

Aprobado por la Junta Directiva de AUA abril de 2019.

La divulgación por parte de los autores de posibles conflictos de intereses y las contribuciones del autor / personal aparecen al final del artículo.

Asociación Urológica Americana (AUA) / Sociedad de Urodinámica, Medicina Pélvica Femenina y Reconstrucción Urogenital (SUFU)

Diagnóstico y Tratamiento de Vejiga Hiperactiva (No Neurogénica) en Adultos: Guía AUA/SUFU

E. Ann Gormley, Deborah J. Lightner, Kathryin L. Burgio, Toby C. Chai, J. Quentin Clemens, Daniel J. Culkin, Anurag Kumar Das, Harris Emilio Foster, Jr., Harriette Miles Scarpero, Christopher D. Tessier, Sandip Prasan Vasavada

Propósito: El propósito de esta guía es proveer un marco clínico para el diagnóstico y tratamiento de vejiga hiperactiva no neurogénica (VHA).

Métodos: La fuente primaria de evidencia para la versión original de esta guía fue la revisión sistemática y extracción de datos conducida como una parte del reporte de evidencia/evaluación de tecnología número 187 de la Agencia de Investigación y Calidad para el Cuidado de la salud (*Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ*) titulado *Tratamiento de la Vejiga hiperactiva en Mujeres* (2009) (*Treatment of Overactive Bladder in Women*).¹ Dicho reporte buscó en PubMed, MEDLINE, EMBASE y CINAHL estudios en idioma Inglés publicados entre enero de 1966 y octubre de 2008 relevantes para la VHA. La AUA llevó a cabo búsquedas adicionales en la literatura para capturar tratamientos que no hayan sido cubiertos a detalle por el reporte de la AHRQ (e.g. onabotulinumtoxina A intravesical) y artículos relevantes publicados entre octubre de 2008 y diciembre de 2011. La revisión produjo una base de evidencia de 151 artículos de tratamiento después de aplicar criterios de inclusión /exclusión. Estas publicaciones fueron utilizadas para crear la mayoría de la porción de tratamiento de la guía. Cuando existió suficiente evidencia, la literatura de evidencia para un tratamiento particular asignó una clasificación de fuerza de A (alta), B (moderada), o C (baja). La información adicional de tratamiento se da como Principio Clínico y Opiniones de Experto cuando no existió suficiente evidencia. Después de la publicación inicial, esta guía se sometió a correcciones en 2014 y 2019 para añadir literatura dada a conocer desde la publicación inicial de la guía. El documento actual refleja literatura relevante publicada hasta octubre de 2018. Ver el texto y algoritmo para definiciones y de tratamiento, manejo y diagnóstico detallados.

Estatutos de la Guía

Diagnóstico:

1. El médico deberá involucrarse en un proceso diagnóstico para documentar signos y síntomas característicos de VHA y excluir otros trastornos que podrían ser la causa de los síntomas del paciente; los requisitos mínimos para este proceso son una cuidadosa historia clínica, exploración física y uroanálisis. *Principio Clínico*
2. En algunos pacientes se requieren medidas y procedimientos adicionales para validar el diagnóstico de VHA, excluir otros diagnósticos e informar por completo el plan de tratamiento. A discreción del médico, un cultivo de orina y/o valoración de orina residual pueden ser realizados y se puede obtener información de diarios miccionales o cuestionarios de síntomas. *Principio Clínico*

The Panel would like to acknowledge Martha M. Faraday, Ph.D., for her methodological expertise and invaluable contributions as well as the Vanderbilt Evidencebased Practice Center for the preparation of the evidence report commissioned by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

El Comité de Guías de Práctica quisiera reconocer las contribuciones del Dr. Alexander Gomelsky a la corrección de las guías del 2019.

3. No se deberán usar estudios urodinámicos, cistoscopia y ultrasonido renal y de vejiga para el abordaje inicial del paciente no complicado. *Principio Clínico*
4. La VHA no es una enfermedad; es un complejo de síntomas que generalmente no representa una condición que amenace la vida. Después de que se ha realizado una evaluación para excluir condiciones que requieran orientación y tratamiento, no hay tratamiento que sea una opción aceptable para algunos pacientes y proveedores de salud. *Opinión de Experto*
5. Los médicos deberán brindar educación a los pacientes sobre la función del tracto urinario bajo, lo que se sabe de la VHA, los beneficios versus riesgos/daños de las alternativas disponibles para el tratamiento y el hecho de que el control aceptable de los síntomas puede requerir de varias pruebas con múltiples opciones terapéuticas antes de ser alcanzado. *Principio Clínico*

Tratamiento

Tratamientos de Primera Línea: Terapias Conductuales

6. Los médicos deberán ofrecer terapias conductuales (e.g. entrenamiento de vejiga, estrategias de control de vejiga, entrenamiento de músculos de piso pélvico, manejo de líquidos) como primera línea a todos los pacientes con VHA. *Estándar (Fuerza de la evidencia Grado B)*
7. Las terapias conductuales podrán ser combinadas con manejo farmacológico. *Recomendación (Fuerza de la evidencia Grado C)*

Tratamientos de Segunda Línea: Manejo Farmacológico

8. Los médicos deberán ofrecer antimuscarínicos orales o agonistas de adrenoreceptores β_3 como terapia de segunda línea. *Estándar (Fuerza de la evidencia Grado B)*
9. Si hay fórmulas con liberación inmediata (LI) y prolongada (LP), entonces la preferencia será recetar aquellas de LP sobre las de LI por menor tasa de boca seca. *Estándar (Fuerza de la evidencia Grado B)*
10. Se puede ofrecer oxibutinina transdérmica (TD) en parche o gel. *Recomendación (Fuerza de la evidencia Grado C)*
11. Si el paciente experimenta control inadecuado de síntomas o eventos adversos farmacológicos inaceptables con un antimuscarínico, entonces se podrá intentar modificar la dosis o un antimuscarínico diferente o un agonista de adrenoreceptores β_3 . *Principio Clínico*
12. Los médicos podrán considerar terapia combinada con un antimuscarínico y agonista de adrenoreceptores β_3 a pacientes resistentes a monoterapia tanto con antimuscarínicos como con agonistas de adrenoreceptores β_3 . *Opción (Nivel de evidencia Grado B)*
13. Los médicos no deberán utilizar antimuscarínicos en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado a menos que sea aprobado por el oftalmólogo tratante y deberán utilizar antimuscarínicos con extrema precaución en pacientes con alteración del vaciamiento gástrico o antecedente de retención urinaria. *Principio Clínico*
14. Los médicos deberán manejar la constipación y boca seca antes de abandonar la terapia antimuscarínica efectiva. El manejo podrá incluir manejo intestinal, manejo de líquidos, modificación de dosis o antimuscarínicos alternativos. *Principio Clínico*
15. Los médicos deberán ser cautos al recetar antimuscarínicos en aquellos pacientes que se encuentren usando otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas. *Opinión de Experto*
16. Los médicos deberán ser cautos al recetar antimuscarínicos o agonistas de adrenoreceptores β_3 en el paciente frágil con VHA. *Principio Clínico*
17. Los pacientes resistentes a terapia conductual y farmacológica deberán ser evaluados con el especialista adecuado si desean terapia adicional. *Opinión de Experto*

Terapias de Tercera Línea: EPNT y Neuromodulación

18. Los médicos podrán ofrecer onabotulinumtoxina A intradetrusor (1000UI) como tratamiento de tercera línea en

el paciente cuidadosamente seleccionado y ampliamente aconsejado que ha sido resistente a los tratamientos de VHA de primera y segunda línea. El paciente debe ser capaz y estar dispuesto a retornar para evaluación frecuente de volumen de orina residual y ser capaz y estar dispuesto a realizar auto cateterismos si es necesario. *Estándar (Fuerza de la evidencia Grado B)*

19. Los médicos podrán ofrecer estimulación percutánea de nervio tibial (EPNT) como un tratamiento de tercera línea en una población de pacientes cuidadosamente selecta. *Recomendación (Fuerza de la evidencia Grado C)*
20. Los médicos podrán ofrecer neuromodulación sacra (NMS) como tratamiento de tercera línea en una población de pacientes cuidadosamente selecta caracterizada por síntomas de VHA grave resistente o pacientes que no sean candidatos para terapia de segunda línea o que estén indispuestos a someterse a un procedimiento quirúrgico. *Recomendación (Fuerza de la Evidencia Grado C)*
21. Los pacientes y profesionales deberán continuar con nuevos tratamientos para pruebas adecuadas con el fin de determinar si la terapia es eficaz y tolerable. Los acercamientos con terapias combinadas deberán ser armados de forma metódica, añadiendo nuevas terapias sólo cuando la eficacia relativa de dichas terapias es conocida. Las terapias que no demuestren eficacia después de una prueba adecuada deberán ser suspendidas. *Opinión de Experto*

Tratamientos de Cuarta Línea: Cistoplastia Aumentativa y Derivación Urinaria

22. En casos raros, se puede considerar la cistoplastia aumentativa o derivación urinaria para pacientes con VHA grave, resistente y complicada. *Opinión de Experto*

Tratamientos Adicionales

23. No se recomiendan los catéteres implantados como una estrategia de manejo para la VHA por la relación riesgo/beneficio adversa a excepción de ser el último recurso en pacientes selectos. *Opinión de experto*

Seguimiento

24. El médico deberá ofrecer seguimiento con el paciente para evaluar el apego, eficacia, efectos adversos y posibilidad de tratamientos alternativos. *Opinión de Experto*

Introducción

Sección 1: Propósito

El propósito de esta guía es el de otorgar direcciones a los médicos y pacientes sobre cómo: reconocer la vejiga hiperactiva no neurogénica (VHA); dirigir un proceso diagnóstico válido y abordar el tratamiento con las metas de maximizar el control de síntomas y calidad de vida del paciente, al mismo tiempo minimizando los eventos adversos y cargas para el paciente. Hay literatura en constante expansión sobre la VHA; el Panel hace notar que este documento es una estrategia clínica y no deberá ser interpretado de manera rígida. El abordaje más efectivo para el paciente en particular será determinado por el médico y paciente de manera individual. Conforme evoluciona y mejora la ciencia relevante a la VHA, las estrategias aquí presentadas requerirán correcciones para mantenerse al tanto con los más altos estándares del cuidado clínico. Este documento fue creado para servir como guía para todo tipo de proveedor que evalúa y trata pacientes con VHA, incluyendo aquellos en la práctica general y aquellos que se especializan en varias ramas de la medicina.

Sección 2: Metodología

La fuente primaria de evidencia para la versión original de esta guía fue la revisión sistemática y extracción de datos conducida como una parte del reporte de evidencia/evaluación de tecnología número 187 de la Agencia de Investigación y Calidad para el Cuidado de la salud (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) titulado Tratamiento de la Vejiga hiperactiva en Mujeres (2009) (Treatment of Overactive Bladder in Women).¹ Este reporte, preparado por el Centro de Práctica Basada en Evidencia (EPC, por sus siglas en Inglés) de la Universidad de Vanderbilt buscó en PubMed, MEDLINE, EMBASE y CINAHL estudios en idioma Inglés publicados entre enero de 1966 y octubre de 2008 relevantes para la VHA y excluyó estudios no relevantes, estudios con menos de 50 participantes y con menos de 75% de mujeres. La AUA llevó a cabo búsquedas adicionales en la literatura para capturar artículos publicados entre octubre de 2008 y diciembre de 2011. Además, como el Panel deseaba considerar datos para pacientes tanto masculinos como femeninos, los estudios excluidos por el reporte de la AHRQ fueron extraídos y añadidos a la base de datos. Los estudios que se enfocaban principalmente en la nocturia también se añadieron a la base de datos. Dado que el reporte de la AHRQ incluyó información limitada sobre el uso de terapias de neuromodulación, incluyendo neuromodulación sacra (NMS) y

estimulación percutánea del nervio tibial (EPNT) (también conocida como estimulación posterior del nervio tibial) e información limitada sobre el uso de onabotulinumtoxina A para el tratamiento de pacientes con VHA no neurogénica, se realizaron búsquedas adicionales para capturar dicha literatura y se añadieron datos relevantes a la base de datos.

Se realizó en 2014 y 2019 el proceso de actualización de la literatura de la AUA, en la que se lleva a cabo una revisión sistemática adicional de manera periódica para mantener la guía al día con literatura relevante de reciente publicación. Estas revisiones identificaron 72 (2014) y 37 (2019) artículos adicionales relevantes al tratamiento. Estos artículos se añadieron a la base de datos, y se actualizaron los análisis cuantitativos y cualitativos de manera apropiada. Los paneles de revisión determinaron que cada revisión actualizada garantizara actualizaciones hacia objetivos del documento, por ende creando las correcciones de 2014 y 2019.

Los datos de estudios publicados después del corte de la búsqueda de literatura serán incorporados en la siguiente versión de esta guía. Se eliminaron estudios preclínicos (e.g. modelos animales), estudios pediátricos, comentarios y editoriales. Se revisaron las referencias de artículos de revisión para asegurar la inclusión de todos los estudios relevantes posibles. Los reportes múltiples sobre el mismo grupo de pacientes fueron examinados con cautela para asegurar la inclusión única de información no redundante.

Diagnóstico de la VHA. La revisión reveló publicaciones insuficientes para tomar en cuenta el diagnóstico de VHA basado en evidencia; por lo tanto, las porciones sobre diagnóstico del algoritmo asociado se proveen como *Principios Clínicos* u *Opinión de Experto* logrando consenso utilizando el proceso Delphi modificado si emergían diferencias en la opinión.² Un *Principio Clínico* es un estatuto sobre un componente del cuidado clínico que es ampliamente acordado por urólogos u otros clínicos experimentados para el que puede o no haber evidencia en la literatura médica. La *Opinión de Experto* se refiere a un estatuto, logrado por consenso del Panel, que se basa en entrenamiento clínico, experiencia, conocimiento y juicio de los miembros para el que no existe evidencia.

Tratamiento de la VHA

Con respecto al tratamiento, se incluyeron un total de 151 artículos de la búsqueda original así como 72 de la revisión de 2014 y 37 de la revisión de 2019 que cumplieron con los criterios de inclusión. El Panel juzgó que eran una base de evidencia suficiente para

construir la mayoría de la porción del tratamiento del algoritmo. Se extrajeron datos sobre el tipo de estudio (e.g. ensayo clínico aleatorizado, ensayo clínico controlado, estudio observacional), parámetros de tratamiento (e.g. dosis, protocolos de administración, duración del seguimiento), características de pacientes (i.e. edad, presencia de síntomas específicos como urgencia, incontinencia de urgencia y/o frecuencia, hiperactividad del detrusor [HAD] documentada en urodinamia) eventos adversos y resultados primarios (definidos por los autores del estudio). Los resultados primarios de la mayoría de los estudios fueron reducciones en frecuencia, urgencia e incontinencia de urgencia.

Calidad de los Estudios Individuales y Determinación de la Fuerza de la Evidencia.

La calidad de los estudios individuales se evaluó por el EPC utilizando criterios aceptados para determinar la calidad de la validez interna y externa. Los criterios y esquema de clasificación se describen a detalle en el reporte publicado. Se utilizó el mismo sistema para evaluar la calidad de los estudios adicionales incluidos.

La categorización de la fuerza de la evidencia es conceptualmente distinguida por la calidad de los estudios individuales. La fuerza de la evidencia se refiere a la evidencia disponible para una pregunta particular e incluye consideración del diseño del estudio, calidad individual del estudio, congruencia de los hallazgos a través de los estudios, suficiencia del tamaño de las muestras y capacidad de generalización de las muestras, contextos y tratamientos para los fines de la guía. La AUA categoriza la fuerza de la evidencia como Grado A (ensayos clínicos aleatorizados [ECAs] bien llevados a cabo o estudios observacionales excepcionalmente fuertes), Grado B (ECAs con algunas debilidades de procedimiento o generalización o estudios observacionales en general fuertes), o Grado C (estudios observacionales con poca congruencia, tamaños de muestra pequeños o con otros problemas que potencialmente confunden la interpretación de los datos).

Nomenclatura de la AUA: Asociación del Tipo de Estatuto con la Fuerza de la Evidencia. La nomenclatura de la AUA asocia de manera explícita los tipos de estatutos con la fuerza de la evidencia y el juicio del Panel con respecto al equilibrio entre riesgos/cargas y beneficios.³ Los **Estándares** son estatutos directivos en los que una acción debería (los beneficios son mayores a los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas son mayores a los beneficios) ser llevada a cabo con base en una evidencia de Grado A (alta certeza) o

Grado B (certeza moderada). Las **Recomendaciones** son estatutos directivos en los que una acción debería (los beneficios son mayores a los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas son mayores a los beneficios) ser llevada a cabo con base en una evidencia de Grado C (bajo nivel de certeza).

Las **Opciones** son estatutos no directivos que permiten la toma de decisiones al médico o paciente de manera individual ya que el equilibrio entre los beneficios y riesgos/cargas parece ser relativamente igual o poco claro; las **Opciones** podrán estar sustentadas por evidencia de Grado A (alta certeza), B (moderada certeza) o C (baja certeza). Las Opciones generalmente reflejan el criterio del Panel en el que la decisión en particular se hace mejor por el médico que conoce al paciente con completa consideración de los antecedentes de tratamiento del paciente, calidad de vida (QOL) actual, preferencias y valores.

Tabla 1: Nomenclatura de la AUA Relacionando el Tipo de Estatuto con el Nivel de Certeza y Fuerza de la Evidencia.

Estándar: Estatuto directivo en el que una acción debería (los beneficios son mayores a los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas son mayores a los beneficios) ser llevada a cabo con base en una evidencia de Grado A (alta certeza) o Grado B (certeza moderada)
Recomendación: Estatuto directivo en el que una acción debería (los beneficios son mayores a los riesgos/cargas) o no (los riesgos/cargas son mayores a los beneficios) ser llevada a cabo con base en una evidencia de Grado C (bajo nivel de certeza).
Opción: estatuto no directivo que permite la toma de decisiones al médico o paciente de manera individual ya que el equilibrio entre los beneficios y riesgos/cargas parece ser relativamente igual o poco claro según evidencia de Grado A (alta certeza), B (moderada certeza) o C (baja certeza).
Principio Clínico: Un estatuto sobre un componente del cuidado clínico ampliamente acordado por urólogos u otros médicos por los que puede o no haber suficiente evidencia en la literatura médica.
Opinión de Experto: Un estatuto, logrado por consenso del Panel, basado en el entrenamiento clínico, experiencia, conocimiento y juicio de los miembros para el que no hay evidencia

Limitaciones de la Literatura. El Panel avanzó con completa noción sobre las limitaciones de la literatura de VHA. Por ejemplo, a pesar del relativamente grande número de ECAs con grupos control de placebo y diseños aleatorizados con controles activos controles activos que evaluarán los tratamientos farmacológicos de VHA, la abrumadora mayoría de los ensayos dieron seguimiento a sus pacientes por tan sólo 12 semanas. Limitantes adicionales incluyeron el uso de criterios diferentes de inclusión a lo largo de los estudios evaluando el mismo tratamiento, grupos de pacientes mal definidos o uso de grupos con poca generalización hacia el escenario clínico en el que se ven los pacientes con VHA, falta de congruencia en medidas de resultados y medidas limitadas de evaluación de resultados y reporte de eventos adversos. Con respecto a las medidas, a pesar de que la mayoría de los estudios reportaron frecuencia e incontinencia urinaria, muchos estudios no reportaron otras medidas clave como urgencia, y sólo un puñado de ellos reportó datos sobre nocturia. Con respecto a eventos adversos, la mayoría de los estudios farmacológicos reportó tasas de boca seca y constipación pero pocos reportaron otros temas clínicamente relevantes como eventos adversos cognitivos o cardíacos. El reporte de evidencia original completa y el reporte de la revisión de la literatura actualizada sobre la evidencia podrán ser solicitados por la AUA.

El Panel de la Vejiga Hiperactiva se creó en 2009 por la Asociación Urológica Americana, Educación e Investigación, Inc. (*American Urological Association Education and Research, Inc. [AUA]*). El Comité de Guías de Práctica (PGC) de la AUA eligió al Presidente del Panel y Vicepresidente quienes a cambio inscribieron a los miembros adicionales del Panel con pericia específica en esta área. La AUA condujo un proceso exhaustivo de revisión por pares del documento original. El documento en boceto de la guía fue distribuido a 78 revisores por pares, de los cuales 31 otorgaron comentarios. El panel revisó y comentó todos los comentarios presentados y revisó el boceto como fuera necesario. Una vez que fue completada, la guía se presentó al PGC. Entonces fue presentado a la Junta Directiva (BOD) para su aprobación final. Los fondos para el panel fueron proveídos por la AUA y la Sociedad de Urodinamia, Medicina Pélvica Femenina y Reconstrucción Urogenital (*Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction [SUFU]*), aunque los miembros del panel no recibieron remuneración por su trabajo. El proceso de corrección de la AUA proporciona lo necesario para la enmienda de los estatutos de las guías existentes basadas en evidencias y/o la creación de nuevos estatutos de guías

basadas en evidencias como respuesta a la publicación de un volumen suficiente de evidencia nueva. El proceso también proporciona lo necesario para la mejoría o adición de estatutos de Principio Clínico u Opinión de Experto basadas en el consenso de entre los miembros del panel que los elementos de la práctica actual hayan cambiado de tal forma que se necesite revisar o añadir un estatuto de Principio Clínico u Opinión de Experto. Las enmiendas de guías basadas en evidencia requieren el acuerdo de un metodólogo y miembros del panel que la nueva evidencia es suficiente para cambiar o añadir estatutos basados en evidencia. Todas las correcciones de la guía requieren aprobación por el PGC y BOD.

Sección 3: Antecedentes

Definición. La VHA es un diagnóstico clínico caracterizado por la presencia de síntomas urinarios acongojantes. Muchos estudios sobre VHA, incluyendo esta guía, excluyen a individuos con síntomas relacionados con condiciones neurológicas. La Sociedad Internacional de Continencia (*International Continence Society, ICS*) define VHA como la presencia de "urgencia urinaria, usualmente acompañada por frecuencia y nocturia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia (IUU), en ausencia de IVU u otra patología obvia."⁴ Por lo tanto, los síntomas de VHA consisten de cuatro componentes: frecuencia, urgencia, nocturia e incontinencia de urgencia. Los estudios de VHA han utilizado combinaciones variadas de estos síntomas para identificar pacientes para inclusión en estudios y determinar respuesta a tratamiento. Estas diferencias metodológicas a través de los estudios convierten la interpretación de la literatura de VHA sobre epidemiología y tratamiento en un reto.

La *urgencia* se define por la ICS como la "queja de un repentino e imperante deseo de orinar que es difícil de postergar".⁴ La urgencia se considera el síntoma distintivo de VHA, pero ha sido difícil de definir de manera precisa o caracterizar para investigación o propósitos clínicos. Entonces, muchos estudios de VHA se basan en otras medidas (e.g. número de micciones, número de episodios de incontinencia) para medir la respuesta al tratamiento.

La *frecuencia urinaria* se puede medir de manera confiable utilizando un diario miccional. De manera tradicional, hasta siete episodios miccionales durante las horas de vigilia se han considerado normales,⁵ pero este número es altamente variable según horas de sueño, ingesta de líquidos, comorbilidades y otros factores.

La *nocturia* es la queja de la interrupción del sueño una

o más veces por la necesidad de orinar.⁴ En un estudio, tres o más episodios de nocturia constituyen una molestia mayor o moderada.⁶ Así como la frecuencia durante el día, la nocturia es un síntoma multifactorial que es a menudo debido a factores no relacionados con la VHA (e.g. exceso de producción de orina en la noche, apnea del sueño).

La *incontinencia urinaria de urgencia* se define como la fuga involuntaria de orina asociada con un imperante deseo de orinar. Los episodios de incontinencia se pueden medir de forma confiable con un diario, y la cantidad de fuga de orina puede ser medida con pruebas de pañal. Sin embargo, en pacientes con incontinencia urinaria mixta (tanto de esfuerzo como de urgencia), es difícil distinguir entre subtipos de incontinencia. Por lo tanto, es común que los ensayos de tratamiento de VHA utilicen episodios de incontinencia totales como una medida de resultados.

Epidemiología. En estudios poblacionales, las tasas de prevalencia de la VHA varían entre 7% y 27% en hombres y entre 9% y 43% en mujeres.⁷⁻¹⁴ No existen diferencias claras entre estudios realizados en Norte América versus otras poblaciones. Algunos estudios reportan tasas de prevalencia más altas en mujeres que en hombres,⁷⁻¹⁰ mientras que otras encontraron tasas similares a lo largo de los géneros.¹¹⁻¹⁴ De cualquier manera, la IUU es más común en mujeres que en hombres de forma consistente. La prevalencia y gravedad de la VHA tienden a aumentar con la edad.^{11-12, 15} Una porción de los casos de VHA (37-39%) remite durante algún año, pero la mayoría de los pacientes tienen síntomas por años.^{15, 16} A la fecha, no hay estudios poblacionales que examinen diferencias epidemiológicas a lo largo de grupos étnicos/raciales.

Resultados Reportados por Pacientes (PROs) y la VHA. Dado que la VHA es un diagnóstico basado en síntomas, el impacto en la QOL es un aspecto crítico de la condición. El grado de molestia causada por los síntomas de VHA afecta directamente la búsqueda de atención de VHA, intensidad del tratamiento y satisfacción con el tratamiento. Por lo tanto, la evaluación de los PROs puede ser un componente crítico en el manejo de VHA. Se han desarrollado numerosos instrumentos de cuestionarios para evaluar síntomas, grado de molestia y QOL relacionada con la salud en pacientes con incontinencia urinaria y VHA.¹⁷ Esta falta de estandarización a menudo limita la comparabilidad y generalización de los PROs a lo largo de los estudios de investigación. Para considerar esto, la Consulta Internacional en Incontinencia (*International Consultation on Incontinence*) ha

desarrollado una serie de cuestionarios divididos en módulos para las condiciones pélvicas, incluyendo VHA.¹⁸ El Panel alienta el desarrollo de tales herramientas de PROs estandarizadas que puedan ser utilizadas tanto en investigación de VHA como práctica clínica.

Impacto en Función Psicosocial y Calidad de Vida (QOL)

El Panel reconoce por completo que la VHA representa una carga significativa para los pacientes. Estas cargas incluyen el tiempo y esfuerzo para manejar los síntomas en el transcurso de la vida diaria y los recursos requeridos para obtener tratamientos que podrían ser costosos y presenten retos logísticos (e.g. terapias que requieran visitas frecuentes al consultorio médico). El impacto negativo de los síntomas de VHA sobre la función psicosocial y QOL ha sido bien documentada de igual manera.¹⁹⁻²² Llevar a cabo las actividades de la vida diaria e involucrarse en actividades ocupacionales y sociales puede ser profundamente afectado por la falta del control vesical e incontinencia. La incontinencia urinaria en particular puede tener consecuencias sociales y psicológicas graves, resultando en restricción de actividades e indisposición para estar expuesto a ambientes en donde el acceso a un sanitario podría ser difícil. Los pacientes también reportan un impacto negativo en la función sexual y satisfacción marital²³ y los síntomas de VHA se han asociado con enfermedades depresivas.²⁴⁻²⁵ Este impacto negativo también es evidente entre adultos de mayor edad (e.g. ≥65 años), resultando en limitaciones significativas para la QOL, incluyendo altas tasas de ansiedad y depresión, con la mayoría de los pacientes reportando que no han buscado tratamiento.

El tratamiento exitoso de los síntomas de VHA con acercamientos conductuales, medicamentos, terapias neuromoduladoras y onabotulinumtoxina A, sopesando contra los eventos adversos, costos y por último apego del paciente, ha reportado en todos los casos una mejoría de la QOL del paciente (ver la sección de Comentarios bajo cada tipo de tratamiento).

Sección 4: Presentación del Paciente

Síntomas. Cuando los síntomas de frecuencia urinaria (tanto diurnos como nocturnos) y urgencia, con o sin incontinencia, se auto reportan por pacientes como acongojantes se puede diagnosticar al paciente con VHA.¹⁷ De manera adicional, la pareja o persona encargada del cuidado puede percibir estos síntomas como acongojantes y guían al paciente para buscar cuidado. Es común para los pacientes haber sufrido con los síntomas por un tiempo extendido antes de buscar

asesoría médica.

Diferenciación. Los síntomas de VHA (frecuencia, urgencia e incontinencia de urgencia) pueden ocurrir sólo en la noche, causando nocturia monosintomática. El diagnóstico diferencial de nocturia incluye poliuria nocturna (la producción de más del 20 a 33% de la orina total de 24 horas durante el periodo de sueño, misma que es dependiente de la edad; 20% para individuos jóvenes y 33% para los individuos de mayor edad),²⁸ baja capacidad nocturna vesical o ambas. En la poliuria nocturna, las micciones nocturnas son frecuentemente normales o de gran volumen, a diferencia de las micciones de bajo volumen observadas de manera común en la nocturia asociada con VHA. Las alteraciones del sueño, enfermedades vasculares y/o cardíacas y otras condiciones médicas se asocian a menudo con poliuria nocturna. Por lo tanto, normalmente es dependiente de la edad, con un aumento de la prevalencia con el envejecimiento y mal salud general.

La VHA también debe ser distinguida de otras condiciones como la polidipsia. En la VHA, la frecuencia urinaria está asociada con micciones de bajo volumen. La frecuencia como resultado de polidipsia que se traduzca en poliuria puede imitar la VHA; las dos sólo pueden ser distinguidas utilizando tablas de frecuencia/volumen. En la polidipsia, la frecuencia urinaria sucede con micciones normales o de gran volumen y normalmente se correlaciona con el volumen de la ingesta. En este caso, la frecuencia es apropiada por el volumen de ingesta y el paciente no tiene VHA. La frecuencia por polidipsia es una VHA auto inducida de manera fisiológica y debería ser manejada con educación, con consideración del manejo de líquidos. De manera similar, la diabetes insípida también está asociada con micciones frecuentes de gran volumen y deberá ser distinguida de la VHA.

La presentación clínica de cistitis intersticial/ síndrome doloroso vesical comparte los síntomas de frecuencia y urgencia urinaria; sin embargo, el dolor vesical y/o pélvico, incluyendo la dispareunia, es un componente crucial de su presentación en contraposición con la VHA. Otras condiciones también podrían contribuir con los síntomas de VHA y deberán ser evaluadas. Por ejemplo, en la paciente menopáusica, la vaginitis atrófica puede ser un factor que contribuya con los síntomas de incontinencia. Hay algo de evidencia para la mejoría de síntomas con el uso de estrógenos vaginales (pero no sistémicos).²⁹

Sección 5: Diagnóstico

El Abordaje Diagnóstico. Se identificó

insuficiencia en la literatura para constituir una base de evidencia para el diagnóstico de VHA en la práctica clínica. Por esta razón, la sección titulada *Diagnóstico* se basa en Principios Clínicos u Opiniones de Experto con un consenso logrado a través de una técnica de Delphi modificada cuando se suscitaban diferencias de opinión. Esta sección tiene la intención de otorgar a los médicos y pacientes un marco para determinar si el diagnóstico de VHA es apropiado; su intención no es la de reemplazar el juicio y experiencia del médico frente a un paciente particular.

Estatuto de la Guía 1.

El médico deberá involucrarse en un proceso diagnóstico para documentar signos y síntomas característicos de VHA y excluir otros trastornos que podrían ser la causa de los síntomas del paciente; los requisitos mínimos para este proceso son una cuidadosa historia clínica, exploración física y uroanálisis. Principio Clínico

Antecedentes. El médico deberá obtener los síntomas vesicales con cautela para documentar la duración de los síntomas y los niveles de base de síntomas, para asegurarse que los síntomas no son la consecuencia de alguna otra condición y para determinar si el paciente representa una presentación compleja de VHA que pueda requerir referencia. Las preguntas deberán evaluar síntomas de almacenamiento asociados con VHA (e.g. urgencia, incontinencia de urgencia, frecuencia, nocturia), otros problemas de almacenamiento vesical (e.g.) episodios de incontinencia de esfuerzo) y vaciamiento (e.g. retraso en el inicio de la micción, pujo, antecedente de retención urinaria, fuerza del chorro, intermitencia del chorro). El síntoma de urgencia es definido por la ICS como "queja de un repentino e imperante deseo de orinar que es difícil de postergar".²⁷ La interpretación de "repentino" e "imperante" son altamente subjetivas y difíciles de cuantificar. De cualquier forma, el médico puede tan sólo preguntar si el paciente tiene un problema para llegar al sanitario a tiempo, asumiendo que el paciente tiene movilidad normal.

La función vesical está relacionada a la cantidad y al tipo de ingesta de líquidos. La ingesta excesiva de líquidos puede producir patrones miccionales que pueden imitar los síntomas de VHA. Por esta razón, se deberá indagar en los hábitos de ingesta de líquidos, incluyendo que se pregunte a los pacientes cuánto líquido y de qué tipo (e.g. con o sin cafeína) que tomen cada día, cuántas veces orinan al día y cuántas veces orinan en la noche. Los pacientes que no parezcan capaces de proporcionar información precisa de ingesta

y micción deberán llenar un diario miccional. La frecuencia urinaria varía en los individuos. En adultos sanos que vivan en la comunidad, la frecuencia normal consiste en una micción cada tres o cuatro horas con una mediana de aproximadamente seis micciones por día.^{30,31} Los medicamentos actuales también deberán ser revisados para asegurar que los síntomas de vaciamiento no sean una consecuencia de un medicamento recetado, en particular los diuréticos.

El grado de molestia de los síntomas vesicales también deberá ser evaluado. Si un paciente no está significativamente acongojado por sus síntomas vesicales, entonces la razón para tratar los síntomas podría ser menos imperativa. El grado de molestia puede afectar diferentes dominios de actividades diarias relacionadas con el trabajo y ocio. Los pacientes podrían evadir ciertas actividades (e.g. viajes, situaciones que no permitan un acceso fácil a un sanitario) por sus síntomas vesicales.

Se deberán obtener las comorbilidades completas ya que pueden tener un impacto directo en la función vesical. Los pacientes con comorbilidades y síntomas de VHA serían considerados como pacientes con VHA complicados. Estas comorbilidades incluyen enfermedades neurológicas (i.e. evento vascular cerebral, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal), deficiencias de movilidad, diabetes médicamente complicada o no controlada, trastornos de la motilidad fecal (incontinencia/constipación), dolor pélvico crónico, antecedentes de infecciones de vías urinarias (IVUs) recurrentes, hematuria macroscópica, antecedente de cirugías pélvicas/vaginales (cirugías de incontinencia/prolapso), cáncer pélvico (vejiga, colon, cérvix, útero, próstata) y radiación pélvica. El paciente femenino con prolapso significativo (i.e. prolapso más allá del introito) también podría ser considerado como un paciente con VHA complicada. Los pacientes con incontinencia de urgencia, en particular los más jóvenes, o un paciente con síntomas extremadamente graves podrían representar un paciente con VHA complicada con una condición médica oculta. Un paciente en quien múltiples antimuscarínicos no han logrado controlar los síntomas de VHA también podría ser considerado un paciente con VHA complicada. Si los antecedentes revelan alguna de estas comorbilidades y/o situaciones especiales, entonces el médico deberá considerar referir a estos pacientes con un especialista para tratamiento y evaluación subsiguiente.

Exploración Física. Se deberá realizar una exploración física meticulosa dirigida. La exploración abdominal deberá ser realizada para evaluar heridas, masas, hernias y áreas de dolor a la palpación así como

distensión que pueda indicar retención de orina. La exploración de las extremidades inferiores para evaluar edema deberá ser realizada para dar al médico una evaluación del potencial desplazamiento de líquidos durante periodos de cambios posturales. Se deberá realizar una exploración rectal/genitourinaria para descartar trastornos del piso pélvico (e.g. espasticidad de los músculos pélvicos, dolor, prolapso de órgano pélvico) en pacientes femeninos y masculinos con enfermedad prostática. En pacientes menopáusicas, la vaginitis atrófica deberá ser evaluada como un factor contribuyente a los síntomas de incontinencia. El examinador deberá evaluar la piel perineal para exantemas o rupturas. También deberá evaluar sensación perineal, tono del esfínter rectal y capacidad para contraer el esfínter anal para evaluar el tono del piso pélvico y la potencial capacidad para realizar ejercicios del piso pélvico (e.g. la capacidad para contraer los músculos elevadores del ano) así como para descartar impacción y constipación.

El impedimento cognitivo se relaciona con la gravedad de los síntomas y tiene implicaciones terapéuticas con respecto a metas y opciones. El Mini-Examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination, MMSE*)³² es una evaluación rápida, estandarizada y útil de la función cognitiva. Se deberá llevar a cabo un MMSE en todos los pacientes que tengan riesgo para impedimento cognitivo para determinar si los síntomas son agravados por problemas cognitivos, para asegurar que podrán ser capaces de seguir instrucciones para terapia conductual y/o determinar el riesgo para deterioro cognitivo con la terapia antimuscarínica. En la experiencia del Panel, la capacidad del paciente para vestirse de manera independiente informa suficiencia en las habilidades motrices relacionadas con hábitos en el baño.

Uroanálisis. Se deberá realizar un uroanálisis para descartar IVU y hematuria. No es necesario el cultivo de la orina a menos que se halle indicación de infección (i.e. nitratos/esterasa leucocitaria en tira reactiva, piuria/bacteriuria en la examinación microscópica) y se puede realizar a discreción del médico. Si se detecta evidencia de infección, entonces se deberá realizar un cultivo, tratar de manera apropiada la infección y el paciente deberá ser interrogado con respecto a los síntomas una vez que se haya liberado de la infección. Si hay evidencia de hematuria no asociada con infección, el paciente deberá ser referido para evaluación urológica.

Estatuto de la guía 2.

En algunos pacientes se requieren medidas y

procedimientos adicionales para validar el diagnóstico de VHA, excluir otros diagnósticos e informar por completo el plan de tratamiento. A discreción del médico, un cultivo de orina y/o valoración de orina residual pueden ser realizados y se puede obtener información de diarios miccionales o cuestionarios de síntomas.

Principio Clínico

Cultivo de Orina. El uroanálisis es una forma poco confiable para identificar cuentas bacterianas bajo las 100,000UFC/mL. En algunos pacientes con síntomas irritativos miccionales pero sin signos francos de infección, el cultivo de orina puede ser apropiado para excluir por completo la presencia de bacteriuria clínicamente significativa.

Volumen Urinario Residual (VUR). La medición del VUR no es necesaria para los pacientes que estén recibiendo intervenciones conductuales de primera línea o para pacientes no complicados (i.e. pacientes sin antecedentes o factores de riesgo para retención urinaria) recibiendo medicamentos antimuscarínicos. Como los medicamentos antimuscarínicos pueden inducir retención urinaria,³³ particularmente en pacientes complicados con factores de riesgo para retención, el VUR deberá ser evaluado en pacientes con síntomas obstructivos, antecedentes de incontinencia o cirugía prostática, diagnósticos neurológicos y en otros pacientes que a discreción del médico cuando la evaluación del VUR es considerada necesaria para optimizar el cuidado y minimizar riesgos potenciales. Sin embargo, debería ser notado que la aparición de retención urinaria sintomática o elevaciones de VUR después de la adición de agentes antimuscarínicos sucede en una pequeña proporción de pacientes; mala función del detrusor no antes diagnosticada puede ser desenmascarada en tales individuos.

El VUR deberá ser medido con un escaneo de vejiga por ultrasonido de manera inmediata después de que el paciente orina. Si no se tiene un escáner de ultrasonido disponible, entonces se puede evaluar el VUR con sondeo uretral. Para cualquier paciente utilizando terapias antimuscarínicas, el médico deberá estar preparado para monitorear el VUR durante el periodo del tratamiento en caso de que aparezcan síntomas miccionales obstructivos. Como existe una considerable sobreposición entre los síntomas de vaciamiento y almacenamiento, los VURs basales se deberán realizar en hombre con síntomas antes del inicio de terapia antimuscarínica. Los antimuscarínicos deberán ser utilizados con cautela en pacientes con VUR >250-300mL.³⁴ La mayoría de los ensayos aleatorizados que evaluaron los antimuscarínicos para el tratamiento de

VHA utilizaron un VUR de 150-200mL como un criterio de exclusión; la abrumadora mayoría de los pacientes en dichos ensayos fueron mujeres.

Diarios miccionales. Los diarios que documenten la ingesta y patrones de micción pueden ser útiles en algunos pacientes, particularmente aquel paciente que no pueda describir o no esté familiarizado con los patrones de ingesta y micción. Los diarios también son útiles para documentar niveles basales de síntomas de tal forma que se pueda evaluar la eficacia del tratamiento.

De manera particular, el automonitoreo con un diario miccional por tres a siete días es un primer paso útil para iniciar tratamientos conductuales para VHA. Por lo menos, el paciente documenta la hora de cada micción y episodio de incontinencia y las circunstancias o razones para el episodio de incontinencia. Valorar el grado de urgencia asociado con cada micción y episodio de incontinencia también puede ser útil. Añadir medidas de volúmenes urinarios puede brindar una estimación práctica de la capacidad funcional vesical en la vida diaria y estimar la cantidad de ingesta global de líquidos. Tener anotados los volúmenes urinarios también puede ser útil para diferenciar entre poliuria (caracterizada por micciones de volumen normal o grande) y VHA (caracterizada por micciones frecuentes pequeñas). Sin embargo, otorga una mayor carga y usualmente se completa sólo por 24 a 48 horas.

El diario miccional es una herramienta útil tanto para el médico como el paciente. En la fase de evaluación, provee información que puede apoyar al médico a planear componentes de intervención, particularmente la intervención conductual. Anotar los horarios en los que el paciente orina brinda una base para determinar los intervalos miccionales en los programas de entrenamiento vesical. Durante el transcurso del tratamiento, puede ser utilizado para monitorear síntomas y seguir el curso de la eficacia de varios componentes del tratamiento y guiar la intervención. Para el paciente, el efecto del auto monitoreo para completar el diario aumenta la percepción de los hábitos miccionales y lo ayuda a reconocer las actividades que pueden desencadenar la incontinencia. Los pesos de pañales por 24 horas también pueden brindar información útil con respecto a la gravedad de los síntomas de incontinencia.

Cuestionarios de Síntomas. Se han utilizado cuestionarios de síntomas validados en los ensayos clínicos de VHA para cuantificar cambios de los síntomas vesicales y cambios en el grado de molestias con las terapias de VHA. Entre estos cuestionarios se

encuentra el Inventario de Estrés Urogenital (*Urogenital Distress Inventory, UDI*), el Formato Corto de UDI-6 (*UDI-6 Short Form*), el Cuestionario de Impacto de la Incontinencia (*Incontinence Impact Questionnaire, IIQ*) y el Cuestionario Sobre Vejiga Hiperactiva (*Overactive Bladder Questionnaire, OAB-q*).³⁵⁻³⁷ La razón del uso de estos cuestionarios validados es para cuantificar y dar seguimiento a las respuestas de los pacientes para el tratamiento de VHA, así como obtener niveles basales y post tratamiento de los niveles de molestia.

Estatuto de la guía 3.

No se deberán usar estudios urodinámicos, cistoscopia y ultrasonido renal y de vejiga para el abordaje inicial del paciente no complicado.

Principio Clínico

No se recomienda la urodinamia, cistoscopia y ultrasonido renal y vesical para el abordaje diagnóstico inicial para el paciente con VHA no complicada. Para los pacientes complicados o resistentes en quienes múltiples tratamientos de VHA no han logrado resultados, la elección de pruebas adicionales depende de los antecedentes del paciente y presentación y juicio clínico. En algunos casos, la información adicional puede dejar claro que el paciente tiene VHA neurogénica más allá de una VHA no neurogénica y requiera un plan de tratamiento diferente. Los pacientes con hematuria deberán ser referidos para un abordaje urológico. En el paciente de bajo riesgo no complicado sin hematuria microscópica, la citología urinaria está asociada de manera poco frecuente con atipia que requiera mayor investigación, engendrando costos y posiblemente resultando en morbilidad. La citología urinaria no se recomienda para la evaluación rutinaria de los pacientes con VHA no complicada sin hematuria que respondan al tratamiento.

Sección 6: Tratamiento

Cuestiones para considerar. Es importante reconocer que la VHA es un complejo de síntomas que puede comprometer la QOL pero generalmente no afecta la supervivencia. Considerando este contexto, al buscar un plan de tratamiento el médico deberá sopesar cuidadosamente los beneficios potenciales al paciente contra el riesgo para los eventos adversos, la gravedad de los eventos adversos y la reversibilidad de los eventos adversos. Los estatutos de la guía en esta sección tienen como intención brindar un marco para asistir al médico en la consejería de los pacientes y para el desarrollo de un plan de tratamiento que optimice la QOL.

Al desarrollar la porción de tratamiento del algoritmo,

el contrapeso entre los riesgos/cargas (i.e. eventos adversos) y beneficios se tomó a consideración. El Panel conceptualizó los riesgos/cargas en términos del grado de invasión del tratamiento, la duración y gravedad de los eventos adversos potenciales y la reversibilidad de los potenciales eventos adversos. Las alternativas de tratamiento luego se dividieron en grupos de primera, segunda, tercera, cuarta y quinta línea. Esta jerarquía se derivó a través del contrapeso los beneficios potenciales al paciente contra el grado de invasión del tratamiento, duración y gravedad de los eventos adversos potenciales y la reversibilidad de los eventos adversos potenciales. Nótese que la jerarquía no se estableció con base en el número de estudios disponibles o en la fuerza de evidencia para el tratamiento en particular. Por ejemplo, el tratamiento de primera línea con terapia conductual esencialmente no impone ningún riesgo a los pacientes y deberá ser ofrecido a todos los pacientes. El tratamiento de segunda línea con antimuscarínicos transdérmicos u orales o agonistas de adrenoreceptores $\beta 3$ no es invasivo e impone el riesgo de eventos adversos que comprometen de manera primaria la QOL. Cualquier evento adverso es fácilmente reversible con la cesión del tratamiento. El tratamiento de tercera línea con onabotulinumtoxina A intradetrusor es invasivo e impone el riesgo de infección así como aumento en el VUR y la necesidad potencial de auto cateterismo, que no es reversible de manera rápida. Varias terapias de neuromodulación (EPNT y NMS) requieren participación activa por un paciente motivado. La neuromodulación sacra es invasiva y conlleva el riesgo de eventos adversos raros que pueden no ser rápidamente reversibles, como infección. Los tratamientos adicionales, como varios tipos de cirugía, conllevan los riesgos de la cirugía mayor y son irreversibles.

Dado que la VHA es un síndrome crónico sin un tratamiento ideal y en la mayoría de los pacientes ningún tratamiento curaría la condición, los médicos deberán estar preparados para manejar la transición entre los niveles de tratamiento de manera apropiada. La falla del tratamiento sucede cuando el paciente no tiene el cambio deseado en sus síntomas o no es capaz de tolerar el tratamiento debido a eventos adversos; falta de eficacia y la presencia de eventos adversos intolerables reducen el apego. A la interacción entre eficacia, tolerancia y apego se le llama efectividad clínica.³⁸ Para optimizar la efectividad, es crítico que los pacientes tengan expectativas realistas con respecto a los efectos del tratamiento y eventos adversos probables.

Los diarios miccionales que documenten los hábitos

miccionales pueden ser útiles para monitorear eficacia y guiar el tratamiento. De manera particular, los diarios y cuestionarios validados pueden ser útiles para cuantificar niveles basales de síntomas y efectos de tratamiento de tal manera que tanto el paciente como el médico evalúen si un abordaje terapéutico está aliviando los síntomas y si el contrapeso entre el control de los síntomas y eventos adversos es apropiado para tal paciente.

Este marco de trabajo clínico no requiere que cada paciente pase a través de cada línea de tratamiento en orden. Hay muchos factores a considerar cuando se está identificando el mejor tratamiento para el paciente en particular, incluyendo información sobre alergias, sensibilidad a varios efectos adversos farmacológicos, capacidades del paciente, motivación para cumplir y disponibilidad y acceso a tratamientos específicos. Las terapias conductuales se eligieron como terapias de primera línea porque en esencia no imponen ningún riesgo al paciente. Sin embargo, las terapias conductuales requieren una inversión de tiempo y esfuerzo del paciente para lograr beneficios máximos y pueden requerir contacto regular y sostenido con el médico para mantener el apego al régimen y eficacia consiguiente.³⁹ En aquellos pacientes quienes no están dispuestos o no son capaces de cumplir con los regímenes e instrucciones de terapias conductuales, es apropiado avanzar a tratamientos farmacológicos de segunda línea. Su falla y/o vivencia de efectos adversos con un medicamento deberán ser tratadas intentando al menos un medicamento adicional antes de que se consideren tratamientos de tercera línea. En pacientes selectos que no están dispuestos o no son capaces de cumplir con el manejo farmacológico, se pueden considerar las terapias de tercera línea de neuromodulación (EPNT, NMS) y onabotulinumtoxina A intradetrusor. Los pacientes considerados candidatos razonables para terapias de tercera línea que no han sido tratados por especialistas requerirán referencia a un especialista. En algunos casos el especialista optará por obtener información adicional con diarios miccionales o cuestionarios de síntomas, o podrá realizar exámenes adicionales como urodinamia para descartar otras enfermedades de la vejiga u disfunción uretral. No se recomienda la implantación de catéteres como una estrategia de manejo a menos de ser una última alternativa en pacientes selectos. La intervención quirúrgica deberá ser reservada para aquel paciente raro no neurogénico quien ha fallado todas las demás opciones terapéuticas y cuyos síntomas son intolerables.

Se deberá notar debidamente que, así como se

menciona arriba, cada paciente no necesita avanzar a través de cada línea de tratamiento antes de considerar el siguiente. En otras palabras, las líneas de tratamiento, aunque representen un aumento sucesivo en el riesgo de invasividad, no tienen la intención de representar un algoritmo estricto. Esto es específicamente relevante con respecto a la EPNT, ya que la opinión del Panel es que, considerando la naturaleza mínimamente invasiva y reversible de esta terapia, yuxtapuesta con los efectos colaterales y costo de los medicamentos, la EPNT puede ser considerada en pacientes vírgenes a medicamentos quienes opten por diferir la farmacoterapia.

Estatuto de la Guía 4.

La VHA no es una enfermedad; es un complejo de síntomas que generalmente no representa una condición que amenace la vida. Después de que se ha realizado una evaluación para excluir condiciones que requieran orientación y tratamiento, no hay tratamiento que sea una opción aceptable para algunos pacientes y proveedores de salud. Opinión de Experto

Iniciar el tratamiento para la VHA generalmente asume que el paciente pueda percibir una mejoría en su QOL. En los pacientes que no puedan percibir mejoría de los síntomas, el tratamiento podría no ser apropiado, potencialmente inseguro o inútil (e.g. en aquellos pacientes de muy avanzada edad o con demencia) excepto en los pacientes para los que los síntomas de VHA representen un riesgo significativo para la salud (e.g. riesgo para disrupción de la piel). Es importante reconocer este asunto para los médicos que tratan este problema y poner metas terapéuticas factibles con el paciente y/o cuidador primario. La presencia de una vejiga hiperactiva acompaña de manera frecuente otros trastornos tales como déficits cognitivos (i.e. demencia) y/o mala movilidad, que pueden complicar el tratamiento. Para tratar la incontinencia, de manera óptima el paciente debe desear ser continente o mejorar los síntomas. En los pacientes con déficits cognitivos, este deseo puede no estar presente y los cuidadores primarios o familiares podrían tener dificultades entendiendo que el simple hecho de brindar un medicamento no corregirá el problema. La otra situación comúnmente asociada con VHA es la movilidad gravemente reducida. Las causas pueden variar entre demencia, artritis grave, obesidad grave, hemiparesia o hemiplejia y amputaciones de miembro inferior. En estas situaciones, a pesar de percibir una urgencia para la micción, el paciente no puede desplazarse sin asistencia de su posición actual hacia un sanitario. Esto no se puede tratar de manera

farmacológica y deberá ser reconocido por el médico tratante.

En pacientes para los que hay preocupaciones mayores por higiene y disrupción cutánea, el tratamiento puede ser considerado a pesar de las percepciones del paciente cuando sea en el mejor interés del paciente. En estos pacientes, las estrategias conductuales que incluyan micción incentivada y manejo de líquidos podrían ser útiles. Los tratamientos farmacológicos e invasivos, de cualquier forma, no son generalmente apropiados para estos individuos. El Panel también reconoce que la incontinencia no tratada puede tener caídas como consecuencia del paciente con movilidad comprometida intenta moverse de manera rápida hacia un sanitario. El médico tratante, paciente y cuidador primario deberán sopesar estos riesgos cuando tomen la decisión de si tratar y cómo tratar la VHA.

Estatuto de la Guía 5.

Los médicos deberán brindar educación a los pacientes sobre la función del tracto urinario bajo, lo que se sabe de la VHA, los beneficios versus riesgos/daños de las alternativas disponibles para el tratamiento y el hecho de que el control aceptable de los síntomas puede requerir de varias pruebas con múltiples opciones terapéuticas antes de ser alcanzado. Principio Clínico

Antes de iniciar el tratamiento, el médico deberá brindar educación al paciente sobre función vesical normal y anormal, incluyendo frecuencia de la micción y patrones de uso del sanitario. Explicar qué es normal puede ayudar al paciente a entender cómo su condición diverge de lo normal y les da una comparación (o meta) para juzgar su propio avance en el tratamiento. La educación también empodera al paciente para involucrarse y participar en su tratamiento, que es esencial cuando se usen intervenciones que se basen en cambios de la conducta. Los pacientes deberán entender que la micción es una conducta que puede ser manejado y que el tratamiento exitoso requiere un participante con voluntad informado e involucrado en el proceso del tratamiento.

Los pacientes deberán ser informados que la VHA es un complejo de síntomas con un curso crónico y variable que necesita ser manejado con el tiempo, que afecta la QOL de forma primaria, que no existe un tratamiento único ideal y que los tratamientos disponibles varían con respecto al esfuerzo requerido del paciente así como el grado de invasión, riesgos de eventos adversos y reversibilidad. Un plan de tratamiento efectivo depende de que los pacientes tengan metas realistas

para el tratamiento y un entendimiento claro sobre los riesgos y cargas de los tratamientos en particular. En este contexto, es importante entender las expectativas del paciente sobre el tratamiento, no sólo en términos de su resultado, sino también con respecto a lo que se requiere de ellos. Las expectativas son importantes porque afectan la motivación y apego, y pueden influir en la interpretación del paciente sobre los efectos del tratamiento y satisfacción con los resultados.

La mayoría de los tratamientos de VHA pueden mejorar los síntomas de los pacientes pero no eliminarlos. Los tratamientos de VHA disponibles, a excepción de las terapias conductuales, imponen riesgos de efectos adversos, de los cuales algunos pueden ser serios. Cuando se inicien las intervenciones conductuales, es crucial que el paciente entienda que el avance del tratamiento y sus resultados dependerán de su participación activa y persistencia con el tiempo. También es útil que entiendan otros múltiples aspectos de cambio conductual: el proceso es comúnmente gradual, el cambio puede ser irregular con días buenos y días malos y el cambio a largo plazo en los síntomas depende de su cambio en hábitos a largo plazo.

Los pacientes pueden decidir que la mejoría sintomática lograda con alguna terapia en particular (e.g. de 5 episodios de incontinencia al día a 3 episodios al día) no merece la pena considerando los eventos adversos asociados con el tratamiento (e.g. boca seca y constipación asociados con la terapia con antimuscarínicos) y decidan detener la terapia a pesar de la mejoría sintomática. La decisión de diferir el tratamiento es válida. El Panel opina que a los pacientes buscando tratamiento de manera inicial y en cualquier punto del algoritmo de tratamiento se les deberá mencionar que pueden optar por no tener ningún tratamiento, con mínimos efectos adversos en su salud y sin impacto en el éxito del tratamiento posterior si es que consideran buscar tratamiento en el futuro.

Tratamientos de Primera Línea: Terapias Conductuales

Los tratamientos conductuales son un grupo de tratamientos que mejoran los síntomas de VHA al cambiar las conductas del paciente o cambiando el medio del paciente. La mayoría de los programas conductuales efectivos incluyen múltiples componentes y están individualizados para las necesidades únicas del paciente y su situación de vida única. Hay dos abordajes para el tratamiento conductual de VHA. Un abordaje se enfoca en modificar la función vesical al cambiar hábitos miccionales, tales como entrenamiento

vesical y micción retardada. El otro abordaje, entrenamiento conductual, se enfoca en el tracto de salida vesical e incluye el entrenamiento de los músculos del piso pélvico (EMPP), para mejorar la fuerza y control y técnicas para la supresión de la urgencia. Los componentes específicos del tratamiento conductual pueden incluir auto monitoreo (diario miccional), horarios miccionales, micción retardada, micción doble, EMPP y ejercicio (incluyendo relajación de los músculos del piso pélvico), uso activo de los músculos del piso pélvico para la oclusión uretral y supresión de la urgencia (estrategias de urgencia), técnicas de control de la urgencia (distracción, auto afirmaciones), técnicas de micción normal, biorretroalimentación (*biofeedback*), estimulación eléctrica, manejo de líquidos, reducción de cafeína, cambios dietéticos (evitar irritantes de la vejiga), pérdida de peso y otros cambios al estilo de vida. Adicionalmente, las terapias conductuales tienen la ventaja de que pueden ser combinadas con todas las demás técnicas terapéuticas. Las terapias conductuales son a menudo implementadas por enfermeras de prácticas avanzadas (e.g. enfermeras de continencia) o fisioterapeutas con entrenamiento en terapia de piso pélvico.

Estatuto de la Guía 6

Los médicos deberán ofrecer terapias conductuales (e.g. entrenamiento de vejiga, estrategias de control de vejiga, entrenamiento de músculos de piso pélvico, manejo de líquidos) como primera línea a todos los pacientes con VHA. Estándar (Fuerza de la evidencia Grado B).

Las terapias conductuales se han designado como tratamientos de primera línea porque son tan efectivas como los medicamentos antimuscarínicos para reducir niveles de síntomas y consisten en muchos componentes que pueden ser adaptados conforme a las capacidades y las necesidades del paciente individual. Además, son relativamente no invasivas y, a diferencia de los medicamentos, se asocian con virtualmente ningún evento adverso. De cualquier forma, sí requieren de la participación activa del paciente y/o de su cuidador primario, así como tiempo y esfuerzo del médico. Las terapias conductuales deberán ser ofrecidas a todos los pacientes con VHA, incluyendo pacientes con VHA que necesiten de un cuidador; los cuidadores pueden ser instruidos en técnicas conductuales para optimizar el control de los síntomas del paciente (i.e. micción incentivada, micción con horario).

La mayoría de la literatura sobre vejiga hiperactiva se

enfoca en el tratamiento de la incontinencia urinaria, y muchos estudios se han realizado en mujeres. A pesar de que la mayoría de los pacientes no experimentan un alivio completo de los síntomas con intervenciones conductuales, la literatura indica que la mayoría de los pacientes experimentan reducción de síntomas y mejoría de la QOL de manera significativa. La literatura brinda sustento claro para la efectividad del entrenamiento vesical (incremento en horarios miccionales hecho con distracción y auto afirmaciones)⁴¹⁻⁴² y entrenamiento conductual (EMPP con técnicas de supresión de urgencia).⁵³ Las medias de mejorías típicas varían en la reducción en la frecuencia de incontinencia entre 50% y 80%. Las reducciones en frecuencia miccional también se han documentado en hombres⁴³ y mujeres.^{41,44,45}

También hay buena literatura que aborda los efectos de la pérdida de peso específicamente sobre la incontinencia. El ensayo más definitivo reportó que una intervención conductual de 6 meses en pérdida de peso resultó en un 8.0% de pérdida de peso en mujeres obesas, redujo los episodios globales de incontinencia semanales en 47% (comparados con 28% en el grupo control) y redujo los episodios de IUU en 42% (comparado con 26% en los controles).⁴⁰

Un estudio evaluó el manejo de líquidos y reportó que una reducción de 25% en la ingesta de líquidos redujo la frecuencia y urgencia.⁴⁶ El Panel hace notar que cuando se intente la reducción en la ingesta, los niveles de ingesta basal deberán ser considerados para determinar si la reducción es apropiada. También hay evidencia de un estudio de entrenamiento vesical que la reducción en la ingesta de cafeína resulta en reducciones más grandes de frecuencia miccional.⁴⁷

Con base en una literatura limitada, no hay un componente único de la terapia conductual que parezca esencial para la eficacia, y no hay un componente único de la terapia conductual que parezca superior en eficacia. Al comparar el entrenamiento conductual administrado con biofeedback contra retroalimentación verbal o auto administrada con el uso de un panfleto, los tres abordajes tuvieron efectos similares para la reducción de la continencia y aumento de la capacidad vesical.⁴⁸ Sin embargo, los pacientes en ambas condiciones de retroalimentación reportaron mayor satisfacción de tratamiento y mejores percepciones de control de los síntomas, sugiriendo entonces que la retroalimentación podría ser importante en resultados subjetivos. Sin embargo, cuando se compararon los EMPP con y sin biofeedback, hubo mayor mejoría en la incontinencia, fuerza de músculos del piso pélvico, y QOL en el grupo que recibió retroalimentación.⁴⁹ En un

estudio que comparó los EMPP con entrenamiento vesical o EMPP combinados con entrenamiento vesical, los pacientes en el grupo combinado inicialmente tuvieron mayor reducción en la incontinencia y mejor QOL; sin embargo, en el seguimiento a 3 meses los tres grupos tuvieron niveles similares de mejoría.⁵⁰

La revisión de la literatura sobre efectividad comparada en ensayos aleatorizados indicó que varios tipos de tratamiento conductual eran tanto equivalentes^{44,51,52} como superiores^{42,45,53} a los medicamentos en cuanto a reducción de los episodios de incontinencia, mejoría de los parámetros de micción como frecuencia^{43,54,55} y nocturia⁵⁶ y mejoría de la QOL. La mayoría de los estudios evaluó oxibutinina (tanto de liberación inmediata como extendida).^{43,44,51-53} Un estudio evaluó tolterodina.⁵⁴ Un estudio evaluó clorhidrato de flavoxato e imipramina.⁴² Un estudio evaluó trosipio.

El Panel interpretó estos datos para indicar que las terapias conductuales pueden resultar en mejorías sintomáticas similares a los antimuscarínicos sin exponer a los pacientes a eventos adversos. La fuerza de la evidencia es de Grado B porque a pesar de que la mayoría de los estudios fueron ensayos aleatorizados y los hallazgos fueron generalmente consistentes a lo largo de los estudios (tanto aleatorizados como observacionales), la mayoría de los ensayos aleatorizados fueron de calidad moderada, los seguimientos fueron cortos en la mayoría de los estudios (12 semanas) y el tamaño de las muestras fue pequeño.

Estatuto de la Guía 7.

Las terapias conductuales podrán ser combinadas con manejo farmacológico. Recomendación (Fuerza de la evidencia Grado C)

Las terapias conductuales y farmacológicas son a menudo utilizadas de manera combinada en la práctica médica para optimizar el control de los síntomas del paciente y la QOL. Literatura limitada que indica que iniciar terapia conductual y farmacológica de manera simultánea puede mejorar resultados, incluyendo frecuencia, volumen urinario, incontinencia y aflicción por los síntomas.^{45,54,57-59} En pacientes a quienes la terapia farmacológica o conductual por sí sola no ha mejorado de manera adecuada, también hay evidencia que continuar la terapia inicial y añadir una terapia alterna utilizando un abordaje por pasos puede dar un beneficio adicional.⁶⁰ Según el juicio del Panel, no hay contraindicaciones conocidas para combinar la terapia farmacológica con terapias conductuales. La fuerza de la evidencia es Grado C porque la base de la evidencia es limitada y consiste de relativamente pocos ensayos,

tamaños de muestras pequeños y duraciones de seguimiento limitadas

Tratamientos de Segunda Línea: Manejo Farmacológico

Estatuto de la Guía 8.

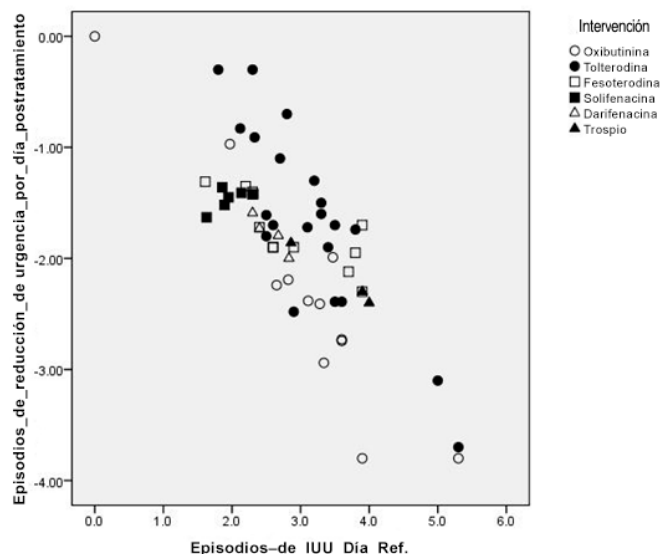
Los médicos deberán ofrecer antimuscarínicos orales o agonistas de adrenoreceptores $\beta 3$ como terapia de segunda línea. Estándar (Fuerza de la evidencia Grado B)

Medicamentos antimuscarínicos. La elección de antimuscarínicos orales como una terapia de segunda línea refleja el hecho de que estos medicamentos reducen síntomas pero también pueden tener efectos adversos que no amenazan la vida tales como boca seca, constipación, ojos secos o prurito en los ojos, visión borrosa, dispepsia, IVU, retención urinaria y limitación de la función cognitiva. En muy raras instancias, se han reportado efectos colaterales que amenacen la vida como arritmias. Una revisión extensa de los ensayos aleatorizados que evaluaron las terapias farmacológicas para la VHA (incluyendo ensayos con controles de placebo así como ensayos con comparaciones de tratamientos activos) reveló que no hay evidencia convincente para diferencias en eficacia entre los medicamentos.^{44,51-54,57,61-125} Este hallazgo es congruente con las conclusiones de varias revisiones sistemáticas publicadas.¹²⁶⁻¹²⁹

Estos datos no fueron adecuados para metaanálisis dada la falta de información de varianzas (e.g. desviación estándar, varianza, error estándar de medición) en los resultados de muchos estudios. Sin embargo, el análisis cuantitativo reveló que para la frecuencia, incontinencia de urgencia e incontinencia de 24 horas, el nivel de síntomas basales estuvo muy relacionado con el grado de reducción de síntomas a lo largo de los medicamentos. De manera específica, los pacientes con síntomas más graves, experimentaron en promedio mayor reducción de los síntomas. Para la incontinencia de urgencia y episodios de incontinencia total, sólo los pacientes con niveles basales relativamente bajos tenían probabilidades de experimentar mejoría completa de los síntomas.

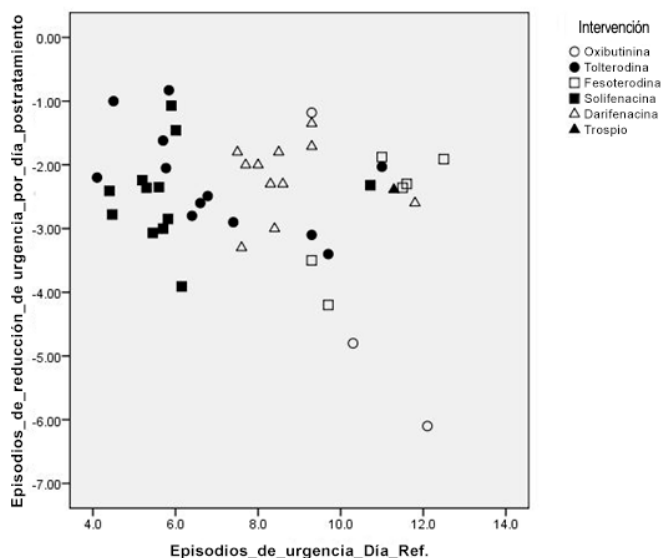
La relación fue evidente tanto dentro como entre los medicamentos sin importar los criterios de inclusión del estudio o regímenes de dosis. (Ver la Figura 1 para los datos de IUU).

Figura 1. IUU basal (episodios/día) y reducción de IUU (episodios/día) en ensayos aleatorizados, por fármaco.



Sin embargo, para la urgencia y nocturia, no hubo una relación aparente entre los niveles de síntomas basales y la reducción de síntomas (Ver la Figura 2 para datos de urgencia)

Figura 2. Urgencia basal (episodios/día) y reducción de urgencia (episodios/día) para ensayos aleatorizados, por fármaco.



Dada la eficacia similar observada para todos los medicamentos antimuscarínicos orales, la elección de medicamento para el paciente en particular depende

del antecedente de uso de antimuscarínicos, información sobre eventos adversos experimentados en el pasado, el impacto de los eventos adversos en el paciente, preferencias del paciente, comorbilidades, uso de otros medicamentos y la disponibilidad y recursos para adquirir medicamentos específicos. Además, a pesar de que no hubo evidencia sobre diferencias en eficacia entre los medicamentos, tanto análisis cuantitativos como metaanálisis de todos los brazos de los ensayos aleatorizados revelaron diferentes perfiles de efectos adversos para boca seca y constipación.* Esta información puede ser relevante si el paciente es particularmente sensible a alguno de estos eventos adversos.

Con respecto a la boca seca, los metaanálisis revelaron que en promedio 6.90% de los pacientes con placebo experimentaron boca seca (40 brazos de placebo; IC95%: 5.6% a 8.5%). Las tasas de boca seca en los brazos de tratamiento farmacológico para los medicamentos más nuevos (i.e. darifenacina - 9 brazos, fesoterodina - 11 brazos, solifenacina - 15 brazos) y trospio (8 brazos) se encontraron entre el 20.0% y 40.0%. Dentro de cada medicamento, no hubo relación clara entre la tasa y dosis. Entre los medicamentos, las tasas eran estadísticamente indistinguibles con intervalos de confianza sobrepuestos y derivados de relativamente pocos brazos en los ensayos para cada medicamento; el Panel interpretó estos hallazgos como preliminares y descriptivos más allá que definitivos hasta tener más datos a la mano.

La mayoría de los estudios disponibles evaluaron oxibutinina (25 brazos de ensayos) y tolterodina (40 brazos de ensayos). La tasa de boca seca para oxibutinina de 61.4% fue significativamente mayor (IC95%: 52.5% a 69.5%) que la de 23.7% para la tolterodina (IC95%: 10.7% a 26.9%) ($p < 0.001$). A pesar de no haber una relación clara con la dosis, hubo heterogeneidad dentro de cada medicamento basada en si se estaba administrando la fórmula de liberación inmediata (LI) o liberación retardada (LR).

Con respecto a la constipación, en promedio 3.6% de los pacientes con placebo experimentaron este evento adverso (36 brazos de placebo; IC95%: 2.7% a 4.8%). Las tasas de constipación en brazos de tratamiento farmacológico activo para fesoterodina (11 brazos), solifenacina (15 brazos) y trospio (5 brazos) se encontraron dentro del rango de 7.0% a 9.0%. Estas tasas fueron estadísticamente indistinguibles con intervalos de confianza entre el 5.0% y 12.0%. Sin embargo, la tasa de constipación para la darifenacina (9 brazos) fue estadísticamente significativa como más alta con 17.0% (IC95%: 13.0% a 21.0%). Dentro de

cada medicamento, no existió una relación clara entre tasa y dosis. Como estos datos fueron derivados de relativamente pocos brazos de tratamiento, el Panel de nuevo los interpretó como descriptivos más que como definitivos hasta que haya más datos disponibles.

La mayoría de los estudios disponibles evaluaron la oxibutinina (21 brazos en el ensayo) y tolterodina (34 brazos en el ensayo). La tasa de constipación para la oxibutinina fue de 12.1% (IC95% 7,9% a 18.0%). La tasa para tolterodina fue estadísticamente significativa como más baja ($p < 0.001$) con 4.9% (IC95% 4.1% a 5.7%). No hubo diferencias basadas en dosis o entre las fórmulas de LI o LR.

El Panel interpretó los datos de oxibutinina y tolterodina para indicar que la probabilidad de que el un paciente experimente boca seca y/o constipación parece ser globalmente más alta con la oxibutinina comparada con la tolterodina. La fuerza de la evidencia fue Grado B porque la mayoría de los ensayos fueron de calidad moderada y las duraciones de seguimiento fueron relativamente cortas (i.e. 12 semanas).

Agonistas de adrenoreceptores β_3 : Mirabegron.

La revisión actualización de la literatura en 2014 publicó una serie de estudios que evaluó los beneficios y riesgos/cargas del mirabegron, un agonista de adrenoreceptores β_3 para la vejiga hiperactiva. Siete estudios evaluaron al mirabegron comparado con grupos placebo y/o un grupo de control activo.¹³⁰⁻¹³⁶ en un total de 9,310 pacientes; 5,884 de estos pacientes estuvieron en los grupos de mirabegron. Para los cinco estudios con un grupo de control activo, el control activo fue tolterodina LR 4mg. Cinco estudios fueron ensayos de Fase III que evaluaron seguridad y eficacia. Un estudio fue de Fase II de prueba de concepto,¹³⁶ y un estudio fue un ensayo de Fase II de rango de dosis.¹³⁵ Cinco estudios dieron seguimiento a pacientes por 12 semanas. El estudio de prueba de concepto dio seguimiento a los pacientes por cuatro semanas.¹³⁶ Uno de los estudios de Fase III siguió a los pacientes por un año.¹³³ Los criterios de inclusión fueron similares a lo largo de los estudios, generalmente requerían que los pacientes tuvieran los síntomas de VHA por $\geq$ tres meses, $\geq$ ocho micciones/día, y al menos tres episodios de urgencia por un periodo de más de tres días. Las edades de los pacientes fueron similares entre los estudios, generalmente en el rango de la media de 55.4 años a media de 61 años. Todos los estudios utilizaron un periodo de experimentación de dos semanas simple ciego. Los niveles de síntomas basales fueron notablemente similares entre los estudios, con micciones basales/24 horas en el rango de una media

de 10.9 a una media de 12.3, los episodios de incontinencia basales de una media de 2.4 a 3.6 pero con todos menos un brazo del estudio entre 2.4 y 3.0, y episodios de IUU basales en el rango de 1.7 a 3.5 pero con todos menos un brazo dentro del rango de 1.7 a 2.7. Sólo dos estudios midieron los episodios de urgencia, y los pacientes tuvieron un rango de media de 4.1 episodios por día a una media de 6.6 episodios por día.^{134,136} Los mismos dos estudios también reportaron resultados de nocturia; los pacientes tenían medias basales de 1.7 a 2.1 episodios por noche.

Todos los estudios se enfocaron en micciones por día y episodios de incontinencia. Algunos estudios también reportaron incontinencia urinaria de urgencia, episodios de urgencia y nocturia. La mayoría de los estudios incluyeron alguna medida de QOL (e.g. Escala Visual Análoga de Satisfacción del Tratamiento, Cuestionario de Percepción del Estado Vesical por el Paciente [PPBC], OAB-q). En general, la mayoría de las dosis de mirabegron produjeron reducciones estadísticamente significativas en los síntomas de micciones por día y episodios de incontinencia por día comparados contra placebo. También existieron mejorías en las mediciones de IUU, episodios de urgencia y QOL pero no fueron estadísticamente significativas de manera tan consistente. Dentro de los estudios con un grupo control activo al que se administró tolterodina LR 4mg/día, el mirabegron generalmente tuvo un desempeño similar a la tolterodina. Dosis más altas de mirabegron no produjeron efectos más grandes.

Análisis conjuntos y metaanálisis. Nitti Khullar et al.¹³⁷ (2013) reportó hallazgos de un análisis conjunto de eficacia y seguridad pre especificada utilizando datos del ensayo Fase III de EUA/Canadá,¹³¹ del ensayo Fase III de Europa/Australia,¹³⁰ y del ensayo Fase III de Europa/Canadá/EUA.¹³² El mirabegron en dosis de 50 y 100mg una vez al día redujo los episodios de incontinencia por día significativamente (50mg: -1.49 [IC95% -1.63 a -1.36]; 100mg: -1.50 [IC95% -1.67 a -1.34]) y número de micciones por día (50mg: -1.75 [IC95% -1.89 a -1.61]; 100mg: -1.74 [IC95% -1.91 a -1.56] comparado con placebo en episodios de incontinencia: -1.10 (IC95% -1.23 a 0.97); micciones por día: -1.20 (IC95% 1.34 a -1.06) a 12 semanas de tratamiento. También se notaron mejorías significativas comparando ambas dosis con placebo en media de volumen urinario/micción, nivel medio de urgencia, nivel medio de episodios de urgencia (grado 3 o 4)/día, media de número de episodios de IUU al día, y media de número de episodios de nocturia por día. La proporción de pacientes que reportó cero episodios de incontinencia fue significativamente mayor en los

grupos de mirabegron (50mg: 44.1%; 100mg: 46.4%) comparados con placebo (37.8%). La eficacia en los pacientes que habían utilizado antimuscarínicos comparada con pacientes vírgenes a tratamiento fue similar a lo largo de las dosis. La dosis de 25mg redujo significativamente los episodios de frecuencia e incontinencia pero en general no otras metas. Las dosis de 50 y 100mg también mejoraron de manera significativa los puntajes en la Satisfacción de Tratamiento-VAS (*Treatment Satisfaction-VAS, TS-VAS*) comparados con placebo. No hubo un gradiente de dosis-respuesta para la dosis de 50mg comparada con la dosis de 100mg con ambas dosis produciendo efectos similares. Cui (2014)¹³⁸ reportó hallazgos de un metaanálisis como diferencias estándar de las medias (DEMs) entre grupos de mirabegron colapsados tanto entre grupos de dosis como en grupos placebo. Las DEMs fueron (estadísticamente significativas por una $p < 0.05$ a menos de ser señalado de otra forma): número de episodios de incontinencia por día: -0.44 (IC95% -0.86 a -0.12); micciones por día: -0.62 (IC95% -0.89 a -0.25); episodios de urgencia por día: -0.60 (IC95% 0-0.85 a -0.35); episodios de nocturia por día: -0.12 (IC95% -0.23 a -0.01); TS-VAS: 0.75 (IC95% 0.45 a 1.05; *no significativo*); OAB-q: -5.34 (IC95% -7.11 a -3.57); PPBC: -0.20 (IC95% -0.33 a -0.07).

Se brinda información adicional útil por un reporte del Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado (*National Institute for Care Excellence, NICE*), 2013 que evaluó la evidencia del mirabegron para preparar recomendaciones a profesionales en el Reino Unido.¹³⁹ El NICE hizo un análisis de tratamiento comparativo mixto -un procedimiento estadístico Bayesiano que combina datos a lo largo de los ensayos y compara los tratamientos que nunca fueron evaluados entre ellos directamente. El NICE concluyó que todos los medicamentos, incluyendo al mirabegron, tuvieron eficacias similares para reducir la frecuencia. Con respecto a los episodios de incontinencia, el mirabegron y otros medicamentos también fueron similares a excepción de la solifenacina (5 y 10mg),

quien fue estadísticamente significativa como más efectiva. Sin embargo, el NICE nota que los tamaños de las diferencias a lo largo de los medicamentos fueron pequeños. El Panel interpretó estos datos para indicar que, en general, el mirabegron tiene una eficacia similar a los antimuscarínicos.

El análisis conjunto de la seguridad de los tres ensayos de fase 3¹³⁷ reportó que las tasas globales de eventos adversos emergentes por tratamiento (EAETs) fueron similares a través de los grupos: placebo - 2.1%; mirabegron 25mg - 1.6%; mirabegron 50mg - 2.1%; mirabegron 100mg - 2.8%; y tolterodina 4mg LP - 2.2%. La proporción de pacientes que se salían de los estudios por eventos adversos de medicamentos también fue similar a través de los grupos: placebo - 3.3%; mirabegron 25mg - 3.9%; mirabegron 50mg - 3.9%; mirabegron 100mg - 3.7%; y tolterodina 4mg LP - 4.4%.

Los eventos adversos detallados se reportaron en Nitti, Khullar¹³⁷ (2013) (ver la siguiente tabla). Generalmente, las tasas de eventos adversos fueron similares a lo largo de los grupos a excepción de la boca seca, que fue mayor para el grupo de la tolterodina 4mg LP. Los cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca fueron menores y comparables entre los grupos, aunque los aumentos de frecuencia cardíaca fueron dependientes de dosis entre los grupos de dosis de mirabegron (incremento de 0.6 a 2.3 latidos por minuto con dosis crecientes). De la misma forma, los grupos de tolterodina mostraron aumentos de 1.0 a 2.1 latidos por minuto. Las tasas de taquicardia fueron de menos de 5% en cada grupo y comparables con las tasas de placebo.

El metaanálisis reportado por Cui¹³⁸ (2014) indicó que las tasas de hipertensión, arritmias cardíacas y retención urinaria en pacientes tratados con mirabegron fueron indistinguibles de aquellos tratados con placebo. Chapple¹³³ (2013) reportó eventos adversos durante un ensayo de 12 meses con mirabegron (50 y 100mg) comparado con tolterodina 4mg LP. Las tasas de eventos adversos fueron en general similares entre los

Eventos Adversos Selectos de Ensayos Fase III*					
EA	Placebo	Mirabegron 25 mg	Mirabegron 50 mg	Mirabegron 100 mg	Tolterodina 4 mg LP
Boca seca	1.6%	1.6%	0.9%	2.2%	9.5%
Constipación	1.4%	1.6%	1.6%	1.6%	2.0%
Hipertensión	4.6%	6.9%	4.7%	3.4%	6.1%
Cefalea	1.3%	0.9%	2.0%	1.3%	2.2%
IVU	1.8%	4.2%	2.9%	2.7%	2.0%
*De Nitti, Khullar 2013					

grupos a excepción de la boca seca, que fue más alta en el grupo de tolterodina. Los cambios en la tensión arterial fueron mínimos (<1mmHg) así como los cambios en la frecuencia cardíaca (<2 latidos por minuto). En la siguiente tabla se encuentran los eventos adversos selectos de Chapple¹³³ (2013).

Se brinda información útil adicional de Malik (2012),¹⁴⁰ que reporta hallazgos de un ensayo clínico doble ciego con controles de placebo y activos sobre los efectos de mirabegron en la repolarización cardíaca en voluntarios sanos. El control activo fue moxifloxacin. Se obtuvieron EKGs continuos durante el tratamiento cruzado con mirabegron una vez al día de 50, 100 o 200mg o una dosis única de 400mg de moxifloxacin (cada participante se expuso a una sola dosis diaria). Mirabegron no prolongó el intervalo QT en las dosis de 50mg y 100mg pero sí resultó en prolongación a dosis de 200mg sólo en mujeres (>10ms de 30 minutos post dosis a 6 horas post dosis).

El estudio de tratamiento comparativo mixto presentado por NICE (NICE 2013) además indica que la probabilidad de boca seca y constipación fueron estadísticamente indistinguibles para mirabegron comparado con placebo.¹³⁹ Todos los antimuscarínicos tuvieron una probabilidad significativamente más alta de boca seca comparada con mirabegron de 50mg. Mirabegron fue similar a la mayoría de antimuscarínicos en términos de riesgo de constipación a excepción de la solifenacina (5mg y 10mg), fesoterodina (8mg) y trospio (60mg) de los cuales todos tuvieron un mayor riesgo de constipación.

En conjunto, el Panel interpretó los datos del

mirabegron para indicar que le mirabegron parece ser similar en eficacia a los antimuscarínicos y tiene menores tasas de boca seca que cualquiera de estos medicamentos. El mirabegron produce tasas más bajas de constipación que algunos de los antimuscarínicos. Esta incidencia más baja de eventos adversos molestos puede ser informativa para la selección de medicamentos para pacientes quienes ya tengan boca seca presente (e.g. secundaria al síndrome de Sjögren) y/o constipación o para pacientes que experimenten eficacia por parte de los antimuscarínicos pero no puedan tolerar estos eventos adversos.

La fuerza de la evidencia de la literatura para los beneficios y riesgos/cargas de mirabegron es Grado B. Los ECAs disponibles parecen haber sido bien llevados a cabo y evaluaron grandes números de pacientes. Sin embargo, el seguimiento de la mayoría de los estudios es limitado a 12 semanas, la magnitud de reducción en los síntomas es relativamente modesta y los pacientes en la mayoría de los ensayos se agrupan en el extremo bajo de la sintomatología de VHA. Estas limitaciones tienen como resultado incertidumbre con respecto al uso de mirabegron a largo en poblaciones de pacientes más amplias, particularmente aquellos con síntomas más graves de VHA. Además, no hay datos sobre el uso de mirabegron en pacientes con comorbilidades significativas, tales como déficits cognitivos, glaucoma o hipertensión no controlada. Los médicos deberán ser cautos al manejar estos grupos de pacientes potencialmente vulnerables e involucrarse en el monitoreo regular para los eventos adversos. Además, no hay información sobre si los pacientes tienen mayor probabilidad de apego al mirabegron que a los antimuscarínicos.

Eventos Adversos Selectos del ensayode 12 meses de mirabegron*			
EA	Mirabegron 50 mg	Mirabegron 100 mg	Tolterodina 4mg LP
Cualquier EA	59.7	61.3	62.6
Hipertensión	11.0	10.1	10.6
Arritmia cardíaca	3.9	4.1	6.0
Prolongación del intervalo QT corregido	0.4	0.2	0.4
Constipación	2.8	3.0	2.7
Boca seca	2.8	2.3	8.6
IVU	5.9	5.5	6.4
Mareo	2.7	1.6	2.6
*De Chapple (2013)			

Estatuto de la Guía 9.

Si hay fórmulas con liberación inmediata (LI) y prolongada (LP), entonces la preferencia será recetar aquellas de LP sobre las de LI por menor tasa de boca seca. Estándar (Fuerza de la evidencia Grado B)

Un metaanálisis de los eventos adversos indicó que las fórmulas de LP de oxibutinina y tolterodina resultaron en reportes de boca seca estadísticamente menores que los de LI. Específicamente, la tasa de LP fue de 40% (IC95%: 28.0% a 53.0%) y fue estadísticamente significativa como más baja que la de oxibutinina LI con una tasa de 69.0% (IC95%: 60.6% a 76.5%). La tasa de boca seca para la tolterodina de LP fue de 18.0% (IC95%: 14.8% a 21.4%) y fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) como más baja que la tasa de LI de 28.8% (IC95% 25.1% a 32.8%). Dentro de cada medicamento no hubo relación con la dosis. No hubo suficientes brazos de ensayos de trospio para metaanalizar las fórmulas de LI versus LP; de cualquier forma, fue evidente un patrón similar. Los ensayos de trospio de LI reportaron tasas de boca seca en el rango de 19.8% a 41.4% de los pacientes,^{45,82,102,108,123,141} a diferencia de los ensayos de trospio de LE reportaron tasas de boca seca de 8.7% a 12.9%.^{77,111}

Al ser la VHA una condición crónica y el tratamiento con antimuscarínicos será generalmente requerido a largo plazo, optimizar la tolerancia al medicamento es crítico para obtener cumplimiento del paciente. Los eventos adversos de los fármacos, particularmente boca seca, son las razones mayores por las que los pacientes no cumplen con la terapia antimuscarínica; entonces escoger la fórmula con la menor probabilidad de eventos adversos puede mejorar el cumplimiento.^{142, 143} Además, se ha demostrado mayor cumplimiento con el tratamiento de una vez al día que aquellos que se tienen que tomar más de una vez al día.¹³³ Sin embargo, la decisión de recetar una fórmula de LI versus una de LP debería ser basada en el contexto de la experiencia previa del paciente con antimuscarínicos y la disponibilidad de medicamentos, incluyendo limitantes de las aseguradoras, para minimizar las cargas al paciente. Las limitantes de las aseguradoras pueden ser tantas que el paciente puede requerir que se recete una fórmula de LI y tener efectos colaterales intolerables o control de síntomas inadecuado antes de que obtenga aprobación para la receta de una fórmula de LP. El Panel anota que si el paciente tiene buen control de los síntomas y efectos colaterales tolerables con una fórmula de LI, entonces no hay necesidad de cambiar por una fórmula de LP.

Estatuto de la Guía 10.

Se puede ofrecer oxibutinina transdérmica (TD) en parche o gel. Recomendación (Fuerza de la evidencia Grado C)

Las preparaciones transdérmicas de oxibutinina se pueden ofrecer en lugar de antimuscarínicos orales a pacientes que tengan riesgo o quienes hayan experimentado boca seca con agentes orales. Seis ensayos aleatorizados evaluaron preparaciones de oxibutinina transdérmica. Cuatro ensayos que incluyeron grupos control con placebo evaluaron el parche TD.^{76,81,145,147} Uno de los ensayos con grupo control de placebo evaluó el gel tópico de cloruro de oxibutinina.¹⁴⁶ Un ensayo adicional comparó el parche TD con la oxibutinina oral.⁷⁴ Dmochowski (2002) evaluó tres dosis de oxibutinina administradas a través de parche TD (1.3mg, 2.6mg, 3.9mg) y reportó reducción en episodios de incontinencia al día (reducciones de 2.8 episodios con placebo, 2.7 episodios con 1.3mg, 2.6 episodios con 2.6mg y 3.3 episodios con 3.9mg) y reducciones en frecuencia de 24 horas (reducciones de 1.7 episodios con placebo, 1.8 con 1.3mg, 1.8 con 1.3mg, 1.8 con 2.6mg y 2.3 con 3.9mg); sólo las reducciones en con 3.9mg fueron estadísticamente significativas contra placebo.¹⁴⁵ Una extensión abierta de 12 semanas de este estudio reportó reducciones más grandes en episodios de incontinencia, en el rango de 3.4 a 3.9 episodios. Dmochowski (2003) evaluó sólo la dosis de 3.9 mg comparada con 4 mg de tolterodina LP y placebo en pacientes que se sabían con respuesta a antimuscarínicos y reportó hallazgos similares para la frecuencia tanto para los grupos de TD como para los medicamentos orales.⁷⁶ Además, en este ensayo, los episodios de incontinencia de urgencia se redujeron en 2.8 episodios por día utilizando 3.9mg comparados con 3.2 episodios por día con tolterodina y 2.1 episodios por día con placebo. Cartwright (2010) también evaluó 3.9mg comparados con placebo y reportó reducciones significativas en reducción de episodios de urgencia/día (reducción de 1.23 episodios en el grupo de 3.9mg comparados con una reducción de 0.21 episodios en el grupo placebo) y reducciones no significativas en episodios de IU/día y frecuencia.¹⁴⁷ El resultado principal de este ensayo fueron metas seleccionadas por el paciente para el tratamiento. Una proporción mayor de pacientes en el grupo de 3.9mg reportó lograr las metas (41.9%) comparada con el grupo placebo (32.2%) pero la diferencia no fue significativa. Los autores anotaron que las proporciones relativamente bajas de pacientes que reportaron logros de las metas del tratamiento podrían indicar por qué muchos pacientes suspenden el tratamiento antimuscarínico.

Homma y Koyama (2006) compararon oxibutinina TD de 2.6mg, 3.9mg y 5.2mg con placebo y reportaron reducciones en los episodios de incontinencia de 1.5 episodios con 2.6mg, 2.0 episodios con 3.9mg, 1.6 episodios con 5.2mg y 1.4 episodios con placebo.⁸⁷ Los niveles basales de incontinencia fueron más bajos en este ensayo (promedio de 3 episodios/día) que en el ensayo de Dmochowski (2002) (promedio de 4 episodios/día), que podría corresponder con la menor magnitud del cambio. En los pacientes conocidos por responder a oxibutinina oral, Davila (2001) utilizó oxibutinina TD de 1.3mg a 3.9mg u oxibutinina oral de 5mg a 22.5mg, dependiendo de la tolerancia previa para la oxibutinina.⁷⁴ En ambos grupos sucedió una reducción de aproximadamente 4.8 episodios de incontinencia/día. Staskin (2009) evaluó gel tópico de 1mg de cloruro de oxibutinina y reportó reducciones significativas en incontinencia urinaria (3 episodios menos/día) y frecuencia (2.7 episodios menos/día) comparados con el grupo placebo (2.5 episodios menos de IU/día y 2 episodios menos de frecuencia/día).¹⁴⁶ Newman (2010) reportó sobre estos mismos pacientes y notó que el tratamiento con gel mejoró las medidas de QOL relacionadas con la salud más que el tratamiento con placebo.¹⁴⁸

Cinco ensayos reportaron efectos adversos. Dmochowski (2002) reportó tasas de boca seca de 8.3% con placebo, 4.6% con oxibutinina TD de 1.3mg, 6.8% con 2.6mg y 9.6% con 3.9mg y tasas de constipación de 3.0% con placebo, 5.4% con 1.3mg, 2.3% con 2.6mg y 0.8% con 3.9mg.¹⁴⁵ Dmochowski (2003) reportó tasas de boca seca de 4.1% con oxibutinina transdérmica de 3.9mg, 7.3% con tolterodina y 1.7% con placebo; las tasas de constipación fueron de 3.3% con 3.9mg y 5.7% con tolterodina (no se reportaron tasas de constipación para el grupo placebo).⁷⁶ Dacila (2001) reportó tasas de boca seca de 38% en el grupo de TD comparado con 94% en el grupo de oxibutinina oral (no se reportaron tasas de constipación).⁷⁴ Cartwright (2010) reportó que 38.2% de los pacientes en el grupo de tratamiento activo experimentó eritema o prurito (comparados con 27.1% en el grupo placebo) y 14.9% experimentó al menos un evento adverso sistémico, de los cuales el más común fue boca seca (comparado con 12.5% en el grupo placebo).¹⁴⁷ Staskin reportó tasas de boca seca de 6.9% en el grupo de oxibutinina en gel comparado con 2.8% en el grupo placebo y tasas de otros eventos adversos de 1% o menos en ambos grupos.¹⁴⁶

El Panel interpretó estos datos para indicar que la oxibutinina transdérmica (parche y gel) es efectiva reduciendo los episodios de incontinencia

particularmente, con tasas de boca seca que parecen ser menores que las tasas metaanalizadas de 40.0% para oxibutinina oral LP y 68% para oxibutinina oral LI. Como el número de estudios evaluando oxibutinina TS fue relativamente pequeño comparado con diferentes criterios de inclusión de pacientes (i.e. conocidos por responder a antimuscarínicos en algunos ensayos), la fuerza de la evidencia se designó como Grado C.

Estatuto de la Guía 11.

Si el paciente experimenta control inadecuado de síntomas o eventos adversos farmacológicos inaceptables con un antimuscarínico, entonces se podrá intentar modificar la dosis o un antimuscarínico diferente o un agonista de adrenoreceptores β_3 . Principio Clínico

En la experiencia del Panel, los pacientes que experimentan control inadecuado de los síntomas y/o eventos adversos farmacológicos inaceptables con un medicamento antimuscarínico pueden experimentar mejor control de los síntomas y/o un perfil de eventos adversos más aceptable con otro antimuscarínico. Además, en algunos pacientes, la modificación de la dosis (i.e. reducción de la dosis o reducir dosis y combinar los medicamentos con técnicas conductuales) pueden lograr un mejor contrapeso entre la eficacia y eventos adversos de los medicamentos. Literatura pequeña compuesta de estudios observacionales apoya esta experiencia, particularmente cuando se cambia de un medicamento más viejo a un medicamento más nuevo. Los pacientes que previamente no hayan tenido control de síntomas satisfactorio y/o eventos adversos inaceptables con tolterodina¹⁴⁹⁻¹⁵¹ u oxibutinina^{151,152} reportaron mejor eficacia y/o perfiles de eventos adversos más aceptables con fesoterodina,¹⁴⁹ solifenacina^{150,152} o darifenacina.¹⁵¹ Basado en la experiencia clínica del Panel y esta limitada literatura, el Panel aconseja que los médicos no abandonen la terapia antimuscarínica si el ensayo de un medicamento parece fallar o produce un perfil de eventos adversos inaceptable. Además, los médicos también podrán cambiar a los pacientes a un agonista de adrenoreceptores β_3 (e.g. mirabegron) considerando un perfil de eficacia que parece similar a los antimuscarínicos y un perfil de eventos adversos relativamente más bajo.

Estatuto de la Guía 12.

Los médicos podrán considerar terapia combinada con un antimuscarínico y agonista de adrenoreceptores β_3 a pacientes resistentes a monoterapia tanto con antimuscarínicos como con agonistas de adrenoreceptores β_3 . Opción (Nivel

de evidencia Grado B)

La actualización de la revisión de la literatura de 2019 sacó a la luz algunos estudios que buscaron la terapia combinada para el tratamiento de la VHA. Las opciones de farmacoterapia típicas para el manejo de VHA incluyen tanto antimuscarínicos con agonistas de adrenoreceptores β_3 . Aunque estas terapias tienen mecanismos de acción diferentes, la administración conjunta parece no tener efectos notorios en la farmacocinética.¹⁵³ Además, hay estudios que han demostrado mejoría de la eficacia con la terapia combinada sin un efecto significativo en el perfil de seguridad comparada con la monoterapia. Aunque la evidencia más fuerte para la terapia combinada viene de los ensayos SYNERGY/II¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ y BESIDE,¹⁵⁶ que utilizaron solifenacina (5mg) y mirabegron (25 o 50mg), se han probado combinaciones adicionales utilizando varias otras clases de medicamentos y horarios de dosis y se comentan más abajo. Al momento, el Panel siente que los datos son menos robustos; por lo tanto, más catos se requerirán antes de que se recomienden tales combinaciones adicionales.

En el ensayo de SYNERGY de 18 semanas, Herschorn et al. (2017)¹⁵⁴ aleatorizó 3,398 pacientes de VHA húmeda a solifenacina (5mg) con mirabegron (25mg), solifenacina (5mg) con mirabegron (50mg), placebo, monoterapia con mirabegron (25mg), monoterapia con mirabegron (50mg) o monoterapia con solifenacina (5mg) a razón de 2:2:1:1:1:1. Mientras que el grupo de solifenacina/mirabegron 50mg fue superior a la monoterapia con solifenacina para la diferencia ajustada de las medias en episodios de IU en 24 horas (-0.20, IC95% -0.47 a 0.04, $P=0.033$), no se apreció superioridad estadística versus la monoterapia de mirabegron 50mg (-0.23, IC95% -0.47 a 0.01, $P=0.052$). En un análisis secundario, todos los grupos de tratamiento activo mostraron mejorías más grandes en episodios de IU de 24 horas versus placebo (valores de P nominales <0.05 en todos los casos). Los tamaños de efecto para los grupos de terapia combinada (solifenacina/mirabegron 25mg: -0.70; solifenacina/mirabegron 50mg: -0.65) fueron más altos que aquellos obtenidos con monoterapia (en el rango de -0.37 para mirabegron 25mg a -0.45 para solifenacina 5mg). Todos los tratamientos activos tuvieron mayores mejorías en las medias de micciones por 24 horas versus placebo, con tamaños de efecto para los grupos de terapia combinada (solifenacina/mirabegron 25mg: -0.85; solifenacina/mirabegron 50mg: -0.95) más altos que para la monoterapia de mirabegron (25mg: -0.36; 50mg: -0.39) y solifenacina 5mg (-0.56). Los

investigadores anotaron que el grupo combinado de solifenacina/mirabegron 50mg fue estadísticamente significativo como superior a ambas monoterapias en el fin del tratamiento de los episodios de IUU, episodios de urgencia y nocturia, con tamaños de efecto aparentemente aditivos. Los eventos adversos incluyendo boca seca, constipación y dispepsia fueron levemente aumentados en los grupos de terapia combinada comparados con las monoterapias. De manera adicional, los eventos indicativos de retención urinaria fueron reportados de manera más frecuente en los grupos combinados comparados con la monoterapia y placebo.

En el ensayo de seguimiento SYNERGY II, Gratzke et al. (2018)¹⁵⁵ se evaluó la seguridad y eficacia de la terapia combinada en 12 meses. El ensayo aleatorizó 1,829 pacientes con VHA húmeda (80% mujeres) a combinación de solifenacina de 5mg más 50mg de mirabegron, monoterapia con solifenacina, monoterapia con mirabegron o placebo. El objetivo primario fue la seguridad medida por los EAETs; de manera adicional la eficacia se midió como el cambio del nivel basal hacia el final del tratamiento en el número medio de episodios de incontinencia y micciones en 24 horas. Los eventos adversos se reportaron más frecuentemente en el grupo combinado (49%) que en el grupo de mirabegron (41%) o solifenacina (44%), siendo boca seca el EAET más comúnmente reportado. La terapia combinada fue estadísticamente superior a la monoterapia con mirabegron y solifenacina para la disminución de episodios de incontinencia (mirabegron, $p<0.001$; solifenacina, $p=0.002$) y micciones (mirabegron, $p<0.001$; solifenacina, $p=0.004$).

Drake et al. (2016)¹⁵⁶ en el ensayo BEDSIDE evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la terapia combinada (solifenacina 5mg con mirabegron 50mg) versus monoterapia (solifenacina 5 o 10mg) en un ensayo clínico aleatorizado a razón de 1:1:1 para los pacientes con VHA que permanecieron incontinentes después de 4 semanas de solifenacina 5mg. Un total de 2,174 pacientes fue aleatorizado (83% mujeres). Al final del tratamiento, la terapia combinada se encontró superior a la solifenacina de 5mg, con mejoría significativas en incontinencia diaria ($p=0.001$), micciones al día ($p<0.001$), e incontinencia anotada en un diario de 3 días. La terapia combinada fue no-inferior a la solifenacina 10mg para puntos finales clave, incluyendo un cambio del nivel basal al final del tratamiento en la media de número de micciones por 24 horas y número de episodios de incontinencia anotados en un diario de 3 días al final del tratamiento. La combinación fue superior a la solifenacina 10mg para

mejorar las micciones diarias.

Un ECA por Kosilov et al. (2018)¹⁵⁷ y una cohorte prospectiva por Kosilov et al. (2013)¹⁵⁸ evaluaron la combinación de solifenacina con trospio en mujeres con VHA. El Panel da a notar que las dosis de solifenacina y trospio usadas en los estudios de Kosilov et al. fueron más altas que las dosis estándar recomendadas. El ECA aleatorizó 312 mujeres (de 60-83 años) a solifenacina de dosis alta (20mg/día) con trospio de alta dosis (60mg/día), o una dosis menor de solifenacina (10mg/día) con una dosis menor de trospio (30mg/día) o placebo¹⁵⁷. Después del tratamiento, los parámetros de QOL en términos del estado funcional del tracto urinario bajo fueron mejorados a comparación de aquellos con placebo, pero sin diferencias entre los grupos de alta y baja dosis ($p < 0.05$). El estudio de cohorte prospectivo se diseñó en dos fases e incluyó 229 mujeres (65-77 años).¹⁵⁸ En la primera fase todas las mujeres recibieron trospio 60mg y solifenacina 40mg al día, mientras que en la segunda fase, definida como la fase de mantenimiento, las mujeres se asignaron a tratamiento adicional con solifenacina con trospio, estimulación eléctrica del músculo detrusor, punción con láser utilizando un láser de helio-neón aplicado a puntos de acupuntura o placebo por un mes. El estudio reportó que el mantenimiento con la terapia combinada resultó en un mantenimiento efectivo de los resultados clínicos y urodinámicos por al menos siete meses, mientras que la estimulación eléctrica fue menos efectiva y la punción con láser fue ineficiente.

Otro ECA por Ellington et al. (2016) evaluó la combinación de tolterodina y estradiol intravaginal en 58 mujeres menopáusicas.¹⁵⁹ Las mujeres fueron aleatorizadas para tolterodina oral o crema con estradiol por 12 semanas y luego se les ofreció la adición de la terapia alternativa con seguimiento en la semana 24 y 52. Ambas monoterapia resultaron en disminución en la molestia de los síntomas a las 12 semanas comparadas con valores de base. Después de la adición de la terapia alterna en la marca de tiempo de las 12 semanas, la gravedad de los síntomas de VHA y puntajes de calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) dentro del grupo se mantuvieron con mejoría de manera significativa al nivel basal a las 24 y 52 semanas, aunque se debería notar que sólo la adición de la tolterodina a las 12 semanas al grupo del estradiol resultó en mayor mejoría significativa para el puntaje de molestia OAB-q y los puntajes de HRQL sobre el efecto terapéutico único notado a las 12 semanas.

Por último, un ECA por Rovner et al. (2018)¹⁶⁰ comparó una combinación de 3 meses de desmopresina oral de

25 mg con 4mg de tolterodina en monoterapia en 106 mujeres. Cuando se evaluó la población general, la terapia combinada resultó en una reducción no significativa de las micciones nocturnas sobre la monoterapia ($p = 0.112$). En un subgrupo de pacientes con poliuria nocturna, la terapia combinada resultó en una mejoría del volumen urinario nocturno ($p = 0.034$) y tiempo para la primer micción nocturna ($p = 0.045$).

Estatuto de la Guía 13

Los médicos no deberán utilizar antimuscarínicos en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado a menos que sea aprobado por el oftalmólogo tratante y deberán utilizar antimuscarínicos con extrema precaución en pacientes con alteración del vaciamiento gástrico o antecedente de retención urinaria. Principio Clínico

Los médicos no deberán utilizar antimuscarínicos en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado a menos que sea aprobado por el oftalmólogo tratante y deberán utilizar antimuscarínicos con extrema precaución en pacientes con alteración del vaciamiento gástrico o antecedente de retención urinaria, siendo muy cautos al contrapesar los riesgos significativos con los beneficios. Si el paciente tiene problemas de vaciamiento gástrico o riesgo para ello, deberá ser visto o recibir autorización por un gastroenterólogo. Si el paciente tiene antecedentes o riesgo para retención urinaria, entonces se deberá considerar fuertemente una consulta con urología. Es útil obtener un VUR en cualquier paciente con la sospecha clínica de un mayor riesgo de retención urinaria. Los antimuscarínicos también están contraindicados en pacientes utilizando formas orales sólidas de cloruro de potasio, pues la potencial reducción en el vaciamiento gástrico por los antimuscarínicos podría aumentar la absorción de potasio en estos agentes. Si estos pacientes pueden ser cambiados a formas alternativas de cloruro de potasio, entonces la terapia antimuscarínica podría ser utilizada con precaución. Al sopesar los riesgos de la terapia con antimuscarínicos en los pacientes de alto riesgo, es importante recordar que la VHA puede comprometer la QOL, pero no es una condición que ponga en riesgo la vida. Por lo tanto, los médicos deberán ser extremadamente cautos al usar tratamientos que puedan presentar riesgos que amenacen la vida.

Estatuto de la Guía 14

Los médicos deberán manejar la constipación y boca seca antes de abandonar la terapia antimuscarínica efectiva. El manejo podrá incluir manejo intestinal, manejo de líquidos, modificación de dosis o antimuscarínicos

alternativos. Principio Clínico

Una de las principales limitantes de la terapia antimuscarínica es que la mayoría de los pacientes pueden suspenderla después de unas semanas o meses.^{142,144} A pesar de haber varios factores que se involucran en esta decisión, los efectos colaterales con citados comúnmente como la razón para su suspensión.¹⁴³ Una forma en la que los médicos pueden ayudar a los pacientes para ser beneficiados por la terapia antimuscarínica es manejar y monitorear de manera proactiva los efectos colaterales comunes. Incluso antes de iniciar la terapia con antimuscarínicos, los pacientes deberán ser educados sobre los efectos posibles del medicamento en la función intestinal y los papeles de la fibra y líquidos dietéticos adecuados, suplementos de fibra de base psyllium, ejercicio regular y hábitos intestinales normales. La preparación para la boca seca podría incluir consejos sobre lubricantes orales, evitar los enjuagues bucales con alcohol, tomar pequeños sorbos de agua, chupar dulces sólidos sin azúcar y goma de mascar sin azúcar. Cuando haya opciones de dosificación disponibles, la reducción de la dosis podrá brindar alivio de los efectos adversos mientras se conserven algunos efectos terapéuticos. En los pacientes de mayor edad que metabolizan los fármacos de manera diferente, a menudo es aconsejado que se inicie con una dosis mínima y luego se aumente si es bien tolerada. Al haber múltiples fármacos disponibles para la VHA, intentar antimuscarínicos alternativos podría identificar un medicamento que el paciente pueda tolerar de manera más sencilla.

Estatuto de la Guía 15

Los médicos deberán ser cautos al recetar antimuscarínicos en aquellos pacientes que se encuentren usando otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas. Opinión de Experto

El uso simultáneo de otros medicamentos con actividad anticolinérgica podría potenciar los efectos adversos de los medicamentos para la VHA de clase antimuscarínica. Dentro de estos medicamentos se incluyen los antidepresivos tricíclicos, aquellos utilizados en el tratamiento del parkinsonismo y otras enfermedades extrapiramidales y la enfermedad de Alzheimer; incluyen la bengtropina, HCl biperideno, galantamina, rivastigmina y HCl trihexifenidil. Algunos medicamentos antinauseosos y aquellos con propiedades similares a la atropina tales como trimetafan, bromuro de metescopolamina e ipratropio también podrían potenciar estos efectos adversos. Los

proveedores también deberán ser cautos en los pacientes a los que se les receten inhibidores de la colinesterasa como donepezilo. Esta lista no pretende ser exhaustiva; quien esté recetando deberá estar al tanto de las precauciones y contraindicaciones de estos medicamentos.

Además, la mayoría de los estudios clínicos de medicamentos para la VHA han sido realizados en poblaciones de pacientes relativamente estrechas y sólo brindan datos de corto plazo (i.e. 12 semanas) en los eventos adversos farmacológicos. En la ausencia de datos a largo plazo en pacientes que no eran ni elegibles ni incluidos en los ensayos clínicos, la prevalencia y gravedad de los eventos adversos farmacológicos es ampliamente desconocida.

Estatuto de la Guía 16.

Los médicos deberán ser cautos al recetar antimuscarínicos o agonistas de adrenoreceptores β_3 en el paciente frágil con VHA. Principio Clínico

En los pacientes frágiles, definidos como pacientes con déficits motrices (i.e. requieren apoyo para caminar, la velocidad de la marcha es lenta, tienen dificultad para levantarse de estar sentados sin apoyo), pérdida de peso y debilidad sin una causa médica y quienes puedan tener déficits cognitivos¹⁶¹ el uso de VHA puede tener un bajo índice terapéutico y un perfil de eventos adversos más alto. Los estudios de medicamentos para la VHA generalmente no se realizan en los pacientes de mayor edad frágiles, por lo tanto faltan datos en este grupo. Sin embargo, en la experiencia del Panel, pueden suceder los eventos adversos adicionales a los típicamente reportados de boca seca y constipación, incluyendo alteración en la termorregulación que puede causar elevación peligrosa de la temperatura corporal. Los médicos deberán iniciar con la menor dosis posible y aumentar la dosis lentamente mientras se evalúe con cuidado el equilibrio entre el control de los síntomas y los eventos adversos. El uso de los antimuscarínicos transdérmicos deberá ser monitoreado para asegurar que la piel donde se está aplicando el medicamento permanece intacta.

Los déficits cognitivos, particularmente dificultad en la memoria, han sido reportados como respuesta a los antimuscarínicos^{132-152, 157, 161-164} y la experiencia clínica sugiere que los pacientes de mayor edad pueden ser particularmente pronos a estos efectos adversos. Hay alguna sugerencia de que los agentes más nuevos (e.g. darifenacina) tienen menor probabilidad de producir déficits cognitivos en los pacientes de mayor edad comparados con los agentes más viejos, pero la literatura es limitada y el periodo de administración del

medicamento por dos semanas no es suficientemente largo para otorgar conclusiones definitivas.^{165,166} Sin embargo, Kay (2006) hizo la anotación de que los pacientes podrían no reconocer que ha sucedido un deterioro en la memoria, haciendo esencial que el médico, familiares y cuidadores monitoreen estos efectos.¹⁶⁶ Además, la polifarmacia es común en los pacientes que viven en la comunidad que son frágiles,¹⁶⁷ colocándolos en un riesgo más alto para eventos adversos farmacológicos, incluyendo déficit cognitivo. En los pacientes con demencia, los antimuscarínicos deberán ser usados con extrema precaución o podrían ser completamente contraindicados dependiendo del nivel de los déficits cognitivos. El Panel además hace la anotación de que a la fecha no hay datos sobre los agonistas de adrenoreceptores $\beta 3$ (e.g. mirabegron) en el paciente frágil, el paciente con comorbilidades significativas o el paciente con múltiples medicamentos. El médico deberá considerar estas posibilidades al recetar antimuscarínicos o adrenoreceptores $\beta 3$ a pacientes frágiles y reevaluar el contrapeso de los beneficios contra el de los riesgos/cargas con el paciente, cuidador y/o familiares regularmente y/o cuando la función aparente cambiar. En los pacientes que no puedan tolerar los antimuscarínicos o para quienes el tratamiento farmacológico no sea apropiado, las estrategias conductuales que incluyan la micción incentivada y manejo de líquidos pueden ser útiles.

Estatuto de la Guía 17

Los pacientes resistentes a terapia conductual y farmacológica deberán ser evaluados con el especialista adecuado si desean terapia adicional. Opinión de Experto

El Panel define al paciente resistente como aquel que ha fallado una prueba de terapia conductual apropiada a los síntomas de suficiente duración para evaluar la eficacia potencial y quien ha fallado una prueba de al menos un medicamento antimuscarínico por 4 a 8 semanas. La falla de un medicamento antimuscarínico puede incluir falta de eficacia o incapacidad de tolerar los efectos adversos farmacológicos. El Panel hace notar que esta definición es una definición mínima; los médicos y pacientes de manera individual pueden decidir que perseverar con la terapia conductual o farmacológica por periodos más largos, combinar terapias farmacológicas con conductuales para obtener mejor eficacia, o intentar alternar entre medicamentos es en el mejor interés del paciente antes de juzgarlo como resistente.

Las terapias conductuales no imponen ningún riesgo a

los pacientes y los medicamentos presentan riesgos que ceden al suspender el medicamento. El resto de los niveles del tratamiento imponen riesgos para pacientes en aumento que deberán ser contrapesados con su eficacia potencial. Antes de que el paciente se exponga a estas terapias, se deberá realizar una evaluación integral para asegurarse que los síntomas del paciente se atribuyen a VHA y no a algún otro proceso de enfermedad que requiera otros tipos de tratamiento y se deberá determinar el deseo del paciente para el tratamiento subsiguiente.

Tratamientos de Tercera Línea: EPNT y Neuromodulación

En el paciente que ha fallado las terapias farmacológicas o conductuales o que no sea un candidato para ellas, se podrán ofrecer la onabotulinumtoxina A, EPNT o neuromodulación. El Panel hace notar que el uso de estas terapias de tercera línea requiere una selección cuidadosa del paciente y consejería apropiada al paciente. Los médicos podrán ofrecer los tratamientos de tercera línea en cualquier orden y podrán ofrecer los tratamientos alternativos de tercera línea si el paciente es resistente a la elección inicial del tratamiento. El panel hace notar que no hay literatura que hable de utilizar estas terapias de manera combinada.

Aprobadas por la FDA (Administración de Drogas y Armas, Food and Drug Administration)

Estatuto de la Guía 18

Los médicos podrán ofrecer onabotulinumtoxina A intradetrusor (1000UI) como tratamiento de tercera línea en el paciente cuidadosamente seleccionado y ampliamente aconsejado que ha sido resistente a los tratamientos de VHA de primera y segunda línea. El paciente debe ser capaz y estar dispuesto a retornar para evaluación frecuente de volumen de orina residual y ser capaz y estar dispuesto a realizar auto cateterismos si es necesario. Estándar (Fuerza de la evidencia Grado B)

El Panel designó la onabotulinumtoxina A intradetrusor como un estándar en el paciente cuidadosamente seleccionado y ampliamente aconsejado con síntomas de VHA moderados a graves gracias a una literatura de evidencia de calidad moderada que indicó mejorías sostenidas en la micción y resultados de QOL y que las tasas de eventos adversos que podrían comprometer la QOL o conllevar serias enfermedades eran poco probables al utilizar la dosis aprobada por la FDA de 100U. La literatura disponible sobre el uso de

onabotulinumtoxina A intravesical se revisa a continuación; el Panel enfocó sus consideraciones en inyecciones dentro del detrusor de manera específica porque la mayoría de los estudios evaluaron esta localización de la inyección. No hay suficiente evidencia al momento para comentar en la eficacia relativa de las inyecciones en otras localizaciones intravesicales.

Las búsquedas de la literatura original devolvieron cuatro ensayos aleatorizados con grupos control con placebo (reportados en cinco artículos), dos ensayos aleatorizados sin grupos de control con placebo y 15 estudios observacionales sin grupos de control que evaluaron los efectos de la onabotulinumtoxina A en los pacientes con VHA no neurogénica quienes tenían control inadecuado de los síntomas con los antimuscarínicos o con efectos adversos intolerables.¹⁶⁸

¹⁸⁹ Todos los estudios revisados evaluaron la onabotulinumtoxina A en forma de onabotulinumtoxina A (BoTox R, Allergan, Inc., Irvine CA) excepto uno¹⁷⁵ que evaluó la abobotulinumtoxina A (Dysport TM, Medicis Pharmaceutical Co., Scottsdale AZ). Los estudios variaron en la dosis y localización de onabotulinumtoxina A. Las dosis de onabotulinumtoxina A no son equivalentes a las dosis de abobotulinumtoxina A.

Los cuatro ECAs con grupos control con placebo evaluaron las inyecciones al detrusor de 200U de onabotulinumtoxina A,^{168,169} 200-300U de onabotulinumtoxina A,¹⁷⁰ o 50-300U de onabotulinumtoxina A.^{169, 184} Los ensayos aleatorizados sin grupos control con placebo inyectaron 100U de onabotulinumtoxina A en el espacio suburotelial, el detrusor o la base de la vejiga¹⁷³ o inyectaron 100U de onabotulinumtoxina A en el cuerpo vesical, cuerpo vesical y trigono o base vesical y trigono vesical.¹⁷⁴ Se reportaron reducciones significativas en los episodios de incontinencia^{168,170,174} y urgencia en tratamientos activos (pero no en los controles con placebo cuando fueron incluidos). Los datos sobre la frecuencia fueron menos claros con reducciones en la mayoría de los grupos con tratamiento activo (excepto para pacientes a quienes se les inyectó en el espacio suburotelial por Kuo 2007, quienes experimentaron un aumento en la frecuencia) pero con un gran rango de reducciones (e.g. 1.3 episodios al día, no significativos, por Flynn 2009, a 6.1 episodios al día por Sahai 2007, a 14.2 episodios al día por Kuo 2007 en el grupo inyectado en el detrusor).^{170,171,173} Hasta cierto punto este rango podría estar relacionado con la inclusión de pacientes con diferentes niveles de frecuencia basales (e.g. los pacientes en Flynn 2009 tuvieron una frecuencia de 24 horas basal de 10.5 episodios por día comparados con

los pacientes en Kuo 2007 quienes tenían frecuencias de 24 horas entre los 17.8 y 29.8 episodios por día),^{170,173} pero las reducciones más grandes se reportaron por Kuo (2007)¹⁷³ que es el ensayo con la dosis más baja de onabotulinumtoxina A (100U). Flynn (2009) también reportó reducciones en la nocturia (0.5 menos episodios por noche) y en uso de pañales (2.2 menos pañales por día) a las seis semanas post inyección.¹⁷⁰ Además, Sahai (2007) reportó mejorías en varios parámetros urodinámicos y mejoría de los puntajes en el IIQ-7 y el UDI-6 en los pacientes con onabotulinumtoxina A pero no en los pacientes con placebo.¹⁷¹ Dos artículos adicionales que reportaron en el mismo grupo de pacientes notaron mejorías en los puntajes en los pacientes con onabotulinumtoxina A en el Cuestionario de Salud de King (KHQ) durante el ensayo aleatorizado así como en la extensión abierta en el estudio¹⁹⁰ y que las mejorías en el QOL y mejorías en parámetros urodinámicos se restauraban en pacientes que requerían repetición de inyecciones.¹⁹¹ En Kuo (2007), tres meses después de la inyección de 100U de onabotulinumtoxina A, la proporción de los pacientes que reportaron un estado excelente o moderadamente mejorado fue de 93% en el grupo de detrusor, 80% en el grupo de espacio suburotelial y 67% en el grupo de base vesical.¹⁷³ Estas proporciones disminuyeron a 67% (detrusor), 47% (espacio suburotelial) y 13% (base vesical) a los 6 meses y a 20% (detrusor), 20% (espacio suburotelial) y 6.7% (base vesical) a los 9 meses. Dmochowski (2010) comparó las respuestas a lo largo de un amplio rango de dosis de onabotulinumtoxina A (50 a 300U) y reportó que las dosis de 100U o mayores fueron suficientes para reducir los episodios de incontinencia de urgencia y mejorar las medidas de QOL pero sin efectos claros de dosis-respuesta de tal forma que las dosis sobre las 150U no contribuyeron a una mejoría adicional de síntomas clínicamente relevante.¹⁶⁹ Se brindó información adicional por Rovner (2011).¹⁸⁴ Este artículo reportó que todas las dosis de ≥ 100 U resultaron en mejoría significativa de los síntomas de VHA (i.e. reducción en episodios de IU y frecuencia) sin efectos dosis-respuesta claros. Los hallazgos también estaban divididos entre los pacientes con o sin HAD; se reportaron mejorías similares en ambos grupos.

Los estudios observacionales inyectaron dosis de onabotulinumtoxina A en el rango de 100-300U. La mayoría de los estudios inyectaron en el detrusor excepto por dos estudios, que inyectaron en el detrusor y en el esfínter^{176,186} y dos estudios,^{179,180} que inyectaron en la submucosa de la pared vesical. Jeffery (2007) inyectó 500U de onabotulinumtoxina A en el detrusor.¹⁷⁵ Como grupo, los estudios observacionales

reportaron reducciones en frecuencia, nocturia, uso de pañales e incontinencia; mejoría en parámetros de urodinamia y mejoría en medidas de QOL. Las duraciones de seguimiento estuvieron en el rango de 1.5 semanas a 145 semanas. En los estudios más largos, las mejorías disminuyeron con el tiempo y se requirieron inyecciones repetidas para restaurar las mejorías. Gamé (2010) reportó que en los pacientes que hayan tenido hasta cinco inyecciones repetidas para mantener la mejoría, la QOL mejoró después de cada inyección.¹⁹²

La revisión actualizada de la literatura devolvió 27 estudios nuevos, incluyendo cinco ensayos aleatorizados con grupos de control con placebo,^{131, 193-196} dos ensayos aleatorizados con grupos de control activo (Kuo 2011 – comparó 100U en tres sitios de inyección diferentes; AlTaweel 2011 – comparó 100U contra 200U en el detrusor),¹⁹⁷ y 20 estudios observacionales.¹⁹⁸⁻²¹⁷ Los criterios de selección de pacientes fueron similares aquellos en la evidencia anterior (e.g. pacientes con niveles basales de IUU, incontinencia, frecuencia y urgencia moderados a graves) y, de manera agregada, los nuevos ensayos aleatorizados reportaron en las respuestas de 887 pacientes tratados con BTX-A – más del doble del número de pacientes en los grupos de tratamiento activo de los ensayos aleatorizados previos. La falta de seguimiento a largo plazo prevalece, con los ensayos más prolongados reportando resultados a las 12 semanas. Pocos ensayos reportaron resultados adicionales en intervalos más largos (e.g. AlTaweel 2011 – nueve meses; Denys 2012 – 6 meses);^{194,197} el patrón general es de efectividad hacia la disminución. A excepción de Kuo (2011) quien comparó dos sitios de inyección, la mayoría de los estudios inyectaron en el detrusor.²⁰⁸ A diferencia de la evidencia previa, la dosis más comúnmente utilizada fue de 100U en lugar de 200U.

En general, la mayoría de los ensayos reportaron mejorías estadísticamente significativas en resultados de medidas urinarias (IUU, incontinencia, frecuencia, urgencia, nocturia, uso de pañal) y en resultados de QOL comparadas contra placebo. Fowler (2012)²¹⁸ reportó datos de QOL del ensayo de búsqueda de dosis de Dmchowski (2010)¹⁶⁹ y notó que el I-QOL y KHQ mostraron mejoría significativa comparada con placebo para todos los grupos a los que se les administraron 100U o más. Los estudios que midieron parámetros urodinámicos también reportaron mejorías (e.g. en capacidad vesical máxima). Denys (2012)¹⁹⁴ comparó placebo con 50U, 100U y 150U; a los tres meses post procedimiento, se reportó >50% de mejoría en

urgencia e IUU por 30% de pacientes con placebo, 37% de los pacientes con 50U, 68% de los pacientes con 100U y 58% de los pacientes con 150U (los tamaños de la muestra fueron <30 en cada grupo; sólo el grupo de 100U fue estadísticamente significativo como diferente al placebo). Los grupos de 100U y 500U mostraron reducción significativa en la frecuencia comparada con placebo y esta reducción se mantuvo por 30 días en el grupo de 100U y siguió siendo significativa a los 60 meses en el grupo de 150U. El número de pacientes que lograron continencia completa a los tres meses fue significativamente mayor en el grupo de 100U (55%) y el grupo de 150U (50%) comparados con el grupo placebo (11%). Estas diferencias se mantuvieron a los cinco meses post tratamiento. Kuo (2011) comparó la inyección de 100U en el cuerpo vesical, cuerpo vesical más el trigono y la base vesical más el trigono y no encontró diferencias significativas entre los sitios de inyección en cuanto a tasas de éxito (70 a 74% de pacientes en cada grupo) o en reducciones de episodios de urgencia o IUU.²⁰⁸

De cualquier manera, estos resultados sucedieron en el contexto de altas tasas de eventos adversos en los grupos de tratamiento activo en algunos estudios. Las tasas de IVUs se encontraron en el rango de 3.6% a 54.5% con cuatro de los ECAs reportando tasas de >40% y Dmchowski (2010) reportó que las tasas generalmente aumentan con la dosis en el rango de 33.9% a 48.1% a lo largo de los grupos de tratamiento activo.¹⁶⁹ La definición de VUR elevado varía entre los estudios entre 100mL a 400mL con la mayoría de los estudios definiendo VUR como 100-150mL. Sin embargo, debería ser notado que las tasas más altas de retención urinaria no fueron necesariamente reportadas en estudios que utilizaron los umbrales más bajos de VUR. Las tasas de retención urinaria se portaron en 10 estudios y estuvieron en el rango de 0% a 43% con tasas de 43.0% y 30.0% reportadas en un ECA (con VUR elevado definido como 200cc)¹⁶⁸ y un estudio observacional (con VUR elevado definido como 250cc),¹⁷² respectivamente. Las tasas de aumento de VUR se reportaron en 14 estudios y se encontraron en el rango de 0% a 75% con la mitad de ellos reportando tasas de 43.0% o más (Kuo 2011).^{168,172,174,175,179,182,208} La proporción de pacientes que requerían realizar auto cateterismo se reportó en 20 estudios y fue entre 0% y 43% con seis estudios que reportaron tasas mayores a 20.0%.^{168,169,171,175-178} Los VUR aumentados y la necesidad de auto cateterismo persistieron por seis a nueve meses en algunos pacientes.^{172, 175, 185} Sin embargo, se debe notar que Kessler (2009) examinó resultados en QOL en mujeres que tuvieron que realizar autocateterismo post tratamiento con

onabotulinumtoxina A comparadas con aquellas que no y no encontró diferencias en los puntajes de UDI-6 e IIQ.¹⁷⁷ Bauer (2011) se enfocó de manera más amplia en los efectos adversos y entrevistó pacientes (n=56) a los que se les haya administrado onabotulinumtoxina A (100, 150 o 200U) o abobotulinumtoxina A (500U) con respecto a la aparición de hematuria macroscópica, boca seca, disfagia, problemas con el habla, dificultad en la vista y debilidad de los párpados, brazos, piernas, torso y/o el cuerpo entero.²¹⁹ Aproximadamente 54% de los pacientes reportó al menos un efecto adverso, incluyendo retención urinaria (8.9%), hematuria macroscópica (17.9%), IVU (7.1%), boca seca (19.6%), disfagia (5.4%), dificultad en la vista (5.4%), debilidad de los párpados (8.9%), debilidad de los brazos (8.9%), debilidad de las piernas (7.1%) y debilidad del torso (5.4%). Los autores hacen notar que los síntomas diferentes a la retención urinaria e IVU fueron transitorios y se resolvieron sin la necesidad de tratamiento posterior. Sin embargo, estos datos indican que los pacientes pueden experimentar efectos adversos neurológicos además de los eventos más comúnmente reportados de retención urinaria e IVUs.

Información adicional útil sobre la eficacia y eventos adversos se brinda por el gran grupo de los estudios observacionales.

Pacientes diabéticos. Wang (2013) reportó sobre 48 diabéticos (DM) de tipo II comparados con 48 pacientes no diabéticos controlados por edad. Estos pacientes eran de mayor edad, en promedio, que los de los ensayos aleatorizados (los pacientes con DM con una media de edad de 73 años; los pacientes sin DM con una media de edad de 72 años).²¹⁷ Todos los pacientes tenían HAD verificada por estudios urodinámicos. Los pacientes recibieron 100U de BTX-A en el espacio suburotelial y se les dio seguimiento por tres y seis meses. A los tres meses, hubo una mejoría similar en frecuencia, episodios de IUU y puntajes de PPBC en ambos grupos; los episodios de urgencia se redujeron en ambos grupos pero no de manera significativa. Las tasas de éxito (definidas como mejoría del puntaje de PPBC en dos o más puntos) fueron estadísticamente similares con 56% para pacientes con DM y 61% para pacientes sin DM y permanecieron por 6 meses. La HAD desapareció en 56.3% de los pacientes con DM y 47.8% en los pacientes sin DM. Después del punto de los seis meses, las tasas de éxito empezaron a disminuir. Sin embargo, los pacientes con DM tuvieron tasas significativamente más altas de VUR grandes (60.4%) y debilidad generalizada (10.4%) comparados con los pacientes sin DM (VUR grandes – 33.3%; debilidad generalizada – 0%)

BTX-A en el paciente frágil de edad avanzada. Liao y Kuo (2013) reportaron sobre 166 pacientes, incluyendo 61 pacientes de mayor edad frágiles (media de edad de 75.8 años), 63 pacientes de mayor edad sin fragilidad (media de edad de 75.7 años) y 42 pacientes más jóvenes (media de edad de 44.6 años).²⁰⁶ La fragilidad se definió como una edad >65 años y tres o más de los siguientes: pérdida de peso no intencionada, agotamiento auto reportado, debilidad, velocidad de la marcha lenta, baja actividad física. Los pacientes frágiles tuvieron en promedio 1.6 comorbilidades y 5.7 medicamentos por día. Todos los pacientes tuvieron HAD idiopática resistente a medicamentos y urgencia/IUU persistente. Los pacientes recibieron 100U de BTX-A inyectada en el espacio suburotelial. A los tres meses hubo mejoría significativa en IUU y puntajes de OOBBC en los tres grupos y la capacidad cistométrica (CBC) y VUR también aumentaron de manera similar para los tres grupos. Las tasas de éxito (definidas como mejoría de dos o más puntos en el PPBC) fueron similares a los tres meses (adulto de edad avanzada frágil – 44.9%; adulto de edad avanzada – 52.1%; más joven – 49.4%). Sin embargo, a los 12 meses post inyección, las tasas de éxito entre los adultos de edad avanzada frágiles fueron significativamente más bajas con 6.82% comparadas con las tasas para adultos de edad avanzada (22.3%) y pacientes más jóvenes (23.1%) y las tasas de éxito acumulado (análisis de Kaplan-Meier) también fueron significativamente más bajas en el seguimiento a los 15 meses post inyección. Las tasas de retención aguda de orina (RAO), pujo y hematuria fueron similares en los grupos. Sin embargo, los adultos de edad avanzada frágiles tuvieron mayor probabilidad de tener un VUR >150mL (60.7%) comparados con los pacientes de mayor edad (39.7%) y más jóvenes (35.7%). A pesar de que la diferencia en tasas de RAO no fue significativa, el periodo de recuperación a la micción espontánea fue mayor en los adultos de edad avanzada frágiles (mediana de 3.5 meses) comparada con uno y 0.5 meses para los adultos de edad avanzada y pacientes más jóvenes, respectivamente. Los adultos de edad avanzada frágiles también tuvieron mayor probabilidad de reportar debilidad generalizada (6.6%) comparada con los adultos de edad avanzada (0%) y más jóvenes (0%). De manera interesante, las tasas más altas de IVU sucedieron entre los pacientes más jóvenes (28.6%) con tasas más bajas entre los adultos de edad avanzada frágiles (13.1%) y los adultos de edad avanzada (9.5%).

Seguimiento a largo plazo: Kuo (2011), Chen (2012) y Ke (2012) reportaron sobre el mismo grupo de 174 pacientes con HAD idiopática e IUU que recibieron 100U BTX-A utilizando varios sitios de inyección (e.g.

inyección en el detrusor o suburotelial al cuerpo de la vejiga y/o base vesical incluyendo el trigono). Se designaron como éxitos a las mejorías de al menos 2 puntos en el PPBC.^{208,210,211} A los tres meses, las tasas de éxito fueron similares para los masculinos (79%) y femeninos (80%), para pacientes de 75 años o mayores (80%) y más jóvenes (79%), y similar entre los diferentes sitios de inyección. Los pacientes fueron monitoreados para eventos adversos por hasta 24 meses. Los eventos adversos incluyeron: RAO en 6.9%; VUR>150mL en 46.6%; pujo en 42%; hematuria macroscópica en 9.8%; IVU en 15.5% y debilidad generalizada en 3.4%.

Okamura (2013) reportó sobre 17 pacientes (media de edad de 67 años) quienes recibieron una inyección submucosa de 100U de BTX-A y se les dio seguimiento mensual por un año.²¹² Los episodios de urgencia, IUU y frecuencia diurna disminuyeron de manera significativa hasta 11 meses post inyección. Las medidas de QOL mejoraron de manera significativa por ocho a diez meses post inyección. Los puntajes medidos en forma de evaluación de respuesta global (GRA) demostraron mejoría sobre los niveles basales por ocho meses. La mediana de tiempo para la falla fue de 11 meses pero las mujeres tuvieron intervalos más largos para la falla (11.7 meses) comparados con los hombres (7.2 meses). Dos pacientes tuvieron un VUR >200mL que se resolvió sin la necesidad de cateterismo limpio intermitente (CLI).

Granese (2012) reportó sobre 68 pacientes femeninos (media de edad de 56 años) quienes se sometieron a una inyección de 100U de BTX-A en el detrusor y se les dio seguimiento por 12 meses.²¹⁴ De manera basal, las pacientes tuvieron síntomas moderadamente graves (9.5 episodios de urgencia/día); 15.1 micciones/día; 2.5 episodios de nocturia/día; 5.7 episodios de incontinencia/día). Los síntomas mejoraron de forma marcada hasta por 6 meses y entonces empezaron a decaer aunque a los 12 meses los niveles de síntomas no habían regresado aún a los niveles basales. El mismo patrón fue evidente con algunos parámetros urodinámicos (e.g. compliance vesical, contracción del detrusor). Las medidas de QOL también mostraron mejoría a largo plazo. Un subgrupo de 20 pacientes eligió tener una segunda inyección a los 12 meses y de nuevo se encontraron las mejorías en la mayoría de los parámetros observados (seguimiento a los 3 meses). Un VUR>100mL con otros síntomas de urinario bajo se juzgó como necesidad para CLI. Al mes post inyección, 35% de los pacientes después de la primera inyección y 40% de los pacientes después de la segunda inyección requirieron CLI. A los dos meses post inyección, 22%

de los pacientes después de la primera inyección y 25% de los pacientes después de la segunda inyección requirió CLI. A los tres meses post inyección, 3% de los pacientes después de la primera inyección y 1% de los pacientes después de la segunda inyección requirió CLI. Las tasas de IVU fueron de 6% (después de la primera inyección) y 5% (después de la segunda inyección) pero se resolvieron después del primer mes.

Repetición de inyecciones: intervalos de inyección, tasas de suspensión y razones para la suspensión. Mohee (2012) reportó sobre 137 pacientes (media de edad de 57.3 años; todos los pacientes tenían HAD y una minoría con HAD neurogénica) con un seguimiento de al menos 36 meses.²¹⁵ Al inicio del estudio, a los pacientes con HAD se les administraron 200U de BTX-A (en el detrusor); más tarde la dosis se redujo a 100U mientras la literatura publicada se daba a conocer e indicaba que dosis más bajas tenían la misma eficacia. El intervalo medio de retratamiento fue de 8 meses. De 104 pacientes con HAD idiopática, 68% (n=69) suspendieron el tratamiento con BTX-A. La única diferencia entre los pacientes que continuaron y aquellos que lo suspendieron fue la presencia de incontinencia basal (los pacientes tenían mayor probabilidad de suspender) y la edad (los pacientes de <50 años tenían mayor probabilidad de suspender). Las razones para la suspensión se evaluaron para el grupo en su totalidad (104 con HAD idiopática; 33 con HAD neurogénica); estas fueron: falla primaria – pacientes con una sola inyección sin beneficio (16.8%); falla secundaria – pacientes beneficiados por la inyección inicial pero no después de dos o más (11.7%); tolerabilidad – pacientes que suspendieron la BTX-A por razones ajenas a la eficacia (e.g. tener que realizar CLI, retención urinaria, IVUs recurrentes) (55.9%, con 16 pacientes adicionales quienes tuvieron falla primaria y secundaria que también citaron problemas con la tolerancia como una razón de la suspensión). Los problemas con la tolerancia consistieron en síntomas que empeoraban (4.8%), necesidad de CLI (49.2%), IVUs recurrentes (36.5%) e incapacidad para realizar CLI (9.5%).

Veeratterapillay (2014) reportó sobre 125 pacientes (mediana de edad de 53 años, todos con HAD incluyendo una minoría de pacientes con HAD neurogénica) que tuvieron dos o más inyecciones de 200U de BTX-A (2 inyecciones – 125 pacientes, 3 inyecciones – 60 pacientes, 4 inyecciones – 28 pacientes, 5 inyecciones – 14 pacientes, 6 inyecciones – 3 pacientes, 7 inyecciones – 3 pacientes, 8 inyecciones – 2 pacientes).²¹⁶ La mediana global del intervalo entre las inyecciones fue de 14.4 meses. Las medias de

intervalos entre las inyecciones fueron: 17.6 meses entre las inyecciones 1 y 2; 15.7 meses entre las inyecciones 2 y 3; 15.4 meses entre las inyecciones 3 y 4; y 11.6 meses entre la 4ª y todas las inyecciones ulteriores. De los 125 pacientes, 17% no respondieron a la repetición de inyecciones y optaron por otros tratamientos (e.g. cateterismo a largo plazo, NMS, cirugía). Aproximadamente 26% de los pacientes desarrollaron un VUR ≥ 150 mL con 91% de estos episodios sucediendo entre las primeras dos inyecciones y todas ellas dentro de las primeras tres inyecciones. Aproximadamente 18% de los pacientes desarrollaron IVUs recurrentes.

Dowson (2012) reportó sobre 100 pacientes, 63 de los cuales tuvieron dos o más inyecciones (53 tuvieron dos, 20 tuvieron tres, 13 tuvieron cuatro, 10 tuvieron cinco, 5 tuvieron seis, 3 tuvieron 7, 1 tuvo ocho, 1 tuvo nueve y 1 tuvo 10 inyecciones).²⁰⁰ Se observaron reducciones significativas en frecuencia, urgencia e IUU después de cada inyección. Las razones más comunes para suspender las inyecciones fueron mala eficacia (13%) y la necesidad para CLI (11%). El CLI se necesitó por 35% de los pacientes después de la primera inyección; 21% desarrolló IVUs. Sucedió RAO en un paciente; dos pacientes requirieron catéteres implantados. Un paciente desarrolló urosepsis después de su tercera inyección. Eventos adversos adicionales fueron dolor vesical que permanecía por >1 semana (2 pacientes), síntomas similares a resfriado por 1 semana (1 paciente), parestesia del brazo transitoria y debilidad de las piernas (1 paciente).

Abeywickrama (2013) reportó sobre 33 pacientes femeninos (media de edad 59.3 años) con HAD idiopática quienes tuvieron hasta tres inyecciones de Dysport.¹⁹⁸ Los pacientes recibieron 500U que luego se incrementaron a 750U si los síntomas recurrían dentro de seis meses; la localización de las inyecciones no se especificó. Después de cada inyección, hubo mejorías significativas en frecuencia, nocturia, volumen urinario medio y volumen urinario máximo. Los puntajes en el ICIQ también mejoraron después de cada inyección. El intervalo medio entre la primera y segunda inyección fue de 15.2 meses y entre la segunda y tercera inyección fue de 19.2 meses (estadísticamente significativa como más prolongada). Alrededor de 10% de los pacientes requirieron CLI (3 de 33); dos pacientes desarrollaron IVUs después de cada inyección.

Más información con respecto a eventos adversos: Jackson (2012) reportó sobre 94 pacientes que recibieron 200U de BTX-A inyectada en el detrusor.²⁰⁴ Los pacientes con HAD idiopática tuvieron tasas de

éxito similares (81%) a las de los pacientes sin HAD idiopática (89%) (el éxito se definió como mejoría de los síntomas reportada por el paciente). 29% de los pacientes requirió CLI post inyección. Kanagarajah (2012) reportó sobre 32 pacientes sin HAD idiopática, de los cuales 19 tenían VHA seca y 13 tenían VHA húmeda.²⁰⁵ Los pacientes recibieron inyecciones de 100U o 150U en el detrusor. Las medidas de QOL mejoraron de manera significativa por tres meses post inyección (UDI-6, escala VAS). La frecuencia mejoró significativamente entre los pacientes con VHA secos; la IUU mejoró de manera significativa entre los pacientes con VHA húmeda, disminuyendo más del 50%. Tres pacientes que recibieron 150U y uno de los pacientes que recibió 100U desarrollaron altos VUR y necesitaron CLI. Cinco pacientes desarrollaron IVUs.

Localización de la inyección: Manecksha (2012) reportó sobre 22 pacientes aleatorizados para inyecciones incluyendo el trigono versus inyecciones respetando el trigono de Dysport de 500U en la pared vesical.²⁰⁷ Los pacientes tuvieron un seguimiento de hasta 26 semanas. Ambos grupos mostraron mejorías en el OABSS a las 12 y 26 semanas; la sub-escala de urgencia también mostró mejoría a las 6, 12 y 26 semanas. Sin embargo, el tamaño de la mejoría fue mayor en el grupo que incluyó al trigono. Ningún paciente desarrolló reflujo vesicoureteral y la magnitud del aumento del VUR y tasas de CLI (2 pacientes en cada grupo) fueron similares.

Dysport. Irwin (2013) reportó sobre 73 pacientes a quienes se administraron 250U de Dysport en el detrusor y suburotelio.²⁰² Se documentaron mejorías significativas en frecuencia, nocturia, urgencia, IU y medidas de QOL. Se necesitó de CLI después de 16.8% de los procedimientos (algunos pacientes tuvieron más de una inyección), se suspendió después de tres semanas en cuatro casos, después de tres meses en cinco casos, pero los siete pacientes restantes "continúan con los cateterismos por 5-24 meses después del tratamiento con BTX (mediana de 11 meses)."

BTX-A versus Dysport: Ravindra (2013) reportó sobre 207 pacientes (inyecciones del detrusor incluyendo al trigono), 101 tratados con BTX-A (200U) y 106 tratados con Dysport (500U de manera inicial y luego disminuyeron a 300U).²¹³ Ambas formas de BTX disminuyeron significativamente la frecuencia diaria, nocturia y episodios de incontinencia. Los grupos de pacientes reportaron tasas de mejorías globales similares (81% en el grupo de BTX-A; 90% en el grupo de Dysport). Los efectos terapéuticos tuvieron duraciones similares (media de 10.7 meses en el grupo

de BTX-A; media de 10.9 meses en el grupo de Dysport). Sin embargo, las tasas de eventos adversos difirieron de manera significativa entre las dos preparaciones. Entre los pacientes con BTX-A, 23% necesitaron de CLI comparados con 42% de los pacientes con Dysport. Entre los pacientes que recibieron Dysport de 300U, la tasa de CLI fue de 46%; la tasa en el grupo de 500U fue de 37%.

Satisfacción del paciente: Brubaker (2012) reportó sobre los mismos pacientes evaluados por Dmochowski (2010; el ensayo de búsqueda de dosis en la guía actual).¹⁹⁹ Las respuestas en el PSTQ y medidas variadas en evaluaciones globales indicaron que mayores proporciones de pacientes en los grupos de BTX-A lograron su meta primaria de tratamiento para VHA (34.5% a 65.3%) comparados con aquellos en el grupo placebo (23.7%). El-Azab (2013) reportó sobre 31 pacientes que tuvieron o inyecciones de BTX-A (100U o 200U en el detrusor) o ileocistoplastia aumentativa (ICPA) para VHA idiopática resistente. La satisfacción con el tratamiento fue medida con el OAB-SAT-q a los tres y seis meses post procedimiento. Los pacientes con ICPA tuvieron puntajes en el OAB-SAT-q significativamente más altos que los pacientes con BTX-A. Los pacientes con BTX-A citaron la necesidad de tratamientos de repetición para mantener el control de los síntomas como la razón primaria para la insatisfacción. Makovey (2011) reportó sobre 85 pacientes que tuvieron 150 o 200U de BTX-A inyectados en el detrusor.²⁰⁹ Todos los pacientes fallaron a los medicamentos anticolinérgicos ya sea por falta de eficacia (57 pacientes) o por efectos colaterales intolerables (28 pacientes). El éxito se definió con base en la mejoría sintomática y fue más probable en pacientes quienes no podían tolerar los efectos adversos de los medicamentos (86%) comparado con los pacientes quienes no experimentaron eficacia con el tratamiento (68%).

Presencia de anticuerpos. Hegele (2011) reportó sobre la presencia de anticuerpos post inyección de BTX-A en 31 pacientes.²⁰³ Once pacientes fueron tratados una sola vez, 16 fueron tratados dos veces y cuatro fueron tratados tres veces. Se obtuvieron muestras de sangre antes y tres meses después de la inyección. En cinco pacientes (16%) se detectaron anticuerpos contra BTX-A. Uno de estos pacientes tuvo un título altamente positivo y experimentó falla completa al tratamiento. Los otros cuatro tuvieron títulos ligeramente positivos; uno de ellos tuvo mala respuesta a la segunda inyección. Los autores especulan que la presencia de anticuerpos está involucrada en malas respuestas a tratamiento.

Revisión sistemática. Cui (2013) reportó una revisión sistemática y metaanálisis de 12 ensayos de BTX para VHA idiopática.²²⁰ Sus metaanálisis indican que en los ensayos que se midió incontinencia (Flynn 2009, Sahai 2009, Tincello 2012), la media de la diferencia en episodios de incontinencia entre los pacientes tratados con BTX (cualquier dosis) y placebo es de 3.85 (IC95% -4.79 a -2.90).^{170, 171, 196} La media de la diferencia de la frecuencia en los ensayos que reportaron dicho resultado (Flynn 2009, Sahai 2009) entre los pacientes tratados con BTX y los pacientes tratados con placebo es de -5.13 (IC95% -7.86 a -2.39).^{170,171} El riesgo relativo para CLI en pacientes tratados con BTX comparada con pacientes tratados con placebo (basado en datos de Brubaker 2008, Denys 2012, Flynn 2009, Fowler 2012, Sahai 2009, Tincello 2012) fue de 5.25 (IC95% 2.47 a 11.16).^{168,170,171,194,196,218} El riesgo relativo para IVU (utilizando datos de Brubaker 2008; Denys 2012; Flynn 2009; Fowler 2012; Tincello 2012) en los pacientes tratados con BTX comparados con los pacientes tratados con placebo fue de 2.36 (IC95% 1.58 a 3.53).^{168,170,194,196,218}

El Panel interpretó estos datos para indicar que las inyecciones de onabotulinumtoxina A pueden mejorar síntomas de VHA moderados a graves en el contexto de eventos adversos que puedan requerir intervención secundaria (e.g. una IVU no tratada, retención urinaria no diagnosticada). El Panel hace notar que con la dosis aprobada por la FDA de 100U algunos eventos adversos parecería que suceden con menor frecuencia. Por ejemplo, las tasas de retención urinaria en los brazos del estudio que administraron 100U fueron de <20% comparadas con hasta 43% en los brazos del tratamiento que administraban dosis más altas. De manera similar, el porcentaje de pacientes que requirió CLI a quienes se les administró 100U fue generalmente menos de 10% comparado con hasta 43% en estudios que utilizaron dosis más altas. El Panel decidió que los beneficios de la BTX-A en la dosis de 100U en el paciente cuidadosamente aconsejado contrapesan sus riesgos/cargas y la ha designado como un Estándar. El Panel hace notar que los pacientes que consideren tratamiento con onabotulinumtoxina A deberán ser aconsejados sobre la posible necesidad de realizar auto cateterismos por periodos largos (o que un cuidador realice el cateterismo) y deberá estar dispuesto a aceptar esta posibilidad. El tratamiento con onabotulinumtoxina A también puede requerir acceso a un médico que pueda medir el VUR de manera periódica si es necesario. Además, los efectos disminuyen conforme al tiempo para la mayoría de los pacientes; por lo tanto, los pacientes también deberán ser informados que la repetición de las inyecciones es

probablemente necesaria para mantener la reducción de los síntomas. El Panel también cree que este procedimiento deberá ser realizado por personal experimentado que esté familiarizado con las técnicas de inyección intravesical.

La fuerza de la evidencia es Grado B considerando una evidencia constituida por ensayos aleatorizados. Las limitantes de la evidencia disponible incluyen duraciones cortas de seguimientos en los estudios mejor diseñados (en el rango de 4 a 12 semanas para los ECAs), la variabilidad de las dosis y sitios de inyección a lo largo de los estudios, y un reporte variable de eventos adversos.

Estatuto de la Guía 19

Los médicos podrán ofrecer estimulación percutánea de nervio tibial (EPNT) como un tratamiento de tercera línea en una población de pacientes cuidadosamente selecta. Recomendación (Fuerza de la evidencia Grado C)

En la revisión original de la literatura, ocho estudios reportados en diez publicaciones evaluaron la eficacia de la EPNT para tratar los síntomas de VHA.^{103,109,221-228}

La mayoría de los estudios fueron observacionales de grupo único que evaluaron a pacientes con síntomas de VHA resistentes. Los pacientes en estos estudios se caracterizan por tener niveles basales de incontinencia moderadamente graves (de 2.2 a 9.8 episodios por día) con la mayoría de los estudios evaluando pacientes con más de 3 episodios por día. Los pacientes tenían síntomas basales de frecuencia moderadamente graves, de 11.8 a 16.5 episodios por día. La mayoría de los ensayos reportaron mejorías en todos los síntomas medidos, incluyendo la incontinencia (reducciones típicas de 1 a 3 episodios/día), frecuencia (reducciones de 2 a 5 episodios/día), nocturia (reducciones de 1 a 2 episodios/noche) y QOL. El protocolo más común fue la aplicación de estimulación por 30 minutos una vez por semana por 12 semanas (la duración del ensayo; para el beneficio continuo, la estimulación semanal debería continuar). Peters (2009) comparó la EPNT con la tolterodina de 2-4mg LP y reportó mejorías similares en ambos grupos en cuanto a parámetros miccionales pero una mayor proporción de pacientes en el grupo de EPNT que indicó mejoría subjetiva.¹⁰³ Sancaktar (2010) comparó la tolterodina de 4mg de LP diario con y sin EPNT y notó que el grupo de tratamiento combinado mejoró más de lo que lo hizo el grupo con la tolterodina sola.¹⁰⁹ Dos reportes dieron seguimiento a pacientes por largos periodos (44 semanas en Klingler 200; 52 semanas en MacDiarmid 2010 – un reporte a largo plazo para pacientes inicialmente evaluados por Peters

2009) e indicaron que las mejorías se mantenían siempre y cuando el tratamiento se mantuviese.^{103,221-223}

Los estudios adicionales no reportaron datos miccionales crudos pero reportaron mejorías en síntomas y QOL con el tratamiento^{229,230} que terminaron en cuanto el tratamiento terminó.²²⁹ La validez de las repuestas al tratamiento de EPNT es apoyada por Peters (2010) quien comparó un grupo de EPNT con un grupo de imitación de EPNT y encontró que sólo el grupo con tratamiento activo mostró mejorías en la frecuencia, nocturia e incontinencia de urgencia. Los eventos adversos fueron relativamente poco frecuentes y leves.

La búsqueda en la literatura de actualización de la revisión de la literatura de 2014 obtuvo once publicaciones nuevas que reportaron resultados de nueve estudios, incluyendo un ECA (Finazzi-Agro 2010),²³¹ un diseño aleatorizado (Souto 2014),²³² y siete diseños observacionales. Los criterios de inclusión de pacientes se mantuvieron variados con algunos de ellos requiriendo frecuencia y nocturia mientras que otros requerían IUU. A pesar de que la mayoría de los estudios reportaron resultados a las 12 semanas, varios reportaron hallazgos de mayor plazo. Peters (2013a, 2013b) reportó hallazgos en un grupo de pacientes con respuesta del ensayo de SUMiT quienes continuaron con la terapia de EPNT por hasta 36 meses.^{233,234} Yoong (2013) reportó hallazgos de un año para un grupo de pacientes que respondían a EPNT.²³⁵ Muchos otros artículos reportaron hallazgos parciales más allá de la fecha formal de término del estudio (ver el texto a continuación). Los tamaños de muestra se mantuvieron relativamente pequeños (de 14 a 60 pacientes), la mayoría de los estudios con menos de 25 pacientes en cada rama del tratamiento.

La evidencia de mejor calidad viene de Finazzi-Agro (2010), un ECA doble ciego (el brazo placebo recibió estimulación por 30 segundos en el gastrocnemio y luego se apagó; a todos los pacientes se les dijo que podrían no tener ninguna sensación durante el tratamiento).²³¹ Los pacientes con EPNT tuvieron doce sesiones de 30 minutos tres veces por semana; los pacientes con placebo tuvieron el mismo número y duración de las sesiones pero sólo con 30 segundos de corriente activa en la localización alterna del músculo. Los pacientes en el grupo de EPNT, pero no en el grupo placebo, experimentaron mejorías estadísticamente significativas en la incontinencia, frecuencia, volúmenes urinarios y puntajes de I-QOL. En el grupo de EPNT, 71% se catalogaron como respondedores (definidos al experimentar una reducción de al menos 50% de los episodios de IUU) comparados con 0% en el grupo

placebo. En el estudio de Souto (2014), los pacientes se aleatorizaron a tres grupos: EPNT, oxibutinina de 10mg LP al día y EPNT + oxibutinina 10mg LP al día. Los pacientes con EPNT tuvieron tratamientos dos veces por semana por 30 minutos, por 12 semanas. A las 12 semanas, los tres grupos mostraron mejorías similares en frecuencia, incontinencia, nocturia, puntajes de ICIQ-SF, puntajes de ICIQ-OAB, y síntomas de molestia de síntomas. Los autores dieron seguimiento a los pacientes después de la suspensión del tratamiento por otras 12 semanas. En la semana 24, el grupo con oxibutinina tuvo puntajes significativamente peores comparados con la semana 12 sobre las medidas de QOL – a diferencia de los dos grupos con EPNT. Los datos de frecuencia, incontinencia y nocturia a las 24 semanas sólo fueron reportados como proporciones de pacientes manifestando estos síntomas; parecería que el grupo de sólo oxibutinina tuvo respuestas a la baja comparada con los grupos de EPNT. Tres estudios observacionales más (Ugurlican 2013; Zhao 2011; Onal 2012) reportaron generalmente mejorías en parámetros miccionales y resultados de QOL después de cinco a 12 semanas de tratamiento.²³⁶⁻²³⁸

Duración de los efectos del tratamiento. Varios estudios se enfocaron en documentar la duración de los efectos del tratamiento una vez que se suspendía el tratamiento (e.g. Marchal 2011; Sherif y Abdelwahab 2013; Arrabal-Polo 2012).²³⁹⁻²⁴¹ Utilizando protocolos que fueron de 12 sesiones semanales a un protocolo que utilizó una frecuencia en disminución de sesiones en cinco a 6 meses, estos estudios generalmente reportaron que los beneficios del tratamiento se retienen por cuatro a seis meses después de terminado el tratamiento.

Resultados a largo plazo en pacientes que se someten a tratamientos de mantenimiento. Peters (2013a, 2013b) reportó resultados de largo plazo para respondedores de EPNT identificados durante el ensayo de SUMiT quienes estaban dispuestos a continuar con la terapia.^{233,234} Los respondedores recibieron terapia con EPNT en sesiones en disminución durante una fase de transición: dos tratamientos en intervalos de 14 días, dos tratamientos en intervalos de 21 días; un tratamiento en un intervalo de 28 días. Después de la reducción, los pacientes tenían un plan de tratamiento personalizado en el que las sesiones de EPNT se recomendaban según el reporte del paciente sobre aumento de los síntomas de VHA. Durante el periodo de seguimiento de 36 meses, los pacientes reportaron mejorías significativas en los episodios de frecuencia, nocturia, urgencia e IUU. Los puntajes en el OAB-q y

HRQOL así como los puntajes de gravedad de síntomas también se mantuvieron significativamente mejorados. Entre los que completaban el estudio, los pacientes recibían una mediana de 1.0 tratamientos al mes (RIQ 0.9 a 1.2) con 41% de ellos recibiendo <1 tratamiento/mes, 55% recibiendo de 1.0 a <2.0 tratamientos/mes y 4% recibiendo 2.0 a <3.0 tratamientos/mes.

Yoong (2013)²³⁵ también reportó datos de seguimiento a largo plazo sobre un grupo de respondedores a EPNT originalmente comentados en Yoong (2010).²⁴³ De los 30 pacientes originales que reportaron respuestas positivas, definidas como síntomas de VHA ya no dominantes, 50% de reducción en la frecuencia y 25% de reducción en los puntajes de IIQ-7, 23 continuaron recibiendo tratamientos de mantenimiento (sesiones de 30 minutos). Las sesiones fueron programadas por los pacientes cuando sentían que necesitaban tratamiento. A los dos años, la frecuencia, IUU, nocturia, uso de pañal y puntajes de IIQ-7 fueron estadísticamente indistinguibles de aquellos anotados después de las respuestas iniciales a tratamiento, indicando que los efectos del tratamiento habían sido mantenidos. Los pacientes recibieron una mediana de 8.42 tratamientos al año y la mediana de tiempo entre los tratamientos fue de 64.3 días.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Desde que se completó la guía original, se han publicado cinco revisiones sistemáticas que evaluaron EPNT.²⁴⁴⁻²⁴⁸ En general, estas revisiones concluyen que hay evidencia convincente para la eficacia de la EPNT comparada con placebo o condiciones de imitación, que 37% a 100% de los pacientes se reportaron que cumplieron los criterios para éxito (aunque los criterios de éxito variaron a lo largo de los estudios), y que los eventos adversos fueron mínimos. Burton (2012) también brindó un metaanálisis.²⁴⁵ Cuando los ensayos aleatorizados de control con imitaciones se toman a consideración, los riesgos relativos para el éxito del tratamiento es de 7.02 (IC95% 1.69 a 29.17); esto es, los pacientes con EPNT tenían siete veces más probabilidades de reportar éxito comparados con pacientes con placebo. En un análisis que incluyó ensayos prospectivos no aleatorizados, la tasa de éxito conjunta en los pacientes con EPNT fue de 61.4% (IC95% 49.2 a 74.7%). En los ensayos que compararon EPNT a antimuscarínicos, no hubo diferencias en eficacia. Los autores concluyen que la EPNT mejora de manera significativa los síntomas de VHA, que los efectos son similares en magnitud a los antimuscarínicos, pero que la EPNT tiene un mejor perfil de eventos adversos. La debilidad primaria identificada por este grupo de artículos es la falta de seguimiento a

largo plazo en un diseño aleatorizado.

El Panel interpretó estos datos para indicar que la EPNT puede beneficiar a un grupo cuidadosamente selecto de pacientes caracterizados por incontinencia y frecuencia basal moderadamente grave y disposición para cumplir con el protocolo de EPNT. Los pacientes también deberán tener los recursos para realizar visitas frecuentes al consultorio para lograr y mantener los efectos del tratamiento. Los eventos adversos reportados fueron menores; los más frecuentemente reportados fueron sensación dolorosa durante la estimulación que no interfirió con el tratamiento y sangrado menor en el área de inserción. A la vista del Panel, los beneficios superan los riesgos/cargas para el uso de EPNT en el paciente seleccionado a conciencia quien está altamente motivado para realizar las visitas al consultorio requeridas.

De manera grupal, los estudios de EPNT constituyen evidencia grado C por la predominancia de estudios observacionales, criterios de selección de pacientes variados, tamaños de muestras pequeños y seguimientos breves en la mayoría de los estudios.

Estatuto de la Guía 20

Los médicos podrán ofrecer neuromodulación sacra (NMS) como tratamiento de tercera línea en una población de pacientes cuidadosamente selecta caracterizada por síntomas de VHA grave resistente o pacientes que no sean candidatos para terapia de segunda línea o que estén indispuestos a someterse a un procedimiento quirúrgico. Recomendación (Fuerza de la Evidencia Grado C)

En la revisión original de la literatura, trece estudios, predominantemente de diseños observacionales de grupo único, evaluaron la neuromodulación sacra en pacientes con síntomas de VHA graves resistentes, de los cuales la mayoría habían fallado múltiples otros tratamientos.²⁴⁹⁻²⁶¹ En general, se caracterizó a los pacientes por niveles extremadamente graves de incontinencia basal, de 5.0 a 11.6 episodios por día, por frecuencia grave (la mayoría de los estudios reportaron niveles basales de más de 13 episodios por día) y por uso de pañales de más de 4 al día en niveles basales en la mayoría de los estudios. Este grupo de estudios se caracteriza por duraciones de seguimiento mucho más largas que en otros estudios de VHA, con un seguimiento de 24 a 260 semanas y la mayoría de los estudios siguieron a los pacientes por más de un año. En general, los estudios reportaron que todos los parámetros medidos, incluyendo la QOL y la mejoría subjetiva, mostraron mejoría con el tratamiento y que

la mejoría se disipa si el tratamiento se suspende. Siegel (2000), Janknegt (2001) y van Kerrebroeck (2007) evaluaron a los mismos grupos de pacientes de incontinencia de urgencia comparados con pacientes de urgencia-frecuencia y se reportó que a los 5 años post cirugía más de un 50% de mejoría se reportó por el 68% del grupo de IU y 56% del grupo de urgencia-frecuencia.^{252,257,260} Groen (2011) reportó que el éxito del tratamiento (definido como una disminución de $\geq 50\%$ en el número de episodios de incontinencia al día o número de pañales usados) se encontró en el 87.0% de los pacientes al mes post cirugía con un declive de 62% a los cinco años.²⁵⁰ Un estudio adicional reportó sobre los resultados en la urodinamia para pacientes evaluados por Schmidt (1999) e hizo notar que los pacientes con IU, con y sin HAD tuvieron mejorías similares en los parámetros urodinámicos.^{256, 262} Leong (2011) evaluó la satisfacción a largo plazo con la NMS y reportó que el 90% de 207 pacientes encuestados reportó satisfacción con el tratamiento (intervalo medio post implante de 77 meses).²⁵⁴ Como un esfuerzo para reducir los eventos adversos y posiblemente limitar la adaptación del sistema nervioso y disminución de la eficacia que podría suceder con la estimulación continua, Oerlemans (2011) probó un protocolo bajo petición en el que los pacientes apagaban el aparato por varias horas al día.²⁵⁵ Aproximadamente 63% de los pacientes fueron capaces de mantener la mejoría de los síntomas utilizando el procedimiento bajo petición durante el examen de las dos semanas.

La revisión actualizada del 2014 brindó 16 estudios de tratamiento adicionales relevantes incluyendo un ensayo multicéntrico prospectivo aleatorizado,²⁶³ un estudio cruzado,²⁶⁴ y 14 estudios observacionales. Siegel (2014) reportó hallazgos a los seis meses del seguimiento para el ensayo InSite, un estudio en curso obligatorio de la FDA post aprobación del dispositivo que incluyó una sub muestra de pacientes aleatorizados a NMS o a terapia médica estándar (TME; medicamentos antimuscarínicos).²⁶³ El estudio utilizó un procedimiento menos invasivo que el de los estudios más viejos y también utilizó un nuevo electrodo fijo. Se aleatorizaron en total 147 pacientes (NMS - 70; TME - 77) y 130 pacientes completaron seis meses de tratamiento (NMS - 59; TME - 71).

Siegel (2014) difiere de los estudios comentados anteriormente porque los pacientes tenían menores niveles de gravedad de síntomas basales (NMS: media 11.2 micciones/día; media de 2.4 episodios de incontinencia/día; medica de 1.5 pañales por día).²⁶³ Además, el resultado primario fue el *éxito terapéutico de VHA* definido como $\geq 50\%$ de mejoría en el promedio

de episodios de incontinencia/día o micciones/día o un retorno a una frecuencia de micción normal de <8 micciones por día más allá de cambio en las micciones o episodios de incontinencia. A los 6 meses, la tasa de éxito de VHA fue de 61% en el grupo de NMS comparado con 42% en el grupo de TME ($p=0.02$). Adicionalmente, se lograron <8 micciones/día por 61% de los pacientes de NMS comparados con 37% de los pacientes con TME ($p=0.04$). El grupo de NMS también mejoró más en el OAB-QOL que el grupo de TME ($p<0.001$), los pacientes femeninos con NMS reportaron una mayor mejoría en la función sexual que las pacientes femeninas en TME ($p<0.05$), y el grupo de NMS exhibió mayor mejoría en los puntajes del Inventario de Depresión de Beck que el grupo en TME ($p=0.01$). Sin embargo, se reportó información limitada sobre el contenido del brazo de TME; el reporte hace notar sólo que 96.1% de los participantes en TME utilizaron medicamentos de VHA entre la aleatorización y el seguimiento a seis meses, que 70% utilizaron medicamentos al menos 80% de los días durante el periodo de seguimiento y que algunos participantes (proporción no especificada) utilizaron más de un medicamento. La falta de información sobre el uso de medicamentos y el hecho de que los pacientes tenían síntomas leves comparados con la mayoría de los demás estudios de NMS limita la interpretación de los resultados de TME comparados con los resultados de NMS.

El estudio cruzado evaluó si diferentes configuraciones de modulación alteró los resultados.²⁶⁴ Los pacientes en este estudio tuvieron un implante para NMS con un electrodo fijo por al menos tres meses antes del inicio del estudio y eran resistentes a tratamientos convencionales incluyendo medicamentos cuando se implantó la NMS. Las configuraciones fueron 5.2Hz, 14Hz o 24Hz y se mantuvieron por una semana. El número de episodios de incontinencia y cambios de pañal se afectó significativamente por la frecuencia, ya que las configuraciones de 14Hz y 25Hz cambiaron esos resultados comparados con la configuración de 5.2Hz. Los estudios observacionales evaluaron un rango amplio de subgrupos de pacientes, preguntas clínicas y resultados. Más de la mitad de los estudios dieron seguimiento a los pacientes por un año o más.

Resultados de la fase de prueba. Davis (2013) reportó las tasas de éxito durante la fase de prueba en los pacientes que acudían para NMS por falta de eficacia en los medicamentos y efectos adversos intolerables.²⁶⁵ Las tasas de éxito en la fase de prueba fueron similares (70% y 71%, respectivamente). Yazdany (2011) también reportó sobre el éxito de la fase de prueba en

un grupo de pacientes con incontinencia grave (media de 10.4 episodios por día); los autores notaron que los pacientes con >10 episodios de incontinencia al día tenían mayor probabilidad de una prueba de etapa I exitosa comparados con aquellos con menos de 5 episodios/día.²⁶⁶ Levin (2012) reportó sobre el impacto de la obesidad en las tasas de éxito en la etapa I.²⁴⁷ De 149 pacientes, 80 (54.7%) eran obesos (IMC media de 37.3) y 69 (46.3%) no eran obesos (IMC media de 25.6) la tasa de éxito global de la etapa I fue de 81% y las tasas de éxito para los pacientes no obesos (83%) fueron estadísticamente indistinguibles de las tasas de éxito en los pacientes obesos (78%). Gleason (2013) reportó sobre los efectos de la etapa I de NMS en la sensación periuretral y actividad del esfínter uretral.²⁶⁷ La sensación uretral basal no fue diferente entre los pacientes clasificados como respondedores a la etapa I contra los no respondedores, sin embargo, los respondedores tenían etapas de mayor amplitud, mayor duración y más cambios y fases basales, datos que indicaban reinervación uretral más exitosa que los no respondedores.

Resultados de las etapas de tratamiento. Lee (2013) comparó las respuestas motoras y sensoriales y notó que los pacientes con potencial de acción muscular compuesto (cMAP) tenían mayor probabilidad de reportar la sensación de estimulación que los pacientes sin cMAP.²⁶⁸ Diecinueve de 31 pacientes no tuvieron cMAP. De estos, 16 fueron reprogramados de manera exitosa para lograr el cMAP, que resultó en mejorías en la nocturia, incontinencia e IU que no lograron significancia estadística. Cardarelli (2012) reportó disminuciones significativas en los episodios de IUU, frecuencia, nocturia y uso de pañal así como aumentos significativos en volúmenes urinarios a las 48 semanas post implante.²⁶⁸ Moon (201#) evaluó a pacientes con niveles graves de IUU, frecuencia y nocturia y reportó a los 12 meses después del implante disminuciones significativas en los episodios de urgencia, IUU, frecuencia, nocturia y en la gravedad de los episodios de urgencia.²⁷⁰ También mejoraron varios parámetros urodinámicos así como los puntajes en el OAB-q. Las mejorías fueron similares para pacientes con VHA húmeda comparada con VHA seca. Yih (2013) reportó cambios en la función sexual en mujeres después del implante de la NMS.²⁷¹ A los 12 meses post implante, los puntajes de FSFI mejoraron significativamente de una media de 13.5 basal a una media de 15.9 y los puntajes del ICSI-PI compuesto fueron similares entre las mujeres con puntajes de FSFI basales de < 26 comparados con ≥ 26 .

Pacientes de mayor edad. Angioli (2013) reportó sobre

pacientes de > 65 años (media de edad de los pacientes de 76 años) que a los 12 meses post implante, 27.8% de los pacientes reportó mejoría y 55.5% de los pacientes reportó éxito por completo al cesar los episodios de IUU.²⁷² De manera global, los episodios de IUU disminuyeron de una media de 6.3/día a una media de 0.5/día. Los episodios de incontinencia, frecuencia, nocturia y número de pañales también disminuyeron de manera significativa. Peters Killinger (2013) comparó a los pacientes de 40 a 64 años con pacientes de más de 64 años.²⁷³ La mayoría de los pacientes en estos dos grupos tenían VHA (un subgrupo tenía CI o retención urinaria). Para ambos grupos, los episodios de incontinencia, frecuencia, urgencia, nocturia, puntajes de OAB-q y puntajes de ICSI-PI mejoraron de manera significativa a las 26 semanas.

Pacientes con disfunción intestinal concomitante. Faucheron (2012) evaluó a pacientes con incontinencia tanto fecal como urinaria.²⁷⁴ A más de 5 años post implante, los episodios de IUU (e incontinencia fecal) se redujeron significativamente. Aproximadamente 74% de los pacientes estuvieron satisfechos con sus mejorías en ambas formas de incontinencia y todas las medidas de QOL también mostraron mejoría significativa (e.g. la medida de QOL de Incontinencia Fecal y el puntaje de Ditrovi). Gill (2012) reportó sobre los pacientes con IUU de los cuales 83% tenían disfunción intestinal concomitante (tanto constipación como incontinencia fecal).²⁷⁵ A los 4 meses post implante, los puntajes en la escala de Likert (percepción de la enfermedad por el paciente) mejoraron significativamente de los basales e indicaron que la gravedad de los síntomas y estado de la enfermedad se habían convertido en "normales". Los puntajes de UDI-6 y CRADI-8 también reflejaron mejoría significativa en los síntomas. Cuando se examinaron los pacientes de manera separada basados en el tipo de disfunción intestinal, la mejoría de los puntajes pareció suceder más bien en el grupo de constipación que en el grupo de incontinencia.

Pacientes que suspendieron la BTX-A. Smits (2013) reportó sobre un grupo de pacientes quienes suspendieron la terapia de BTX-A por falta de eficacia (85%) o el deseo de un tratamiento más permanente (15%).²⁷⁶ El resultado primario era la mejoría en las fugas, definida como una mejoría de más de 50% en los episodios de fuga y gravedad de la fuga medida en una escala del 1 al 4. Los resultados secundarios fueron mejorías en frecuencia y urgencia definidas como más de 50% de mejoría (la medida no fue especificada pero se puede presumir que en una escala del 1 al 4). El

intervalo medio entre el último tratamiento de BTX-A y fase de prueba de NMS fue de 23 meses. Al año post implante, 11 de 14 pacientes (79%) reportó satisfacción con el tratamiento.

A diferencia de los estudios de EPNT, los estudios de NMS reportaron eventos adversos frecuentes, incluyendo dolor en el sitio del modulador (3.3 a 19.8% de los pacientes) dolor en el sitio del electrodo (4.5 a 19.1% de los pacientes), migración del electrodo (1.1 a 8.6% de los pacientes), infección/irritación (2.2 a 14.3% de los pacientes), choque eléctrico (5.5 a 10.2% de los pacientes) y necesidad de revisión quirúrgica (6.25 a 39.5% de los pacientes). En la mayoría de los estudios, la necesidad de revisión quirúrgica sucedió en más del 30% de los pacientes. Hay algo de evidencia de que procedimientos más nuevos, menos invasivos y dispositivos fijos pueden estar asociados con menores eventos adversos.²⁵⁹ Leong (2011) reportó que a pesar de que el 90% de los pacientes reportó satisfacción con la NMS, 56% reportaron eventos adversos, particularmente dolor en el sitio del modulador y cuando se encendía el estimulador y limitaciones de la vida diaria, tales como pasar por detectores de metales en el aeropuerto y la incapacidad de someterse a resonancias magnéticas (RM).²⁵⁴

Se brindó información adicional útil por Lai y Grewal (2013) quienes investigaron la tasa de colonización bacteriana del conector y el electrodo durante las pruebas por etapas.²⁷⁷ durante el procedimiento de fase II, se obtuvieron cultivos aeróbicos y anaeróbicos con un raspado del bolsillo del conector, el conector y la derivación permanente como tal. De 38 pacientes, 9 (24%) tuvieron un cultivo positivo en el sitio del conector o electrodo. De los 9 pacientes con cultivo positivo, 3 (33.3%) posteriormente desarrollaron infección del dispositivo que requirió su extirpación comparados con 3% de los pacientes quienes no estaban colonizados pero desarrollaron infección ulterior. De 10 pacientes que se sometieron a >14 días de pruebas por etapas, 50% desarrollaron colonización en el conector o electrodo. Por el contrario, sólo 4 (14%) de los 28 pacientes que tuvieron ≤14 días de prueba desarrollaron colonización.

Cameron (2013) reportó sobre tasas de extirpación de batería y reprogramación de 1997 a 2007 en una muestra de 5% de beneficiarios de Medicare con una media de seguimiento de 60.5 meses.²⁷⁸ Entre los pacientes con VHA húmeda y pacientes con VHA seca, durante el primer año hubo una media de 2.14 y 2.26 reprogramaciones, respectivamente. Las reprogramaciones disminuyeron con el tiempo; a los 5 años, las tasas fueron de 0.24 y 0.95, respectivamente,

Las tasas de extirpación para VHA húmeda fueron de 10.9% (32/294) y de 8.7% para VHA seca. Para su comparación, los pacientes con CI tuvieron una tasa de extirpación de 57.9%.

El Panel interpretó estos datos para indicar que en pacientes cuidadosamente selectos, la NMS es una terapia apropiada que puede tener efectos duraderos de tratamiento pero con el contexto de eventos adversos moderadamente graves y frecuentes, incluyendo la necesidad de cirugías adicionales. El Panel hace notar que los pacientes deberán ser aconsejados que el dispositivo requiere reemplazos periódicos como cirugías programadas y que la duración entre los reemplazos depende de la configuración del dispositivo. Los pacientes también deben estar dispuestos a cumplir con el protocolo del tratamiento porque los efectos del tratamiento típicamente sólo se mantienen siempre y cuando la terapia se mantenga y tengan la capacidad cognitiva para utilizar el control remoto para optimizar la función del dispositivo. Además, los pacientes deben aceptar que el uso de RM diagnósticas está contraindicado en aquellos con el dispositivo implantado. Dados los efectos negativos en la QOL asociada con incontinencia y frecuencia graves, el Panel juzga que los beneficios de la NMS en el paciente apropiado superan a los riesgos/cargas y hace notar que los pacientes deberán ser aconsejados cuidadosamente sobre los riesgos/cargas. La fuerza de la evidencia es de Grado C por la predominancia de diseños observacionales, los tamaños de muestra pequeños, el número limitado de grupos únicos de pacientes (i.e. hay múltiples reportes de los mismos grupos de pacientes seguidos durante el tiempo) e información limitada sobre los protocolos utilizados por los pacientes para mantener el control de los síntomas.

Estatuto de la Guía 21.

Los pacientes y profesionales deberán continuar con nuevos tratamientos para pruebas adecuadas con el fin de determinar si la terapia es eficaz y tolerable. Los acercamientos con terapias combinadas deberán ser armados de forma metódica, añadiendo nuevas terapias sólo cuando la eficacia relativa de dichas terapias es conocida. Las terapias que no demuestren eficacia después de una prueba adecuada deberán ser suspendidas. Opinión de Experto

Los miembros del Panel notan que regularmente se encuentran con pacientes quienes se presentan para

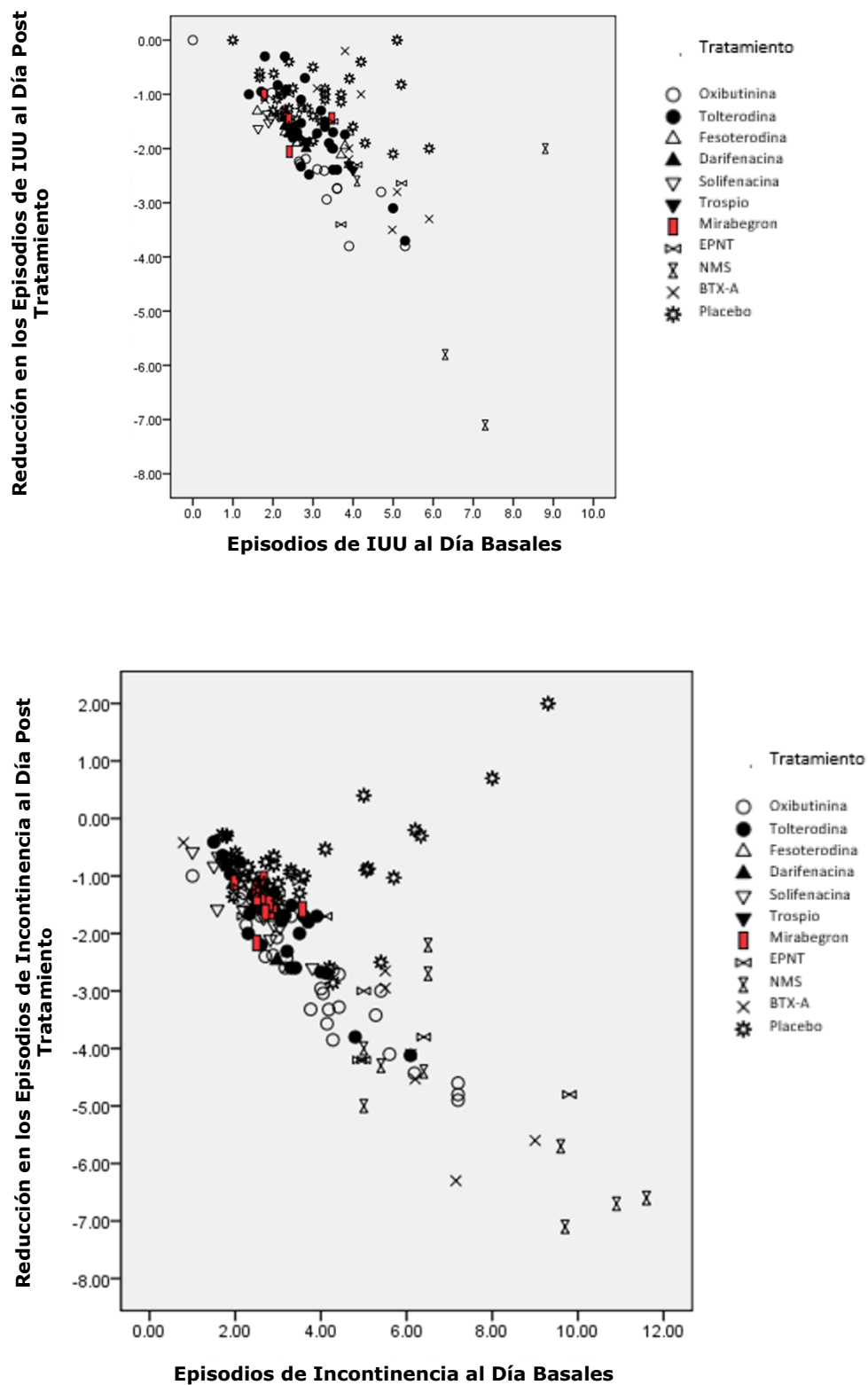
tratamientos de segunda línea (tratamiento farmacológico) o de tercera línea (BTX-A, EPNT, NMS) quienes nunca se habían sometido a una evaluación integral (i.e. completar un diario miccional para asegurar que el diagnóstico de VHA es incorrecto) o quienes nunca hicieron una prueba de terapia conductual o quienes tuvieron una prueba de terapia conductual inadecuada. De manera similar, no es poco común que los pacientes se presenten para tratamientos no médicos quienes no han tenido una prueba adecuada de los medicamentos. Por otro lado, el Panel también se encuentra con pacientes que están siendo tratados con múltiples terapias simultáneas sin evidencia clara sobre la eficacia de las terapias individuales o su combinación. El Panel alienta a los profesionales y pacientes para que persistan con tratamientos nuevos (4 a 8 semanas para los medicamentos y 8 a 12 semanas con terapias conductuales) por una duración suficiente para lograr claridad sobre la eficacia y eventos adversos para una terapia en particular antes de abandonar la terapia de manera prematura o antes de añadir una segunda terapia. Si una evaluación íntegra demuestra que el paciente tiene signos y síntomas congruentes con el diagnóstico de VHA y una terapia en particular no es eficaz después de una prueba razonable, entonces se deberá intentar una terapia alternativa. Los acercamientos con terapias combinadas deberán ser armados de manera metódica, iniciando al establecer seguridad en la eficacia parcial de una terapia, continuando con una prueba adicional de cualquier terapia adicional, una a la vez, hasta que el paciente experimente un control sintomático adecuado en el contexto de eventos adversos tolerables. Si el paciente no logra un control adecuado de los síntomas con este acercamiento, se deberá considerar referirlo con un especialista.

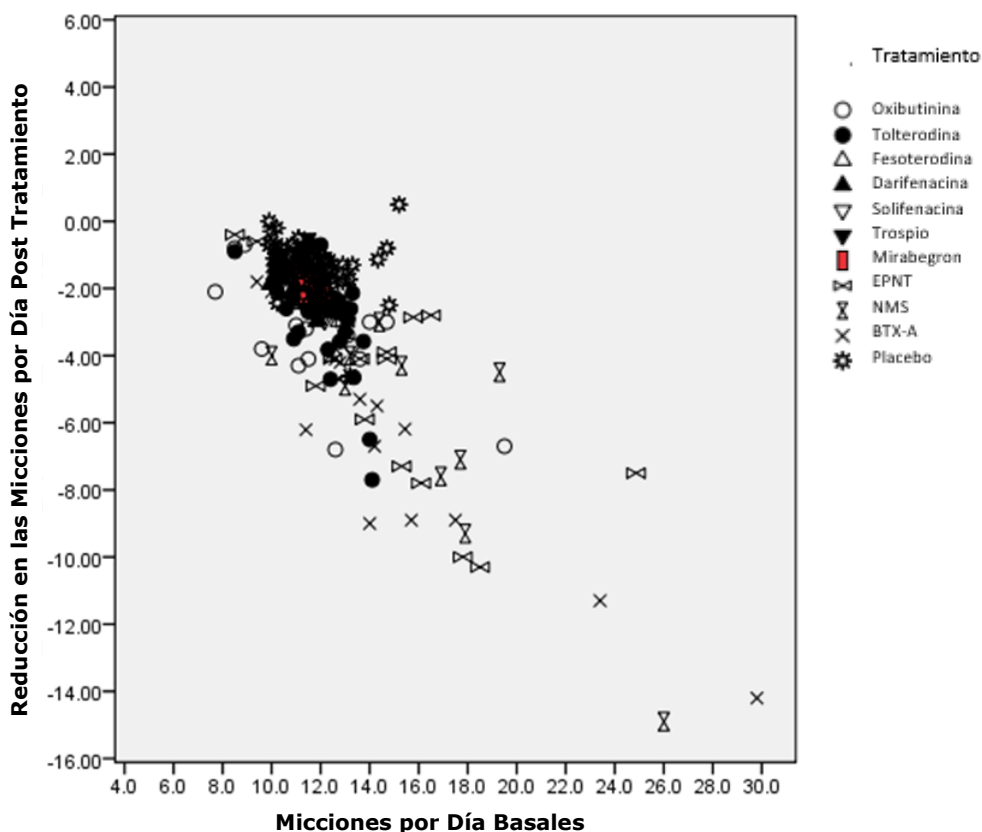
Los Tratamientos Conductuales, Farmacológicos y Procedimentales en Contexto

Las gráficas a continuación se presentan para demostrar la heterogeneidad de los pacientes con VHA en términos de sintomatología basal, los diferentes rangos de pacientes tratados típicamente con los tratamientos disponibles (diferentes de la cirugía), la magnitud de los efectos placebo y el principio de que las reducciones en los síntomas son proporcionales al nivel basal de los síntomas para los episodios de IUU, episodios de incontinencia y frecuencia.

Tratamientos de Cuarta Línea: Cistoplastia Aumentativa y Derivación Urinaria

Estatuto de la Guía 22





En casos raros, se puede considerar la cistoplastia aumentativa o derivación urinaria para pacientes con VHA grave, resistente y complicada. *Opinión de Experto*

En general, la cirugía no se recomienda para pacientes con VHA a excepción de casos extremadamente raros. La gran mayoría de las series de casos que documentaron los efectos de la cistoplastia aumentativa y derivación se enfocan en pacientes neurogénicos. Se sabe poco sobre el impacto de estos procedimientos en pacientes no neurogénicos de VHA y, particularmente, sobre su QOL. De cualquier manera, hay riesgos sustanciales para estos procedimientos incluyendo la probable necesidad para auto cateterismo intermitente y riesgo de malignidad.²⁷⁹ Por lo tanto, en la opinión del Panel, el abordaje quirúrgico para la VHA sólo es apropiado en el paciente extremadamente raro.

Tratamientos Adicionales:

Estatuto de la Guía 23.

No se recomiendan las sondas implantadas como una estrategia de manejo para la VHA por la relación riesgo/beneficio adversa a excepción de ser el último recurso en pacientes selectos.

Opinión de experto

En las situaciones en que el manejo médico de una VHA acoogojante, como fue anteriormente descrito, no es factible, efectivo ni recomendado, tal como en el paciente con déficits graves o problemas con la movilidad, entonces se podrán considerar otras opciones de manejo. El manejo con prendas absorbentes y pañales siempre será preferido sobre la implantación de sondas por el alto riesgo de IVUs asociadas a la sonda, erosión/destrucción uretral y urolitiasis. El cateterismo intermitente podría ser una opción cuando hay vaciamiento vesical incompleto y de pie a incontinencia por rebosamiento; sin embargo, este abordaje generalmente requiere o voluntad y capacidad del paciente o apoyo significativo del cuidador. Como último recurso, podría ser considerada una sonda implantada cuando la incontinencia urinaria resulta en desarrollo y progresión de úlceras por decúbito o, raramente, cuando la incontinencia urinaria es la incapacidad preponderante que afecta las actividades de la vida diaria y por lo tanto resulte en el ingreso a una institución.

Seguimiento

Estatuto de la Guía 24

El médico deberá ofrecer seguimiento con el paciente para evaluar el apego, eficacia, efectos adversos y posibilidad de tratamientos alternativos. *Opinión de Experto*

El propósito del seguimiento es evaluar el cumplimiento de los protocolos de tratamiento, inquirir en los pacientes sobre las mejorías en los síntomas y cualquier evento adverso y brindar información sobre posibles alternativas al tratamiento a pacientes que no hayan tenido suficiente mejoría de los síntomas y/o eventos adversos intolerables. Hay muchas formas de medir cambios en los síntomas, incluyendo diarios miccionales con o sin tablas de frecuencia/volumen y escalas de respuesta global calificadas por el paciente para urgencia, incontinencia de urgencia, incontinencia, frecuencia y nocturia. Además, se pueden usar instrumentos validados específicos para VHA para evaluar el impacto de los síntomas de VHA en la QOL. Idealmente, los médicos deberán obtener medidas basales utilizando los mismos instrumentos para graficar la evolución. Los pacientes deberán ser alentados para continuar con un tratamiento particular por cuatro a ocho semanas; este periodo identificará la mayoría de los respondedores.⁶¹

Los médicos y cualquier trabajador clínico involucrado en el seguimiento deberán estar atento a que la mayoría de las opciones de tratamiento para la VHA tienen diferentes requisitos para la eficacia y diferentes probabilidades y gravedades de eventos adversos. Por ejemplo, la eficacia de algunos tratamientos (e.g. terapias conductuales, neuromodulación) dependen en gran parte del cumplimiento del tratamiento, y la eficacia deberá ser contrapesada contra los eventos adversos posibles. Para otros tratamientos, como el uso de antimuscarínicos, los eventos adversos son comunes pero varían en gravedad entre los pacientes. Los pacientes deberán ser informados e interrogados sobre boca seca y su gravedad (i.e. suficiente como para limitar la alimentación), constipación, retención fecal y cualquier posible efecto en el sistema nervioso central (SNC).

El interrogatorio al paciente y cuidador sobre efectos en el SNC es particularmente importante en el paciente de edad avanzada o frágil; la experiencia clínica sugiere que los efectos de SNC pueden ser los suficientemente graves como para perder habilidades de vida independiente en algunos pacientes. Los no respondedores a antimuscarínicos deberán probar al menos otro antimuscarínico o mirabegron y/o modificar la dosis con la intención de determinar si sucede un

mejor contrapeso entre eficacia y eventos adversos. Si los eventos adversos son lo suficientemente graves como para comprometer la QOL del paciente, entonces se deberán implementar estrategias para el manejo de eventos adversos específicos, tales como mejorar la constipación con terapias intestinales apropiadas, antes de abandonar el tratamiento con antimuscarínicos.

Para la estimulación percutánea del nervio tibial y neuromodulación sacra, las medidas pre y post terapéuticas son esenciales para evaluar la eficacia. La evaluación del antes y después deberá incluir una evaluación basal con un diario miccional y evaluación de urgencia así como una evaluación de respuesta global. Los pacientes que se hayan sometido a tratamientos quirúrgicos (e.g. cistoplastia aumentativa con o sin cabestrillo, derivación supravescical) o colocación de sondas permanentes o semi permanentes también deberán de tener seguimiento regular para el nivel de los síntomas, QOL y cualquier complicación. Los pacientes que utilicen pañales para la incontinencia, sin importar si están y cómo están tratados, deberán ser evaluados para el cuidado de la piel apropiado e integridad de la piel.

Sección 7: Necesidades de la Investigación y Dirección Futura

Mejor Estadificación de la VHA. Como la VHA es un complejo de síntomas, es de manera primaria un diagnóstico de exclusión. Los tratamientos tienen como objetivo aliviar los síntomas y no necesariamente revertir anomalías fisiopatológicas. Se necesita entendimiento de la fisiopatología y los factores de riesgo para el desarrollo de la VHA tanto para tratar el síndrome como para prevenirlo. La investigación en el futuro necesitará tomar en cuenta el espectro entero de los empeños de la investigación incluyendo la epidemiología, medidas de QOL, modalidades del tratamiento y fisiología básica de la vejiga incluyendo señales sensoriales y motoras. Dentro del campo de la VHA, la investigación a veces se torna dicotómica entre VHA/síntomas de tracto urinario bajo (e.g. VHA seca) versus VHA/incontinencia de urgencia (VHA húmeda). Sin embargo, este tipo de compartimentalización resalta la falta de entendimiento de VHA. En otras palabras, ¿están la VHA seca y VHA húmeda relacionadas fisiopatológicamente? ¿La VHA seca es una manifestación más leve de la condición de VHA que evoluciona con el tiempo a VHA húmeda? ¿O la VHA húmeda y la VHA seca son dos diferentes condiciones con diferentes mecanismos fisiopatológicos? ¿Cómo podríamos medir con mejor objetividad los síntomas vesicales? Adicionalmente, particularmente en femeninos, los síntomas de incontinencia urinaria de

esfuerzo (IUE) pueden existir concomitantemente con los síntomas de VHA (húmeda o seca). Además, la nocturia aislada es una entidad de síntomas diferente, que requiere evaluación y manejo diferentes. Esta sobreposición entre los síntomas vesicales se muestra en el

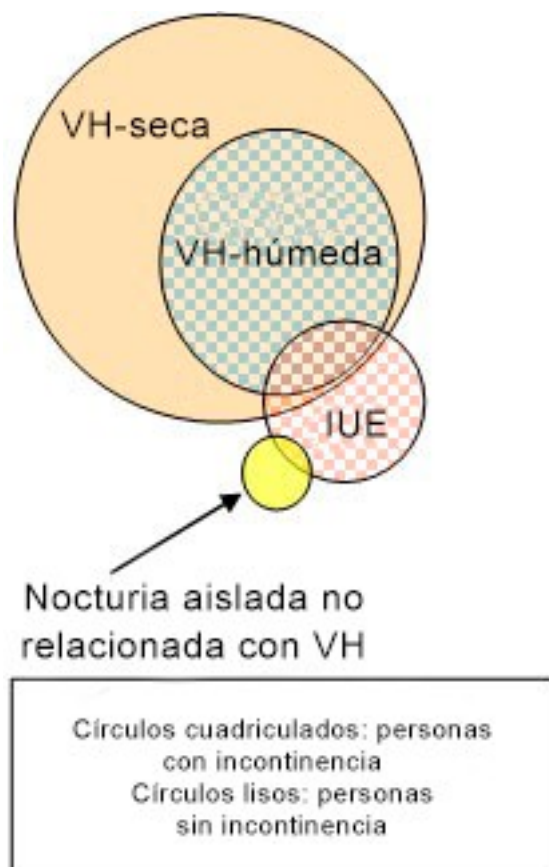


diagrama de Venn a continuación con su potencial de estar presentes de manera concomitante. Este diagrama de Venn aparecerá diferente basado en el género y edad de la población ilustrada; el diagrama aquí incluido tiene la intención de brindar un punto de referencia para comentarios ulteriores. Por lo tanto, el fenotipo de los síntomas vesicales deberá ser cuidadosamente considerado y declarado en toda la investigación para clarificar el grupo de pacientes particular que está siendo estudiado.

Epidemiología. Se requieren estudios que evalúen cómo se desarrolla la VHA y su historia natural y progresión. Las fechas y circunstancias alrededor de las que se desarrolla la VHA y sus factores de riesgo no son bien entendidos. Aunque el objetivo no fue específicamente el de la epidemiología de la VHA, hay grandes estudios comunitarios que evalúan la prevalencia de síntomas de tracto urinario bajo e

incontinencia urinaria.^{280, 281} Al estudiar de manera longitudinal a estas cohortes comunitarias, estos investigadores desarrollaron una nueva hipótesis de que los síntomas de tracto urinario bajo están probablemente relacionados con otras condiciones/enfermedades.^{282, 283} Continuar este tipo de estudios podría dar como resultado intervenciones potencialmente preventivas para los síntomas de VHA y/o uso de tratamientos que tengan como objetivo las condiciones sistémicas asociadas, más que la vejiga. Los estudios epidemiológicos brindan una mejor estimación transversal del impacto de los síntomas tipo VHA en la población general.²⁸⁴

Investigación Clínica. Como se mencionó antes, varias herramientas validadas de síntomas de VHA y molestia por los síntomas de VHA han sido desarrolladas. Sin embargo, las medidas objetivas de la "piedra angular" de la VHA, el síntoma de urgencia, aún están mal evaluadas. Definida por la Sociedad Internacional de continencia,²⁷ "la urgencia es la queja de un repentino e imperante deseo de orinar que es difícil de postergar." Los investigadores han evaluado cuestionarios de urgencia para validez y fiabilidad;²⁸⁶⁻²⁸⁸ sin embargo, no hay una medida única que se use de manera consistente a lo largo de los ensayos, haciendo difícil la comparación de los hallazgos.

Los estudios clínicos deberán utilizar medidas estandarizadas validadas para reportar resultados subjetivos. Los resultados objetivos deberán incluir frecuencia, nocturia, urgencia, frecuencia de los episodios de incontinencia y el reporte de la varianza de cada una de estas medidas. Además, los esfuerzos metaanalíticos del Panel de la Guía se vieron obstaculizados por la falta del reporte consistente de la información (e.g. desviaciones estándar, errores estándar de la media) para las medidas basales y post tratamiento.

Se necesita investigación futura enfocada sobre la terapia utilizando diferentes combinaciones de antimuscarínicos y agonistas de adrenoreceptores β_3 así como otras clases de fármacos que busquen tanto eficacia como eventos adversos. Además, el uso de estrógenos vaginales se debería estudiar como monoterapia para la VHA así como combinada con otras terapias, incluyendo las conductuales y farmacológicas.

El efecto del tratamiento de la VHA en el paciente de mayor edad, aquel muy frágil y aquellos con déficits cognitivos preexistentes necesita mayor investigación. Esta podría incluir medidas de efectos colaterales cognitivos de los tratamientos antimuscarínicos.

Ciencia Básica / Investigación Traslacional. El

hallazgo de un marcador biológico para la VHA podría avanzar el entendimiento fisiopatológico de la VHA. Los biomarcadores investigados que han sido publicados incluyen el factor de crecimiento nervioso,²⁸⁹ factor liberador de corticotropina, prostaglandinas²⁹¹ y factores inflamatorios tales como la proteína C reactiva.²⁹² Otro abordaje para encontrar biomarcadores potencialmente relevantes es utilizando la perfilación de alto rendimiento de ADN, utilizando técnicas sustractivas para identificar genes únicamente expresados en VHA (comparados contra controles).²⁹³ Sin embargo, este abordaje no tiene un objetivo específico y podría resultar en la sección de muchos biomarcadores espurios no específicos para la VHA.

La RM funcional (RMF) ha brindado una herramienta de imagen para determinar los papeles del SNC (cerebro) al mediar los síntomas vesicales y si hay anomalías visibles en los sujetos con síntomas de VHA. Grupos de investigación diferentes han reportado hallazgos de alteraciones en el procesamiento cerebral de las señales sensoriales vesicales en los sujetos con VHA.²⁹⁴

-295

Las señales sensoriales (aferentes) de la vejiga y uretra han sido estudiadas con varias metodologías. No se conocen pruebas sensoriales ideales para el tracto urinario bajo que tendrán impacto clínico en la evaluación y manejo de la VHA. El uso de pruebas electrofisiológicas con percepción en tiempo real como una herramienta de investigación se ha descrito en individuos asintomáticos y con VHA.²⁹⁶⁻²⁹⁸ Una revisión reciente también ha resaltado la interacción potencial del urotelio, suburotelio y células del intersticio vesical con las vías sensoriales aferentes.²⁹⁹ El urotelio se ha propuesto como un compartimento celular "sensor-transductor" con células uroteliales capaces de liberar y responder a neurotransmisores, por lo tanto capaz de comunicarse con las terminales nerviosas que terminan entre el urotelio.³⁰⁰ El suburotelio y el músculo detrusor son compartimentos de los que se ha dicho contener células "tipo marcapasos", similares a las células intersticiales de Cajal en el intestino, que pueden modular la contractilidad vesical, ritmo e/o hiperactividad.³⁰¹ Un entendimiento más completo de los mecanismos sensoriales podría dar pie a terapias novedosas para la VHA.

Abreviaturas

AHRQ	Agencia de Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)	EPNT	Estimulación percutánea del nervio tibial
AUA	Asociación Urológica Americana (<i>American Urological Association</i>)	VUR	Volumen urinario residual
BOD	Junta Directiva (<i>Board of directors</i>)	QOL	Calidad de vida
CLI	Cateterismo limpio intermitente	ECA	Ensayo clínico aleatorizado
cMAP	Potencial de acción muscular compuesto	NMS	Neuromodulación sacra
SNC	Sistema nervioso central	SUFU	Sociedad de Urodinamia, Medicina Pélvica Femenina y Reconstrucción Urogenital (<i>Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction</i>)
HAD	Hiperactividad del detrusor	TD	Transdérmico
EPC	Centro de Práctica Basada en Evidencia	EAET	Eventos adversos emergentes por tratamiento
LP	Liberación prolongada	UDI	Inventario de Estrés Urogenital (<i>Urogenital Distress Inventory</i>)
ICS	Sociedad Internacional de Continencia (<i>International Continence Society</i>)	IVU	Infección de vías urinarias
II-Q	Cuestionario de Impacto de la Incontinencia (<i>Incontinence Impact Questionnaire</i>)	IUU	Incontinencia urinaria de urgencia
LI	Liberación inmediata		
MMSE	Mini-Examen del Estado Mental (<i>Mini-Mental State Examination</i>)		
NICE	Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado (<i>National Institute for Care Excellence</i>)		
VHA	Vejiga hiperactiva		
OAB-q	Cuestionario Sobre Vejiga Hiperactiva (<i>Overactive Bladder Questionnaire</i>)		
EMPP	Entrenamiento de los músculos del piso pélvico		
PGC	Comité de Guías de Práctica (<i>Practice Guidelines Committee</i>)		
PRO	Resultado reportado por paciente		

Referencias

1. Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH et al: Treatment of Overactive Bladder in Women. Evidence Report/Technology Assessment Number 187 (Prepared by the Vanderbilt Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10065-I). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2009.
2. Hsu C and Sandford BA: The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. Practical Assessment, Research & Evaluation 2007; **12**.
3. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. BJU Intl 2009; **104**: 294.
4. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al: An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn 2010; **29**: 4.
5. Fitzgerald MP and Brubaker L: Variability of 24-hour voiding diary variables among asymptomatic women. J Urol 2003; **169**: 207.
6. Tikkinen KA, Johnson TM, Tammela TL et al: Nocturia frequency, bother and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. Eur Urol 2010; **57**: 488.
7. Choo MS, Ku JH, Lee JB et al: Cross-cultural differences for adapting overactive bladder symptoms: results of an epidemiologic survey in Korea. World J Uro 2007; **25**: 505.
8. Corcos J and Schick E: Prevalence of overactive bladder and incontinence in Canada. Can J Urol 2004; **11**: 2278.
9. Coyne KS, Sexton CC, Vats V et al: National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. Urology 2011; **77**: 1081.
10. Tikkinen, KA, Auvinen A, Tiitinen A. et al: Reproductive factors associated with nocturia and urinary urgency in women: A population-based study in Finland. Am J Obstet Gynecol 2008; **199**: 153 e1.
11. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al: Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. Eur Urol 2006; **50**: 1306.
12. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al: Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Uro 2003; **20**: 327.
13. Herschorn S, Gajewski J, Schulz J, et al: A population-based study of urinary symptoms and incontinence: The Canadian Urinary Bladder Survey. BJU Int 2008; **101**: 52.
14. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Intl 2001; **87**: 760.
15. Donaldson MM, Thompson JR, Matthews RJ et al: The natural history of overactive bladder and stress urinary incontinence in older women in the community: a 3-year prospective cohort study. Neurourol Urodyn 2006; **25**: 709.
16. Moller LA, Lose G and Jorgensen T: The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40-60 years of age. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; **79**: 298.
17. Staskin DR: Patient-Reported Outcome Assessment. Fourth International Consultation on Incontinence, report of Committee 5, part 5B. Campbell-Walsh Urology 2011; **10**.
18. Coyne K and Kelleher C. Patient reported outcomes: The ICIQ and the state of the art. Neurourol Urodynam 2010; **29**: 645.
19. Wyman JF, Harkins SW and Fantl JA: Psychosocial impact of urinary incontinence in the community dwelling population. J Am Geriatr Soc 1990; **38**: 282.
20. Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF et al: Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. Urology 2001; **57**: 1044.
21. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA et al: Overactive bladder significantly affects quality of life. Am J Manag Care 2000; **6**: S580.
22. Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK et al: The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. Value Health 2004; **7**: 455.
23. Sand PK, Goldberg RP, Dmochowski RR et al: The impact of the overactive bladder syndrome on

- sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 1730.
24. Hullfish K, Fenner D, Sorser S et al: Postpartum depression, urge urinary incontinence, and overactive bladder syndrome: Is there an association? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; **18**: 1121.
 25. Melville J, Delaney K, Newton K et al: Incontinence severity and majory depression in incontinent women. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 585.
 26. Sexton CC, Coyne KS, Thompson C et al: Prevalence and effect on health-related quality of life of overactive bladder in older Americans: results from the epidemiology of lower urinary tract symptoms study. *J Am Geriatr Soc* 2011; **59**: 1465.
 27. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al: The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; **21**: 167.
 28. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D et al: The standardisation of teminology in nocturia: Report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; **21**: 179.
 29. Cody JD, Richardson K, Moehrer B et al: Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; **4**: CD001405.
 30. Burgio, KL, Engel, BT, and Locher, JL: Normative patterns of diurnal urination across six age decades. *J Urol* 1991; **145**: 728.
 31. Van Haarst E, Heldeweg E, Newling D et al: The 24-h frequency-volume chart in adults reporting no voiding complaints: defining reference values and analysing variables. *BJU International* 2004; **93**: 1257.
 32. Folstein MF, Robins LN and Helzer JE: The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983; **40**: 812.
 33. Drake MJ, Nixon PM and Crew JP: Drug-induced bladder and urinary disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1998; **19**: 45.
 34. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al: American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Revised, 2010. American Urological Association Education and Research, Inc. 2010.
 35. Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS et al: Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Continence Program in Women (CPW) Research Group. *Qual Life Res* 1994; **3**: 291.
 36. Coyne K, Revicki D, Hunt T et al: Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Quality of Life Research* 2002; **11**: 563.
 37. Coyne KS, Matza LS, Thompson C et al: The responsiveness of the OAB-q among OAB patient subgroups. *Neurourol Urodyn* 2007; **26**: 196.
 38. Wein AJ: Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology* 2003; **62**: 20.
 39. Borello-France D, Burgio KL, Goode PS et al: Urinary incontinence treatment : Adherence to behavioral interventions for urge incontinence when combined with drug therapy: Adherence rates, barriers, and predictors. *Physical Therapy* : 2010; **90**: 1493.
 40. Subak LL, Wing R, West DS et al: Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *NEJM* 2009; **360**: 481.
 41. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK et al: Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA* 1991; **265**: 609.
 42. Jarvis GJ: A controlled trial of bladder drill and drug therapy in the management of detrusor instability. *BJU* 1981; **53**: 565.
 43. Burgio KL, Goode PS, Johnson TM 2nd et al: Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the male overactive bladder treatment in veterans (MOTIVE) trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; **59**: 2209.
 44. Goode PS, Burgio KL, Locher JL et al: Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**: 808.
 45. Kaya S, Akbayrak T and Beksac S: Comparison of different treatment protocols in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2011; **25**: 327.

46. Hashim H and Abrams P: How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Intl* 2008; **102**: 62.
47. Bryant CM, Dowell CJ and Fairbrother G: Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs* 2002; **11**: 560.
48. Burgio KL, Goode PS, Locher JL et al: Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of ure incontinence in older women: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **288**: 2293.
49. Wang AC, Wang YY and Chen MC: Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology* 2004; **63**: 61.
50. Wyman JF, Fantl JA, McClish DK et al: Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. Continence Program for Women Research Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 999.
51. Arruda RM, Castro RA, Sousa GC et al: Prospective randomized comparison of oxybutynin, functional electrostimulation, and pelvic floor training for treatment of detrusor overactivity in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; **19**: 1055.
52. Colombo M, Zanetta G, Scalabrino S et al: Oxybutynin and bladder training in the management of female urge urinary incontinence: a randomized study. *Int Urogynecol J* 1995; **6**: 63.
53. Burgio KL, Locher JL, Goode PS et al: Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; **280**: 1995.
54. Song C, Park JT, Heo KO et al: Effects of bladder training and/or tolterodine in female patients with overactive bladder syndrome: a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci* 2006; **21**: 1060.
55. Kafri R, Langer R, Dvir Z et al: Rehabilitation vs drug therapy for urge urinary incontinence: short-term outcome. *Int. Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; **18**: 407.
56. Johnson TM, Burgio KL, Goode PS et al: Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 846.
57. Mattiasson A, Blaakaer J, Hoyer K et al: Simplified bladder training augments the effectiveness of tolterodine in patients with an overactive bladder. *BJU Intl* 2003; **91**: 54.
58. Mattiasson A, Masala A, Morton R et al: Efficacy of simplified bladder training in patients with overactive bladder receiving a solifenacin flexible-dose regimen: results from a randomized study. *BJU Int* 2009; E-pub ahead of print.
59. Burgio KL, Kraus SR, Menefee S et al: Behavioral therapy to enable women with urge incontinence to discontinue drug treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; **149**: 161.
60. Burgio KL, Locher JL and Goode PS: Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; **48**: 370.
61. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C et al: Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998; **81**: 801.
62. Abrams P, Cardozo L, Chapple C et al: Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. *Int J Urol* 2006; **13**: 692.
63. Anderson RU, Mobley D, Blank B et al: Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *J Urol* 1999; **161**: 1809.
64. Appell RA, Sand P, Dmochowski R et al: 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**: 358.
65. Barkin J, Corcos J, Radomski S et al: A randomized, double-blind, parallel-group comparison of controlled- and immediate-release oxybutynin chloride in urge urinary incontinence. *Clin Ther* 2004; **26**: 1026.
66. Burgio KL, Goode PS, Richter HE et al: Combined behavioral and individualized drug therapy versus individualized drug therapy alone for ure urinary incontinence in women. *J Urol* 2010; **184**: 598

67. Cardozo L, Lisec M, Millard R et al: Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; **172**: 1919.
68. Chancellor M, Freedman S, Mitcheson HD et al: Tolterodine, an effective and well tolerated treatment for urge incontinence and other overactive bladder symptoms. *Clin Drug Investig* 2000; **19**: 83.
69. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S et al: Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; **93**: 303.
70. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L et al: A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. *European Urol* 2005; **48**: 464.
71. Chapple CR, Arano P, Bosch JL et al: Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Intl* 2004; **93**: 71.
72. Chapple C, DuBeau C, Ebinger U et al: Darifenacin treatment of patients $\geq$ 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. *Curr Med Res Opin* 2007; **23**: 2347.
73. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A et al: Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007; **52**: 1204.
74. Davila GW, Daugherty CA and Sanders SW: 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**: 140.
75. Diokno AC, Appell RA, Sand PK et al: Prospective randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations for oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 687.
76. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR 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**: 237.
77. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR et al: Trospium 60 mg once daily (QD) for overactive bladder syndrome: results from a placebo-controlled interventional study. *Urology* 2008; **71**: 449.
78. Drutz HP, Appell RA, Gleason D et al: Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; **10**: 283.
79. Frenkl TL, Zhu H, Reiss T et al: A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of a neurokinin-1 receptor antagonist for overactive bladder. *J Urol* 2010; **184**: 616.
80. Giannitsas K, Perimenis P, Athanasopoulos A et al: Comparison of the efficacy of tolterodine and oxybutynin in different urodynamic severity grades of idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; **46**: 776.
81. Haab F, Stewart L and Dwyer P: Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004; **45**: 420.
82. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A et al: Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Uro* 2003; **20**: 392.
83. Herschorn S, Swift S, Guan Z et al: Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: A head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int* 2009; **105**: 58.
84. Herschorn S, Stothers L, Carlson K et al: Tolerability of 5 mg solifenacin once daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: Results of the VECTOR trial. *J Urol* 2010; **183**: 1982.
85. Hill S, Khullar V, Wyndaele JJ et al: Dose response with darifenacin, a novel once-daily M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: results of a fixed dose study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; **27**: 239.

86. Homma Y, Paick JS, Lee JG et al: Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Intl* 2003; **92**: 741.
87. Homma Y and Koyama N: Minimal clinically important change in urinary incontinence detected by a quality of life assessment tool in overactive bladder syndrome with urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 2006; **25**: 228.
88. Jacquetin B and Wyndaele J: Tolterodine reduces the number of urge incontinence episodes in patients with an overactive bladder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; **98**: 97.
89. Jonas U, Hofner K, Madersbacher H et al: Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence, and urgency: urodynamic evaluation. *World J Uro* 1997; **15**: 144.
90. Karram MM, Toglia MR, Serels SR et al: Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2009; **73**: 14.
91. Lackner TE, Wyman JF, McCarthy TC et al: Randomized, placebo-controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**: 862.
92. Lee JG, Hong JY, Choo MS et al: Tolterodine: as effective but better tolerated than oxybutynin in Asian patients with symptoms of overactive bladder. *Int J Urol* 2002; **9**: 247.
93. Leung HY, Yip SK, Cheon C et al: A randomized controlled trial of tolterodine and oxybutynin on tolerability and clinical efficacy for treating Chinese women with an overactive bladder. *BJU Intl* 2002; **90**: 375.
94. Malone-Lee JG, Walsh JB, Maugourd MF et al: Tolterodine: A safe and effective treatment for older patients with overactive bladder. *J Am Geriatr Soc* 2001; **49**: 700.
95. Malone-Lee JG and Al-Buheissi S: Does urodynamic verification of overactive bladder determine treatment success? Results from a randomized placebo-controlled study. *BJU Intl* 2009; **103**: 931.
96. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C et al: Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol* 2001; **165**: 1452.
97. Millard R, Tuttle J, Moore K et al: Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity. *J Urol* 1999; **161**: 1551.
98. Moore KH, Hay DM, Imrie AE et al: Oxybutynin hydrochloride (3 mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability. *BJU* 1990; **66**: 479.
99. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR et al: Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011; **18**: 962.
100. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK et al: Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol* 2007; **178**: 2488.
101. Nitti VW, Rovner ES and Bavendam T: Response to fesoterodine in patients with an overactive bladder and urgency urinary incontinence is independent of the urodynamic finding of detrusor overactivity. *BJUI* 2010; **105**: 1268.
102. Ozdedeli S, Karapolat H and Akkoc Y: Comparison of intravaginal electrical stimulation and tiroprium hydrochloride in women with overactive bladder syndrome: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2010; **24**: 342.
103. Peters KM, MacDiarmid SA, Wooldridge LS et al: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: Results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J. Urol* 2009; **182**: 1055.
104. Rackley R, Weiss JP, Rovner ES et al: Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; **67**: 731.
105. Rentzhog L, Stanton SL, Cardozo L et al: Efficacy and safety of tolterodine in patients with detrusor instability: a dose-ranging study. *Br J Urol* 1998; **81**: 42.

106. Robinson D, Cardozo L, Terpstra G et al: A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. *BJUI* 2007; **100**: 840.
107. Rogers R, Bachmann G, Jumadilova Z et al: Efficacy of tolterodine on overactive bladder symptoms and sexual and emotional quality of life in sexually active women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; **19**: 1551.
108. Rudy D, Cline K, Harris R et al: Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006; **67**: 275.
109. Sancaktar M, Ceyhan ST, Akyol I et al: The outcome of adding peripheral neuromodulation (Stoller afferent neuro-stimulation) to anti-muscarinic therapy in women with severe overactive bladder. *Gynecol Endocrinol* 2010; **26**: 729.
110. Sand PK, Miklos J, Ritter H et al: A comparison of extended-release oxybutynin and tolterodine for treatment of overactive bladder in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; **15**: 243.
111. Staskin D, Sand P, Zinner N et al: Once daily trospium chloride is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder: results from a multicenter phase III trial. *J Urol* 2007; **178**: 978.
112. Steers W, Corcos J, Foote J et al: An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Intl* 2005; **95**: 580.
113. Sussman D and Garely A: Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 2002; **18**: 177.
114. Tseng LH, Wang AC, Chang YL et al: Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2009; **28**: 47.
115. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U et al: Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001; **57**: 414.
116. Vardy MD, Mitcheson HD, Samuels TA et al: Effects of solifenacin on overactive bladder symptoms, symptom bother and other patient-reported outcomes: Results from VIBRANT - A double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009; **63**: 1702.
117. Versi E, Appell R, Mobley D et al: Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; **95**: 718.
118. Wang AC, Chih SY, Chen MC: Comparison of electric stimulation and oxybutynin chloride in management of overactive bladder with special reference to urinary urgency: a randomized placebo-controlled trial. *Urology* 2006; **68**: 999.
119. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al: Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Intl* 2007; **100**: 579.
120. Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M et al: Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine in Asian patients with overactive bladder. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms* 2011; **3**: 43.
121. Zat'ura F, Vsetica J, Abadias M et al: Cizolirtine Citrate Is Safe and Effective for Treating Urinary Incontinence Secondary to Overactive Bladder: A Phase 2 Proof-of-Concept Study. *Eur Urol* 2010; **57**: 145.
122. Zinner NR, Mattiasson A and Stanton SL: Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**: 799.
123. Zinner N, Gittelman M, Harris R et al: Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2004; **171**: 2311.
124. Zinner N, Tuttle J and Marks L: Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M₃ SSRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol* 2005; **23**: 248.
125. Zinner N, Susset J, Gittelman M et al: Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M(3) selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract*

- 2006; **60**: 119.
126. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z et al: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; **48**: 5.
 127. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z et al: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; **54**: 543.
 128. Khullar V, Chapple C, Gabriel Z et al: The effects of antimuscarinics on health-related quality of life in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2006; **68**: 38.
 129. Novara G, Galfano A, Secco S et al: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008; **54**: 740.
 130. Khullar, V.;Amarenco, G.;Angulo, J.C.;Cambroner, J.;Hoye, K.;Milsom, I.;Radziszewski, P.;Rechberger,T.;Boerrigter, P.;Drogendijk, T.;Wooning, M.;Chapple, C. 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.
 131. Nitti, V.W.;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.
 132. Herschorn, S.;Barkin, J.;Castro-Diaz, D.;Frankel, J.M.;Espuna-Pons, M.;Gousse, A.E.;Stolzel, 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 beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; **82**: 2.
 133. Chapple, C.R.;Kaplan, S.A.;Mitcheson, D.;Klecka, J.;Cummings, J.;Drogendijk, T.;Dorrepal, 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.
 134. Yamaguchi, O.;Marui, E.;Kakizaki, H.;Homma, Y.;Igawa, Y.;Takeda, M.;Nishizawa, O.;Gotoh, M.;Yoshida, M.;Yokoyama, O.;Seki, N.;Ikeda, Y.;Ohkawa, S. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the beta -adrenoceptor agonist, mirabegron 50 mg once-daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014;28.
 135. Chapple, C.R.;Dvorak, V.;Radziszewski, P.;Van Kerrebroeck, P.;Wyndaele, J.J.;Bosman, B.;Boerrigter, P.;Drogendijk, T.;Ridder, A.;Van Der Putten-Slob, I.;Yamaguchi, O.;Dragon Investigator, G. A phase II doseranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2013; **24**: 9.
 136. Chapple, C.R.;Amarenco, G.;Lopez Aramburu, M.A.;Everaert, K.;Liehne, J.;Lucas, M.;Vik, V.;Ridder, A.;Snijder, R.;Yamaguchi, O.;Group, B.I. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2013; **32**: 8.
 137. Nitti, V.W.;Khullar, V.;van Kerrebroeck, P.;Herschorn, S.;Cambroner, J.;Angulo, J.C.;Blauwet, M.B.;Dorrepal, C.;Siddiqui, E.;Martin, N.E. 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.
 138. Cui, Y.;Zong, H.;Yang, C.;Yan, H.;Zhang, Y. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol* 2013; **46**: 1.
 139. National Institute for Health and Care Excellence (formerly National Institute for Health and Clinical Excellence): Guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013.
 140. Malik, M.;van Gelderen, E.M.;Lee, J.H.;Kowalski, D.L.;Yen, M.;Goldwater, R.;Mujais, S.K.;Schaddelee, M.P.;de Koning, P.;Kaibara, A.;Moy, S.S.;Keirns, J.J. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther* 2012; **92**: 6.
 141. Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P et al: Efficacy of tiroprium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Intl* 2000; **85**: 659.
 142. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V et al: A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability

- and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104**: 988.
143. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES et al: Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Intl* 2010; **105**: 1276.
 144. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA et al: Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm* 2008; **14**: 291.
 145. Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR et al: Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 2002; **168**: 580.
 146. Staskin DR, Dmochowski RR, Sand PK 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**: 1764.
 147. Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L et al: Patient-selected goals in overactive bladder: A placebo controlled randomized double-blind trial of transdermal oxybutynin for the treatment of urgency and urge incontinence. *BJU Int* 2010; **107**: 70.
 148. Newman DK, Hanno PM, Dmochowski RR et al: Effects of oxybutynin chloride topical gel on health-related quality of life in adults with overactive bladder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2010; **2**: 889.
 149. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD et al: Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract* 2009; **63**: 560.
 150. Zinner N, Noe L, Rasouliyan L et al: Impact of solifenacin on resource utilization, work productivity and health utility in overactive bladder patients switching from tolterodine ER. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 1583.
 151. Zinner N, Kobashi KC, Ebinger U et al: Darifenacin treatment for overactive bladder in patients who expressed dissatisfaction with prior extended-release antimuscarinic therapy. *Int J Clin Pract* 2008; **62**: 1664.
 152. Wong C and Duggan P: Solifenacin for overactive bladder in women unsuccessfully treated with immediate release oxybutynin: a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2009; **29**: 31.
 153. Krauwinkel WJJ, Kerbusch VMM, Meijer J et al: Evaluation of the pharmacokinetic interaction between the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron and the muscarinic receptor antagonist solifenacin in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; **2**: 255.
 154. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P 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; **120**: 562.
 155. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C et al: Long-term safety and efficacy of mirabegron and solifenacin in combination compared with monotherapy in patients with overactive bladder: a randomised, multicentre phase 3 study (SYNERGY II). *Eur Urol* 2018; **74**: 501.
 156. Drake MJ, Chapple C, Esen AA 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.
 157. Kosilov K, Kuzina I, Loparev S et al: Influence of the short-term intake of high doses of solifenacin and tiroprium on cognitive function and health-related quality of life in older women with urinary incontinence. *Int Neurourol J* 2018; **22**: 41.
 158. Kosilov K, Loparev S, Ivanovskaya M et al: Maintenance of the therapeutic effect of two high-dosage antimuscarinics in the management of overactive bladder in elderly women. *Int Neurourol J* 2013; **17**: 191.
 159. Ellington DR, Szychowski JM, Malek JM et al: Combined tolterodine and vaginal estradiol cream for overactive bladder symptoms after randomized single-therapy treatment. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2016; **22**: 254.
 160. Rovner ES, Raymond K, Andruczyk E et al: Low-dose desmopressin and tolterodine combination therapy for treating nocturia in women with overactive bladder: a double-blind, randomized, controlled study. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; **10**: 221.
 161. Sternberg SA, Schwartz, AW, Karunanathan S et al: The identification of frailty: A systematic

- literature review. JAGS 2011; **59**: 2129.
162. Donnellan CA, Fook L, McDonald P et al: Oxybutynin and cognitive dysfunction. BMJ 1997; **315**: 1363.
 163. Womack KB, Heilman KM: Tolterodine and memory: Dry but forgetful. Arch Neurol 2002; **60**: 771.
 164. Tsao JW and Heilman KM: Transient memory impairment and hallucinations associated with tolterodine use. N Engl J Med 2003; **349**: 2274.
 165. Lipton RB, Kolodner K and Wesnes K: Assessment of cognitive function of the elderly population: Effects of darifenacin. J Urol 2005; **173**: 493.
 166. Kay G, Crook T, Rebeda L et al: Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. European Urol 2006; **50**: 317.
 167. Crentsil V, Ricks MO, Xue QL et al. A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling, disabled older women: Factors associated with medication use. Amer J Geriatric Pharmacotherapy 2010; **8**: 215.
 168. Brubaker L, Richter HE, Visco A et al: Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. J Urol 2008; **180**: 217.
 169. Dmochowski R, Chapple C, Nitti V et al: Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: A double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. J Urol 2010; **184**: 2416.
 170. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M et al: Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. J Urol 2009; **181**: 2608.
 171. Sahai A, Khan MS and Dasgupta P: Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Urol 2007; **177**: 2231.
 172. Kuo HC: Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. Urology 2005; **66**: 94.
 173. Kuo, HC: Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. J Urol 2007; **178**: 1359.
 174. Kuo HC: Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. Neurourol Urodyn 2011; **30**: 1242.
 175. Jeffery S, Fynes M, Lee F et al: Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. BJU Intl 2007; **100**: 1302.
 176. Kessler TM, Danuser H, Schumacher M et al: Botulinum A toxin injections into the detrusor: An effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? Neurourol and Urodynamics 2005; **24**: 231.
 177. Kessler TM, Khan S, Panicker J et al: Clean intermittent self-catheterization after botulinum neurotoxin type A injections: short-term effect on quality of life. Obstet Gynecol 2009; **113**: 1046.
 178. Khan S, Kessler TM, Apostolidis A et al: What a patient with refractory idiopathic detrusor overactivity should know about botulinum neurotoxin type a injection. J Urol 2009; **181**: 1773.
 179. Okamura K, Nojiri Y, Ameda K et al: Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: early outcomes. Int J Urol 2011; **18**: 483.
 180. Onyeka BA, Shetty A, Ilangovan K et al: Submucosal injections of botulinum toxin A in women with refractory idiopathic detrusor overactivity. Int J Gynaecol Obstet 2010; **110**: 68.
 181. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V et al: A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. J Urol 2005; **174**: 984.
 182. Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW et al: A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. BJU Intl 2005; **96**: 848.
 183. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE et al: Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. Urology 2004; **63**: 1071.

184. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H et al: Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2011; **30**: 556.
185. Schmid DM, Sauermann P, Werner M et al: Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006; **176**: 177.
186. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T et al: Botulinum-A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: Urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology* 2005; **66**: 82.
187. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T et al: Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: Objective outcome and patient satisfaction. *European Urol* 2005; **48**: 984.
188. Werner M, Schmid DM and Schussler B: Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 1735.
189. White WM, Pickens RB, Doggweiler R et al: Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol* 2008; **180**: 2522.
190. Sahai A, Dowson C, Khan MS et al: Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2009; **103**: 1509.
191. Sahai A, Dowson C, Khan MS et al: Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2010; **75**: 552.
192. Gamé X, Khan S, Panicker JN et al: Comparison of the impact on health-related quality of life of repeated detrusor injections of botulinum toxin in patients with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity. *BJU Int* 2010; **107**: 1786.
193. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S et al: OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Eur Urol* 2013; **64**: 2.
194. Denys P, Le Normand L, Ghout I et al: Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebocontrolled dose-ranging study. *Eur Urol* 2012; **61**: 3.
195. Jabs C, Carleton E: Efficacy of botulinum toxin a intradetrusor injections for non- neurogenic urinary urge incontinence: a randomized double-blind controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; **35**: 1.
196. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR et al: Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol* 2012; **62**: 3.
197. Altaweel W, Mokhtar A and Rabah DM: Prospective randomized trial of 100u vs 200u botox in the treatment of idiopathic overactive bladder. *Urology Annals* 2011; **2**: 66.
198. Abeywickrama L, Arunkalaivanan A and Quinlan M: Repeated botulinum toxin type A (Dysport(R)) injections for women with intractable detrusor overactivity: a prospective outcome study. *Int Urogynecol J* 2014; **5**: 601.
199. Brubaker L, Gousse A, Sand P et al: Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. *Int Urogynecol J* 2012; **23**: 8.
200. Dowson C, Watkins J, Khan MS et al: Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 2012; **61**: 4.
201. El-Azab AS and Moeen AM: The satisfaction of patients with refractory idiopathic overactive bladder with onabotulinumtoxinA and augmentation cystoplasty. *Arab J Urol* 2013; **11**: 4.
202. Irwin P, Somov P and Ekwueme K: Patient reported outcomes of abobotulinumtoxinA injection treatment for idiopathic detrusor overactivity: A pragmatic approach to management in secondary care. *Journal of Clin Urol* 2013; **6**: 1.
203. Hegele A, Frohme C, Varga Z et al: Antibodies

- after botulinum toxin A injection into musculus detrusor vesicae: Incidence and clinical relevance. *Urol Int* 2011; **87**: 4.
204. Jackson BL, Burge F, Bronjewski E et al: Intravesical botulinum toxin for overactive bladder syndrome without detrusor overactivity. *British Journal of Medical and Surgical Urology*. 2012; **5**: 4.
 205. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Caruso DJ et al: Role of botulinum toxin-A in refractory idiopathic overactive bladder patients without detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol* 2011; **44**: 1.
 206. Liao CH and Kuo HC: Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2013; **189**: 5.
 207. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S et al: Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2012; **61**: 5.
 208. Kuo HC: Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. *Neurourol Urodyn* 2011; **30**: 7.
 209. Makovey I, Davis T, Guralnick ML et al: Botulinum toxin outcomes for idiopathic overactive bladder stratified by indication: lack of anticholinergic efficacy versus intolerability. *Neurourol Urodyn* 2011; **30**: 8.
 210. Chen HW, Bercik RS, Werner EF et al: Cost-effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended release tolterodine for overactive bladder. *J Urol* 2012; **187**: 1.
 211. Ke QS, Chen YC and Kuo HC: Do baseline urodynamic parameters affect the treatment outcome after intravesical 100 U onabotulinumtoxinA injection in patients with idiopathic detrusor overactivity?. *Tzu Chi Medical Journal* 2012; **24**: 3.
 212. Okamura K, Takei M, Nojiri Y et al: Twelve months follow-up of injection of onabotulinumtoxinA into vesical submucosa for refractory non-neurogenic overactive bladder. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms* 2013; **5**: 2.
 213. Ravindra P, Jackson BL and Parkinson RJ: Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox®) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) make a difference?. *BJU Int* 2013; **112**: 1.
 214. Granese R, Adile G, Gugliotta G et al: Botox® for idiopathic overactive bladder: efficacy, duration and safety. Effectiveness of subsequent injection. *Arch Gynecol Obstet* 2012; **286**: 4.
 215. Mohee A, Khan A, Harris N et al: Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int* 2013; **111**: 1.
 216. Veeratterapillay R, Harding C, Teo L et al: Discontinuation rates and inter-injection interval for repeated intravesical botulinum toxin type A injections for detrusor overactivity. *Int J Urol* 2014; **21**: 2.
 217. Wang CC, Liao CH and Kuo HC: Diabetes mellitus does not affect the efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection in patients with refractory detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2013; [Epub ahead of print]
 218. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D et al: OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol* 2012; **62**: 1.
 219. Bauer RM, Gratzke C, Roosen A et al: Patient-reported side effects of intradetrusor botulinum toxin type A for idiopathic overactive bladder syndrome. *Urol Int* 2011; **86**: 68.
 220. Cui Y, Wang L, Liu L et al: Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2013; **91**: 4.
 221. Klingler HC, Pycha A, Schmidbauer J et al: Use of peripheral neuromodulation of the S3 region for treatment of detrusor overactivity: a urodynamic-based study. *Urology* 2000; **56**: 766.
 222. MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri SA et al: Long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *J Urol* 2010; **183**: 234.
 223. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA et al:

- Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMiT trial. *J Urol* 2010; **183**: 1438.
224. van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW et al: Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2001; **166**: 914.
 225. Vandoninck V, van Balken MR, Agro EF et al: Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder: Urodynamic data. *Neurourol and Urodynamics* 2003; **22**: 227.
 226. Vandoninck V, van Balken MR, Agro EF et al: Posterior tibial nerve stimulation in the treatment urge incontinence. *Neurourol and Urodynamics* 2003; **22**: 17.
 227. Wooldridge LS: Percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of urinary frequency, urinary urgency, and urge incontinence: results from a community-based clinic. *Urol Nurs* 2009; **29**: 177.
 228. Yoong W, Ridout AE, Damodaram M et al: Neuromodulative treatment with percutaneous tibial nerve stimulation for intractable detrusor instability: outcomes following a shortened 6-week protocol. *BJU Intl* 2010; **106**: 1673.
 229. Van Der Pal F, van Balken MR, Heesakkers JP et al: Correlation between quality of life and voiding variables in patients treated with percutaneous tibial nerve stimulation. *BJU Int* 2006; **97**: 113.
 230. Govier FE, Litwiller S, Nitti V et al: Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol* 2001; **165**: 1193.
 231. Finazzi-Agro E, Petta F, Sciobica F et al: Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2010; **184**: 5.
 232. Souto SC, Reis LO, Palma T et al: Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome. *World J Urol* 2013; **32**: 1.
 233. Peters KM, Carrico DJ, MacDiarmid SA et al: Sustained therapeutic effects of percutaneous tibial nerve stimulation: 24-month results of the STEP study. *Neurourol Urodyn* 2013; **32**: 1.
 234. Peters KM, Carrico DJ, Wooldridge LS et al: Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol* 2013; **189**: 6.
 235. Yoong W, Shah P, Dadswell R et al: Sustained effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: 2-year follow-up of positive responders. *Int Urogynecol J* 2013; **24**: 5.
 236. Gungor Ugurlucan F, Onal M, Aslan E et al: Comparison of the effects of electrical stimulation and posterior tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2013; **75**: 1.
 237. Zhao J, Bai J, Zhou Y et al: Percutaneous tibial nerve stimulation twice a week in female patients with refractory urinary frequency: A preliminary study. *Current Urology* 2011; **5**: 3.
 238. Onal M, Ugurlucan FG and Yalcin O: The effects of posterior tibial nerve stimulation on refractory overactive bladder syndrome and bladder circulation. *Arch Gynecol Obstet* 2012; **286**: 6.
 239. Marchal C, Herrera B, Antuna F et al: Percutaneous tibial nerve stimulation in treatment of overactive bladder: when should retreatment be started?. *Urology* 2011; **78**: 5.
 240. Sherif H and Abdelwahab O: Posterior tibial nerve stimulation as treatment for the overactive bladder. *Arab Journal of Urology* 2013; **11**: 2.
 241. Arrabal-Polo MA, Palao-Yago F, Campon-Pacheco I et al: Clinical efficacy in the treatment of overactive bladder refractory to anticholinergics by posterior tibial nerve stimulation. *Korean J Urol* 2012; **53**: 7.
 242. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA et al: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMiT trial. *J Urol* 2010; **183**: 4.
 243. Young W, Ridout AE, Damodaram M et al.: Neuromodulative treatment with percutaneous tibial nerve stimulation for intractable detrusor instability: outcomes following a shortened 6-week protocol. *BJU Int* 2010; **106**: 11.
 244. Biemans JM and van Balken MR: Efficacy and effectiveness of percutaneous tibial nerve

- stimulation in the treatment of pelvic organ disorders: a systematic review. *Neuromodulation* 2013; **16**: 1.
245. Burton C, Sajja A and Latthe PM: Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2012; **31**: 8.
 246. Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V et al: Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Uro* 2013; **13**: 61.
 247. Levin PJ, Wu JM, Kawasaki A et al: The efficacy of posterior tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder in women: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2012; **11**: 1.
 248. Moosdorff-Steinhauser HF and Berghmans B: Effects of percutaneous tibial nerve stimulation on adult patients with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourol Urodyn* 2013; **32**: 3.
 249. Aboseif S, Tamaddon K, Chalfin S et al: Sacral neuromodulation as an effective treatment for refractory pelvic floor dysfunction. *Urology* 2002; **60**: 52.
 250. Groen J, Blok BF and Bosch JL: Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol* 2011; **186**: 954.
 251. Hassouna MM, Siegel SW, Nyeholt AA et al: Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol* 2000; **163**: 1849.
 252. Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW et al: Long-term effectiveness of sacral nerve stimulation for refractory urge incontinence. *Eur Urol* 2001; **39**: 101.
 253. Kessler TM, Buchser E, Meyer S et al: Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction: results of a nationwide registry in Switzerland. *Eur Urol* 2007; **51**: 1357.
 254. Leong RK, Marcelissen TA, Nieman FH et al: Satisfaction and patient experience with sacral neuromodulation: results of a single center sample survey. *J Urol* 2011; **185**: 588.
 255. Oerlemans DJAJ, Van Voskuilen AC, Marcelissen T et al: Is on-demand sacral neuromodulation in patients with OAB syndrome a feasible therapy regime? *Neurourol Urodyn* 2011; **30**: 1493.
 256. Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA et al: Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol* 1999; **162**: 352.
 257. Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE et al: Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology* 2000; **56**: 87.
 258. Spinelli M, Bertapelle P, Cappellano F et al: Chronic sacral neuromodulation in patients with lower urinary tract symptoms: results from a national register. *J Urol* 2001; **166**: 541.
 259. Sutherland SE, Lavers A, Carlson A et al: Sacral nerve stimulation for voiding dysfunction: One institution's 11-year experience. *Neurourol Urodyn* 2007; **26**: 19.
 260. van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP et al: Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 2007; **178**: 2029.
 261. Vaarala MH, Tammela TL, Perttinen I et al: Sacral neuromodulation in urological indications: the Finnish experience. *Scand J Urol Nephrol* 2011; **45**: 46.
 262. Groenendijk PM, Heesakkers JP and Lycklama ANAA: Urethral instability and sacral nerve stimulation-a better parameter to predict efficacy? *J Urol* 2007; **178**: 568.
 263. Siegel S, Noblett K, Mangel J et al: Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; [Epub ahead of print].
 264. Peters KM, Shen L and McGuire M: Effect of sacral neuromodulation rate on overactive bladder symptoms: a randomized crossover feasibility study. *LUTS Lower Urinary Tract Symptoms* 2013; **5**: 3.
 265. Davis T, Makovey I, Guralnick ML et al: Sacral neuromodulation outcomes for the treatment of refractory idiopathic detrusor overactivity

- stratified by indication: Lack of anticholinergic efficacy versus intolerability. *Can Urol Assoc J* 2013;**1**:3.
266. Yazdany T, Bhatia N and Nguyen J: Determining outcomes, adverse events, and predictors of success after sacral neuromodulation for lower urinary disorders in women. *Int Urogynecol J* 2011; **22**: 12.
 267. Gleason JL, Kenton K, Greer WJ et al: Sacral neuromodulation effects on periurethral sensation and urethral sphincter activity. *Neurourol Urodyn* 2013; **32**: 5.
 268. Lee J, Osann K and Noblett K: Comparison of motor and sensory response of InterStim(R) for overactive bladder syndrome. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2013; **19**: 6.
 269. Cardarelli S, D'Elia C, Cerruto MA et al: Efficacy of sacral neuromodulation on urological diseases: a multicentric research project. *Urologia* 2012; **79**: 2.
 270. Moon KH, Han JY, Kim JH et al: Prospective trial of sacral neuromodulation for refractory overactive bladder syndrome in Korean patients. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms. 2013; [Epub ahead of print].
 271. Yih JM, Killinger KA, Boura JA et al: Changes in sexual functioning in women after neuromodulation for voiding dysfunction. *J Sex Med* 2013; **10**: 10.
 272. Angioli R, Montera R, Plotti F et al: Success rates, quality of life, and feasibility of sacral nerve stimulation in elderly patients: 1-year follow-up. *Int Urogynecol J* 2013; **24**: 5.
 273. Peters KM, Killinger KA, Gilleran J et al: Does patient age impact outcomes of neuromodulation?. *Neurourol Urodyn* 2013; **32**: 1.
 274. Faucheron JL, Chodez M and Boillot, B: Neuromodulation for fecal and urinary incontinence: functional results in 57 consecutive patients from a single institution. *Dis Colon Rectum* 2012; **55**: 12.
 275. Gill BC, Swartz MA, Rackley RR et al: Improvement of bowel dysfunction with sacral neuromodulation for refractory urge urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2012; **23**: 6.
 276. Smits MA, Oerlemans D, Marcelissen TA et al: Sacral neuromodulation in patients with idiopathic overactive bladder after initial botulinum toxin therapy. *J Urol* 2013; **190**: 6.
 277. Lai HH and Grewal S: Bacterial colonization rate of interstim and infection outcome with staged testing. *Urology* 2013; **82**: 6.
 278. Cameron AP, Anger JT, Madison R et al: Urologic Diseases in America, P. Battery explantation after sacral neuromodulation in the Medicare population. *Neurourol Urodyn* 2013; **32**: 3.
 279. Gilbert SM and Hensle TW: Metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children. *J Urol* 2005; **173**: 1080.
 280. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C et al: The prevalence of male urinary incontinence in four centres: the UREPIK Study. *BJU Intl* 2003; **92**: 943.
 281. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP et al: Prevalance of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 2381.
 282. Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ et al: Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol* 2007; **52**: 407.
 283. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA et al: Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009; **182**: 616.
 284. Litman HJ and McKinlay JB: The future magnitude of urological symptoms in the USA: projections using the Boston Area Community Health survey. *BJU Intl* 2007; **100**: 820.
 285. Brubaker L: Urgency: the symptom of overactive bladder. *Urology* 2004; **64**: 12.
 286. Blaivas JG, Panagopoulos G, Weiss JP et al: Validation of the overactive bladder symptom score. *J Urol* 2007; **178**: 543.
 287. Lowenstein L, Rickey L, Kenton K et al: Reliability and responsiveness of the urgency severity and life impact questionnaire (USIQ). *Int Urogynecol J* 2012; **23**: 193.
 288. Lowenstein L, FitzGerald MP, Kenton K et al: Evaluation of urgency in women, with a validated

- Urgency, Severity and Impact Questionnaire (USIQ). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; **20**: 301.
289. Kuo HC, Liu HT and Chancellor MB: Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? *Rev Urol* 2010; **12**: e69.
 290. Klausner AP and Steers WD: Corticotropin releasing factor: a mediator of emotional influences on bladder function. *J Urol* 2004; **172**: 2570.
 291. Kim JC, Park EY, Seo SI et al: Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol* 2006; **175**: 1773.
 292. Chung SD, Liu HT, Lin H et al: Elevation of serum c-reactive protein in patients with OAB and IC/BPS implies chronic inflammation in the urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 2011; **30**: 417.
 293. Cheung W, Bluth MJ, Johns C et al: Peripheral blood mononuclear cell gene array profiles in patients with overactive bladder. *Urology* 2010; **75**: 896.
 294. Griffiths D, Tadic SD, Schaefer W et al: Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women. *Neuroimage* 2007; **37**: 1.
 295. Komesu YM, Ketani LH, Mayer AR et al: Functional MRI of the brain in women with overactive bladder: brain activation during urinary urgency. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; **17**: 50.
 296. Kenton K, Simmons J, FitzGerald MP et al: Urethral and bladder current perception thresholds: normative data in women. *J Urol* 2007; **178**: 189.
 297. Kenton K, Lowenstein L and Brubaker L: Tolterodine causes measurable restoration of urethral sensation in women with urge urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; **29**: 555.
 298. Fujihara A, Ukimura O, Iwata T et al: Neuroselective measure of the current perception threshold of A-delta and C-fiber afferents in the lower urinary tract. *Int J Urol* 2011; **18**: 341.
 299. Kanai AJ: Afferent mechanism in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 171.
 300. Birder LA: Urothelial signaling. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 207.
 301. McCloskey KD: Interstitial cells in the urinary bladder--localization and function. *Neurourol Urodyn* 2010; **29**: 82.