anciana, y presenta una baja tasa de efectos adversos¹³. No es infrecuente que se indique este tratamiento de forma precoz, por la mayor intolerancia a los fármacos anticolinérgicos.

La utilidad de la neuromodulación está poco documentada, ya que los trabajos publicados sobre el tema no proporcionan los resultados específicos obtenidos en esta población. Posiblemente la razón sea que la edad avanzada entraña ciertas dificultades y un mayor riesgo para emplear la técnica, y el número de casos en los que se utiliza es limitado.

Tratamiento conservador

Las modificaciones conductuales y el entrenamiento vesical dependen en gran medida del estado funcional y cognitivo

de la paciente. Las mujeres ancianas sanas pueden seguir las mismas pautas que la población general. En cambio, las ancianas frágiles requieren en muchos casos la participación activa de sus cuidadores, que deben motivarlas para que realicen la micción en el servicio, intentando establecer en lo posible un horario personalizado para evitar que se produzca el episodio de incontinencia. Dado que estos cambios conductuales no tienen efectos secundarios, han sido el pilar del tratamiento de la IU en los ancianos frágiles¹⁴. En la población anciana también hay que tener cuidado con la restricción hídrica, sobre todo en las pacientes más frágiles, porque a menudo están deshidratadas. Es más, parece que en esta población el incremento de la ingestión de líquidos puede incluso mejorar la IU¹².

La rehabilitación de la musculatura del suelo pélvico (RMSP) puede estar indicada en pacientes ancianas incluso con comorbilidades, siempre y cuando tengan una función cognitiva suficiente para la realización de los ejercicios; de todos modos, pocos estudios han demostrado la efectividad de la RMSP en esta población^{7,12}.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos anticolinérgicos pueden utilizarse en la población geriátrica para el tratamiento de la urgencia miccional, pero siempre teniendo en cuenta una serie de consideraciones específicas de esta población. En concreto, las personas mayores tienen un riesgo más elevado de presentar efectos adversos, porque tanto la edad como las comorbilidades pueden modificar el número y la distribución de los receptores colinérgicos, su transporte a través de la barrera hematoencefálica y su metabolismo¹⁵. Mientras que en las personas jóvenes los efectos secundarios de los anticolinérgicos son a lo sumo molestos, en las personas ancianas pueden incrementar su morbilidad favoreciendo el aumento del ritmo cardíaco, la sedación, la intolerancia al calor, el delirio y las caídas con fracturas⁷.

Uno de los principales efectos secundarios de los anticolinérgicos en la población anciana es la alteración cognitiva. Sin embargo, hay escasos datos que indiquen su incidencia y prevalencia. Además, a veces esta alteración puede pasar desapercibida. Las personas con un problema cognitivo previo tienen un mayor riesgo de presentar este efecto adverso. En general son más seguros los fármacos anticolinérgicos que no atraviesan la barrera hematoencefálica, como el trospio¹⁶. Deberían evitarse las dosis altas de oxibutinina, y también las dosis bajas en las pacientes con riesgo de deterioro cognitivo¹². Algunos estudios han demostrado que ni la solifenacina ni la fesoterodina ocasionan alteraciones cognitivas en los sujetos sanos^{17,18}. También se ha publicado que la solifenacina no causa alteraciones en ancianos con trastornos cognitivos leves¹⁹, y que la fesoterodina no afecta al nivel cognitivo en pacientes vulnerables²⁰.

Otro efecto secundario de los anticolinérgicos es la sequedad de boca. Se acentúa en los ancianos, puesto que alrededor de un 30% de las personas mayores de 65 años ya tienen sequedad de boca antes de iniciar el tratamiento. La boca seca favorece la aparición de caries, la disfagia y la dificultad para dormir⁷. La población anciana también es más vulnerable a la disminución en la acomodación visual como efecto adverso de los anticolinérgicos.

Los fármacos anticolinérgicos pueden favorecer asimismo la retención de orina. Si la paciente presenta un aumento de la frecuencia miccional o un empeoramiento de la IU tras iniciar el tratamiento con anticolinérgicos, deberemos estudiar el volumen residual. Recordemos que un excesivo volumen residual reduce la capacidad funcional de la vejiga y favorece la IU.

Finalmente, debemos tener en cuenta las posibles interacciones con otros fármacos, dado que la población anciana a menudo está polimedicada. Los anticolinérgicos disminuyen la motilidad gastrointestinal y pueden alterar potencialmente la absorción de otros fármacos. Además, la toma de otros fármacos con efecto anticolinérgico supone un incremento considerable de los efectos secundarios.

El incremento de la morbilidad con la utilización de los fármacos anticolinérgicos en la población anciana conlleva particularidades en su uso. Así, antes de prescribir la medicación hay que hacer una valoración individualizada de sus ventajas e inconvenientes. Además, el inicio del tratamiento ha de hacerse con la dosis más baja posible, y siempre con un estrecho control para poder detectar precozmente la aparición de cualquier efecto adverso. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro D, Espuña M, Prieto M, Badia X. Prevalencia de vejiga hiperactiva en España: Estudio poblacional. *Arch Esp Urol*. 2005; 58(2): 131-138.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in United States. *World J Urol*. 2003; 20: 327-336.
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. Martínez Agulló E, Ruiz Cerdá JL, Gómez Pérez L, Ramírez Backhaus M, Delgado Oliva F, Rebollo P, et al. Prevalencia de incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva en la población española: resultados del estudio EPICC. *Actas Urol Esp*. 2009; 33(2): 159-166.
5. Wehrberger C, Madersbacher S, Jungwirth, Fischer P, Tragl KH. Lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in a geriatric cohort –a population-based analysis. *BJU Int*. 2012; 110(10): 1.516-1.521.
6. Wagg AS, Cardozo L, Chapple C, De Ridder D, Kelleher C, Kirby M, et al. Overactive bladder syndrome in older people. *BJU Int* 2007; 99(3): 502-509.
7. DuBeau CD, Kuchel GA, Johnson T, Palmer MH, Wagg A. Incontinence in the frail elderly. En: 4th International Consultation on Incontinence (ICI). Paris, 2009; 961-1.024.
8. Madersbacher S, Pycha A, Schatzl G, Mian C, Klingler CH, Marberger M. The aging lower urinary tract: a comparative urodynamic study of men and women. *Urology*. 1998; 51(2): 206-212.
9. Trowbridge E, Wei J, Fenner D, Ashton-Miller J, Delancey J. Effects of aging on lower urinary tract and pelvic floor function in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(3): 715-720.
10. Kenton K, Simmons J, FitzGerald M, Lowenstein L, Brubaker L. Urethral and bladder current perception thresholds: normative data in women. *J Urol*. 2007; 178(1): 189-192.
11. Griebing TL. Geriatric urology. En: Solomon DH, LoCicero J 3rd, Rosenthal RA, eds. *New Frontiers in Geriatrics Research: An Agenda for Surgical and Related Medical Specialties*. Nueva York, 2004; 269-302.
12. Wagg A, Gibson W, Ostaszkiwicz J, Johnson T 3rd, Markland A, Palmer MH, et al. Urinary incontinence in the frail elderly persons: report from the 5th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2014 Apr 2. Doi: 10.1002/nau.22602.
13. White WM, Pickens RB, Doggweiler R, Klein FA. Short-term efficacy of botulinum toxin A for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol*. 2008; 180(6): 2.522-2.526.
14. Wagg A. Urinary incontinence in the elderly. *AUA Update Series* vol. 32, lesson 15, 2013.
15. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993; 3(4): 335-348.
16. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhasshi K, Ling J, et al. Tropicium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(9): 1.294-1.300.
17. Wesnes KA, Edgar C, Tretter RN, Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacina 10 mg. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(6): 615-626.
18. Kay GG, Maruff P, Scholfield D, Malhotra B, Whelan L, Darekar A, et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. *Postgrad Med*. 2012; 124(3): 7-15.
19. Wagg A, Dale M, Tretter R, Stow B, Compion G. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol*. 2013; 64(1): 74-81.
20. DuBeau C, Kraus SR, Griebing TL, Newman DK, Wyman JF, Johnson TM 2nd, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol*. 2014; 191(2): 395-404.



Betmiga®

mirabegrón 50mg

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido de liberación prolongada. Comprimido amarillo, ovalado, marcado con el logotipo de la compañía y «355» en el mismo lado. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Adultos* (incluidos pacientes de edad avanzada) La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos. *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal y hepática.* Betmiga no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes (ver secciones 4.4). A continuación se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.4 y 4.5): **Inhibidores potentes del CYP3A:** Sin inhibidor. *Insuficiencia renal*⁽¹⁾. Leve 50 mg, moderada 50 mg y grave 25 mg. *Insuficiencia hepática*⁽²⁾. Leve 50 mg y moderada 25 mg. **Con inhibidor.** *Insuficiencia renal*⁽¹⁾. Leve 25 mg, moderada 25 mg y grave no recomendado. *Insuficiencia hepática*⁽²⁾. Leve 25 mg y moderada no recomendado. ⁽¹⁾ Leve: TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 m²; moderada: TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; grave: TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m². ⁽²⁾ Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B. **(3)** Inhibidores potentes del CYP3A ver sección 4.5. **Sexo.** No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** El comprimido debe tomarse una vez al día, con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Insuficiencia renal.* No se ha estudiado Betmiga en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren 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 m²); en base a un estudio farmacocinético se recomienda en esta población una reducción de la dosis a 25 mg. No se recomienda el uso de Betmiga en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5). *Insuficiencia hepática.* No se ha estudiado Betmiga 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 Betmiga en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5). **Hipertensión.** No se ha evaluado Betmiga en pacientes con hipertensión grave no controlada (presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg); 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 ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg). **Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT.** Betmiga, 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 incluyeron 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. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegrón en estos pacientes. **Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes que toman antimuscarínicos para la VH.** Se ha notificado retención urinaria en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga (BOO por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman antimuscarínicos para la VH en la experiencia post-comercialización en pacientes que toman mirabegrón. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con BOO no demostró aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Betmiga; sin embargo, Betmiga se debe administrar con precaución a pacientes con BOO clínicamente significativa. Betmiga además se debe administrar con precaución a pacientes que toman antimuscarínicos para el tratamiento de la VH. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Datos in vitro.** Mirabegrón se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegrón es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (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. **Datos in vivo. Polimorfismo de CYP2D6.** El polimorfismo genético del CYP2D6 tiene un mínimo impacto sobre la exposición media del plasma a mirabegrón. No se prevé la interacción de mirabegrón con un inhibidor conocido del CYP2D6, y no fue estudiada. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6. **Interacciones farmacológicas.** El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de mirabegrón y el efecto de mirabegrón sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de mirabegrón administrados como comprimidos con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de mirabegrón con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de mirabegrón de liberación inmediata (IR). 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. **Efecto de los inhibidores enzimáticos.** En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegrón (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando Betmiga se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) o insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día con o sin alimentos (ver sección 4.2). No se recomienda Betmiga en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.2 y 4.4). **Efectos de los inductores enzimáticos.** Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegrón. No se requiere ajuste de dosis para mirabegrón cuando se administra con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp. **Efecto de mirabegrón sobre los sustratos CYP2D6.** En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de mirabegrón sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con mirabegrón. La administración de dosis múltiples de mirabegrón IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la C_{max} y en un incremento del 229% en el AUC de

una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de mirabegrón una vez al día resultó en un incremento del 79% en la C_{max} y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina. 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 (por ejemplo, flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente. **Efecto de mirabegrón en los transportadores.** Mirabegrón es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegrón aumentó la C_{max} y el AUC hasta un 29% y 27% respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. Para los pacientes que están iniciando una combinación de Betmiga y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de mirabegrón para la inhibición de P-gp cuando se combina Betmiga con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatran. **Otras interacciones.** No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegrón de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, warfarina, metformina o un anti-conceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a mirabegrón debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Hay datos limitados relativos al uso de Betmiga en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar Betmiga durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. **Lactancia.** Mirabegrón se excreta en el leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en el leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en el leche materna humana o sus efectos sobre el lactante. Betmiga no debe administrarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de mirabegrón sobre la fertilidad en animales. No se ha establecido el efecto de mirabegrón sobre la fertilidad humana. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Betmiga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La seguridad de Betmiga se evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron Betmiga al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con Betmiga y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con Betmiga 50 mg durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron Betmiga 50 mg. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con Betmiga 50 mg. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con Betmiga 50 mg. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes tratados con Betmiga 50 mg. Entre las reacciones adversas graves se incluyó la fibrilación auricular (0,2%). Las reacciones adversas observadas durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración. A continuación se reflejan las reacciones adversas observadas con mirabegrón en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración. La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. **Clasificación de órganos del sistema MedDRA. Infecciones e infestaciones. Frecuentes.** Infección del tracto urinario. **Poco frecuentes.** Infección vaginal y cistitis. **Trastornos oculares. Raras.** Edema de párpados. **Trastornos cardíacos. Frecuentes.** Taquicardia. **Poco frecuentes.** Palpitación y fibrilación auricular. **Trastornos gastrointestinales. Poco frecuentes.** Dispepsia y gastritis. **Raras.** Edema labial. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Poco frecuentes.** Urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular y prurito. **Raras.** Vasculitis leucocitoclástica y púrpura. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Poco frecuentes.** Hinchazón de las articulaciones. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Poco frecuentes.** Prurito vulvovaginal. **Exploraciones complementarias. Poco frecuentes.** Aumento de la presión arterial, aumento niveles de GGT, aumento niveles de AST y aumento niveles de ALT. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** Mirabegrón se ha administrado a voluntarios sanos a dosis únicas de hasta 400 mg. A esta dosis, entre los acontecimientos adversos notificados se incluyeron palpitaciones (1 de 6 sujetos) y aumentos de la frecuencia del pulso que excedía de 100 latidos por minuto (lpm) (3 de 6 sujetos). Dosis múltiples de mirabegrón de hasta 300 mg diarios durante 10 días mostraron aumentos en la frecuencia del pulso y en la presión arterial sistólica cuando se administraban a voluntarios sanos. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y complementario. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento de la frecuencia del pulso, la presión arterial y el ECG. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** macrogoles, hidroxipropilcelulosa, butilhidroxitolueno, estearato de magnesio. **Recubrimiento:** hipromelosa, macrogol, óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades. No procede.** **5.3 Período de validez.** 3 años. Período de validez después de la primera apertura del frasco: 6 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísteres Alu-Alu en cajas que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ó 200 comprimidos. Frascos de HDPE con tapones de seguridad de polipropileno (PP) y gel de sílice desecante que contienen 90 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **5.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62. 2333 BE Leiden. Países Bajos. **7. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/809/008-014; EU/1/12/809/017; EU/1/12/809/018. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 20/diciembre/2012. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 23/abril/2014. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO.** Betmiga 50 mg. 30 comprimidos de liberación prolongada. PVP: 43,38 Euros; PVP IVA (4%): 45,12 Euros. Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social. Aportación normal. Para más información consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> BET-14ANUNCIO Fecha elaboración: 05/14

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

HA LLEGADO EL MOMENTO DE PENSAR EN ALGO MÁS

El **primer agonista del receptor adrenérgico β_3**
para el tratamiento de la vejiga hiperactiva



 **astellas**
Leading Light for Life



Betmiga[®]
mirabegrón 50mg
Un nuevo comienzo en VH