

7.1. Introducción

El tratamiento de segunda línea, aprobado hasta el momento, consiste en la terapia farmacológica con anticolinérgicos o agonistas beta-3.

Para evaluar la respuesta y la eficacia del tratamiento pueden utilizarse parámetros de valoración objetiva como cuestionarios informados por el paciente y gráficos de frecuencia-volumen que permiten documentar cambios en el número de micciones diurnas y nocturnas, episodios de incontinencia, cambios de protectores, etc. Aunque no existe una definición de éxito terapéutico objetivo para la VHA, la mayoría de los estudios que analizan nuevos tratamientos consideran que una reducción del 50% en el número de micciones o en los episodios de incontinencia y una reducción en la urgencia demuestra que el tratamiento es eficaz.¹

7.2. Antimuscarínicos

7.2.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacológicas

Las contracciones del detrusor se desencadenan principalmente por la estimulación inducida por la acetilcolina (ACh) de los receptores muscarínicos del músculo liso vesical.²

Los antagonistas de la ACh (antimuscarínicos) que se unen a estos receptores inhiben las contracciones normales e involuntarias del detrusor. Los receptores muscarínicos también están presentes en el urotelio y el suburotelio vesical y se ha sugerido que la liberación de ACh por el urotelio y por las fibras colinérgicas suburoteliales puede influir en la función del detrusor.^{3,4}

De los cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1 a M5) que se han identificado en humanos, el M2 es el subtipo predominante, pero los receptores M3 median la mayor parte de la contracción del músculo liso vesical.^{2,5}

Los agentes antimuscarínicos (AM) difieren en tamaño molecular, carga y lipofilia.

Se clasifican en aminas terciarias o cuaternarias. Los agentes terciarios tienen mayor lipofilia y menor carga molecular, lo cual, junto con un tamaño molecular pequeño, aumenta el paso a través de la barrera hematoencefálica.⁶

Entre ellos se encuentran: atropina, darifenacina, fesoterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacina y tolterodina. Los agentes cuaternarios como la propantelina y el trospio tienen mayor carga molecular y menor lipofilia, con paso limitado al sistema nervioso central (SNC) y menor riesgo de efectos secundarios en el SNC.⁷

Muchos antimuscarínicos son metabolizados por el sistema enzimático P450 en metabolitos activos o inactivos.⁸ Debido a la conversión metabólica, existe el riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas, que pueden dar lugar a una reducción o a un aumento de la concentración plasmática del antimuscarínico o del fármaco interactivo. Los antimuscarínicos o sus metabolitos activos pueden excretarse en la orina con el potencial de afectar a los receptores muscarínicos uroteliales, pero no se ha demostrado que esto mejore su eficacia.⁹

7.2.2. Agentes antimuscarínicos

- **Darifenacina:** la darifenacina es selectiva para los receptores M3, que son los más importantes para la contracción del detrusor, lo que podría aumentar la eficacia y reducir los efectos adversos asociados al antagonismo de otros subtipos de receptores.¹⁰ La darifenacina se elimina activamente del cerebro a través de un sistema transportador mediado por proteínas, lo que también se demostró para el trospio y la fesoterodina.⁶

- **Fesoterodina:** la fesoterodina es un antagonista específico y no selectivo de los receptores muscarínicos.¹¹ Es un profármaco rápidamente metabolizado a 5-hidroximetil tolterodina (5-HMT), el mismo metabolito activo de la tolterodina, por esterasas ubicuas.¹²

• **Imidafenacina:** la imidafenacina es un antagonista muscarínico con mayor afinidad por los receptores M3 y M1 que por el receptor M2.¹³

El fármaco se metaboliza principalmente en el hígado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450.¹⁴ Los estudios clínicos se han realizado principalmente en Japón, y el fármaco no está disponible en los países occidentales.¹⁵

• **Solifenacina:** la solifenacina tiene una selectividad modesta para el receptor M3 sobre el M2 y una selectividad marginal sobre los receptores M1.¹⁶ Se metaboliza en el hígado utilizando el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP3A4), pero un modesto porcentaje sufre excreción renal sin metabolismo adicional, lo que plantea la posibilidad de que también pueda actuar desde el lado luminal de la vejiga.^{17,18}

• **Oxibutinina:** la oxibutinina es el fármaco más antiguo utilizado para el tratamiento de la VHA y sigue siendo el primero o el segundo más prescrito en muchos países.¹⁹⁻²²

Es un agente antimuscarínico que también tiene una fuerte actividad relajante muscolotrópica independiente y una actividad anestésica local.^{23,24}

Se metaboliza principalmente por el sistema CYP en su metabolito primario, la N-desetil-oxibutinina (DEO).²⁵ Tiene formulaciones orales de acción inmediata (IR) y liberación prolongada (ER o LP), así como un sistema de administración transdérmica en parches y una formulación de gel transdérmico.²⁶⁻²⁸

La administración transdérmica altera el metabolismo del fármaco, reduciendo la tasa de sequedad de boca en comparación con la administración oral. Los efectos adversos más frecuentes de las presentaciones en parches o gel son prurito y eritema en el lugar de la aplicación.²⁹

• **Propiverina:** la propiverina es un agente antimuscarínico no selectivo con actividad relajante del músculo liso, muscolotrópico.³⁰ También tiene propiedades antagonistas del calcio y efectos antagonistas de los receptores alfa1-adrenérgicos, pero se desconoce la importancia de estos últimos para los efectos clínicos de este agente.³¹

• **Tolterodina:** la tolterodina tiene un metabolito activo principal, el 5-HMT, que contribuye significativamente al efecto terapéutico.³² No tiene selectividad por el subtipo muscarínico, pero estudios experimentales indican que tiene una mayor

selectividad funcional por la vejiga que por las glándulas salivales.^{33,34} Está disponible en formulaciones de liberación inmediata (IR) y de liberación prolongada (SR). La formulación SR ofrece niveles sanguíneos más estables, lo que parece mejorar la eficacia y la tolerabilidad.³⁵ Parece haber una incidencia muy baja de efectos secundarios cognitivos, lo que se debe a su baja lipofilia, que minimiza la penetración en el SNC.^{7,12}

• **Trospio:** el trospio es una amina cuaternaria hidrófila con una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica.^{6,36} Esto se traduce en una mínima posibilidad de promover la disfunción cognitiva.^{37,38}

El trospio no tiene selectividad por el subtipo muscarínico y sufre un metabolismo insignificante por el sistema hepático del citocromo P450, lo que ofrece un menor potencial de interacciones medicamentosas, pudiendo esto ser una ventaja, especialmente en el contexto de la polifarmacia.³⁹ Principalmente se elimina sin cambios en la orina por secreción tubular renal, pero se desconoce si esto contribuye a su eficacia clínica.⁴⁰

7.2.3. Eficacia de los antimuscarínicos para la VHA

Se han evaluado ampliamente varios antimuscarínicos para el tratamiento de pacientes con VHA y se ha demostrado que son más eficaces que el placebo para mejorar la continencia, el volumen miccional medio, los episodios de urgencia y la frecuencia miccional.⁴¹ También mejoran la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).^{42,43}

En consonancia con ello, estos siguen siendo el tratamiento más utilizado para la urgencia y la incontinencia de urgencia. Las directrices actuales de diferentes organizaciones científicas recomiendan encarecidamente su uso en pacientes con VHA.^{44,45}

Todos los antimuscarínicos comercializados mejoran los síntomas con una eficacia comparable, pero con diferentes perfiles de tolerabilidad.^{46,47}

No hay suficientes estudios bien controlados que comparan los distintos fármacos anticolinérgicos, por lo que no pueden extraerse conclusiones definitivas sobre la superioridad de un agente sobre los demás en términos de eficacia. Aunque algunos estudios y metaanálisis pueden mostrar la superioridad de un agente sobre otro en aspectos específicos, los estudios de los que proceden estos resultados no se diseñaron para comparar

los agentes o la magnitud de las diferencias tiene escasa repercusión clínica.

Dado que cada fármaco tiene propiedades farmacológicas específicas y que la pauta posológica difiere, y ya que los pacientes pueden tener comorbilidades médicas y utilizar otros medicamentos, es esencial individualizar el tratamiento médico de los pacientes con VHA.⁴⁸

En la tabla 1 se muestran los agentes antimuscarínicos disponibles, su pauta posológica y la evaluación de la eficacia basada en el Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Solo se incluyeron los fármacos antimuscarínicos con nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A o B.

El aumento de la dosis de los fármacos antimuscarínicos puede ser apropiado en pacientes seleccionados para mejorar el efecto del tratamiento, aunque cabe esperar tasas más elevadas de acontecimientos adversos.

Agentes antimuscarínicos para adultos con VHA

Agente	Régimen de dosis inicial*	Aumento de dosis*
Darifenacina	7,5 mg	15 mg
Fesoterodina	4 mg	8 mg
Imidafenacina	0,1mg bid	0,2 mg bid
Oxibutinina**	10 mg ER o 5 mg IR bid or tid	15-20 mg ER o 5 mg tid o qid
Propiverina**	30 mg LP o 15 mg LI bid	45 mg LP o 15 mg LI tid
Solifenacina	5 mg	10 mg
Tolterodina	4 mg SR o 2 mg IR bid	No evaluado
Trospio	60 mg LP o 20 mg bid	No evaluado

Tabla 1: *Recomendada para adultos sin deterioro de la función renal o hepática. A menos que se indique lo contrario, los regímenes son de dosificación de una vez al día, bid: dos veces al día, tid: tres veces al día o qid: cuatro veces al día.

IR o LI: liberación inmediata, ER/SR o LP: liberación prolongada.

**Fármacos con mecanismo de acción mixto, pero con acción antimuscarínica predominante.

7.2.4. Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos adversos del tratamiento son frecuentes, debido a que los receptores muscarínicos están presentes en todo el organismo y no existen antimuscarínicos con selectividad significativa para el tracto urinario inferior.

Los eventos adversos más frecuentes son sequedad de boca y estreñimiento. Además, pueden aparecer otros como visión borrosa, prurito, taquicardia, somnolencia, alteraciones cognitivas y cefalea.

En general, las dosis más altas de cualquier antimuscarínico se asocian a tasas más elevadas de acontecimientos adversos. Mediante un enfoque de un metaanálisis en red, Kessler *et al.*⁴⁹ evaluaron todos los acontecimientos adversos notificados de los antimuscarínicos utilizados actualmente. Su análisis incluyó 69 estudios con un total de 26 229 pacientes. Los estudios compararon al menos un antimuscarínico para el tratamiento de

la VHA con placebo o con otro antimuscarínico, con una duración media del tratamiento de 8 semanas.

Teniendo en cuenta las dosis orales de inicio utilizadas actualmente, se observó un perfil de acontecimientos adversos similar para la darifenacina, la fesoterodina, la propiverina, la solifenacina, la tolterodina y el cloruro de trospio, pero no para la oxibutinina, que mostró las tasas de acontecimientos adversos más elevadas.

Los antimuscarínicos de liberación inmediata presentan un mayor riesgo de efectos secundarios que las formulaciones de liberación prolongada (ER/LP) debido a su diferente farmacocinética.^{50,51} El uso concomitante de antimuscarínicos con medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede aumentar el riesgo de efectos secundarios.⁵² El riesgo también puede aumentar en pacientes con deterioro de la función renal o hepática, dependiendo de la farmacocinética del medicamento.⁴⁸

Entre las contraindicaciones para el uso de antimuscarínicos se incluyen la retención urinaria (incluidos los residuos postmiccionales > 150-200 mL), la retención gástrica, la disminución de la motilidad gastrointestinal, el glaucoma de ángulo estrecho y la miastenia gravis. La distinción entre glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo estrecho es esencial y puede justificar la remisión a un oftalmólogo.⁵³

7.2.5. Retención urinaria y antimuscarínicos

El efecto inhibidor de los antimuscarínicos sobre la contracción del detrusor podría empeorar el vaciado de la vejiga y contribuir a la retención urinaria. Contrariamente a esta hipótesis, el estudio de un metaanálisis en red de Kessler *et al.*⁴⁹ mostró efectos adversos similares entre los antimuscarínicos y el placebo en relación a las vías urinarias.

Según los conocimientos actuales, la dosis utilizada para obtener efectos beneficiosos en la VHA es menor a la necesaria para producir una reducción significativa de la contracción del detrusor durante el vaciamiento, por lo que en general, a dosis terapéuticas, no debería afectar significativamente el vaciamiento.⁵³

En consonancia con esto, el uso de antimuscarínicos en asociación con un alfabloqueante en varones con hiperplasia prostática benigna (HPB) y próstatas moderadamente agrandadas (hasta 75 gr) ha demostrado ser seguro, incluso en pacientes con un residuo postmiccional (RP) de hasta 150 ml.⁵⁴ No obstante, se recomienda vigilar el RP en pacientes con HPB o vaciado incompleto de vejiga.

Dado que los receptores muscarínicos son abundantes en el SNC y desempeñan un papel en funciones cognitivas como la memoria, la resolución de problemas y la vigilancia, el uso de antimuscarínicos puede asociarse con acontecimientos adversos neurológicos, especialmente en pacientes de edad avanzada y con afecciones neurológicas.^{55,56}

Aunque la mayoría de los ensayos con antimuscarínicos para el tratamiento de la VHA no mostraron efectos secundarios neurológicos significativos asociados a esta clase de medicamentos, hay que destacar que el deterioro cognitivo no se ha evaluado en la mayoría de los estudios.⁶⁶ Se ha demostrado que la solifenacina, el trospio y la darifenacina conllevan menor riesgo de efectos cognitivos que la oxibutinina, y con poco o

ningún riesgo cognitivo para los adultos mayores sanos que solo presentan VHA.⁵⁷

Estudios recientes han demostrado una asociación entre el uso acumulativo de medicamentos con actividad anticolinérgica y el riesgo de demencia.⁵⁸⁻⁶⁰ Se especula si esto podría ser un efecto directo del uso de anticolinérgicos o debido a un sesgo de selección en el que estos medicamentos se usan en individuos con mayor potencial de desarrollar demencia.

Como esta asociación sigue siendo investigada, hay fuertes recomendaciones para evitar el uso de anticolinérgicos en la población anciana, incluyendo las de la Sociedad Americana de Geriatría en su más reciente documento de Criterios de Beers⁶¹ y también las de los criterios *Fit for the Aged* (FORTA), que es otro sistema para prescribir medicamentos apropiados para personas mayores.⁶²

También debe evitarse el uso de antimuscarínicos en individuos de alto riesgo que no sean ancianos. Por último, el clínico debe considerar la posibilidad de conciliar la medicación de un determinado paciente para reducir la carga anticolinérgica.^{52, 58,63}

7.2.6. Adherencia al tratamiento con los antimuscarínicos

Normalmente, la adherencia en los ensayos clínicos es mucho mayor que en la práctica clínica real.⁵¹ Los estudios de la experiencia en el mundo real han informado de períodos medios de adherencia de unas pocas semanas a unos pocos meses con diferentes antimuscarínicos.

Estudios recientes realizados en Canadá y el Reino Unido han confirmado las bajas tasas de persistencia de todos los antimuscarínicos. En el estudio del Reino Unido, la mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción varió entre 30 y 78 días.¹⁹ En el estudio canadiense, la mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción del tratamiento con los distintos antimuscarínicos osciló entre 75 y 108 días, y solo el 20% de los pacientes siguieron tomando la medicación durante 12 meses.²⁰

7.2.7. Formulaciones transdérmicas

Las formulaciones transdérmicas de oxibutinina tienen la ventaja de evitar el metabolismo hepático por las enzimas CYP3A4, aumentando así la biodisponibilidad de la oxibutinina y disminuyendo la concentración sérica de DEO, su metaboli-

to, que es el principal responsable de los efectos secundarios asociados a este agente.^{64,65} Puede dar lugar a una mayor tolerabilidad por el paciente, manteniendo al mismo tiempo la eficacia.⁶⁵⁻⁶⁷ El riesgo de sequedad de boca se reduce a un 7%, cifra significativamente inferior a la observada en las formulaciones orales.⁶⁸

Las formulaciones transdérmicas de oxibutinina tienen una semivida larga, lo que las hace apropiadas para los pacientes que tienen una mala adherencia al tratamiento oral.⁶⁵ Dado que estas formulaciones eluden el metabolismo por las enzimas CYP3A4 en el hígado, pueden ser una mejor opción para los pacientes con riesgo de posibles interacciones medicamentosas.^{64,65,69}

Las formulaciones transdérmicas se aplican según su sistema de administración, que puede ser un gel o un parche con diferentes regímenes de dosificación.

Deben colocarse sobre la piel seca e intacta, y debe recomendársele a los pacientes que eviten realizar actividades extenuantes o bañarse inmediatamente después de la colocación.^{64,65,69}

El gel transdérmico puede aplicarse directamente sobre la piel y debe cubrirse con ropa para evitar la transmisión por contactos íntimos con otras personas. La aplicación transdérmica puede causar reacciones cutáneas como eritema, erupción cutánea y prurito, en el lugar en el que se coloca.

Aunque estas reacciones suelen ser leves, se producen entre un 3% y un 32% de los pacientes, pudiendo conducir a la interrupción del tratamiento.⁶⁵ La seguridad de las formulaciones transdérmicas no ha sido bien establecida en pacientes pediátricos.

7.2.8. Antimuscarínicos intravesicales

La administración intravesical de oxibutinina ha sido utilizada por pacientes con disfunción neurogénica del tracto urinario inferior, que realizan sondaje intermitente.⁷⁰

La dosis para niños con disfunción miccional neurogénica varía según el peso del paciente y no se ha aprobado ninguna formulación específica.

Puntos clave antimuscarínicos (AM)

- Los AM actúan principalmente bloqueando los receptores M3. Dado que no existen AM con una selectividad significativa para la vejiga, los efectos adversos (EA) del tratamiento son frecuentes.
- Los AM difieren en tamaño molecular, carga y lipofilia. Los AM cuaternarios tienen mayor carga molecular y menor lipofilia, lo que limita su paso al sistema nervioso central.
- Muchos AM son metabolizados por el sistema enzimático P450, lo que puede afectar tanto la concentración plasmática del AM como la del fármaco interactivo.
- Todos los AM disponibles en el mercado mejoran los síntomas de la VHA y la calidad de vida con una eficacia comparable, pero con diferentes perfiles de tolerabilidad.
- Los EA más frecuentes son gastrointestinales, siendo la sequedad de boca el más común.
- Teniendo en cuenta las dosis orales iniciales, se observó un perfil de EA similar para la mayoría de los AM, con la excepción de la oxibutinina, que mostró tasas de EA más elevadas.
- Los AM de liberación inmediata presentan un mayor riesgo de efectos secundarios que las formulaciones de liberación prolongada.
- Las dosis recomendadas de AM no inhiben significativamente la contracción miccional.
- Los AM deben evitarse en la población anciana, ya que el uso acumulativo de medicamentos con actividad anticolinérgica puede asociarse al riesgo de demencia.
- La persistencia en el tratamiento con AM es baja, ya que solo el 20% persiste después de 1 año.
- Debido a las propiedades farmacológicas específicas y al esquema de dosificación, el tratamiento con AM debe ser individualizado.

Se han utilizado diferentes concentraciones de oxibutinina, que se preparan a partir de formulaciones orales (líquido o comprimido triturado en solución) o en farmacia. Varios estudios no controlados han demostrado la eficacia de este tratamiento en diversos pacientes con vejiga neurógena.⁷¹⁻⁷³

7.3. Agonistas de los receptores β -3

A finales del siglo pasado, dos grupos diferentes utilizaron la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para identificar un tercer tipo de ARNm del beta-adrenoceptor (β -AR) en el músculo detrusor humano.

Es conocido ahora como β 3-AR, y los ensayos farmacológicos han demostrado que participa en la relajación vesical mediada por los adrenérgicos beta. El mecanismo de acción generalmente aceptado de los agonistas β 3-AR implica la activación de la adenilil-ciclasa, con formación de AMPc, que conduce a la relajación del detrusor.⁷⁴

Un estudio reciente también ha demostrado la expresión de β 3-AR en terminaciones nerviosas colinérgicas de la vejiga humana, lo que sugiere un posible papel de este receptor en la modulación de la liberación de acetilcolina.⁷⁵

El papel del β 3-AR expresado en las fibras sensoriales y en las células uroteliales sigue sin estar claro. Fuera de la vejiga, los β 3-AR se expresan sobre todo en el tejido adiposo, el tracto gastrointestinal y la vesícula biliar, el útero y el sistema nervioso central.⁷⁴

El mirabegron se convirtió en el primer agonista β 3-AR disponible para la práctica clínica, tras la aprobación de la FDA y la EMA en 2012. Desde entonces, la mayoría de los países del mundo lo han aprobado para el tratamiento de la VHA.

Más recientemente, un segundo agonista β 3-AR, el vibegron, fue autorizado para el tratamiento de la VHA por las autoridades sanitarias japonesas, en 2018, y por la FDA, en 2020.^{76,77}

7.3.1. Mirabegron

Las directrices actuales de todas las organizaciones científicas recomiendan firmemente el mirabegron para el tratamiento de la VHA no neurogénica.

En un análisis de eficacia en estudios pivotales de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, mirabegron 50 mg fue más eficaz que el placebo en la reducción del número medio de episodios de incontinencia/24h, del número medio de episodios de urgencia/24h y del número medio de micciones/24h. Además, el porcentaje de pacientes que se mantuvo seco fue significativamente mayor con mirabegron 50 mg (44,1%) que con placebo (37,8%).⁷⁸

Aunque la dosis comercializada más frecuente de mirabegron es de 50 mg, algunos países ofrecen el agonista β 3 en dosis de 25 mg también. Ambas son eficaces, aunque mirabegron 50 mg muestra cierta superioridad sobre la dosis más baja. De hecho, aunque ambas dosis, a las 12 semanas, fueron más eficaces que el placebo para el control de la frecuencia y la incontinencia de urgencia, a las 4 y 8 semanas solo mirabegron 50 mg alcanzó la superioridad estadística sobre el placebo, lo que sugiere un efecto terapéutico más rápido para la dosis más alta.⁷⁹ Además, el mirabegron se probó en pacientes ancianos con VHA.

En el estudio PILLAR, de 12 semanas de duración, se utilizó un régimen de dosificación flexible de mirabegron, comenzando con 25 mg/día, con opción de escalada a 50 mg/día, en la semana 4 u 8. El estudio demostró que el mirabegron es eficaz en el tratamiento de la VHA y que es efectivo en pacientes mayores de 65 años. Alrededor del 50% necesitaron aumentar a 50 mg, lo que sugiere un efecto global reducido del régimen de dosis más baja.⁸⁰

El mirabegron y los fármacos anticolinérgicos nunca se compararon en estudios bien potenciados, sin embargo, en un ensayo de fase III, tolterodina 4 mg ER, utilizada como comparador de mirabegron 50 mg, proporcionó reducciones numéricamente inferiores en la frecuencia urinaria y en los episodios de incontinencia.⁸¹

En una amplia revisión sistemática en la que participaron más de 30 000 sujetos, la eficacia de mirabegron 50 mg en la reducción de la polaquiuria y la incontinencia de urgencia no difirió significativamente de la mayoría de los fármacos anticolinérgicos en dosis bajas. Solo solifenacina 10 mg y fesoterodina 8 mg, en sus dosis más altas, proporcionaron un efecto ligeramente superior para la frecuencia y la incontinencia de urgencia, respectivamente.⁸²

Mirabegron 50 mg puede ser eficaz en pacientes con VHA refractarios a los anticolinérgicos.⁸³

Mirabegron puede mejorar la permanencia de los pacientes con VHA en el tratamiento farmacológico. Las bases de datos del Reino Unido y Canadá indican que el mirabegron supera la baja permanencia típicamente asociada con los medicamentos anticolinérgicos, alcanzando cifras de 31,7% a 38% después de 12 meses, en comparación con el 8,3 y 25,0% para los diferentes antimuscarínicos.^{19,20}

En el estudio de observación BELIEVE de 12 meses, en el que participaron 862 pacientes, el 53,8% de los participantes seguían tomando mirabegron a los 12 meses.⁸⁴

Mirabegron en dosis de 50 mg no compromete la contracción del detrusor en pacientes masculinos con VHA. Este punto relevante fue mostrado por primera vez en una pequeña cohorte de pacientes masculinos con VHA y con obstrucción de la salida de la vejiga, probada urodinámicamente.⁸⁵ En un reciente estudio controlado con placebo, en el que participaron más de 400 pacientes masculinos con VHA, mirabegron no causó cambios relevantes en el flujo urinario máximo ni en el volumen de orina residual después de la micción, mientras que produjo una mejora significativa en los síntomas de almacenamiento.⁸⁶

Todos los ensayos de fase III demostraron que el mirabegron tiene un alto perfil de seguridad. La hipertensión se investigó particularmente, a pesar de ser un fármaco β 3-AR selectivo, a fin de descartar la posible activación de otros β -AR.

La hipertensión tuvo una incidencia similar en los grupos de mirabegron y placebo. La incidencia fue alta en ambos grupos, probablemente debido a la definición exigente de la hipertensión requerida por las autoridades reguladoras. El análisis de una gran base de datos que incluye a más de 10 000 pacientes, que participaron en ensayos clínicos de VHA, da una validación adicional fuerte de la seguridad de mirabegron.⁸⁷

El total de eventos adversos en los participantes de mirabegron asciende al 17,0%, mientras que en los expuestos a anticolinérgicos es del 21,4%. Las tasas de boca seca y estreñimiento en las personas de edad avanzada (≥ 75 años) fueron las diferencias más notables.

La aparición o agravamiento de la hipertensión fue similar en todos los sujetos expuestos a mirabegron o a medicamentos anticolinérgicos, excepto en pacientes ≥ 75 años, que mostraron un pequeño aumento de este evento (1%) en comparación con los grupos de placebo. A pesar de estos datos, mirabegron sigue siendo contraindicado en pacientes con hipertensión grave sin control y se recomienda una vigilancia regular de la presión arterial después de su receta.⁸⁷

Los pacientes expuestos a mirabegron no mostraron ninguna evidencia de deterioro cognitivo: el estudio PILLAR de 12 semanas que exponía a pacientes ≥ 65 años a mirabegron, no encontró ningún deterioro cognoscitivo basado en la puntuación de *Montreal Cognitive Assessment*.⁸⁸ Un gran estudio canadiense basado en la población, que incluyó más de 20 000 nuevos usuarios de mirabegron y más de 40 000 nuevos consumidores de medicamentos anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina, fesoterodina y trospio) concluyó que el riesgo de demencia era menor entre los que utilizaban el agonista β 3-AR.⁶⁰

Por lo tanto, mirabegron puede ser una excelente opción para los pacientes de edad que tienen o están en riesgo de desarrollar disfunción cognitiva. Los medicamentos anticolinérgicos en estos pacientes deben usarse con precaución, como se ha discutido anteriormente.⁶²

7.3.2. Vibegron

Un segundo agonista de receptores β 3-adrenérgicos, vibegron, se introdujo recientemente en los mercados de Japón y América del Norte para el tratamiento de la VHA, tras ensayos exitosos de fase III.

En un ensayo de fase III, de 12 semanas, realizado en Japón, se inscribieron más de 1000 participantes, constituidos predominantemente por pacientes con VHA húmeda.⁸⁹ Los sujetos recibieron vibegron 50 mg o 100 mg, placebo, o imidafenacina (antimuscarílico) 0,1mg tid.

El punto final primario (una reducción en el número de micciones en 24 horas) se alcanzó para ambas dosis de vibegron, y más del 50% de los pacientes con incontinencia se mantuvieron secos. Curiosamente, más del 40% de los sujetos expuestos a vibegron, en ambas dosis, mostraron resolución de nocturia.



Los efectos adversos generales, incluida la hipertensión, fueron similares en los grupos de vibegron y placebo, e inferiores al grupo antimuscarínico. Vibegron 50 mg/día está aprobado en Japón.⁷⁶

El estudio EMPOWUR, de fase III, de 12 semanas, doble ciego, placebo y controlado activamente, incluyó un total de 1518 pacientes con VHA.⁹⁰

Aproximadamente, 75% de los participantes tenían VHA húmeda. Los sujetos fueron aleatorizados a vibegron 75 mg, placebo o tolterodina ER 4 mg. Vibegron resultó en una reducción estadísticamente significativa de los episodios de incontinencia urinaria de urgencia en pacientes con más de un 1 episodio/día en comparación con el placebo.

Los eventos adversos asociados con vibegron fueron leves y menos frecuentes que en el grupo de tolterodina. Vibegron 75 mg/día fue aprobado en los EE.UU.⁷⁷

Ambos estudios tenían un medicamento antimuscarínico como fármaco de comparación, que demostró mejoras numéricamente inferiores en la frecuencia y la incontinencia que las observadas en los grupos de vibegron. Los eventos adversos reportados en los dos estudios fueron leves y la hipertensión en el estudio EMPOWUR tuvo una incidencia del 1,7% en los grupos activos y de placebo.

Puntos clave agonistas de los receptores β -3 (β 3-AR)

- Los agonistas del β 3-AR promueven la relajación del detrusor mediante la activación del adenilato ciclase y la formación de AMPc.
- Mirabegron mejora los síntomas de la VHA y la calidad de vida, y es recomendado por las guías actuales para el tratamiento de la VHA.
- Algunos países ofrecen mirabegron en dosis de 25 mg y 50 mg; la dosis de 50 mg muestra cierta superioridad sobre las dosis más bajas.
- La eficacia de mirabegron y de los AM no ha sido comparada en estudios bien diseñados.
- La permanencia del paciente en el tratamiento con mirabegron supera a la de los AM.
- Mirabegron no inhibe la contracción del detrusor durante la micción.
- Mirabegron tiene un alto perfil de seguridad, incluso en eventos cardiovasculares.
- La aparición o agravamiento de la hipertensión es similar en sujetos expuestos a mirabegron o a AM; sin embargo, mirabegron está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada y se recomienda una vigilancia regular de la presión arterial después de su prescripción.
- Las tasas de boca seca y estreñimiento se reducen en comparación con los AM, especialmente en adultos mayores (≥ 75 años).
- Los pacientes expuestos a mirabegron no mostraron evidencia de deterioro cognitivo.
- Vibegron (75 mg/día) es un nuevo agonista del β 3-AR que recientemente ha sido aprobado para su uso en pacientes con VHA.
- La hipertensión es similar en sujetos expuestos a vibegron o a placebo.
- Los perfiles de eficacia y seguridad de vibegron no se han comparado con los de mirabegron y hay insuficientes estudios que evalúen su uso en combinación con otros medicamentos.

Vibegron, a diferencia de mirabegron, no inhibe el CYP2D6, una enzima del citocromo P450.⁹¹ Por lo tanto, sigue siendo poco claro en qué medida esta característica puede contribuir a disminuir la interacción entre el vibegron y otras drogas en la vida real. Las directrices de EAU y AUA aún no mencionan recomendaciones para vibegron,⁵¹ sin embargo, cuando se actualicen, se espera que no difieran sustancialmente de las indicadas para mirabegron.

7.4. Agonistas del β_3 -AR en combinación con otros fármacos

Mirabegron y los fármacos anticolinérgicos actúan a través de distintas vías intracelulares. Por lo tanto, se espera que la combinación proporcione una eficacia superior. Los estudios han investigado la combinación en una práctica complementaria. En el caso de que un antimuscarínico sea el primer fármaco prescrito, mirabegron 50 mg puede aumentar la eficacia al tiempo que evita los efectos adversos esperados de la escalada de dosis anticolinérgica.⁹²

Los pacientes con VHA húmeda que no estaban satisfechos con la solifenacina 5 mg, recibieron adicionalmente mirabegron 50 mg. Esta combinación fue más efectiva que la solifenacina 10

mg y causó menos eventos adversos.⁹³ En la administración a largo plazo (52 semanas), la combinación siguió siendo eficaz y segura.⁹⁴

Cuando mirabegron es el primer fármaco que se utiliza y los pacientes siguen insatisfechos, la combinación de un agente antimuscarínico a la dosis más baja posible (solifenacina, propiverina, imidafenacina o tolterodina) también es una opción eficaz. En un estudio de 52 semanas, el efecto terapéutico de la combinación con cada uno de los anticolinérgicos fue efectivo, duradero y seguro.⁹⁵

También se evaluó recientemente la combinación de mirabegron con tadalafilo. El estudio CONTACT comparó la eficacia y la seguridad de la monoterapia con tadalafilo 5 mg/día frente a la combinación de tadalafilo más mirabegron (5 mg/50 mg/día), en 176 hombres con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) refractarios a la monoterapia.⁹⁶ Los síntomas de VHA mejoraron significativamente en el grupo de combinación sin producir eventos adversos alarmantes, en comparación con la monoterapia.

Un pequeño estudio de un solo grupo evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia complementaria con vibegron (50 mg/día) en 42 hombres con STUI de almacenamiento persistente, que recibieron un bloqueador alfa-1 (22 pacientes) o

Puntos clave de las combinaciones de medicamentos

- La adición de mirabegron a los pacientes insatisfechos con la monoterapia con un AM proporciona una eficacia superior.
- También es eficaz añadir un antimuscarínico a los pacientes insatisfechos con la monoterapia con mirabegron.
- La adición de mirabegron a los hombres con STUI insatisfechos con la monoterapia con tadalafilo proporciona una mejoría superior de los síntomas de VHA, sin eventos adversos significativos.
- Todavía no se ha demostrado la eficacia y seguridad de la combinación de vibegron con otros agentes.

un inhibidor de la PDE5 (20 pacientes).⁹⁷ Después de 12 semanas de tratamiento, se observó una mejoría significativa de los síntomas de almacenamiento en función de la disminución de la puntuación total de síntomas de vejiga hiperactiva.

El caudal máximo y el volumen de orina residual no cambiaron, y ningún paciente interrumpió el tratamiento con vibegron debido a efectos adversos.



7.5. Nuevas direcciones

Los anticolinérgicos y los agonistas beta-3 son los únicos grupos de fármacos orales aprobados para su uso en la VHA, sin embargo, la sensación, contractilidad y relajación de la vejiga son mediadas por muchos otros receptores y mecanismos neuroquímicos.⁹⁸ Algunos de estos están siendo explorados como posibles objetivos para el tratamiento de la VHA. Los canales de potencial receptor transitorio (TRP) son abundantes en la vejiga.

Su actividad es bastante variable ya que se les ha implicado en el mecanismo de transducción, sensación de dolor y temperatura.⁹⁹

Dado que se cree que la sensación normal de la vejiga está afectada en la VHA, alterar la señalización neural aferente a través de la modulación de los receptores TRP podría, hipotéticamente, modificar la sintomatología de la VHA. Quizás el más conocido de los receptores TRP sea el TRPV1, que es desensibilizado por agonistas como la capsaicina y la resiniferatoxina.¹⁰⁰

Ambos han mostrado potencial para mejorar los síntomas de la hiperactividad neurogénica del detrusor, pero han sido en cierta medida obsoletos debido a la disponibilidad de toxina botulínica intradetrusora. Los agonistas del TRPV1 no son adecuados en la VHA idiopática debido al dolor asociado con su administración.

Por otro lado, los inhibidores del TRPV1 pueden resultar ser una opción mucho más adecuada. Varios inhibidores del TRPV1 han sido investigados en estudios preclínicos y clínicos. Aunque la inhibición del TRPV1 no ha sido evaluada por su efecto en la función vesical en humanos, varios estudios en animales han demostrado una reducción en la contractilidad del detrusor y un aumento en la capacidad de la vejiga con la administración oral, intravesical e intravenosa de TRPV1.

Una barrera para el uso de inhibidores del TRPV1 en humanos es el riesgo de hipertermia, pero los inhibidores más nuevos probados en sujetos humanos no parecen provocar este efecto adverso.

Mientras que el TRPV1 es quizás el miembro más estudiado de la familia TRP en relación con la función del tracto urinario inferior, muchos otros receptores TRP han sido identificados en la vejiga, incluidos TRPV4, TRPM8, TRPA1 y TRPM4.

Todos estos han sido evaluados *in vitro* o en modelos animales con éxito variable, y las investigaciones sobre su eficacia potencial en la VHA continúan.^{100,101}

Los receptores P2X3 se unen al ATP urotelial y juegan un papel crítico en la activación de las fibras sensoriales suburoteliales para generar sensación en la vejiga e iniciar el reflejo de la micción. Los antagonistas de P2X3 pueden proporcionar, por lo tanto, un nuevo tratamiento para la VHA. Los datos preclínicos con antagonistas del receptor P2X3 y ratones knock out de P2X3 han mostrado una reducción en la frecuencia de la micción y un aumento en los umbrales de volumen de la vejiga, sin cambiar la amplitud de las contracciones del detrusor.¹⁰² La evidencia clínica de estudios humanos preliminares mostró una reducción significativa en la urgencia urinaria y se están llevando a cabo más ensayos clínicos en Europa.

El receptor de cannabinoides es otro objetivo potencial para la terapia de la VHA. Estos receptores están presentes en la vejiga humana y la uretra y, en comparación con controles sanos, se ha informado que hay sobreexpresión de estos en las capas del detrusor y suburoteliales del síndrome de vejiga dolorosa y sujetos con VHA.^{103,104}

Aunque no se entiende completamente el papel de los receptores de cannabinoides en el urotelio, se cree que la activación de estos receptores disminuye la señalización neural aferente al inhibir la liberación de neuropéptidos activadores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el trifosfato de adenosina (ATP).^{105,106,107}

En un estudio en animales, se encontró que la activación de los receptores de cannabinoides aumenta la capacidad de la vejiga y disminuye las presiones máximas de vaciado. La aplicación para sujetos humanos ha sido explorada principalmente en pacientes con esclerosis múltiple. En un estudio de 2016, con 15 pacientes, se encontró que el spray bucal de cannabidiol/tetrahidrocannabinol (CBD/THC), administrado durante cuatro semanas, mejoraba los síntomas de la vejiga hiperactiva.¹⁰⁸

Aunque no fue estadísticamente significativo, hubo un aumento modesto en la capacidad máxima de la vejiga y en el volumen vesical al primer deseo de orinar. Existen preocupaciones evidentes de seguridad para el uso de agonistas de receptores de cannabinoides en sujetos con VHA

sin discapacidad, pero el desarrollo de activadores selectivos que no tienen efectos sistémicos representa una vía prometedora para el futuro.

Los canales de potasio están ampliamente distribuidos en toda la vejiga y juegan un papel importante en el mantenimiento de la despolarización y repolarización del músculo detrusor. Un estudio de fase I reciente de un vector de plásmido de genes de canales de potasio inyectable demostró buena seguridad y una mejora modesta en la urgencia y episodios de micción en sujetos con VHA sin discapacidad.¹⁰⁹

A pesar de estos resultados prometedores con formulación de potasio inyectable, es poco probable que se desarrollen agonistas de canales de potasio oral suficientemente selectivos en el futuro cercano.

Existen una multitud de otros posibles objetivos moleculares para la terapia de la VHA. Estos incluyen bloqueadores de receptores purinérgicos, moduladores de la vía TGF-beta e inhibidores de la rho-quinasa, entre otros.¹¹⁰ Estos objetivos están en etapas iniciales de desarrollo y solo estudios preclínicos o *in vitro* han investigado su utilidad en la corrección de la disfunción de la vejiga.

Puntos clave

- La sensación y contractilidad del tracto urinario inferior están mediadas por una multitud de mecanismos y receptores. Algunos de estos están siendo investigados como posibles objetivos para nuevas terapias orales para la VHA.
- Modificar la señalización aferente de la vejiga puede ser un enfoque novedoso para la terapia de la VHA.
- Los agonistas e inhibidores de receptores de dolor y de transducción mecánica, como los receptores TRPV y cannabinoides, actualmente se encuentran en estudios preclínicos y clínicos, y han mostrado cierta promesa en ciertas poblaciones de pacientes.



Bibliografía

1. Goldman HB, Wyndaele JJ, Kaplan SA, Wang JT and Ntanios F. Defining response and non-response to treatment in patients with overactive bladder: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(3):509-26. Doi: 10.1185/03007995.2013.860021. PMID: 24164097.
2. Sellers DJ and Chess-Williams R. Muscarinic agonists and antagonists: effects on the urinary bladder. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 208(208):375-400. Doi: 10.1007/978-3-642-23274-9_16. PMID: 22222707.
3. Birder LA, Ruggieri M, Takeda M, van Koeveringe G, Weltkamp S, Korstanje C, et al. How does the urothelium affect bladder function in health and disease? *ICU-RS* 2011. *Neurourol Urodyn.* 2012; 31(3):293-9. Doi: 10.1002/nau.22195. PMID: 22275289. PMCID: PMC3309105.
4. Birder L and Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol Rev.* 2013; 93(2):653-80. Doi: 10.1152/physrev.00030.2012. PMID: 23589830. PMCID: PMC3768101.
5. Giglio D and Tobin G. Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. *Pharmacology.* 2009; 83(5):259-69. Doi: 10.1159/000209255. PMID: 19295256.
6. Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, Sandage BW, Oefelein MG and Tsao JW. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging.* 2012; 29(4):259-73. Doi: 10.2165/11597530-000000000-00000. PMID: 22390261.
7. Todorova A, Vonderheid-Guth B and Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41(6):636-44. Doi: 10.1177/009127001220010528. PMID: 11402632.
8. Andersson KE, Cardoso L, Cruz F, Lee K-S, Sahai A and Wein A. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams PCL, Wagg A, Wein A (ed.), 6th International consultation on incontinence. 2017:805-958.
9. Andersson KE, Fullhase C and Soler R. Urothelial effects of oral agents for overactive bladder. *Curr Urol Rep.* 2008; 9(6):459-64. Doi: 10.1007/s11934-008-0079-z. PMID: 18947510.
10. Zinner N. Darifenacin: a muscarinic M3-selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(4):511-23. Doi: 10.1517/14656566.8.4.511. PMID: 17309345.
11. Ney P, Pandita RK, Newgreen DT, Breidenbach A, Stöhr T and Andersson KE. Pharmacological characterization of a novel investigational antimuscarinic drug, fesoterodine, in vitro and in vivo. *BJU Int.* 2008; 101(8):1036-42. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07358.x. PMID: 18279452.
12. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N and Michel MC. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine. *Curr Med Chem.* 2009; 16(3):4481-9. Doi: 10.2174/092986709789712835. PMID: 19835561.
13. Kobayashi F, Yageta Y, Segawa M and Matsuzawa S. Effects of imidafenacin (KRP-197/ONO-8025), a new anti-cholinergic agent, on muscarinic acetylcholine receptors. High affinities for M3 and M1 receptor subtypes and selectivity for urinary bladder over salivary gland. *Arzneimittelforschung.* 2007; 57(2):92-100. Doi: 10.1055/s-0031-1296589. PMID: 17396619.
14. Kanayama N, Kanari C, Masuda Y, Ohmori S and Ooie T. Drug-drug interactions in the metabolism of imidafenacin: role of the human cytochrome P450 enzymes and UDP-glucuronic acid transferases, and potential of imidafenacin to inhibit human cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica.* 2007; 37(2):139-54. Doi: 10.1080/00498250601140072. PMID: 17484517.
15. Homma Y and Yamaguchi O. Long-term safety, tolerability and efficacy of the novel anti-muscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol.* 2008; 15(11):986-91. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02152.x. PMID: 18761536.
16. Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M, Miyata K, Takeuchi M, Yamada T, et al. M(3) receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2002; 366(2):97-103. Doi: 10.1007/s00210-002-0554-x. PMID: 12122494.
17. Abrams P and Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int.* 2007; 100(5):987-1006. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07205.x. PMID: 17922784.
18. Morales-Olivas FJ and Estañ L. Solifenacin pharmacology. *Arch Esp Urol.* 2010; 63(1):43-52. PMID: 20157218.
19. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guefucci F, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol.* 2017; 72(3):389-99. Doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.037. PMID: 28196724.
20. Wagg A, Franks B, Ramos B and Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(9-10):343-50. Doi: 10.5489/cuaj.3098. PMID: 26644809. PMCID: PMC4662398.
21. Lozano-Ortega G, Ng DB, Szabo SM, Deighton AM, Riveros B, Gutfschow A, et al. Management of Patients with Overactive Bladder in Brazil: A Retrospective Observational Study Using Data From the Brazilian Public Health System. *Adv Ther.* 2020; 37(5):2344-55. Doi: 10.1007/s12325-020-01318-w. PMID: 32297282. PMCID: PMC7467463.
22. Ju R, Garrett J, Wu JM. Anticholinergic medication use for female overactive bladder in the ambulatory setting in the United States. *Int Urogynecol J.* 2014; 25(4):479-84. Doi: 10.1007/s00192-013-2246-0. PMID: 24158462.
23. Andersson KE and Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol.* 2001; 19(5):319-23. Doi: 10.1007/pl00007103. PMID: 11760780. PMID: 11760780.
24. Anderson GF and Fredericks CM. Characterization of the oxybutynin antagonism of drug-induced spasms in detrusor. *Pharmacology.* 1977; 15(1):31-9. Doi: 10.1159/000136660. PMID: 190623.
25. Waldeck K, Larsson B and Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol.* 1997; 157(3):1093-7. PMID: 9072550.
26. Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK, Macdiarmid SA, Caramelli KE, Thomas H, et al. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol.* 2009; 181(4):1764-72. Doi: 10.1016/j.juro.2008.11.125. PMID: 19233423.
27. Dmochowski RR, Dávila GW, Zinner NR, Gittelman MC, Saltzstein DR, Lytle S, et al. Transdermal Oxybutynin Study Group. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol.* 2002; 168(2):580-6. PMID: 12131314.
28. Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, et al. Overactive Bladder: Judging Effective Control and Treatment Study Group. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76(4):358-63. PMID: 11322350.
29. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Dávila GW, Sanders SW, et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology.* 2003; 62(2):237-42. Doi: 10.1016/s0090-4295(03)00356-x. PMID: 12893326.
30. Haruno A. Inhibitory effects of propiverine hydrochloride on the agonist-induced or spontaneous contractions of various isolated muscle preparations. *Arzneimittelforschung.* 1992; 42(6):815-7. PMID: 1418036.
31. Wuest M, Witte LP, Michel-Reher MB, Propping S, Braeter M, Strugala GJ, et al. The muscarinic receptor antagonist propiverine exhibits a(1)-adrenoceptor antagonism in human prostate and porcine trigonum. *World J Urol.* 2011; 29(2):149-55. Doi: 10.1007/s00345-011-0655-6. PMCID: PMC3062771. PMID: 21336600.
32. Brynne N, Stahl MM, Hallén B, Edlund PO, Palmér L, Höglund P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997; 35(7):287-95. PMID: 9247842.
33. Nilvebrant L. Tolterodine and its active 5-hydroxymethyl metabolite: pure muscarinic receptor antagonists. *Pharmacol Toxicol.* 2002; 90(5):260-7. Doi: 10.1034/j.1600-0773.2002.900506.x. PMID: 12076307.
34. Oki T, Maruyama S, Takagi Y, Yamamura HI and Yamada S. Characterization of muscarinic receptor binding and inhibition of salivation after oral administration of tolterodine in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006; 529(1-3):157-63. Doi: 10.1016/j.ejphar.2005.11.004. PMID: 16316647.
35. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N and Wein A. Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2001; 57(3):414-21. Doi: 10.1016/s0090-4295(00)01113-4. PMID: 11248608.
36. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, et al. Trospium chloride is undetectable in the older human central nervous system. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(8):1618-9. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02988.x. PMID: 20942892.
37. Todorova A, Vonderheid-Guth B and Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41(6):636-44. Doi: 10.1177/009127001220010528. PMID: 11402632.
38. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, et al. Trospium 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):1294-300. Doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02433.x. PMID: 20561092.
39. Rovner ES. Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs.* 2004; 64(21):2433-46. Doi: 10.2165/00003495-200464210-00005. PMID: 15482001.
40. Kim Y, Yoshimura N, Masuda H, De Miguel F and Chancellor MB. Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int.* 2006; 97(2):400-3. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05913.x. PMID: 16430654.
41. 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(3):543-62. Doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.047. PMID: 18599186.
42. Yamada S, Ito Y, Nishijima S, Kadekawa K and Sugaya K. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. *Pharmacol Ther.* 2018; 189:130-48. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.010. PMID: 29709423.
43. Khullar V, Chapple C, Gabriel Z and Dooley JA. The effects of antimuscarinics on health-related quality of life in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urology.* 2006; 68(2):38-48. Doi: 10.1016/j.ulro.2006.05.043. PMID: 16908339.
44. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, Lemack GE, Thiruchelvam N, Tubaro A, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2018; 73(4):596-609. Doi: 10.1016/j.eururo.2017.12.031. PMID: 29398262.
45. Corcos J, Przydacz M, Campeau L, Witten J, Hickling D, Honeine C, et al. CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J.* 2017; 11(5):E142-E73. Erratum in: *Can Urol Assoc J.* 2017; 11(7):E323. Doi: 10.5489/cuaj.4775. PMCID: PMC5519396 PMID: 28761598.
46. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP and Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 18:1:CD005429. Doi: 10.1002/14651858.CD005429.pub2. PMID: 22258963.
47. Nazir J, Kelleher C, Aballéa S, Maman K, Hakimi Z, Mankowski C, et al. Comparative efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg/day versus other oral antimuscarinic agents in overactive bladder: A systematic literature review and network meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37(3):986-96. Doi: 10.1002/nau.23413. PMID: 29140559.
48. Witte LP, Mulder WM, de la Rosette JJM and Michel MC. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? *Curr Opin Urol.* 2009; 19(1):13-9. Doi: 10.1097/MOU.0b013e32831a6ff3. PMID: 19057211.
49. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhrer D, Umbehr M, Schünemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One.* 2011; 6(2):e16718. Doi: 10.1371/journal.pone.0016718. PMID: 21373193. PMCID: PMC3044140.
50. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol.* 2008; 54(4):740-63. Doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.080. PMID: 18632201.

51. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults 2020. European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. Vol presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020. Available at: < <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2020.pdf>>
52. MacDiarmid SA. Concomitant medications and possible side effects of antimuscarinic agents. *Rev Urol.* 2008; 10(2):92-8. PMID: 18660862 PMCID: PMC2483325.
53. Smith AL and Wein AJ. Antimuscarinic Pharmacotherapy for Overactive Bladder. In: Cox L, Rovner ES (eds). *Contemporary pharmacotherapy of overactive bladder*. Switzerland: Springer Nature; 2019:85-113.
54. Drake MJ, Oelke M, Snijder R, Klaver M, Traudtner K, van Charlidorp K, et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacina+tausulosin OCAS™ for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One.* 2017; 12(2):e0170726. Doi: 10.1371/journal.pone.0170726. PMID: 28166296. PMCID: PMC5293258.
55. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* 2016; 73(6):721-32. Doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0580. PMID: 27088965 PMCID: PMC5029728.
56. Bubser M, Byun N, Wood MR and Jones CK. Muscarinic receptor pharmacology and circuitry for the modulation of cognition. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; (208):121-66. Doi: 10.1007/978-3-642-23274-9_7. PMID: 22222698.
57. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol.* 2005; 173(2):493-8. Doi: 10.1097/01.ju.0000148963.21096.5d. PMID: 15643227.
58. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 2018; 361:k1315. Erratum in: *BMJ.* 2019; 367:l6213. Doi: 10.1136/bmj.l6213. PMID: 31672847. PMCID: PMC6822262.
59. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(3):401-7. Doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663. PMID: 25621434 PMCID: PMC4358759.
60. Welk B and McArthur E. Increased risk of dementia among patients with overactive bladder treated with an anticholinergic medication compared to a beta-3 agonist: a population-based cohort study. *BJU Int.* 2020; 126(1):183-90. Doi: 10.1111/bju.15040. PMID: 32167223.
61. The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(4):674-94. Doi: 10.1111/jgs.15767. PMID: 30693946.
62. Oelke M, Becher K, Castro-Díaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing.* 2015; 44(5):745-55. Doi: 10.1093/ageing/afv077. PMCID: PMC4615806 PMID: 26104505.
63. Attoh-Mensah E, Loggia G, Schumann-Bard P, Morello R, Descatoire P, Marcelli C, et al. Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults. *Drugs Aging.* 2020; 37(4):301-10. Doi: 10.1007/s40266-019-00743-z. PMID: 31930459.
64. Dmochowski RR, Starkman JS and Dávila GW. Transdermal drug delivery treatment for overactive bladder. *Int Braz J Urol.* 2006; 32(5):513-20. Doi: 10.1590/s1677-55382006000500003. PMID: 17081319.
65. Cohn JA, Brown ET, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF, Dmochowski RR. An update on the use of transdermal oxybutynin in the management of overactive bladder disorder. *Ther Adv Urol.* 2016; 8(2):83-90. Doi: 10.1177/1756287215626312. PMID: 27034721 PMCID: PMC4772360.
66. Dávila GW, Starkman JS and Dmochowski RR. Transdermal oxybutynin for overactive bladder. *Urol Clin North Am.* 2006; 33(4):455-63, viii. Doi: 10.1016/j.ucl.2006.06.005. PMID: 17011381.
67. Dávila GW, Daugherty CA and Sanders SW. Transdermal Oxybutynin Study Group. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol.* 2001; 166(1):140-5. PMID: 11435842.
68. Dmochowski RR, Nitti V, Staskin D, Luber K, Appell R and Dávila GW. Transdermal oxybutynin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomized clinical trials. *World J Urol.* 2005; 23(4):263-70. Doi: 10.1007/s00345-005-0012-8. PMID: 16151816.
69. Nitti VW, Sanders S, Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK, MacDiarmid S, et al. Transdermal delivery of drugs for urologic applications: basic principles and applications. *Urology.* 2006; 67(4):657-64. Doi: 10.1016/j.ulro.2005.11.039. PMID: 16618554.
70. Lazarus J. Intravesical oxybutynin in the pediatric neurogenic bladder. *Nat Rev Urol.* 2009; 6(12):671-4. Doi: 10.1038/nruro.2009.214. PMID: 19901914.
71. Buysse G, Waldeck K, Verpoorten C, Björk H, Casper P and Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol.* 1998; 160(3 Pt 1):892-6. Doi: 10.1016/S0022-5347(01)62828-3. PMID: 9720583.
72. Lose G and Nørgaard JP. Intravesical oxybutynin for treating incontinence resulting from an overactive detrusor. *BJU Int.* 2001; 87(9):767-73. Doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02227.x. PMID: 11412211.
73. Painter KA, Yates TS, Bukowski TP, Fleming P, Freedman AL, Smith CA, et al. Long-term intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia. *J Urol.* 1996; 156(4):1459-62. PMID: 8808907.
74. Yamaguchi O. Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: therapeutic agents and mechanism of action. *Int J Urol.* 2013; 20(1):28-39. Doi: 10.1111/iju.12008. PMID: 23190275.
75. Coelho A, Antunes-Lopes T, Gillespie J and Cruz F. Beta-3 adrenergic receptor is expressed in acetylcholine-containing nerve fibers of the human urinary bladder: An immunohistochemical study. *Neurourol Urodyn.* 2017; 36(8):1972-80. Doi: 10.1002/nau.23224. PMID: 28185314.
76. Kearn SJ. Vibegron: First Global Approval. *Drugs.* 2018; 78(17):1835-9. Doi: 10.1007/s40265-018-1006-3. PMID: 30411311.
77. Jason M. Broderick. FDA approves vibegron for overactive bladder. *Urology Times* 2020. [Internet]. [consultado en junio de 2024]. Disponible en la web: <https://www.urologytimes.com/view/urology-in-2020-parp-inhibitors-make-a-splash-as-covid-19-s-impact-is-felt-throughout-specialty>
78. Nitti VW, Chapple CR, Walters C, Blauwet MB, Herschorn S, Milsom I, et al. Safety and tolerability of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial. *Int J Clin Pract.* 2014; 68:972-85.
79. Herschorn S, Barkin J, Castro-Díaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. 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. Erratum in: *Urology.* 2013; 82(6):1457.
80. Wagg A, Staskin D, Engel E, Herschorn S, Kristy RM and Schermer CR. Efficacy, safety and tolerability of mirabegron in patients aged \geq 65yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol.* 2020; 77(2):211-20. Doi: 10.1016/j.euro.2019.10.002. PMID: 31733990.
81. Khullar V, Amarencio G, Angulo JC, Cambrónero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of 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.euro.2012.10.016. PMID: 23182126.
82. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018; 74(3):324-33. Doi: 10.1016/j.euro.2018.03.020. PMID: 29699858.
83. Khullar V, Cambrónero J, Angulo JC, Woong M, Blauwet MB, Borrepaal 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. Doi: 10.1186/1471-2490-13-45. PMCID: PMC3849064 PMID: 24047126.
84. Freeman R, Foley S, Rosa Arias J, Vicente E, Grill R, Kachlirova Z, et al. Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(5):785-93. Doi: 10.1080/03007995.2017.1419170. PMID: 29254376.
85. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A and Martin NE. Urodynamics and safety of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2013; 190:1320-7. Doi: 10.1016/j.juro.2013.05.062. PMID: 2327415.
86. Shin DG, Kim HW, Yoon SJ, Song SH, Kim YH, Lee YG, et al. Mirabegron as a treatment for overactive bladder symptoms in men (MIRACLE study): Efficacy and safety results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel comparison phase IV study. *Neurourol Urodyn.* 2019; 38(1):295-304. Doi: 10.1002/nau.23852. PMID: 30311691.
87. Chapple CR, Cruz F, Cardozo L, Staskin D, Herschorn S, Choudhury N, et al. Safety and Efficacy of Mirabegron: Analysis of a Large Integrated Clinical Trial Database of Patients with Overactive Bladder Receiving Mirabegron, Antimuscarinics, or Placebo. *Eur Urol.* 2020; 77(1):119-28. Doi: 10.1016/j.euro.2019.09.024. PMID: 31635815.
88. Griebling TL, Campbell NL, Mangel J, Staskin D, Herschorn S, Elsouda D, et al. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *BMC Geriatr.* 2020; 20:109. Doi: 10.1186/s12877-020-1474-7. PMCID: PMC7097371. PMID: 32183741.
89. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S, et al. Efficacy of novel β_3 -adrenoceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: A post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Int J Urol.* 2019; 26(3):369-75. Doi: 10.1111/iju.13877. PMID: 30557916. PMCID: PMC6912249.
90. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R and Mudd PN Jr. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EM-POWUR. *J Urol.* 2020; 204(2):316-24. Doi: 10.1097/JU.00000000000000807. PMID: 32068484.
91. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Nagai S and Kurose T. Vibegron, a Novel Potent and Selective β_3 -Adrenoceptor Agonist, for the Treatment of Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study. *Eur Urol.* 2018; 73(5):783-90. Doi: 10.1016/j.euro.2017.12.022. PMID: 29366513.
92. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AGH and Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol.* 2012; 62(6):1040-60. Doi: 10.1016/j.euro.2012.08.060. PMID: 22999811.
93. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambrónero J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacina in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacina Monotherapy: A Randomized Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol.* 2016; 70(1):136-45. Doi: 10.1016/j.euro.2016.02.030. PMID: 26965560.
94. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacina in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol.* 2018; 74(4):501-9. Doi: 10.1016/j.euro.2018.05.005. PMID: 29866467.
95. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, et al. Long-term safety and efficacy of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: A multicenter, randomized study in Japan (MILAI II study). *Int J Urol.* 2019; 26(3):342-52. Doi: 10.1111/iju.13868. PMID: 30548692. PMCID: PMC7379522.



96. Yamanishi T, Kaga K, Sakata K, Yokoyama T, Kageyama S, Fuse M, et al. A randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study). *Neurorol Urodyn*. 2020; 39(2):804-12. Doi: 10.1002/nau.24285. PMID: 31961963 PMCID: PMC7027497.
97. Ishikawa K, Tsujimura A, Miyoshi M, Miyoshi Y, Ogasa T, Hiramatsu I, et al. Efficacy and Safety of Vibegron Add-on Therapy in Men With Persistent Storage Symptoms After Receiving Alpha 1-Blocker or Phosphodiesterase 5 Inhibitor: A Preliminary Study. *Urology*. 2021; 153:256-263. Doi: 10.1016/j.urology.2021.01.021. PMID: 33484823.
98. Merrill L, González EJ, Girard BM and Vizzard MA. Receptors, channels and signalling in the urothelial sensory system in the bladder. *Nat Rev Urol*. 2016; 13(4):193-204. Doi: 10.1038/nrur.2016.13. PMID: 26926246 PMCID: PMC5257280.
99. Andersson KE. TRP Channels as Lower Urinary Tract Sensory Targets. *Med Sci (Basel)*. 2019; 7(5):67. Doi: 10.3390/medsci7050067. PMCID: PMC6572419. PMID: 31121962.
100. Brown W, Leff RL, Griffin A, Hossack S, Aubray R, Walker P, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study in Healthy Subjects of Oral NEO6860, a Modality Selective Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1 Antagonist. *J Pain*. 2017; 18(6):726-38. Erratum in: *J Pain*. 2017; 18(9):1150-1. Doi: 10.1016/j.jpain.2017.07.004. PMID: 28859854.
101. Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature*. 2000; 407(6807):1011-5. Doi: 10.1038/35039519. PMID: 11069181.
102. Moldwin R, Kitt M, Mangel J, Beyer R, Hanno P, Butera P, et al. A phase 2 study in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) of the novel P2X3 antagonist AF-219. [abstract N.º 23]. In: 45th International Continence Society (ICS) Annual Meeting; 2015; Montreal, Canada.
103. Mukerji G, Yiayou Y, Agarwal SK and Anand P. Increased cannabinoid receptor 1-immunoreactive nerve fibers in overactive and painful bladder disorders and their correlation with symptoms. *Urology*. 2010; 75:1514.e15-e2020. Doi: 10.1016/j.urology.2009.12.051.
104. Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S and Rice AS.: The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain*. 1998; 76(1-2):189-99. Doi: 10.1016/s0304-3959(98)00041-4. PMID: 9696473.
105. Farquhar-Smith WP, Jaggar SI and Rice AS. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain*. 2002; 97(1-2):11-21. Doi: 10.1016/s0304-3959(01)00419-5. PMID: 12031775.
106. Walczak JS, Price TJ and Cervero F. Cannabinoid CB1 receptors are expressed in the mouse urinary bladder and their activation modulates afferent bladder activity. *Neuroscience*. 2009; 159(3):1154-63. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.01.050. PMID: 19356696.
107. Bakali E, Mbaki Y, Lambert DG, Elliott RA, Mason R and Tincello DG. Effects of cannabinoid receptor activation by CP55,940 on normal bladder function and irritation-induced bladder overactivity in non-awake anaesthetised rats. *Int Urogynecol J*. 2016; 27(9):1393-400. Doi: 10.1007/s00192-016-2984-x. PMID: 26942594.
108. Maniscalco GT, Aponte R, Bruzese D, Guarcello G, Manzo V, Napolitano M, et al. THC/CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis overactive bladder: a pilot prospective study. *Neurol Sci*. 2018; 39(1):97-102. Doi: 10.1007/s10072-017-3148-6. PMID: 29052091.
109. Rovner E, Chai TC, Jacobs S, Christ G, Andersson KE, Efros M, et al. Evaluating the safety and potential activity of URO-902 (hMaxi-K) gene transfer by intravesical instillation or direct injection into the bladder wall in female participants with idiopathic (non-neurogenic) overactive bladder syndrome and detrusor overactivity from two double-blind, imbalanced, placebo-controlled randomized phase 1 trials. *Neurorol Urodyn*. 2020; 39(2):744-53. Doi: 10.1002/nau.24272. PMID: 31945197. PMCID: PMC7028015.
110. Fry CH, Chakrabarty B, Hashitani H, Andersson KE, McCloskey K, Jabr RI, et al. New targets for overactive bladder-ICI-RS 2109. *Neurorol Urodyn*. 2020; 39(Suppl 3):S113-S121. Doi: 10.1002/nau.24228. PMCID: PMC8114459.