

Mirabegron

BETMIGA® (Astellas)

RESUMEN

El mirabegró es un agente agonista selectivo de los receptores β_3 -adrenérgicos, que ha sido autorizado para el 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. representa una nueva alternativa para el tratamiento de la incontinencia de urgencia, aportando un nuevo mecanismo farmacológico; sin embargo, su eficacia clínica es modesta y está en línea con los agentes anticolinérgicos habitualmente utilizados en esta indicación (fesoterodina, tolterodina, solifenacina, etc.); también su nivel de seguridad puede equipararse a estos últimos, aunque sin la siempre molesta sequedad de boca que provoca que algunos pacientes abandonen el tratamiento. Por todo ello, el mirabegró representa una opción adicional para tratar a pacientes intolerantes o que hayan tenido una respuesta insatisfactoria a los tratamientos previos, pero sin que deban esperarse resultados netamente superiores.

INCONTINENCIA URINARIA

La incontinencia urinaria supone una pérdida involuntaria de orina, acompañada o no de sensación de micción inminente y que implica una imposibilidad del individuo para la retención urinaria, de manera permanente o transitoria. La polaquiuria¹, el tenesmo², la incontinencia urinaria de urgencia o la combinación de estos síntomas son un problema común entre los adultos.

Representa el trastorno más común referido al tracto urinario inferior en las personas mayores de 65 años, afecta prácticamente por igual a ambos性 (aunque más a los hombres que a las mujeres, en mayores de 75 años) y es una frecuente causa de incapacidad física. La prevalencia de la incontinencia urinaria en las mujeres de entre 15 y 64 años es del 10-25%. En mujeres mayores de 60 años de la

población normal, el 37% padece incontinencia (el 27% incontinencia de esfuerzo, el 55% mixta y sólo el 9% incontinencia de urgencia pura) y, del grupo, el 63% es moderada-intensa. En mujeres mayores de 65 años que necesitan cuidados, la prevalencia es del 40-60% (en estos casos la prevalencia de urgeincontinencia es más elevada). Pero sobre todo, en la mayoría de las ocasiones, es un motivo de discapacidad psíquica y social (Zudaire, 2014).

Alrededor del 17% de los adultos europeos presenta síntomas de vejiga hiperactiva (tenesmo con polaquiuria o incontinencia de urgencia), un porcentaje similar al observado en Estados Unidos. El problema parece ser aún más prevalente en Asia, donde afecta a un 30-45% de los adultos. Varios estudios de poblaciones grandes han informado que la prevalencia de los síntomas de vejiga hiperactiva aumenta con la edad en los hombres y las mujeres. En este sentido, en mayores de 75 años la incidencia es del 42% en varones y del 31% en mujeres. En pacientes con enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, el trastorno urinario parece ser más común que en el resto de la población. Asimismo, la obesidad se asocia con los síntomas de vejiga hiperactiva.

¹ La polaquiuria es la necesidad de evacuar con demasiada frecuencia durante el día o la noche. En la práctica clínica se considera que una persona presenta polaquiuria cuando evacua más de ocho veces en 24 horas. Si una persona se despierta más de una vez durante la noche para evacuar, se denomina nicturia.

² El tenesmo es el deseo súbito e imperioso de orinar, que es difícil posponer.

El tracto inferior está ocupado por una cavidad globulosa, muscular, la vejiga, cuyo vértice anterior está unido a la pared posterior del abdomen por el uraco. Presenta dos vértices posterolaterales donde desembocan los uréteres y un vértice inferior donde nace la uretra, que es un conducto de drenaje al exterior.

La vejiga tiene la función de almacenamiento de la orina y, por tanto, debe distenderse para recibir la orina procedente de los riñones, a través de los uréteres. La evacuación al exterior a través de la uretra exige la capacidad de contracción de la vejiga; y ésta se encuentra mecanizada en el músculo detrusor y en la región anatómica comprendida entre los dos orificios ureterales (donde conectan los uréteres procedentes de los riñones) y la uretra, conformando el trigono. La relación de los distintos componentes anatómicos mencionados constituye el sistema esfinteriano:

- El esfínter interno, constituido por dos capas musculares, superficial y profunda, del músculo trigonal unidas a fibras del cuello vesical pertenecientes al músculo detrusor. Esta amalgama muscular es responsable de la continencia proximal.
- La uretra presenta además de dos capas de músculo liso (longitudinal interna y circular externa), una capa de músculo estriado que conforma el esfínter externo, responsable último de la continencia. Por su parte, la pared de la vejiga está formada por tres capas:
 - **Capa serosa:** El peritoneo parietal recubre la vejiga en su cara superior y parte posterior y laterales cuando está llena.
 - **Capa muscular:** Está formada por músculo liso y, a su vez, está constituida por tres subcapas: externa (formada por fibras musculares longitudinales), media (fibras musculares circulares) e interna (fibras longitudinales). Todas ellas forman el músculo detrusor.

- **Capa mucosa:** Está formada por **epitelio de transición urinario** que es un epitelio estratificado de hasta ocho capas de células, impermeable, en contacto con la orina, y por la **lámina propia** que es de tejido conjuntivo

Todas las estructuras del tracto urinario inferior (vejiga, uretra y esfínteres uretrales), reciben una inervación triple procedente del Sistema Nervioso Simpático, Sistema Nervioso Parasimpático y del Sistema Nervioso Somático. Por un lado, el **Núcleo Simpático** se localiza en la médula espinal dorso- lumbar y su nervio es el *hipogástrico*, cuya función es inhibir al músculo detrusor y activar/ contraer al esfínter uretral interno. Por su parte, el **Núcleo Parasimpático** se encuentra en la médula sacra, de donde parte el *nervio pélvico*, cuya función es la de contraer al músculo detrusor de la vejiga. Finalmente, el **Núcleo Somático** se localiza en la médula sacra, y su nervio *pudendo*, estimula la contracción del esfínter uretral externo.

Adicionalmente, el tracto urinario inferior está inervado por una serie de centros superiores cerebrales, donde el córtex o área motora del detrusor y el núcleo pontino son los responsables del control consciente y voluntario de la micción. Existen otras áreas cerebrales involucradas en los reflejos de la continencia y la micción, las cuales pueden tanto interconectarse entre sí, como enviar proyecciones a los núcleos medulares.

La orina se almacena en la vejiga acomodándose ésta al contenido gracias al tono del músculo detrusor, manteniendo un comportamiento pasivo de esfera viscoelástica. Durante esta fase, el músculo vesical permanece inactivo y los esfínteres activados, evitando que se produzcan pérdidas o, lo que es lo mismo, facilitando la continencia. Cuando la vejiga alcanza su límite de repleción o *umbral de micción*, se contrae para vaciar su contenido gracias al músculo liso vesical al tiempo que los esfínteres se relajan.

A medida que la orina se va acumulando en la vejiga, ésta comienza a distenderse, provocando bajos niveles de aferencias hacia la médula sacra a través del nervio pélvico. Esta información es transmitida al sistema

Nervioso Simpático, que a través del nervio hipogástrico produce una relajación del músculo detrusor así como la contracción del esfínter uretral interno; de igual manera, se produce una estimulación del Sistema Nervioso Somático, el cual a través del nervio pudendo, activa al esfínter uretral externo. Desde el tronco del encéfalo parten fibras eferentes hacia el núcleo somático en la médula sacra, contribuyendo al aumento de la actividad del esfínter uretral externo.

Una vez alcanzado el umbral de presión para la micción, se produce una intensa actividad aferente procedente de la musculatura lisa de la vejiga y recogida principalmente por el nervio pélvico, dirigiéndose hacia los centros superiores. La información es recogida en el tronco del encéfalo (centro Pontino de la micción), de donde parten proyecciones eferentes hacia el Núcleo Simpático, inhibiéndolo y con ello la relajación del esfínter uretral interno; hacia el núcleo Parasimpático, estimulándolo y con ello contracción del músculo detrusor e inactivación del esfínter uretral interno, y hacia el Núcleo Somático, inhibiéndolo, y con ello inactivación del esfínter uretral externo. El resultado final de estas eferencias procedentes de núcleos superiores es la emisión voluntaria de orina.

La **vejiga inestable o incontinencia de urgencia motora** es aquella que en fase de llenado desarrolla contracciones no inhibidas. Se caracteriza por la urgencia miccional, debida a la imposibilidad de almacenar orina. Prácticamente cualquier patología del tracto inferior puede desencadenarla: infecciones, urolitiasis, carcinoma vesical, rectal o pélvico, hiperplasia benigna de la próstata, etc. En la edad geriátrica es el tipo de incontinencia más frecuente. En el caso de la hiperplasia benigna prostática, la obstrucción producida por la hipertrofia facilita la contracción involuntaria del detrusor, que se hace hiperactivo. Otra forma de incontinencia urinaria es la **vejiga irritable o incontinencia de urgencia sensorial** deriva de un sobreestímulo de las vías sensoriales aferentes de la vejiga, producido por la irritación de la pared vesical o de la uretra. Las causas más frecuentes son la litiasis, los tumores, la cistitis intersticial, la uretritis y la trigonitis.

El **objetivo terapéutico** los pacientes con **incontinencia de urgencia** es que la vejiga sea capaz de distenderse sin contraerse durante el llenado y que tenga una buena capacidad. Esto puede conseguirse en un buen porcentaje de pacientes, aunque en otros el objetivo es más modesto: conseguir reducir la frecuencia de micciones y una disminución en el número de escapes de orina. Es importante tener en cuenta que la incontinencia urinaria es una condición que, aunque no implica un riesgo importante para la vida de las personas, puede limitar notablemente sus actividades sociales, ocupacionales y sexuales, deteriorando su calidad de vida. Por otro lado, existencia complicaciones patológicas como las infecciones del tracto urinario y úlceras cutáneas.

Con independencia de cualquier tratamiento realizado, es muy conveniente adoptar medidas de carácter higiénico-sanitario, tales como las siguientes:

- Controlar la cantidad y el tipo líquidos que toman para no producir una formación excesiva de orina que aumente la sintomatología (ciertas aguas minerales, alcohol, café, té y otras infusiones tienen un efecto más o menos diurético).
- Distribuir el horario de la toma de líquidos, bebiendo más durante la mañana y disminuyendo los líquidos del almuerzo. Adelantar la cena a las 6 ó las 7 de la tarde y acostarse con la vejiga vacía, especialmente en pacientes con síntomas de predominio nocturno.
- Orinar siempre que se crea necesario y se tenga ocasión para ello.
- Tener en cuenta el horario laboral o cuándo van a estar fuera de casa. Se debe salir de casa con la vejiga vacía, procurando no tomar líquidos excesivos hasta que no regresen y evitando el café, té y alcohol.
- En las personas con limitaciones físicas los servicios deberán adaptarse a las necesidades de los pacientes.
- Utilizar ropa de manejo cómodo para facilitar la micción en condiciones de urgencia.

La capa muscular de la vejiga muestra una amplia **inervación colinérgica** y en la misma se ha demostrado la existencia de los cinco tipos de

TABLA 1. TIPOS DE RECEPTORES COLINÉRGICOS (M) Y LOCALIZACIÓN ORGÁNICA

| M | Localización anatómica |
|---|--|
| 1 | Sistema Nervioso Central: corteza cerebral, hipocampo, glándulas, ganglios simpáticos. |
| 2 | Corazón, mesencéfalo, músculo liso (ciliar, detrusor, digestivo) |
| 3 | Músculo liso (ciliar, detrusor, digestivo), glándulas, cerebro |
| 4 | Sistema Nervioso Central: ganglios basales, núcleo estriado |
| 5 | Sistema Nervioso Central: sustancia negra |

receptores muscarínicos conocidos. Sin embargo, en el detrusor predominan los receptores M_2 (80%) y M_3 (20%), implicados principalmente en la contracción vesical: durante la micción la activación de los receptores M_3 provoca la contracción directa del detrusor, mientras que la estimulación de los receptores M_2 revierte la relajación muscular creada por el estímulo simpático sobre el detrusor.

Aunque el cuerpo de la vejiga recibe una **inervación noradrenérgica** relativamente escasa, el cuello vesical se encuentra muy inervado, en particular en los varones. En el detrusor los receptores β_3 adrenérgicos predominan sobre los α y la respuesta normal a la transmisión adrenérgica es la relajación. Los receptores α adquieren importancia funcional cuando existe obstrucción al flujo, descentralización parasimpática y vejigas hiperactivas.

Dado que la inervación del detrusor es esencialmente parasimpática y, por tanto, la contracción vesical está mediada por la acetilcolina, la inhibición de los receptores colinérgicos postganglionares en el músculo liso vesical produce la relajación del detrusor. Por ello, se emplean fundamentalmente **agentes anticolinérgicos**, estando actualmente comercializados en España para la indicación de incontinencia urinaria: flavoxato, trospio, oxibutinina, tolterodina, solifenacina y fesoterodina. Entre ellos, **oxibutinina** es considerado el fármaco de referencia en esta indicación, aunque la **tolterodina**, más moderna, parece producir una menor incidencia de sequedad de boca que los restantes. La última en incorporarse comercialmente a este grupo de medicamentos es la **solifenacina**, cuyos datos son similares a los obtenidos con tolterodina. Por su parte, la **fesoterodina** está muy relacionado estructu-

ralmente con tolterodina y, a su vez, con clorfenamina (un antihistamínico con moderados efectos anticolinérgicos); su efecto inhibidor es 2,7 veces más potente sobre la presión intravesical que sobre la secreción salival (también regulada por la activación de receptores M_3 colinérgicos), frente a 3,7-6,5 veces para solifenacina, 2,3 para tolterodina y 1 para la oxibutinina y atropina (Cuéllar, 2008).

En pacientes con incontinencia de urgencia, los anticolinérgicos disminuyen la capacidad contráctil del detrusor, aumentan la tolerancia al llenado vesical y, por lo tanto, disminuyen la frecuencia de las micciones y de los episodios de urgencia e incontinencia. Estos agentes son considerados como la primera forma de tratamiento tanto en casos en los cuales la disminución de la capacidad vesical se debe a una disminución de la acomodación, como en los casos de hiperactividad, sea cual sea su origen fisiopatológico: contracciones involuntarias de origen no neurológico (vejiga inestable idiopática, incontinencia mixta con componente de inestabilidad predominante), e hiperreflexia del detrusor (contracciones involuntarias por lesión neurológica). No obstante, la mejoría de los síntomas ligados a la vejiga hiperactiva no suele manifestarse de forma inmediata, dado que el proceso de modificación de los hábitos miccionales es gradual.

Los pacientes con vejiga neurológica, especialmente en aquellos con hiperreflexia asociada a disinergería, frecuentemente desarrollan altas presiones intravesicales. En estos pacientes el tracto urinario superior tiene un alto riesgo de ser dañado, por lo que el uso de agentes anticolinérgicos tiene un papel terapéutico más que sintomático.

Con todo, los anticolinérgicos sistémicos presentan un amplio espectro de efectos adversos, derivados de las notables implicaciones fisiológicas de la acetilcolina, tanto en el sistema autónomo parasimpático, como en el sistema nervioso central. Esto determina, asimismo, un amplio abanico de contraindicaciones, que limitan significativamente la utilidad de estos medicamentos. La diversidad de receptores colinérgicos (M_{1-5}) y la escasa selectividad de los fármacos actualmente disponibles son las causantes del perfil toxicológico de los medicamentos que actúan sobre tales receptores.

En el caso de los ancianos, el principal grupo de pacientes afectados por la incontinencia de urgencia, el principal problema que plantea el empleo de fármacos anticolinérgicos es que este tipo de pacientes es especialmente sensible a sus efectos, no siendo infrecuentes los estados de confusión mental, sequedad de boca, estreñimiento, midriasis y/o taquicardia. Por ello, es evidente la necesidad de disponer de fármacos con efectos más selectivos, en especial a lo referido a la toxicidad. Con todo, los cinco tipos conocidos de receptores colinérgicos están presentes en el sistema nervioso central, y es difícil establecer, a priori, cuál de ellos está más estrechamente ligado a los fenómenos de confusión y otros trastornos cognitivos observados con los anticolinérgicos sistémicos. La experiencia clínica es, obviamente, la mejor forma de determinar este perfil.

El tratamiento de la incontinencia de urgencia debe considerar la existencia de otras patologías que pudieran provocar una obstrucción del tracto urinario inferior. En el caso de los varones, la inestabilidad vesical secundaria a **hiperplasia prostática benigna** es la situación más común. Por ello, el tratamiento debe dirigirse a solventar este problema. Los mejores resultados pueden producirlos los **bloqueantes α -adrenérgicos**, ya que su efecto relajante sobre el esfínter interno, produce mejoría tanto de los síntomas obstrutivos como también de los irritativos. Ciertamente, los fármacos alfa-bloqueantes tienen una excelente respuesta clínica, por lo que son muy utilizados para faci-

litar el vaciado vesical, tanto en obstrucciones funcionales (disinergias, vejigas arrefléxicas e hipoactivas con uretra activa) como en la hiperplasia benigna de próstata.

En la hiperactividad vesical pueden jugar su papel en aquellos casos secundarios a obstrucción del cuello vesical ya que al disminuir la presión de la región de salida y aliviarse así la obstrucción, pueden disminuir las contracciones del detrusor. Actualmente, los más utilizados, debido a su acción más específica y con menores efectos secundarios son terazosina, doxazosina y alfuzosina). La tamsulosina ha demostrado también selectividad sobre los receptores alfa-1 adrenérgicos del cuello vesical y esfínter interno y menor acción sobre la musculatura lisa vascular, con lo que se ha parecido reducir la característica acción hipotensora que presentan este grupo de medicamentos.

Otros medicamentos utilizados en esta forma de incontinencia son **imipramina**, que a sus propiedades anticolinérgicas se añade la actividad agonista adrenérgica indirecta (inhibe la recaptación de noradrenalina), lo que incrementa el tono del esfínter uretral. Algunos antagonistas del calcio, como **flunarizina**, han mostrado reducir el tono de la vejiga y con ello los síntomas de este tipo de incontinencia urinaria.

Los pacientes neurológicos con vejiga hiperactiva constituyen un grupo de pacientes de difícil tratamiento, en los que el tratamiento oral ocasionalmente no produce mejoras sustanciales. En estos casos, se emplea la **vía intravesical**. Con esta vía de administración disminuyen significativamente los efectos secundarios asociados con la administración oral ya que la distribución orgánica del fármaco es menor. Se administran:

- **Anticolinérgicos:** Reducen el tono del músculo detrusor de la vejiga: oxitbutinina, atropina.
- **Anestésicos locales:** Actúan bloqueando las aferencias sensitivas vesicales (de este modo se interrumpe el arco reflejo exaltado). Se emplean habitualmente lidocaína y bupivacaína.

También se utiliza por vía intravesical la **capsaicina**. Ésta es un agente que provoca la depleción de sustan-

cia P (uno de los neurotransmisores más relevantes en la transmisión de estímulos periféricos). En la lámina propia urotelial subyacen las terminaciones nerviosas y las fibras amielínicas C, cuya transmisión de impulsos nerviosos se bloquea de forma temporal con la administración de esta sustancia. La administración endovesical de capsaicina produce una sintomatología irritativa inicial (que se puede disminuir con la administración previa de lidocaína intravesical), que da paso posterior a un aumento de la capacidad vesical máxima y una disminución de la presión basal del detrusor. No obstante, se ha cuestionado su utilidad.

Además del tratamiento farmacológico, existe un conjunto de **terapias psicológicas** que pueden complementar en buena medida al anterior. Se trata fundamentalmente de técnicas conductuales (de modificación de la conducta) y de relajación. Las **técnicas de modificación de conducta** son sencillas en su aplicación y carentes de efectos secundarios, y que pueden ser muy efectivas en pacientes seleccionados. Las más utilizadas son la micción programada, la adaptación miccional, el entrenamiento vesical, alarmas de cama húmeda, los ejercicios de suelo pélvico y el *biofeedback*. Además, se emplean **técnicas de relajación**, que enseñan al paciente a reducir el nivel de ansiedad que se encuentra frecuentemente aumentado en este tipo de trastornos.

Para el tratamiento no farmacológico de la incontinencia de esfuerzo genuina se utiliza la **fisioterapia de fortalecimiento** de la musculatura perineal, mediante ejercicios de entrenamiento de la musculatura pélvica, la electroestimulación funcional, el *biofeedback* y los dispositivos intravaginales. Este tratamiento mejora clínicamente al 40-50% de las pacientes pero no cura la incontinencia.

El **tratamiento quirúrgico** es eficaz, mínimamente invasivo y de bajo coste y morbilidad. Desde hace años sólo se realiza la colocación de una **malla suburetral libre de tensión** (se denomina TTV cuando es *suprapúbica* y TOT cuando es *transobturatriz*), con tasas de curación del 83-85% y mínimos efectos secundarios; la TTV y la TOT parecen ser de igual eficacia.

ACCIÓN Y MECANISMO

El mirabegrón es un agente agonista selectivo de los receptores β_3 -adrenérgicos, que ha sido autorizado para el 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. El mirabegrón es unas 150 veces más selectivo sobre los receptores β_3 -adrenérgicos que sobre los β_2 y unas 33 más que sobre los β_1 .

La actuación del fármaco sobre los receptores β_3 -adrenérgicos presentes en el músculo detrusor de la vejiga da lugar a una relajación de éste, lo que permite a la vejiga una mayor capacidad de acumular orina, reduciendo el número de contracciones involuntarias y, con ello, del número de micciones al reducirse la sensación de urgencia por llenado. Precisamente, durante la fase de llenado con la orina producida por los riñones, la vejiga se acomoda al contenido gracias al tono del músculo detrusor, manteniendo un comportamiento pasivo de esfera viscoelástica. Durante esta fase, el músculo vesical permanece inactivo y los esfínteres activados, evitando que se produzcan pérdidas o, lo que es lo mismo, facilitando la continencia. Es decir, a medida que la orina se va acumulando en la vejiga, ésta comienza a distenderse, provocando bajos niveles de aferencias hacia la médula sacra a través del nervio pélvico. Esta información es transmitida al sistema Nervioso Simpático, que a través del nervio hipogástrico produce una relajación del músculo detrusor a través de la activación de los receptores β_3 -adrenérgicos, así como la contracción del esfínter uretral interno; de igual manera, se produce una estimulación del Sistema Nervioso Somático, el cual a través del nervio pudendo, activa al esfínter uretral externo. Desde el tronco del encéfalo parten fibras eferentes hacia el núcleo somático en la médula sacra, contribuyendo al aumento de la actividad del esfínter uretral externo.

Cuando la vejiga alcanza su límite de repleción o *umbral de micción*, se

contrae para vaciar su contenido gracias al músculo liso vesical al tiempo que los esfínteres se relajan. Una vez alcanzado el umbral de presión para la micción, se produce una intensa actividad aferente procedente de la musculatura lisa de la vejiga y recogida principalmente por el nervio pélvico (parasimpático: colinérgico), dirigiéndose hacia los centros superiores. La información es recogida en el tronco del encéfalo (centro Pontino de la micción), de donde parten proyecciones eferentes hacia el Núcleo Simpático, inhibiéndolo y con ello la relajación del esfínter uretral interno; hacia el núcleo Parasimpático, estimulándolo y con ello contracción del músculo detrusor e inactivación del esfínter uretral interno, y hacia el Núcleo Somático, inhibiéndolo, y con ello inactivación del esfínter uretral externo. El resultado final de estas eferencias procedentes de núcleos superiores es la emisión voluntaria de orina.

Aunque se ha observado en roedores que el mirabegrón posee un significativo efecto lipolítico como consecuencia de su acción agonista sobre los receptores β_3 -adrenérgicos presentes en la grasa parda, incrementando el gasto energético y la temperatura corporal y mejorando la tolerancia la glucosa en animales genéticamente obesos, tales efectos no han sido observados en animales de experimentación que no fuesen roedores. De hecho, no se ha observado ningún efecto discernible sobre el metabolismo lipídico, el metabolismo glucídico o la temperatura corporal tras su administración repetida en personas sanas y en pacientes diabéticos.

ASPECTOS MOLECULARES

El mirabegrón es un agente agonista selectivo de los receptores β_3 -adrenérgicos, que está estructuralmente relacionado con fármacos agonistas β_2 -adrenérgicos, como la terbutalina o el salbutamol. Químicamente, se trata de la 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino)etil]fenil]acetamida.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

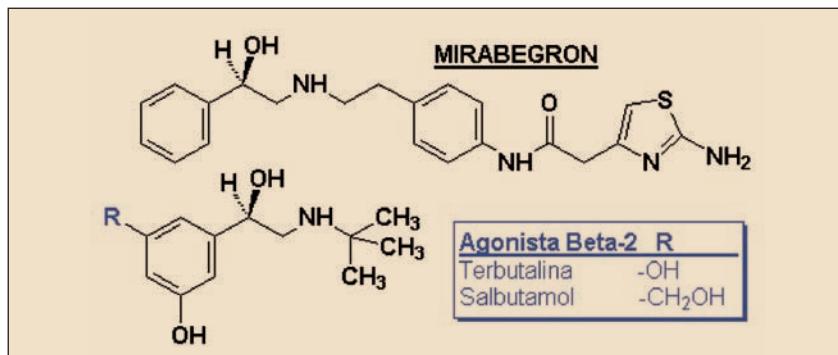
La eficacia y la seguridad clínicas del mirabegrón en la indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante tres ensayos clínicos principales de fase 3, de similar diseño: multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doblemente ciegos, de grupos paralelos, y controlados con placebo y comparadores activos (tolterodina), de doce semanas de duración del tratamiento activo. Se incluyó a pacientes adultos con síntomas de urgencia urinaria (media de 2-3 episodios diarios de incontinencia) de más de tres meses de duración y con al menos 8 micciones urinarias por día (11-12 de media). Entre los pacientes incluidos en estos ensayos, un 72-83% eran mujeres, más del 90% eran de raza caucásica, con una mediana de edad de 59-61 años; entre el 49% y el 53% habían recibido anteriormente un tratamiento con agentes anticolinérgicos.

Se empleó una covariable primaria para determinar la eficacia, incluyendo la variación del número medio de micciones por día, basado en un diario miccional de tres días (entre los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento), y la del número medio diario de episodios de incontinencia urinaria (en este caso, en relación al número de pacientes que habían experimentado anteriormente al menos un episodio de incontinencia). Como variable secundaria/e se determinó, entre otras, el volumen medio por micción.

El primero de los estudios (178-CL-046; Khullar, 2013) distribuyó aleatoriamente a 1.978 pacientes en cuatro grupos de tratamiento, cada uno de

los cuales recibieron por vía oral una sola dosis diaria de 50 mg de mirabegrón (M50), 100 mg de mirabegrón (M100), 4 mg de tolterodina (T4; de liberación retardada) o placebo (P). Los resultados mostraron una reducción de la frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria, con relación al inicio, de 1,57 (M50), 1,46 (M100), 1,27 (T4) y 1,17 (P), lo que supone una reducción con respecto al placebo de 0,41 episodios ($CI_{95\%}$ 0,72 a 0,09; $p=0,003$) con M50; de 0,29 ($CI_{95\%}$ 0,61 a -0,03; $p=0,01$) con M100; y de 0,10 ($CI_{95\%}$ 0,42 a -0,21; $p=0,11$, no significativo) con T4. Asimismo, se registró una reducción de la frecuencia diaria de 1,93 de micciones (M50), 1,77 (M100) 1,59 (T4) y 1,34 (P); lo que implica una reducción con respecto al placebo de 0,60 episodios ($CI_{95\%}$ 0,90 a 0,29; $p<0,001$) con M50, de 0,44 ($CI_{95\%}$ 0,74 a 0,13; $p=0,005$) con M100 y de 0,25 ($CI_{95\%}$ 0,55 a -0,06; $p=0,11$, no significativo) con T4. Por lo que respecta a la variación del volumen medio de orina por micción, el incremento medio de dicho volumen fue de 24,2 ml (M50), 25,6 (M100), 25,0 (T4) y 12,3 (P); por lo que las diferencias registradas con respecto al placebo fueron de 11,9 ml ($CI_{95\%}$ 6,3 a 17,4; $p<0,001$) con M50, de 13,2 ml ($CI_{95\%}$ 7,7 a 18,7; $p<0,001$) con M100 y de 12,6 ml ($CI_{95\%}$ 7,1 a 18,2; $p<0,001$) con T4.

El segundo estudio (178-CL-047; Nitti, 2013) distribuyó aleatoriamente a 1.339 pacientes en tres grupos de tratamiento, cada uno de los cuales recibieron por vía oral una sola dosis diaria de 50 mg de mirabegrón (M50), 100 mg de mirabegrón (M100) o placebo (P). Los resultados mostraron una reducción de la frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria, con relación al



inicio, de 1,47 (M50), 1,63 (M100) y 1,13 (P), lo que supone una reducción con respecto al placebo de 0,34 episodios ($CI_{95\%}$ 0,66 a 0,03; $p = 0,026$) con M50 y de 0,50 ($CI_{95\%}$ 0,82 a -0,18; $p < 0,001$) con M100. Asimismo, se registró una reducción de la frecuencia diaria de 1,66 de micciones (M50), de 1,75 (M100) y de 1,05 (P); lo que implica una reducción con respecto al placebo de 0,61 episodios ($CI_{95\%}$ 0,98 a 0,24; $p = 0,001$) con M50 y de 0,70 ($CI_{95\%}$ 1,07 a 0,33; $p = 0,001$) con M100. Con relación a la variación del volumen medio de orina por micción, el incremento medio de dicho volumen fue de 18,2 ml (M50), 18,0 ml (M100) y 7,0 ml (P); por lo que las diferencias registradas con respecto al placebo fueron de 11,1 ml ($CI_{95\%}$ 4,4 a 17,9; $p = 0,001$) con M50 y de 11,0 ml ($CI_{95\%}$ 4,2 a 17,7; $p = 0,002$) con.

Finalmente, el tercer estudio (178-CL-074; Herschorn, 2013) distribuyó aleatoriamente a 1.306 pacientes en tres grupos de tratamiento, cada uno de los cuales recibieron por vía oral una sola dosis diaria de 50 mg de mirabegrón (M50), 25 mg de mirabegrón (M25) o placebo (P). Los resultados registraron una reducción de la frecuencia diaria de episodios de incontinencia urinaria con relación al inicio de 1,38 (M50), 1,36 (M25) y 0,96 (P), lo que supone una reducción con respecto al placebo de 0,42 episodios ($CI_{95\%}$ 0,76 a 0,08; $p = 0,001$) con M50 y de 0,40 ($CI_{95\%}$ 0,74 a 0,06; $p = 0,005$) con M25. Asimismo, se registró una reducción de la frecuencia diaria de 1,60 de micciones (M50), de 1,65 (M25) y de 1,18 (P); lo que implica una reducción con respecto al placebo de 0,42 episodios ($CI_{95\%}$ 0,76 a 0,08; $p = 0,015$) con M50 y de 0,47 ($CI_{95\%}$ 0,82 a 0,13; $p = 0,007$) con M25. Con relación a la variación del volumen medio de orina por micción, el incremento medio de dicho volumen fue de 20,7 ml (M50), 12,8 ml (M25) y 7,0 ml (P); por lo que las diferencias registradas con respecto al placebo fueron de 12,4 ml ($CI_{95\%}$ 6,3 a 18,6; $p < 0,001$) con M50 y de 4,6 ml ($CI_{95\%}$ -1,6 a 10,8; $p = 0,15$, no significativo) con M25.

Agrupando los resultados de los tres ensayos clínicos anteriores se obtienen (EMA) los siguientes datos:

– **Reducción de la frecuencia diaria de episodios de incontinencia**

cía: 1,36 (M25), 1,49 (M50), 1,50 (M100), 1,27 (T4) y 1,10 (P); con lo que las diferencias con respecto al placebo son de 0,40 (M25), 0,40 (M50), 0,41 (M100) y 0,10 (T4). En este sentido, las tasas de respondedores fueron:

- Porcentaje de pacientes sin ningún episodio de incontinencia (en pacientes que previamente habían experimentado al menos uno): 44,1% (M50), 46,4% (M100) y 37,8% (P); lo que implica una diferencia estadísticamente significativa de 6,3 (M50) y 8,6 (M100) puntos porcentuales con respecto al placebo.
- Porcentaje de pacientes con una reducción de al menos un 50% en el número medio de episodios diarios de incontinencia: 69,5% (M50), 70,5% (M100) y 59,6% (P); lo que implica una diferencia estadísticamente significativa de 9,9 (M50) y 11,0 (M100) puntos porcentuales con respecto al placebo.

– **Reducción de la frecuencia diaria de micciones:** 1,65 (M25), 1,75 (M50), 1,74 (M100), 1,59 (T4) y 1,20 (P); con lo que las diferencias con respecto al placebo son de 0,47 (M25), 0,55 (M50), 0,54 (M100) y 0,25 (T4). Por su parte, el porcentaje de pacientes con menos de 9 micciones diarias fue del 31,6% (M50), 34,0% (M100) y 24,6% (P); lo que implica una diferencia estadísticamente significativa de 7,0 (M50) y 9,4 (M100) puntos porcentuales con respecto al placebo.

– **Aumento del volumen medio de orina por micción:** 12,8 ml (M25), 21,4 (M50), 21,74 (M100), 25,0 (T4) y 9,4 (P); siendo las diferencias con respecto al placebo de 4,6 ml (M25, no significativa), 11,9 (M50), 12,3 (M100) y 12,6 (T4).

– **Reducción del número medio de episodios diarios nocturia:** las diferencias con respecto al placebo fueron de 0,01 episodios (M25, no significativa), 0,14 (M50), 0,12 (M100) y 0,04 (T4, no significativa).

– **Grado de satisfacción con el tratamiento** determinado mediante una escala visual analógica (de 0

a 10), expresado como la diferencia con respecto al placebo: 0,76 (M50) y 1,08 (M100), ambas estadísticamente significativas.

Adicionalmente a estos tres estudios, se llevó a cabo otro estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doblemente ciego y controlado con un comparador activo (tolterodina), con el fin de determinar la eficacia y la seguridad del mirabegrón a largo plazo (un año) en un grupo de 2.452 pacientes (178-CL-049; Chapple, 2013), que recibieron una única dosis oral diaria de 50 o 100 mg de mirabegrón o 4 mg de tolterodina retardada.

Los resultados mostraron una tasa de eventos adversos durante el estudio del 59,7% (M50), 61,3% (M100) y 62,6 (T4), siendo valorados como graves en el 5,2% (M50), 6,2% (M100) y 5,4% (T4). El perfil toxicológico fue similar en todos ellas, salvo en lo referente a la sequedad de boca: 2,8% (M50), 2,3% (M100) y 8,6% (T4). En cuanto a las variables de eficacia, el número medio diario de micciones disminuyó en 1,27 (M50) y 1,41 (M100), mientras que el de episodios diarios de incontinencia lo hizo en 1,01 (M50) y 1,24 (M100); por su parte, el volumen de orina medio por micción aumentó en 17,5 ml (M50) y 21,5 ml (M100), mientras que el número medio de episodios diarios de nocturia disminuyó en 0,46 (M50) y 0,39 (M100). La tolterodina mostró unos resultados cualitativa y cuantitativamente similares a los de ambas dosis de mirabegrón y en todos los grupos de tratamiento las mejoras comenzaron a experimentarse durante el primer mes y se mantuvieron a lo largo de todo el año.

Desde el punto de vista toxicológico, los datos procedentes de los tres estudios a corto plazo (12 semanas), la incidencia general de eventos adversos del 53,4% con mirabegrón, del 60,2% con tolterodina y del 55,2% con placebo. Los más frecuentemente asociados a mirabegrón fueron nasofaringitis (7,4%), hipertensión leve (5,2%), hiperglucemias (5,7%), cefalea (3,1%), estreñimiento (2,1) e infecciones urinarias (2,0%). Un 4,9% de los pacientes tratados con mirabegrón suspendieron su tratamiento en estos estudios por eventos adversos.

ASPECTOS INNOVADORES

El mirabegrón es un agente agonista selectivo de los receptores β_3 -adrenérgicos, que ha sido autorizado para el 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.

La eficacia y la seguridad de este nuevo fármaco han sido contrastadas con amplios ensayos clínicos, tanto a corto como a medio plazo. En todos ellos se ha constatado una moderada aunque significativa reducción del número de micciones y de episodios de incontinencia urinaria, así como mejorías en otras variables clínicas consideradas. En este sentido, la dosis de 50 mg/24 h de mirabegrón se asocia con una reducción de 1,75 micciones diarias, 0,55 más que con placebo. Asimismo, entre aquellos que previamente había experimentado algún episodio de incontinencia previo, este tratamiento redujo significativamente 0,4 episodios diarios más que el placebo; considerando la tasa de respondedores (que experimentaron una reducción de al menos la mitad de los episodios de incontinencia), llega a cerca del 70%, si bien la correspondiente al placebo fue del 60% lo que deja la mejora del mirabegrón en un 10% adicional sobre el placebo.

La dosis de 100 mg/24 h no produjo un mayor efecto y fue asociada con tasas mayores de efectos secundarios, mientras que la de 25

mg/24 h fue netamente inferior en su eficacia con respecto a la de 50 mg/24 h. Por su parte, la comparación directa con la forma de retardada de tolterodina produjo resultados clínicamente muy similares.

Se ha comprobado mediante un amplio ensayo clínico que la eficacia del mirabegrón en la indicación autorizada se mantiene a largo plazo, si bien en dicho ensayo clínico no se incluyó un brazo de placebo, con lo que las conclusiones no resultan particularmente robustas, especialmente si se tiene en cuenta que en esta indicación la respuesta al placebo suele ser muy elevada (incluso por encima del 50% de los pacientes).

El perfil toxicológico del mirabegrón es moderado y compatible con actividad adrenérgica, aunque sea selectiva para los receptores β_3 : hipertensión, hiperglucemia, etc., si bien todos ellos son mayoritariamente de carácter leve. En términos de seguridad de uso, es comparable a los anticolinérgicos, si bien con menos incidencia que estos en sus efectos adversos típicos, en particular la sequedad de boca.

Las comparaciones indirectas con fesoterodina, solifenacina, etc., muestran respuestas del mismo rango con reducciones de 0,2 a 1,1 episodios diarios de incontinencia urinaria (0,4 con mirabegrón) y de 0,5 a 1,3 micciones diarias (0,6 con mirabegrón). En este sentido, los autores de una reciente revisión sistemática de la eficacia y la seguridad comparadas en el tratamiento de incontinencia urinaria de urgencia (Maman, 2014) seleccionaron a

un total de 44 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, incluyendo a un total de 27.309 pacientes, tratados con darifenacina, tolterodina, oxibutinina, trospio, solifenacina o fesoterodina, así como mirabegrón. Los resultados del meta-análisis correspondiente mostraron que la dosis de 50 mg de mirabegrón fue tan eficaz como todos los agentes anticolinérgicos consideradas, para reducir la frecuencia de las micciones y de los episodios de incontinencia urinaria de urgencia, con la excepción de la dosis de 10 mg de solifenacina, que resulta más eficaz en ambas variables clínicas. Sin embargo, el mirabegrón presentó una incidencia de sequedad de boca similar al placebo y significativamente inferior a la de los agentes anticolinérgicos.

En definitiva, el mirabegrón representa una nueva alternativa para el tratamiento de la incontinencia de urgencia, aportando un nuevo mecanismo farmacológico; sin embargo, su eficacia clínica es modesta y está en línea con los agentes anticolinérgicos habitualmente utilizados en esta indicación (fesoterodina, tolterodina, solifenacina, etc.); también su nivel de seguridad puede equipararse a estos últimos, aunque sin la siempre molesta sequedad de boca que provoca que algunos pacientes abandonen el tratamiento. Por todo ello, el mirabegrón representa una opción adicional para tratar a pacientes intolerantes o que hayan tenido una respuesta insatisfactoria a los tratamientos previos, pero sin que deban esperarse resultados netamente superiores.

BIBLIOGRAFIA

- Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013; 63(2): 296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Fesoterodina (Toviaz®). *Panorama Actual Med*. 2008; 32(316): 831-8.
- European Medicines Agency. Betmiga. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/780709/2012; EMEA/H/C/002388. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Herschorn S, Barkin J, Castro-Díaz D, Frankel JM, Espuña-Pons M, Gousse AE, Stölzel M, Martin N, Gunther A, Van Kerrebroeck P. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013; 82(2): 313-20. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.077.
- 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.
- Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, Radziszewski P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooring M, Chapple C. Efficacy and tolerability of

■ BIBLIOGRAFIA (continuación)

- mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013; 63(2): 283-95. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016.
- Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, Siddiqui E, Odeyemi I, Hakimi Z. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.010.
 - Nitti VV, 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): 1388-95. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017.
 - Nitti VV, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambronero J, Angulo JC, Blauwet MB, Dorrepaal C, Siddiqui E, Martin NE. 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): 619-32. doi: 10.1111/ijcp.12194.
 - Sanford M. Mirabegron: a review of its use in patients with overactive bladder syndrome. *Drugs.* 2013; 73(11): 1213-25. doi: 10.1007/s40265-013-0086-3.
 - Zudaire Bergera JJ. Terapéutica de los trastornos genitourinarios. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 269-288.

VALORACIÓN

MIRABEGRON► **BETMIGA® (Astellas)****Grupo Terapéutico (ATC):** G04BD. TERAPIA GENITOURINARIA. Antiespasmódicos.**Indicaciones autorizadas:** 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.**Condiciones de conservación y dispensación:**

- R: Requiere receta médica
- INNSNS: Incluido en la oferta de la Seguridad Social
- C: Caducidad inferior a cinco años.

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar. **Novedad físico-química:** Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica. **Novedad toxicológica:** Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia farmacológica estándar. 

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

| Fármaco | Medicamento® | Laboratorio | Año |
|-------------------------|--------------|----------------|------|
| Flavoxato | Uronid | Recordati | 1975 |
| Oxibutinina | Ditropan | Sanofi Aventis | 1987 |
| Trospio, cloruro | Uraplex | Rottapharm | 1998 |
| Tolterodina | Urotrol | Almirall | 1999 |
| Solifenacina | Vesicare | Astellas | 2005 |
| Fesoterodina | Toviaz | Pfizer | 2008 |

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

| Fármaco | Dosis | Coste |
|-------------------------|--------------|-----------------|
| Mirabegró | 50 mg | 548,96 € |
| Fesoterodina | 4 mg | 621,02 € |
| Solifenacina | 5 mg | 608,70 € |
| Tolterodina | 4 mg | 372,56 € |
| Trospio, cloruro | 40 mg | 130,31 € |
| Oxibutinina | 15 mg | 75,74 € |
| Flavoxato | 800 mg | 216,81 € |