



Tratamiento combinado con solifenacina y mirabegrón, una alternativa en pacientes con vejiga hiperactiva

Combination treatment with solifenacin and mirabegron: An alternative in patients with overactive bladder

Antonio Alcántara Montero

Recibido: mayo 2017

Aceptado: julio 2017

Centro de Salud José María Álvarez, Don Benito (Badajoz), España. Miembro del Grupo de Trabajo de Urología (Nefrología y Vías Urinarias) de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Correspondencia:

Antonio Alcántara Montero

a.alcantara.montero@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24245/revmexurol.v77i4.1434>

La Sociedad Internacional de Continencia (ICS) definió en 2002 el síndrome de vejiga hiperactiva como una alteración caracterizada por urgencia miccional aislada o en combinación con otros síntomas, como incontinencia de urgencia, generalmente asociada con aumento de la frecuencia miccional y nocturia, en ausencia de otra enfermedad comprobada. Los hombres y las mujeres con síntomas de vejiga hiperactiva refieren baja calidad de vida relacionada con la salud y productividad laboral, además de altos niveles de ansiedad y depresión, comparados con quienes tienen mínimos síntomas o no los manifiestan.¹

En tratamiento farmacológico de primera línea del síndrome de vejiga hiperactiva consiste en antimuscarínicos y mirabegrón, un agonista de los receptores β 3-adrenérgicos. Ambas clases de fármacos comparten eficacia similar, pero

mirabegrón no provoca efectos adversos anticolinérgicos (por ejemplo, la incidencia de boca seca es similar a la que produce el placebo). En la práctica clínica actual, el tratamiento se inicia a menudo con antimuscarínicos. Sin embargo, la disminución de los síntomas suele ser insuficiente, lo que resulta en insatisfacción, sobre todo si persiste la incontinencia. El aumento de la dosis de antimuscarínicos a menudo exacerba los efectos adversos anticolinérgicos, incluso pueden conducir al abandono del tratamiento. Si fracasa el tratamiento farmacológico por vía oral, otra alternativa puede ser onabotulinumtoxin A intravesical; sin embargo, en algunos casos puede generar infecciones urinarias, reacción fluctuante o requerimiento de autosondaje intermitente. Otras alternativas invasivas incluyen: electroestimulación del nervio tibial posterior y neuromodulación del nervio sacro, pero su efectividad en la práctica clínica es limitada.¹

Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos fase III del tratamiento combinado con solifenacina (antimuscarínico) y mirabegrón. La experiencia inicial de un estudio abierto japonés, después de la comercialización de mirabegrón en ese país, reportó buena eficacia y tolerancia en dosis de 25 o 50 mg y solifenacina de 2.5 o 5 mg *versus* solifenacina en monoterapia.² Otro estudio europeo de fase II (SYMPHONY) investigó seis combinaciones de dosis de mirabegrón con solifenacina *versus* monoterapia con mirabegrón, solifenacina o placebo, y demostró que la combinación tuvo mayor eficacia que solifenacina de 5 mg en monoterapia, en el cambio desde la situación basal hasta el final del tratamiento (EoT; “*end of treatment*”), volumen medio de vaciado/micción, frecuencia de micciones/24 h y episodios de urgencia. Todas las combinaciones fueron bien toleradas, comparadas con las monoterapias o el placebo.³ Solifenacina de 5 mg combinada con mirabegrón de 25 o 50 mg fue la dosis óptima en términos del perfil beneficio-riesgo en ese estudio.⁴

El estudio BESIDE, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, evaluó la eficacia, seguridad y tolerancia del tratamiento combinado de solifenacina (5 mg) y mirabegrón (50 mg) *versus* solifenacina de 5 o 10 mg en monoterapia durante 12 semanas, prescrita en pacientes que manifestaban incontinencia después de 4 semanas de tratamiento con solifenacina de 5 mg. Los pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia, a pesar del tratamiento diario con solifenacina de 5 mg durante 4 semanas (periodo simple ciego), fueron divididos al azar para recibir tratamiento combinado a razón de 1:1:1 (mirabegrón más solifenacina) o solifenacina de 5 o 10 mg durante 12 semanas (periodo doble ciego). Los pacientes que recibieron la combinación iniciaron con mirabegrón de 25 mg, incrementándose a 50 mg después de la semana 4. El objetivo principal del ensayo fue evaluar la eficacia de la combinación *versus* solifenacina

de 5 mg, y los objetivos secundarios: evaluar la seguridad-tolerancia de la combinación *versus* solifenacina de 5 o 10 mg, y la no-inferioridad (y superioridad potencial) de la combinación *versus* 10 mg de solifenacina.⁵

De 2174 pacientes, 727 fueron asignados al azar para recibir tratamiento combinado, 728 para solifenacina de 5 mg y 719 para solifenacina de 10 mg. Desde el inicio (basal) hasta el final del tratamiento, el tratamiento combinado fue superior a solifenacina de 5 mg, con disminución significativa de los episodios de incontinencia en 24 horas ($p = 0.001$), micciones diarias ($p < 0.001$) y episodios de incontinencia registrados en un diario miccional de 3 días ($p = 0.014$). La combinación no fue inferior a solifenacina de 10 mg para los criterios de valoración secundarios, pero resultó superior a solifenacina de 10 mg para disminuir las micciones diarias. Todos los tratamientos fueron bien tolerados. Se observó que la incidencia de efectos adversos fue mayor con solifenacina de 10 mg, principalmente boca seca; sin diferencias entre solifenacina de 5 mg y el tratamiento combinado.⁵

Los autores concluyeron que la prescripción de mirabegrón de 50 mg en pacientes con vejiga hiperactiva, con respuesta insuficiente de solifenacina de 5 mg en monoterapia durante 12 semanas, disminuye los síntomas de vejiga hiperactiva comparada con solifenacina de 5 o 10 mg en monoterapia, además de ser un tratamiento con buena tolerancia.⁵

El estudio SYNERGY evaluó la respuesta de solifenacina de 5 mg (dosis inicial diaria recomendada y la dosis prescrita con mayor frecuencia en la práctica clínica) en combinación con mirabegrón de 25 o 50 mg para demostrar si proporcionaba una eficacia superior a las monoterapias, con tolerabilidad aceptable, en pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria. Se trató de un estudio fase III multina-



cional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con placebo y control activo. La duración del estudio fue de 18 semanas, con periodo de preinclusión simple ciego, con placebo de 4 semanas, un periodo doble ciego de 12 semanas de tratamiento y otro período de lavado final simple ciego con placebo de 2 semanas. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con antecedentes de síntomas de vejiga hiperactiva húmeda (urgencia, frecuencia urinaria e incontinencia) durante un mínimo de 3 meses. Los pacientes que registraron un promedio igual o mayor de 8 micciones en 24 horas, 1 o más episodios de urgencia/24 h (grado 3 ó 4 en la escala *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* [PPIUS]/24h) y 3 o más episodios de incontinencia reportados en un diario miccional de 7 días fueron seleccionados para incluirlos en el periodo de tratamiento diario doble ciego, en una relación 2:2:1:1:1:1: solifenacina 5 mg y mirabegrón 25 mg (combinación 5 + 25 mg), solifenacina 5 mg y mirabegrón 50 mg (combinación 5 + 50 mg), placebo, mirabegrón 25 mg, mirabegrón 50 mg y solifenacina 5 mg. Las variables de eficacia primaria fueron: cambio desde el inicio al final del tratamiento del número medio de episodios de incontinencia/24 h y micciones/24 h, evaluados mediante un diario miccional de 7 días. Las variables de eficacia secundaria fueron el cambio desde la situación basal hasta finalizar el tratamiento en volumen medio vaciado/micción y los resultados informados por el paciente (PROs; "patient-reported outcomes").⁶

Se registraron 3527 pacientes al azar, de los cuales 3494 (99%) recibieron tratamiento doble ciego. El tratamiento combinado con solifenacina de 5 mg y mirabegrón de 25 mg, y solifenacina de 5 mg y mirabegrón de 50 mg mejoró la eficacia, comparado con los distintos protocolos en monoterapia, con tamaños del efecto generalmente consistentes con un efecto aditivo. Aunque el objetivo primario no se cumplió, por un pequeño margen, se aproximó

a la significación estadística para cumplir los criterios de valoración primaria (episodios de incontinencia/24 h, $p = 0.052$ y micciones/24 h, $p < 0.05$). En relación con la seguridad/inocuidad se observó una ligera incidencia de efectos adversos en los grupos que recibieron tratamiento combinado vs monoterapia y placebo. La incidencia fue más baja en el grupo que recibió 25 mg de mirabegrón (32%) y más alta en el grupo de combinación de 5 y 25 mg (40%). La mayor parte de los efectos adversos fueron leves-moderados, fundamentalmente boca seca, estreñimiento y dispepsia en todos los grupos de estudio. No se registró diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos que resultaran en interrupción del tratamiento.⁶

Por tanto, en ese estudio, los pacientes con vejiga hiperactiva húmeda, previamente expuestos a tratamiento anticolinérgico y quienes no recibieron tratamiento, la combinación de solifenacina 5 mg y mirabegrón 25 mg, y solifenacina 5 mg y mirabegrón 50 mg fue más eficaz que la monoterapia, con tamaños del efecto generalmente consistentes con un efecto aditivo. En general, el tamaño del efecto de la combinación de 5 y 50 mg fue mayor y más pronunciado que la combinación de 5 y 25 mg, sin diferencias en el perfil de seguridad.⁶

En conclusión, la combinación de solifenacina y mirabegrón requiere evaluarse en la práctica clínica como posible alternativa a los enfoques actuales del tratamiento farmacológico de la vejiga hiperactiva, que incluyen aumento de la dosis convencional de antimuscarínicos o la progresión a una tercera línea de tratamiento con terapias más invasivas, como la toxina botulínica intravesical o la neuromodulación.

REFERENCIAS

1. Alcántara-Montero A. Novedades en el tratamiento médico de la vejiga hiperactiva SEMERGEN-Medicina de Familia. 2016;42:557-65.

2. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, et al. Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int.* 2015;116:612-22.
3. 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.* 2015;67:577-88.
4. de Greef-van der Sandt I, Newgreen D, Schaddelee M, Dorrepaal C, et al. A quantitative benefit-risk assessment approach to improve decision making in drug development: Application of a multicriteria decision analysis model in the development of combination therapy for overactive bladder. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99:442-51.
5. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambrono J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol.* 2016;70:136-45.
6. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int.* 2017. doi: 10.1111/bju.13882.

AVISO PARA LOS AUTORES

Revista Mexicana de Urología tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos: <https://www.revisionporpares.com/index.php/RMUrol> ahí podrá inscribirse a la base de datos administrada por el sistema *Open Journal System* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.