



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

## PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF OVERACTIVE  
BLADDER

Autora:

María Del Val Gómez

Directora:

Elena Bescós Santana

Facultad de Medicina

Año 2023/2024

# ÍNDICE

1. RESUMEN. PALABRAS CLAVE .....	4
2. INTRODUCCIÓN .....	6
2.1 DEFINICIÓN .....	6
2.2 ETIOLOGÍA .....	6
2.3 FISIOPATOLOGÍA.....	7
2.4 EPIDEMIOLOGÍA .....	10
2.5 CLÍNICA .....	10
2.6 DIAGNÓSTICO .....	10
3. OBJETIVOS .....	12
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
5. RESULTADOS .....	14
5.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS.....	14
5.2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA: FARMACOTERAPIA .....	15
5.2.1 ANTIMUSCARÍNICOS.....	15
5.2.2 $\beta$ 3-AGONISTAS .....	19
5.2.3 TERAPIA COMBINADA .....	23
5.3 TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA.....	24
5.4 TRATAMIENTOS EMERGENTES.....	29
6. DISCUSIÓN .....	30
7. CONCLUSIONES .....	34
8. BIBLIOGRAFÍA .....	35

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- VH: Vejiga hiperactiva
- IU: Incontinencia urinaria
- HTA: Hipertensión arterial
- ITU: Infección del tracto urinario
- SNM: Sacral Neuromodulation
- PTNS: Posterior tibial Nerve Stimulation
- PVR: Post-void Residual Urine
- SGUM: Síndrome Genitourinario Menopáusico
- NICE: The National Institute for Health and Care Excellence
- EAU: European Association of Urology
- ICI: International Continence Society
- FDA: Food and Drug Administration

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- Tabla 1.....9
- Tabla 2.....11
- Tabla 3.....11
- Figura 1.....13

# 1. RESUMEN. PALABRAS CLAVE

## Resumen

La vejiga hiperactiva constituye un síndrome clínico definido por la presencia de urgencia miccional, con o sin incontinencia urinaria, habitualmente asociada a nicturia y frecuencia miccional, en ausencia de infecciones del tracto urinario u otras patologías subyacentes.

La aparición de este síndrome es común tanto en hombres como en mujeres, si bien se observa con una frecuencia notablemente superior en el género femenino, y su incidencia tiende a aumentar significativamente con el transcurso de los años.

Pese a que este trastorno no se considera una enfermedad grave en términos médicos, tiene un importante impacto en la calidad de vida, la calidad de sueño, la libido y la salud mental de aquellas personas que lo experimentan.

Se trata de un trastorno urinario de naturaleza multifactorial, en el cual intervienen diferentes elementos que pueden influir en su desarrollo. Estos factores abarcan desde alteraciones de índole neurogénica hasta causas sistémicas y alteraciones de los hábitos dietéticos. La complejidad etiológica de esta condición subraya la necesidad de un enfoque integral y multidisciplinario en su diagnóstico y tratamiento.

Para su diagnóstico resulta crucial llevar a cabo una exhaustiva anamnesis de la sintomatología y realizar una exploración física sistemática con el fin de descartar posibles causas y diagnósticos diferenciales, permitiendo así una orientación diagnóstica en las etapas iniciales de la evaluación, lo que facilita el inicio temprano del tratamiento, así como el diseño de un plan terapéutico adecuado. En este contexto, existen diversas herramientas clínicas indispensables entre las que se incluyen el diario miccional, cuestionarios de evaluación y diversas técnicas para el estudio urodinámico.

El propósito de este Trabajo de Fin de Grado radica en realizar una revisión bibliográfica enfocada en el abordaje de la vejiga hiperactiva. En particular, se presta especial atención a las diversas líneas de tratamiento y fármacos actualmente disponibles en el mercado. Del mismo modo se revisarán diferentes estudios y ensayos para conocer el impacto de estas terapias y las nuevas modalidades terapéuticas que están siendo desarrolladas.

**Palabras clave:** vejiga hiperactiva, antimuscarínicos,  $\beta 3$  agonistas, mirabegron, toxina botulínica A, neuromodulación sacra, estimulación del nervio tibial posterior, cistoplastia de aumento.

## **Abstract**

Overactive bladder is a clinical syndrome defined by the presence of voiding urgency, with or without urinary incontinence, usually associated with nocturia and voiding frequency, in the absence of urinary tract infections or other underlying pathologies.

The occurrence of this syndrome is common in both men and women, although it is observed with a markedly higher frequency in women, and its incidence tends to increase significantly over the years.

Although the disorder is not considered a serious medical condition, it has a significant impact on the quality of life, quality of sleep, libido and mental health of those who experience it.

It is a urinary disorder of a multifactorial nature, in which different elements are involved that can influence its development. These factors range from neurogenic disturbances to systemic causes and alterations in dietary habits. The aetiological complexity of this condition underlines the need for a comprehensive and multidisciplinary approach to diagnosis and treatment.

An exhaustive anamnesis of the symptoms and a systematic physical examination are crucial for its diagnosis in order to rule out possible causes and differential diagnoses, thus allowing diagnostic guidance in the early stages of the evaluation, which facilitates early initiation of treatment, as well as the design of an appropriate therapeutic plan. In this context, there are several indispensable clinical tools including voiding diaries, evaluation questionnaires and various techniques for urodynamic study.

The purpose of this Final Degree Project is to carry out a literature review focused on the approach to overactive bladder. In particular, special attention is paid to the various lines of treatment and drugs currently available on the market. Likewise, different studies and trials will be reviewed in order to know the impact of these therapies and the new therapeutic modalities that are being developed.

**Keywords:** overactive bladder, antimuscarinic drugs,  $\beta_3$  agonists, Mirabegron, botulinum toxin A, sacral neuromodulation, posterior tibial nerve stimulation, augmentation cystoplasty.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 DEFINICIÓN

De acuerdo con la International Continence Society (ICS), la vejiga hiperactiva (VH) es un síndrome que se caracteriza por la urgencia miccional, con o sin incontinencia urinaria, a menudo acompañada de nicturia y frecuencia miccional, en ausencia de infecciones del tracto urinario u otras patologías. No supone un cuadro grave, pero compromete la calidad de vida, la calidad de sueño, la libido y la salud mental de aquellas personas afectadas. <sup>(1)(2)</sup>

### 2.2 ETIOLOGÍA

La vejiga hiperactiva representa un trastorno multifactorial del tracto urinario, existen diversos factores que pueden contribuir en su aparición. Esta condición puede ser atribuible a alteraciones neurogénicas, anomalías del tracto urinario inferior, complicaciones sistémicas, yatrogénicas, factores psicológicos, así como diferentes hábitos dietéticos. <sup>(2)</sup>

El envejecimiento es un mecanismo fisiológico que favorece la aparición de VH, ya sea por alteraciones a nivel cerebral relacionadas con el control de esfínteres o por los cambios tróficos que se producen a nivel vesical.

La menopausia es una etapa en la vida de la mujer, caracterizada por una privación de los niveles de estrógenos, esto altera la actividad de la colagenasa, lo que puede ocasionar un aumento de colágeno a nivel vesical que sustituiría a las fibras musculares propiciando la aparición de la VH. Esta asociación explica porque este síndrome es más prevalente en mujeres y tiende a aumentar su incidencia con la edad. La VH puede presentarse de manera aislada o concomitante al síndrome genitourinario propio de la menopausia. <sup>(3)</sup>

Entre los factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de la VH se incluyen la edad, diferentes trastornos gastrointestinales, la disfunción del sistema nervioso autónomo, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, el consumo de tabaco, alcohol y cafeína.

## 2.3 FISIOPATOLOGÍA

El síndrome de vejiga hiperactiva es una disfunción del tracto urinario inferior. El diagnóstico de esta patología se basa en criterios clínicos, requiriendo la presencia de una serie de síntomas característicos, y solo puede diagnosticarse una vez descartadas todas las posibles alternativas.

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que intervienen en su génesis, siendo el más conocido y estudiado la hiperactividad del músculo detrusor.

### EL MÚSCULO DETRUSOR

De manera fisiológica el músculo detrusor está formado por una serie de fibras musculares lisas que durante la fase de llenado se contraen de manera espontánea, lo que permite mantener el tono vesical y combatir la presión abdominal. Estas fibras musculares se contraen de manera asincrónica debido al insuficiente acoplamiento eléctrico de las células musculares, lo que permite mantener el tono de la vejiga, sin llegar a provocar hiperactividad del músculo.

Sin embargo, cuando el acoplamiento eléctrico de las células musculares lisas es de mejor calidad, esto produce un aumento de su actividad espontánea permitiendo la producción de contracciones sincrónicas, estaríamos entonces ante una hiperactividad del detrusor. <sup>(3)</sup>

En el músculo detrusor existen 2 tipos de canales de calcio (tipo L y tipo T) y unos canales de potasio tipo B, estos últimos se encargan de reducir la excitabilidad de la membrana reduciendo las contracciones del detrusor. En la vejiga hiperactiva existe mayor número de canales de calcio tipo T, lo cual permite una mayor entrada de calcio intracelular que a su vez facilita una mayor contracción de la vejiga, además los canales de potasio tipo B se encuentran disminuidos, lo que permite mayor excitabilidad del detrusor.

Todos estos mecanismos son los que contribuyen a una mayor actividad del músculo detrusor, cuyas contracciones sincrónicas e involuntarias durante la fase de llenado darían lugar a la VH. La hiperactividad del detrusor se diagnostica mediante un estudio urodinámico, demostrando que solo el 64% de los pacientes con VH tiene este trastorno, lo cual explica que haya otros mecanismos fisiopatológicos implicados.

## UROTELIO Y SUBUROTELIO

El urotelio es un epitelio que recubre el interior de la vejiga desempeñando un papel fundamental en la función de barrera. La barrera urotelial esta sellada mediante unas uniones conocidas como zónula occludens, estas actúan impidiendo la circulación de fluidos a través de las células.

Este tejido es muy sensible a diferentes estímulos (temperatura, ph, cambios de presión...) y su sensibilidad esta mediada por diferentes canales iónicos, estos canales al percibir diferentes estímulos liberan una serie de sustancias químicas que actúan a nivel del músculo detrusor o de terminaciones nerviosas próximas.

Diferentes estudios han demostrado que la vejiga hiperactiva presenta una disminución de la integridad de la zonula occludens, así como mayor expresión de receptores uroteliales, destacando los muscarínicos M2 y M3, TRPV 1 y 4, TRPA1 y receptores purinérgicos, lo que conlleva mayor producción de sustancias, entre ellas la acetilcolina, ATP y prostaglandinas. Todos estos cambios en el funcionamiento del urotelio llevan a una mayor contracción involuntaria de la vejiga.<sup>(3)</sup>

## EL SISTEMA NERVIOSO

Gracias al desarrollo de estudios con biomarcadores urinarios y de la imagen funcional, se ha podido confirmar el papel del sistema nervioso en la génesis de la vejiga hiperactiva.<sup>(3)</sup>

En las imágenes funcionales, se ha demostrado que aquellos pacientes con vejiga hiperactiva secundaria a una hiperactivación del detrusor presentan alteraciones a nivel cerebral:

- Existe una disminución de la actividad del córtex prefrontal de manera bilateral y de manera parcial en el sistema límbico, algunos estudios sugieren que estos cambios pueden deberse a los cambios adaptativos a nivel del suelo pélvico en relación con los síntomas de la VH.
- Exceso de actividad a nivel del córtex angular anterior, cuyo papel se basa en la integración de la información aferente acerca del llenado de la vejiga, por ello, una alteración a este nivel podría desencadenar VH.
- Diversos neurotransmisores alteran sus concentraciones, existe una disminución de GABA y un aumento de dopamina, óxido nítrico y glutamato.

Existen alteraciones a nivel de los biomarcadores urinarios:

- La orina presenta un aumento de neurotrofinas, principalmente NGF. El aumento de la producción a nivel espinal produce una serie de cambios a nivel de las fibras aferentes vesicales, se altera la función de los canales iónicos debido a un aumento de la excitabilidad y reducción de los umbrales de estas fibras.

### EL MICROBIOMA

El microbioma urinario está formado por diferentes especies de microorganismos que contribuyen a la protección frente a infecciones.

Estudios recientes refieren un cambio en el microbioma de las pacientes con VH, apareciendo mayor número de lactobacillus gasseri y disminuyendo los lactobacillus crispatus. Aunque los estudios a día de hoy son escasos, se ha demostrado una diferente distribución entre aquellas pacientes con VH y las voluntarias sanas, siendo notable la disminución de la diversidad del microbioma a mayor gravedad de la VH. <sup>(3)</sup>

Mecanismos responsables de la hiperactividad del detrusor	Mecanismos responsables de la disfunción del urotelio y del suburotelio
Aumento de la actividad contráctil de las células musculares lisas Aumento de los canales de calcio tipo T Disminución de los canales de potasio tipo B	Disminución de la zónula ocludens Aumento de la expresión de receptores uroteliales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptores muscarínicos M2 y M3</li> <li>• Receptores TRPV 1 y 4</li> <li>• Receptores TRPA 1</li> <li>• Receptores purinérgicos</li> </ul> Aumento de la producción de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATP</li> <li>• Acetilcolina</li> <li>• Prostaglandinas</li> </ul>
Mecanismos neurológicos	
Imágenes funcionales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la actividad del córtex prefrontal</li> <li>• Disminución parcial de la actividad en el sistema límbico</li> <li>• Exceso de activación de la corteza angular anterior</li> </ul> Alteración de las concentraciones de neurotransmisores Aumento de neurotrofinas	

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos de la VH

## 2.4 EPIDEMIOLOGÍA

Es un trastorno que puede afectar tanto a hombres como mujeres, siendo de mayor predominio en estas últimas.

Diversas investigaciones llevadas a cabo tanto en Europa como en Estados Unidos, analizaron numerosos casos en pacientes con esta afección, llegando a la conclusión de que la prevalencia media en mujeres mayores de 18 años era de aproximadamente el 35%, creciendo este número exponencialmente con el incremento de la edad de las pacientes<sup>(2)</sup>. Otros estudios en EEUU hicieron un seguimiento en pacientes mayores de 40 años documentando una incidencia del 43% en mujeres respecto al 27% en hombres.<sup>(4)</sup>

## 2.5 CLÍNICA

Nos encontramos ante una patología que afecta gravemente a la calidad de vida de los pacientes y entre sus principales manifestaciones clínicas encontramos<sup>(1)</sup>:

- Necesidad urgente y repentina de orinar
- Nicturia
- Mayor frecuencia urinaria
- En ocasiones es posible que ese deseo urgente de orinar pueda acompañarse de una pérdida de orina involuntaria

## 2.6 DIAGNÓSTICO

Es frecuente encontrar a pacientes que acuden a consulta debido a este problema, en estos casos hay una serie de pasos a seguir para llevar a cabo el diagnóstico de VH.

En primer lugar, resulta fundamental realizar una adecuada anamnesis para buscar posibles causas y diagnósticos diferenciales. Es importante identificar si existen factores de riesgo como la ingesta de bebidas estimulantes o el consumo de ciertos fármacos como los diuréticos. Asimismo, se deben valorar los síntomas que presentan los pacientes, así como identificar aquellos que corresponden a alteraciones del suelo pélvico como pueden ser el prolapso, la incontinencia fecal y la disfunción sexual.

Preguntas para el diagnóstico de presunción de IU
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Síntomas de IU de esfuerzo.</b> ¿Se le escapa la orina al toser, reír, estornudar, levantar peso?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Síntomas de IU de Urgencia.</b> ¿Alguna vez se le escapa la orina cuando nota una sensación repentina e incontrolable de ganas de orinar?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Síntomas asociados con la incontinencia.</b> ¿Alguna vez siente un deseo repentino e incontrolable de orinar? ¿Cuántas veces orina durante el día? ¿Cuanto tiempo, como máximo, aguanta sin orinar? ¿Cuántas veces le despiertan las ganas de orinar durante el sueño?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Síntomas sugestivos de disfunción de vaciado.</b> ¿Tiene la sensación de que no vacía la vejiga completamente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Síntomas orientativos de la gravedad de la incontinencia</b> ¿Se le escapan gotas o se moja mucho? ¿Utiliza algún sistema de protección para la IU? ¿Cuál? ¿Cuántas veces se cambia diariamente?</li> </ul>

*Tabla 2. Preguntas para el diagnóstico de IU y VH*

En caso de IU, será necesario valorar la gravedad de la misma teniendo en cuenta la cantidad y el número de episodios de IU, así como valorar mediante diferentes cuestionarios como esta influye en la calidad de vida del paciente.

Una de las tácticas llevadas a cabo para realizar el diagnóstico y seguimiento del paciente es el llamado diario miccional, una herramienta que permite valorar la ingesta de líquido e identificar la frecuencia miccional y el número de episodios de urgencia e incontinencia.

Una vez realizada la anamnesis será necesario realizar una exploración física basada en una revisión general, neurológica, urológica y ginecológica en busca de posibles alteraciones que hayan podido desarrollar la enfermedad. <sup>(5)</sup>

Como última parte de la evaluación básica de cualquier paciente con sospecha de VH, es conveniente llevar a cabo un análisis de orina para descartar la infección urinaria y la hematuria.

<p><b>Evaluación Básica de la mujer con síntomas de IU.</b> Toda paciente con síntomas de IU que afecten a su calidad de vida debe someterse a la Exploración Básica que consiste en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnesis.</li> <li>• Exploración Física</li> <li>• Análisis de Orina.</li> <li>• Diario Miccional</li> </ul> <p>En los casos carentes de complejidad, mediante la exploración básica se puede establecer el diagnóstico clínico de la IU e indicar tratamientos no quirúrgicos y eliminar los factores de riesgo.</p>
<p><b>Indicaciones generales del estudio Urodinámico</b> Se recomienda el Estudio Urodinámico en pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticadas mediante la exploración básica, en las que ha fracasado el tratamiento.</li> <li>• Con indicación de tratamiento quirúrgico de la IU esfuerzo.</li> <li>• Con sintomatología compleja (síntomas de diferentes tipos de IU).</li> <li>• Con fracasos y complicaciones de cirugía previa.</li> </ul>
<p><b>Indicaciones de la exploración especializada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cistomanometría de llenado</b> para el diagnóstico diferencial entre la IU de esfuerzo, la IU de urgencia y la IU mixta.</li> <li>• <b>Cistomanometría de vaciado</b> para el diagnóstico diferencial entre las diferentes tipos de disfunciones de vaciado.</li> <li>• <b>Uretrocistoscopia</b> en los casos de hematuria, leucocituria con urocultivo negativo, y sobre todo si se asocian a clínica de urgencia-frecuencia y dolor.</li> </ul>

*Tabla 3. Protocolos diagnósticos de VH*

Existen situaciones en las cuales es necesario realizar un estudio urodinámico dadas las limitaciones del estudio clínico, en esos casos, este estudio consta de 3 pruebas:

- Flujometría
- Cistomanometría
- Perfil de la presión uretral

La VH es un diagnóstico de exclusión, de manera que, una vez excluidas las potenciales patologías causantes de síntomas similares, y realizando todas las pruebas nombradas con anterioridad, podemos llegar al diagnóstico de VH y comenzar con el tratamiento. <sup>(1)</sup>

### **3. OBJETIVOS**

Con esta revisión bibliográfica se pretende:

- Realizar una recopilación de la más reciente evidencia científica disponible acerca de los diferentes tratamientos disponibles en la actualidad para la vejiga hiperactiva.
- Señalar los protocolos terapéuticos a seguir según la indicación de cada paciente.
- Realizar una recopilación actualizada acerca de las nuevas terapias que se encuentran todavía en revisión.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar este trabajo, cuyo principal objetivo es la revisión de los diferentes tratamientos actualmente disponibles para la vejiga hiperactiva, se ha llevado a cabo una búsqueda en diferentes bases de datos científicas, entre ellas: Pubmed, Google Scholar y Scopus.

En un principio, para poder realizar la introducción, se ha llevado a cabo una primera búsqueda utilizando los siguientes términos: “overactive bladder”, “treatment”, “epidemiology”, “diagnosis”, “physiopathology”, “clinical manifestations”.

Para poder encontrar artículos que abordasen de manera más concreta el principal tema de este trabajo - las diferentes líneas de tratamiento, así como los protocolos a seguir - se realizó una nueva búsqueda para la cual se emplearon los términos “pharmacological treatment”, “overactive bladder treatment”, “bladder reeducacion and physiotherapy”, “oxybutynin”, “mirabegrom”, “antimuscarinic treatment”, “b3 agonists treatment”, “botulinum toxin”, “sacral neuromodulation”, “vaginal laser treatment”.

Criterios de inclusión y exclusión

En las búsquedas, para acotar la información, se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

- Texto completo
- Acceso gratuito
- Publicaciones en español, francés o inglés
- Todo tipo de documentos: artículos de revisión, guías clínicas, ensayos clínicos...

Tras la búsqueda de artículos, algunos de ellos fueron desechados y excluidos de la revisión por los siguientes motivos:

- Artículos que no cumplían los criterios de inclusión establecidos
- Artículos que no correspondían a los objetivos principales del tema
- Artículos que tras la lectura del abstract no tenían relación con el tema y no aportaban información relevante

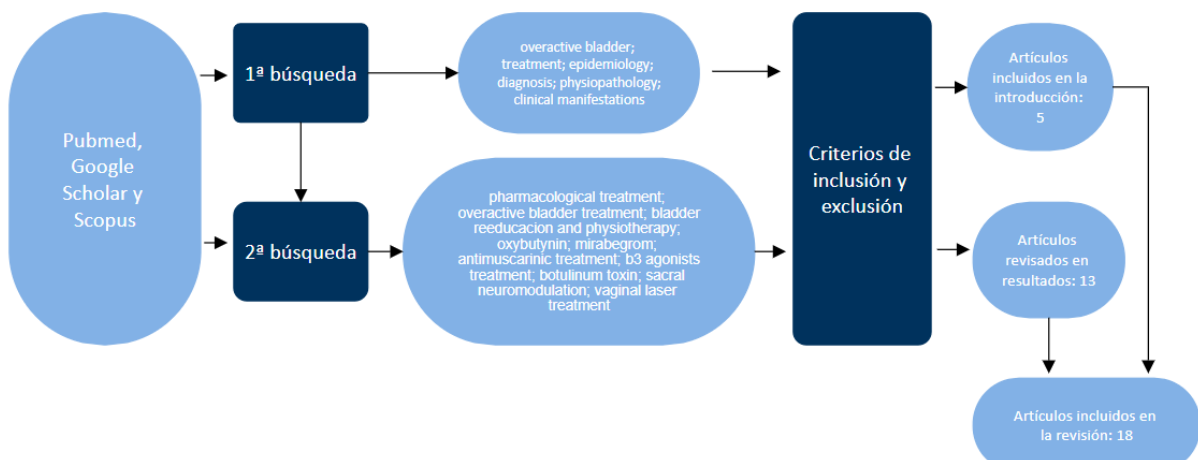


Figura 1: Esquema de búsqueda de los artículos seleccionados

## 5. RESULTADOS

Hoy en día, el principal objetivo del tratamiento para esta patología es aliviar la sintomatología asociada y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Existen diferentes escalones terapéuticos que se verán expuestos a lo largo de este trabajo.

### 5.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

La finalidad de las medidas higiénico-dietéticas es la reducción de los episodios de urgencia miccional, el incremento del intervalo de tiempo entre micciones y prevenir la incontinencia. Son el primer escalón en aquellos pacientes recientemente diagnosticados de VH.

Antes de comenzar el tratamiento, es importante concienciar a los pacientes acerca del manejo de la patología, de manera que entiendan la importancia de una buena adherencia terapéutica durante un largo periodo de tiempo para conseguir resultados satisfactorios, dado que la falta de motivación y de resultados suele ser el principal motivo del incumplimiento terapéutico.

**Christina Fontaine et al** <sup>(6)</sup> llevaron a cabo una revisión donde describen una serie de cambios en el estilo de vida que tendrían que realizarse en primer lugar. En ella, diversos estudios afirman que el tabaco y las bebidas estimulantes que contienen cafeína, azúcares y alcohol pueden contribuir a un peor control de la enfermedad, por lo que estaría indicado la supresión de todos ellos. Sería conveniente de igual modo una reducción en la ingesta diaria de agua, evitar fármacos que puedan empeorar la patología, como los diuréticos y llevar a cabo una dieta equilibrada, dado que existen evidencias de que la pérdida de peso podría mejorar la sintomatología.

La revisión bibliográfica de **Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> destaca de igual modo la importancia de realizar cambios en el estilo de vida, pero asegura que a menudo todas estas medidas pueden ser difíciles de modificar y esto condiciona una escasa adherencia al tratamiento lo que desemboca en su fracaso.

Además de los cambios en el estilo de vida, existen otras técnicas que pueden mejorar la sintomatología, estas son la reeducación vesical y el entrenamiento del suelo pélvico. La reeducación vesical consiste en orinar en determinados intervalos de tiempo, aumentando el

tiempo entre micciones de manera gradual, mientras que el entrenamiento del suelo pélvico se basa en reducir las contracciones del músculo detrusor mediante el reflejo inhibitorio del suelo pélvico, lo que permite mejorar los episodios de urgencia miccional.

Según este estudio realizado a 31 pacientes, la adherencia a este tipo de terapias se veía influida tanto por el tipo de ejercicios, la eficacia de estos, así como la experiencia previa de los pacientes con otros tipos de terapia. Se concluyó que se podría mejorar la adherencia realizando cursos que hablan de la importancia y los riesgos de la disfunción del suelo pélvico. <sup>(7)</sup>

El estudio realizado por **Ioan Scarneci et al** <sup>(8)</sup> muestra que la combinación de la reeducación vesical con el entrenamiento del suelo pélvico presenta una mejoría importante de los síntomas, pero los resultados son mejores si se combina con farmacoterapia.

## **5.2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA: FARMACOTERAPIA**

Aquellos pacientes en los que los tratamientos de primera línea han fracasado y continúan los síntomas de VH, son candidatos a recibir terapia farmacológica.

### **5.2.1 ANTIMUSCARÍNICOS**

Los primeros fármacos que se emplearán serán los antimuscarínicos, actúan impidiendo que la acetilcolina se una a los receptores muscarínicos inhibiendo de esta manera las contracciones involuntarias del músculo detrusor. Muchos de estos fármacos son metabolizados a través de la enzima citocromo P450, lo que explica el riesgo de presentar interacciones farmacológicas.

#### **EFICACIA**

En 2021, **Evgenyi Kreydin et al**, <sup>(9)</sup> redactaron un artículo acerca de las terapias para VH. En este explicaban que existen diferentes estudios que han evaluado los diferentes antimuscarínicos, concluyendo que estos son más eficaces que el placebo mejorando tanto la nicturia como la urgencia miccional, así como la calidad de vida y permitiendo aguantar unos volúmenes miccionales cada vez mayores.

Pese a que todos estos fármacos presentan una eficacia similar salvo pequeñas diferencias en la tolerancia, no hay suficientes estudios para concluir la superioridad de uno respecto al resto, de manera que para pautar un tratamiento u otro será necesario individualizarlo según las necesidades del paciente.

Actualmente tolterodina, solifenacina, fesoterodina, propiverina y oxibutinina son los diferentes fármacos de este grupo que se encuentran disponibles en el mercado, siendo oxibutinina el que tiene una mayor experiencia de uso. En 2011, Agency for Healthcare Research and Quality of USA realizó una revisión sistemática donde llevo a cabo un análisis de 905 estudios, concluyendo que todos estos fármacos presentan una eficacia similar con una mejor tolerancia en aquellos con una presentación de liberación prolongada, siendo propiverina, fesoterodina y oxibutinina los que presentan una menor adherencia debido a sus efectos secundarios. <sup>(10)</sup>

De igual modo, el artículo de **Ioan Scarneciu et al** <sup>(8)</sup> afirma que tanto los preparados de liberación prolongada como los de liberación inmediata presentan la misma eficacia difiriendo únicamente en que los primeros presentan un mejor perfil de seguridad, siendo estos la primera opción a prescribir.

### EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

El hecho de que no existan receptores muscarínicos que actúen de manera selectiva a nivel del tracto urinario, provoca que el uso de estos fármacos conlleve de igual modo la aparición de múltiples efectos secundarios, siendo los más comunes la sequedad bucal y el estreñimiento. <sup>(6)</sup>  
<sup>(8)</sup>

Uno de los principales efectos adversos es la alteración de las funciones cognitivas, esta asociación con alteraciones neurológicas se debe a los numerosos receptores muscarínicos presentes a nivel del SNC y afecta de manera predominante a aquellos pacientes con alguna patología neurológica previa o de edades más avanzadas.

Actualmente está siendo investigada esta asociación, dado que existen estudios que demuestran que el uso de manera continuada de estos fármacos, además de su asociación con otros fármacos anticolinérgicos, puede contribuir a la aparición de demencia, por lo que se recomienda evitar su administración en población anciana. <sup>(8)</sup> <sup>(9)</sup> <sup>(10)</sup>

El artículo de **Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> incluye una revisión sistemática en la que se analizaron 46 estudios con la participación de 60.944 individuos, los hallazgos encontrados sugieren una asociación entre el incremento de la carga anticolinérgica y el deterioro cognitivo. Aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística, se observó una tendencia creciente hacia la mortalidad.

Recientemente se ha realizado una nueva revisión sistemática que engloba 14 estudios longitudinales y de casos y controles, con una muestra total de 1.546.181 pacientes. Tras analizar todas las variables, se concluyó la existencia de una asociación entre el tratamiento antimuscarínico y el mayor riesgo de desarrollar demencia, siendo la relación entre ambos hallazgos dosis dependiente.

Aunque el incremento de la edad no se considere una contraindicación absoluta para el uso de antimuscarínicos, es importante tener en cuenta el riesgo de polifarmacia al iniciar el tratamiento en pacientes con comorbilidades. Esto se debe a que muchos medicamentos tienen efecto anticolinérgico, por lo tanto, se debe considerar la carga anticolinérgica global al prescribir estos fármacos.

**Evgenyi Kreydin et al** <sup>(9)</sup> afirman que los efectos adversos se pueden ver incrementados en aquellos pacientes que tomen altas dosis de estos fármacos, en aquellos polimedcados que usen de manera simultánea otros fármacos con propiedades anticolinérgicas y ante la presencia de afectación hepática.

Existen diferentes contraindicaciones para el uso de estos fármacos, entre ellas la retención gástrica, motilidad intestinal disminuida y el glaucoma de ángulo estrecho. Otra contraindicación sería su uso en pacientes con retención urinaria dado que el efecto inhibitorio sobre el músculo detrusor podría empeorar la clínica al dificultar el vaciado vesical, pero este estudio determino que las dosis necesarias para tratar la VH eran inferiores a las necesarias para causar retenciones, del mismo modo demostró que el uso de estos fármacos era seguro para aquellos pacientes con hipertrofia benigna de próstata que estaban siendo tratados con alfa bloqueantes. <sup>(9)</sup>

En cuanto a las contraindicaciones, **Ioan Scarneci et al** <sup>(8)</sup> añaden que estos fármacos no deberían ser usados en pacientes con miastenia gravis, colitis ulcerosa severa y megacolon toxico.

Por otra parte, el análisis de **Saez Valencia G et al** <sup>(10)</sup> revela que los fármacos antimuscarínicos conllevan un riesgo cardiovascular significativo dado que pueden exacerbar

una arritmia preexistente. Se ha observado que tanto tolterodina como solifenacina prolongan el intervalo QT, pese a esto no se ha considerado necesario la realización previa de un electrocardiograma. Del mismo modo, propiverina asocia un aumento de la frecuencia cardíaca.

## ADHERENCIA

Pese a que los fármacos antimuscarínicos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de VH permitiendo una mejoría de la sintomatología, el incumplimiento terapéutico y la baja adherencia al tratamiento son muy elevados, esto se atribuye principalmente a la presencia de múltiples efectos secundarios que interfieren en la vida del paciente, así como la tolerabilidad.

(6)

**Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> muestran una serie de datos sobre la prescripción de estos fármacos en Reino Unido. Según el estudio, el tiempo de uso continuado de darifenacina es aproximadamente de 23 días en contraste con los 1.758 días de tolterodina. Sin embargo, solifenacina demostró ser el fármaco que presentó una persistencia media más prolongada: a los 3 meses, el 58% de pacientes aun lo tomaban, pero este porcentaje se redujo al 35% a los 12 meses. El análisis de diferentes grupos reveló que la persistencia al tratamiento era superior en aquellos pacientes mayores de 60 años.

En el análisis realizado por **Evgenyi Kreydin et al** <sup>(9)</sup> aparecen estudios realizados en Reino Unido y Canadá en los cuales se estudia a una muestra de pacientes para valorar el cumplimiento terapéutico, en estos estudios se confirma una baja adherencia a estos fármacos dado que solo el 20% de los pacientes continua con el tratamiento tras 1 año de seguimiento. El estudio de Reino Unido determinó que el tiempo medio de interrupción del tratamiento variaba entre los 30 y 78 días, mientras que en el estudio de Canadá era de entre 75 y 108 días.

**Ioan Scarneciu et al** <sup>(8)</sup> en su análisis señalan que debido a la baja adherencia atribuida a los efectos secundarios, sería beneficioso implementar un plan de seguimiento individualizado para cada paciente. Esto conllevaría comenzar con dosis bajas de medicación siendo lo más flexibles posibles y realizar evaluaciones a los pacientes, analizando su capacidad de hacer frente a los efectos secundarios. Es fundamental que los pacientes sean capaces de hacer frente a estos efectos, ya que se espera que su intensidad aumente proporcionalmente con el incremento de la dosis.

### 5.2.2 $\beta$ 3-AGONISTAS

Existen 7 tipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, de los cuales  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 y  $\beta$ 3 son los que se pueden encontrar en el urotelio y en el músculo detrusor. Sin embargo, es especialmente relevante la presencia del receptor  $\beta$ 3 en la vejiga, ya que este receptor es el responsable de la relajación del músculo detrusor durante la fase de llenado y las terapias con agonistas  $\beta$ 3 están dirigidas específicamente hacia esta diana.<sup>(7)</sup>

Dentro de la categoría de los  $\beta$ 3-agonistas, Mirabegron fue el primer fármaco disponible en el mercado. Se trata de un potente y selectivo agonista de los receptores  $\beta$ 3 adrenérgicos. Su mecanismo de acción implica la activación de adenilil ciclasa que forma AMPc produciendo la relajación del músculo detrusor, disminuyendo el número de contracciones y consecuentemente las micciones involuntarias, además de aumentar la capacidad vesical<sup>(10)</sup>.

A continuación, pese a que estamos dentro del grupo de los  $\beta$ 3 agonistas, pasaremos a centrarnos en Mirabegron, dado que es el único de este grupo que se encuentra disponible actualmente en España.

#### EFICACIA

Las directrices actuales de todas las organizaciones científicas recomiendan firmemente el uso de Mirabegron en el tratamiento de VH idiopática.

**Evgenyi Kreydin et al**<sup>(9)</sup> realizaron un análisis de eficacia que englobó estudios pivotales aleatorizados en fase 3, llevados a cabo bajo condiciones de doble ciego. En este análisis se observó que la administración de mirabegron a una dosis de 50 mg resultaba significativamente más efectiva que el placebo en la reducción del número de episodios de incontinencia, urgencia y nicturia experimentados por los pacientes en un periodo de 24 horas.

Los autores mencionados anteriormente también realizaron una exhaustiva revisión sistemática que abarcó a 30.000 sujetos, en la cual se evidenció que la eficacia de mirabegron a dosis de 50 mg en la reducción de la frecuencia y urgencia miccional no difería significativamente de la mayoría de los antimuscarínicos en dosis bajas. Este hallazgo llevó a la conclusión de que mirabegron podría representar una opción efectiva para pacientes con VH refractaria a tratamientos con antimuscarínicos. Además, se destaca que este fármaco posee un perfil de seguridad más favorable.

En 2023, **Manami Kinjo et al**<sup>(11)</sup> llevaron a cabo un estudio que evidenció que el uso de Mirabegron como terapia inicial mostraba una eficacia superior en comparación con su aplicación como tratamiento de segunda línea en pacientes que habían interrumpido el uso de antimuscarínicos debido a su ineficacia.

Sin embargo, en 2017 **Almudena Maestro Nombela et al** <sup>(12)</sup> llevaron a cabo un exhaustivo análisis de la evidencia científica disponible acerca de Mirabegron. Su estudio demostró la eficacia de Mirabegron en el tratamiento de los primeros síntomas de VH, pero este efecto resultó modesto al compararlo con el de los antimuscarínicos. Asimismo, se concluyó que los datos sobre la eficacia a largo plazo eran limitados, dado que los ensayos disponibles hasta la fecha habían sido de corta duración, dificultando la evaluación real del fármaco. Por otra parte, dada la notable respuesta de los pacientes al placebo, se plantea la posibilidad de que Mirabegron carezca de relevancia clínica en algunos casos.

### EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

Los receptores  $\beta_3$  adrenérgicos no se encuentran exclusivamente a nivel vesical; también están presentes en el tejido cardíaco y vascular, lo que ha demostrado producir cambios en la frecuencia cardíaca e incrementos de la presión arterial. <sup>(8)</sup>

**Evgenyi Kreydin et al** (9) examinaron la hipertensión arterial en pacientes tratados con Mirabegron, a pesar de su selectividad como agonista de los receptores  $\beta_3$ , con el fin de descartar una posible activación de otros receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Se observó que la incidencia de HTA era similar tanto en los pacientes tratados con Mirabegron como en aquellos que recibieron placebo. Además, se observó que la aparición o agravamiento de la HTA fue equiparable entre los pacientes tratados con Mirabegron y aquellos que recibieron antimuscarínicos, únicamente los pacientes mayores de 75 años experimentaron un incremento de la HTA al utilizar estos fármacos con respecto a aquellos a los que se les dio placebo.

Se llevó a cabo un estudio en el que se determinó que la proporción total de pacientes que experimentaron efectos adversos asociados a Mirabegron fue aproximadamente del 17%, en contraste con el 21.4% observado en aquellos expuestos a antimuscarínicos.

En el estudio realizado por **Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> se realizó un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego y una muestra de 2.444 pacientes donde se observaron tasas reducidas de sequedad bucal y estreñimiento, respaldando de esta forma la seguridad a largo plazo de Mirabegron. Del mismo modo, el uso prolongado del fármaco no ha mostrado asociación con cambios cardiovasculares significativos en términos de frecuencia cardíaca y presión arterial. Pese a esto su uso está desaconsejado en pacientes con hipertensión grave no controlada con el fin de minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares.

Por su parte, **Almudena Maestro Nombela et al** <sup>(12)</sup> en su análisis llegaron a la conclusión de que Mirabegron era un fármaco bien tolerado en comparación con los antimuscarínicos, dado que producía menor sequedad bucal. Sin embargo, cabe destacar el riesgo potencial de inhibir la actividad de CYP2D6 que posee Mirabegron, esto podría afectar la eficacia de aquellos

fármacos con estrecho margen terapéutico, distinguiéndolo de los antimuscarínicos en ese aspecto. Finalmente se concluyó que Mirabegron no aporta beneficios adicionales significativos y no representa un avance terapéutico, además su utilización conlleva un mayor coste y riesgos, siendo indicado únicamente en casos de contraindicación o intolerancia a los antimuscarínicos.

A diferencia de los antimuscarínicos, Mirabegron no ha mostrado evidencia alguna de su relación con el deterioro cognitivo, por lo que podría ser una excelente opción en aquellos pacientes ancianos con riesgo de desarrollar deterioro cognitivo <sup>(9)</sup>.

En lo que respecta a las contraindicaciones, en el estudio de **Sáez Valencia G et al** <sup>(10)</sup> se han identificado riesgos potenciales asociados con el uso del fármaco, entre los que destaca la presencia de taquicardia y el aumento en la incidencia de las infecciones urinarias. La mayor preocupación es la posibilidad de aparición de fibrilación auricular, identificada como la complicación más grave.

### ADHERENCIA

**Ioan Scarneciu et al** <sup>(8)</sup> exponen en su artículo que el uso de Mirabegron está altamente recomendado en aquellos pacientes que no responden favorablemente a los fármacos antimuscarínicos o que no toleran sus efectos adversos. Asimismo, la adherencia terapéutica es superior respecto a los antimuscarínicos.

En su estudio, **Evgenyi Kreydin et al** <sup>(9)</sup> proporcionan un análisis exhaustivo de las bases de datos del Reino Unido y Canadá, en el que se evidencia cómo Mirabegron logra superar la baja adherencia terapéutica asociada a los fármacos antimuscarínicos. Este análisis revela que Mirabegron alcanza tasas de adherencia terapéutica de hasta el 38%, en contraposición con los antimuscarínicos, cuyas tasas más elevadas de adherencia se sitúan en torno al 25%.

Además, en un estudio observacional de 12 meses de duración, que incluyó una muestra de 862 pacientes, se observó que el 53,8% de los pacientes continuaba con la medicación tras un año de seguimiento, lo cual respalda aún más la efectividad y la aceptación clínica de Mirabegron como opción terapéutica para VH.

**Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> en su estudio incluyeron una revisión que recogía los datos de prescripción hospitalaria de Mirabegron. Se comprobó que, de un total de 197 pacientes, el 69% continuaba el tratamiento a los 3 meses, sin embargo, a los 6 meses la cifra descendió hasta un 48%. En ambos sexos se observaron tasas similares de cumplimiento terapéutico, y la interrupción del mismo se atribuyó principalmente a la ineficacia del tratamiento y a la presencia de efectos adversos. Pese a esto, las evidencias actuales sugieren que el cumplimiento terapéutico de Mirabegron es superior que el de los antimuscarínicos disponibles actualmente en el mercado.

## VIBEGRON

Vibegron representa un gran descubrimiento para el tratamiento de VH, se trata de un nuevo fármaco  $\beta$ 3-agonista que fue introducido en el mercado farmacéutico japonés en el año 2018 y ha obtenido la aprobación de la FDA en el 2020. Sus propiedades farmacológicas suponen una ventaja frente a Mirabegron, a diferencia de este último, Vibegron no es metabolizado mediante el citocromo P450 lo que reduce potencialmente la incidencia de interacciones farmacológicas y efectos adversos asociados. Asimismo, destaca por su mayor afinidad hacia los receptores adrenérgicos  $\beta$ 3, lo que sugiere un perfil terapéutico más específico y posiblemente una menor incidencia de efectos indeseados. <sup>(9)(11)</sup>

En 2023, **Manami Kinjo et al** <sup>(11)</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo controlado y aleatorizado en mujeres que padecían VH sin tratamiento previo. En dicho estudio se realizó una comparación de Vibegron frente a Mirabegron como primera línea de tratamiento farmacológico para la VH en pacientes en las que las medidas higiénico-dietéticas habían fracasado.

Ambos fármacos demostraron una mejoría equiparable en los síntomas de VH, la calidad de vida de las pacientes, así como los parámetros del diario miccional que realizaron a lo largo del estudio. No obstante, se observó que las pacientes que fueron tratadas con una dosis de 75 mg de Vibegron manifestaron una mejoría significativamente superior frente a aquellas que recibieron Mirabegron en dosis de 25 o 50 mg. La aparente superioridad de Vibegron se atribuyó a su mayor afinidad por los receptores adrenérgicos  $\beta$ 3; sin embargo, debido a las variaciones en las dosis administradas de ambos fármacos esto no se puede afirmar. Además, en otro estudio independiente se corroboró que pacientes inicialmente tratadas con una dosis de 50 mg de Vibegron y que no presentaron mejoría, experimentaron una respuesta notablemente superior al incrementar la dosis a 100 mg. Este hallazgo sugiere la posible existencia de una relación dosis-dependiente con respecto a Vibegron.

En el análisis llevado a cabo, se sugiere la posibilidad de que Vibegron pueda desempeñar un papel efectivo en el tratamiento de pacientes que presentan resistencia frente a Mirabegron. Esto se fundamenta en la menor incidencia esperada de interacciones farmacológicas asociadas a Vibegron en comparación con Mirabegron. Sin embargo, es importante destacar que las conclusiones obtenidas están limitadas dadas las limitaciones del estudio: tamaño reducido de la muestra, la carencia de un período de lavado entre ambos tratamientos y la posible influencia de efecto placebo en los resultados.

Por otra parte, en un estudio realizado por **Wenjuan He et al** <sup>(13)</sup> se llevó a cabo una comparación exhaustiva entre Mirabegron y Vibegron, ambos pertenecientes al grupo de los fármacos  $\beta_3$  agonistas, evidenciando que ambos fármacos son significativamente mejor tolerados en comparación con los antimuscarínicos, lo que conlleva una mayor adherencia terapéutica por parte de los pacientes.

Se ha objetivado que Mirabegron posee la capacidad de inhibir la actividad de la enzima CYP2D6, lo que puede ocasionar interacciones farmacológicas. Por su parte, Vibegron carece de esta capacidad inhibitoria sobre CYP2D6, lo que conlleva una ventaja significativa con respecto a Mirabegron en términos de seguridad.

Se realizó un estudio comparativo entre Mirabegron y Vibegron, en relación con un grupo de pacientes tratados con placebo. Los resultados revelaron que tanto Vibegron como Mirabegron mostraron un efecto estadísticamente significativo en la mejora de los resultados de eficacia tras 12 semanas, no obstante, Vibegron demostró una mayor efectividad frente a Mirabegron.

### 5.2.3 TERAPIA COMBINADA

En su análisis, **Evgenyi Kreydin et al** <sup>(9)</sup> explica que Mirabegron y los antimuscarínicos son fármacos que actúan mediante diferentes vías intracelulares, lo que sugiere que su combinación podría ofrecer una mayor eficacia terapéutica. Se demostró que, en pacientes previamente tratados con Solifenacina 5 mg sin mejoría clínica evidente, al añadir Mirabegron de 50 mg se obtenía un incremento de la eficacia terapéutica superior al aumento de la dosis de Solifenacina a 10 mg, evitando así los posibles efectos adversos asociados con esta última opción. Asimismo, en aquellos pacientes inicialmente tratados con Mirabegron como primera línea y que no experimentaron mejoría, la adición de un antimuscarínico resultó en una mejoría clínica en los síntomas de VH, ya sea con solifenacina, propiverina, imidafenacina o tolterodina. Un estudio de seguimiento de 52 semanas de duración concluyó que la combinación de ambos grupos terapéuticos resultó ser tanto efectiva como segura en el manejo de la VH. Estos hallazgos resaltan el potencial beneficio de la combinación de Mirabegron y antimuscarínicos en pacientes con VH que no responden adecuadamente a un solo fármaco.

**Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> llevaron a cabo una investigación con el propósito de evaluar tanto la eficacia como la seguridad de la terapia combinada en pacientes que habían respondido de manera inadecuada a solifenacina en monoterapia. En este estudio prospectivo aleatorio de

diseño doble ciego, se incluyó una muestra de 2.174 pacientes. La mitad de los participantes recibió solifenacina en dosis de 5 o 10 mg, mientras que la otra mitad fue tratada con una combinación de Mirabegron en dosis de 50 mg junto con solifenacina de 5 mg.

Los resultados del estudio revelaron que la eficacia de la terapia combinada era superior en comparación con el tratamiento en monoterapia con solifenacina 5 mg, y no inferior al tratamiento con solifenacina 10 mg. Además, se encontró que la terapia combinada proporciona un aumento de la eficacia sin inducir un incremento significativo de la incidencia de efectos adversos. Este descubrimiento sugiere que la terapia combinada podría potencialmente mejorar la adherencia al tratamiento, sin embargo, hasta la fecha no existen datos que demuestren su cumplimiento terapéutico a largo plazo.

### 5.3 TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

#### TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

La toxina botulínica es producida por una bacteria llamada clostridium botulinum, esta toxina actúa a nivel de las terminaciones nerviosas bloqueando de manera selectiva la liberación presináptica de acetilcolina, una sustancia que interviene en el proceso de la contracción muscular, de manera que su carencia reduce la contractilidad e induce atrofia muscular en el lugar de la inyección de manera temporal. Su uso para el tratamiento de la VH fue aprobado en 2013 por la FDA. <sup>(8)</sup>

El estudio realizado por **Christina Fontaine et al** <sup>(6)</sup> determina que la eficacia de la toxina botulínica de tipo A ha sido corroborada en varios ensayos aleatorizados, evidenciando una mejora estadísticamente significativa del 60% en los síntomas, durando el efecto una media de 373 días. Hasta el momento, la única formulación aprobada en Europa consiste en una disolución de 100 unidades de toxina botulínica tipo A en 10 ml de suero salino, la cual se administra mediante su inyección en 20 puntos diferentes por encima del triángulo vesical. Sin embargo, la necesidad de repetir las inyecciones cada 6-9 meses, junto con el elevado riesgo de infecciones del tracto urinario (ITU) y el aumento de los residuos post-miccionales que pueden requerir un cateterismo, pueden conllevar la interrupción del tratamiento.

**Ioan Scarneciu et al** <sup>(8)</sup> en su análisis llegaron a la conclusión de que la mayoría de los efectos sistémicos y locales se reducían usando la dosis indicada de 100 unidades de toxina

botulínica, siendo el principal problema el aumento del volumen residual post-miccional (RVP) dado que hacía necesaria la auto-cateterización por parte del paciente. Otros efectos adversos que se demostraron en su estudio fueron la hematuria, disuria, erupción cutánea o debilidad muscular generalizada. A pesar de todo esto, se demostró una mejoría en la sintomatología de los pacientes, así como en su calidad de vida.

**Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> realizaron un estudio con una muestra de 100 pacientes, a quienes se les administraron inyecciones de toxina botulínica como parte del tratamiento. Los resultados del estudio revelaron niveles significativos de satisfacción por parte de los pacientes, junto con tasas de cumplimiento terapéutico de entorno al 68%. Se encontró que los principales motivos de interrupción del tratamiento fueron las infecciones recurrentes del tracto urinario y la necesidad de realizar autosondaje. No obstante, un punto a destacar es que la necesidad de repetir las inyecciones cada 9-12 meses no pareció tener un impacto significativo en el abandono del tratamiento.

Durante el período comprendido entre 2008 y 2013, se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo dirigido por **Irma Amparo Ospina-Galeano et al** <sup>(15)</sup> con el objetivo de investigar los efectos de la toxina botulínica tipo A en pacientes mayores de 18 años con VH idiopática que no toleraban los fármacos anticolinérgicos. Al inicio del estudio, se identificaron 92 pacientes con incontinencia urinaria urgente, cifra que descendió a 39 tras el tratamiento. Además, se observó una mejoría significativa en los episodios de nicturia, que disminuyeron considerablemente. Entre los principales efectos adversos reportados, destacó la presencia de urocultivos positivos, que se resolvieron mediante la administración de antibióticos vía oral. Además, es importante destacar que ningún paciente presentó síntomas de disuria o hematuria durante el curso del estudio.

Los resultados obtenidos permitieron concluir que en pacientes con VH intolerantes a los anticolinérgicos, el uso de toxina botulínica tipo A no solo mejora los síntomas clínicos, sino que también optimiza los parámetros urodinámicos. Por tanto, se estableció un nivel de evidencia A para respaldar su administración en pacientes con VH que no responden adecuadamente al tratamiento con anticolinérgicos.

### ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS TIBIAL POSTERIOR

Este método, aprobado por la FDA en 2005, se basa en la colocación de una aguja fina en la región medial del tobillo, la cual proporciona una serie de estímulos eléctricos dirigidos

hacia los centros miccionales sacros inhibiendo la actividad del músculo detrusor. El tratamiento inicial consiste en sesiones que duran en torno a 30 minutos, realizadas de una a tres veces por semana durante un período de 12 semanas. Para mantener estos efectos terapéuticos a largo plazo, se recomienda realizar sesiones de mantenimiento cada 2-3 semanas durante alrededor de 3 años<sup>(6)</sup>.

Los estudios llevados a cabo por **Christina Fontaine et al**<sup>(6)</sup> han revelado que dicha técnica ha generado mejorías significativas de la sintomatología en un porcentaje sustancial de pacientes, oscilando entre el 71% y el 79.5% y siendo la eficacia similar entre PTNS y SNM. Además, se ha observado que la implantación de los dispositivos es bien tolerada por parte de los pacientes, lo que sugiere una seguridad aceptable.

El principal obstáculo de esta técnica radica en la falta de estudios a largo plazo que respalden su eficacia y seguridad. Además, existe una importante falta de consenso entre las directrices médicas respecto al uso de esta técnica en el tratamiento de la VH. Mientras que algunas organizaciones como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) desaconseja su uso, otras como la European Association of Urology (EAU) consideran apropiada su aplicación tras el fracaso de la farmacoterapia convencional.

**Ioan Scarneci et al**<sup>(8)</sup> concluyeron en su análisis que este es un procedimiento que se caracteriza por ser mínimamente invasivo y ofrecer resultados favorables con una tasa de éxito que oscila entre el 60% y el 80%, a expensas de escasos riesgos como pueden ser molestias locales y temporales tales como inflamación local, dolor y hemorragia leve. Es importante destacar que la PTNS presenta contraindicaciones, ya que no es adecuada para pacientes con desfibriladores implantados, marcapasos, lesiones del nervio tibial o durante el embarazo.

La estimulación del nervio tibial posterior puede llevarse a cabo mediante dos modalidades: transcutánea o percutánea. En el ensayo clínico aleatorizado realizado por **Vianey Brigida Ayala-Quispe et al**<sup>(16)</sup> se seleccionaron dos grupos de pacientes, todos ellos mayores de 18 años y con historial de tratamiento previo con antimuscarínicos o toxina botulínica sin éxito, así como contraindicación para el uso de antimuscarínicos. Uno de los grupos fue sometido a PTNS de manera percutánea, mientras que el otro grupo se le aplicó la misma terapia de manera transcutánea. Los resultados de este ensayo demostraron una mejoras significativas en todas las variables relacionadas con los patrones urodinámicos sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Por otro lado, **Paolo Ricci et al**<sup>(17)</sup> llevaron a cabo un estudio con el propósito de evaluar la eficacia de PTNS a nivel transcutáneo. Los resultados obtenidos demostraban que la

neuromodulación transcutánea contribuyó a la reducción de las contracciones del músculo detrusor durante la fase de llenado vesical, permitiendo un mayor volumen miccional y desapareciendo la urgencia miccional. Este estudio permitió llegar a la conclusión de que la aplicación de la PTNS a nivel transcutáneo constituye un enfoque más accesible y mínimamente invasivo al evitar la perforación de la piel. Esto la convierte en una opción terapéutica más tolerable para los pacientes, con una morbilidad reducida a un coste inferior en comparación con otros procedimientos invasivos.

### NEUROMODULACIÓN SACRA

Este procedimiento fue aprobado por la FDA en 1997 y exige un abordaje en dos fases. En la primera, se procede a la inserción de un electrodo percutáneo con la asistencia de una guía fluoroscópica en el foramen sacro, con el propósito de estimular selectivamente las raíces nerviosas S3 o S4. Posteriormente, los pacientes son sometidos a una fase de evaluación, durante la cual se determina la idoneidad del tratamiento. En aquellos participantes que experimentan una mejoría sintomática superior al 50%, se procede a la implantación de un dispositivo permanente, siendo importante que el paciente sea consciente de que este procedimiento conlleva un seguimiento de por vida. <sup>(6)</sup>

De acuerdo a los estudios realizados por **Christina Fontaine et al** <sup>(6)</sup> las tasas de éxito alcanzadas tras un seguimiento de 23 años son aproximadamente del 69.3%. Durante este período, los pacientes no muestran efectos adversos irreversibles ni amenazantes para su vida, sin embargo, cabe destacar que en los hombres se ha observado que las tasas de mejoría son ligeramente inferiores. Hoy en día, los nuevos dispositivos empleados son recargables y pueden tener una durabilidad de hasta 15 años en comparación con los modelos anteriores, cuyo máximo era de 5 años. La única limitación de estos nuevos dispositivos es la necesidad de recarga, lo cual requiere unas habilidades y buen estado cognitivo por parte del paciente, lo que podría ser un obstáculo que limite su uso y cumplimiento.

**Ioan Scarneciu et al** <sup>(8)</sup> en su estudio establecen que el uso de SNM debe considerarse de manera selectiva en pacientes cuyos síntomas no hayan respondido adecuadamente a terapias previas y antes de considerar otras opciones terapéuticas más invasivas. La principal desventaja de esta técnica radica en la necesidad de someter al paciente a una intervención quirúrgica para el implante del dispositivo, lo cual puede acarrear una serie de complicaciones como dolor, sangrado e infección, así como la posibilidad de requerir reintervenir al paciente en caso de fallo del dispositivo. Sin embargo, las ventajas que ofrece esta técnica son

considerablemente significativas, dado que más del 50% de los pacientes experimentan mejoría sintomática, junto con una importante mejoría de la calidad de vida. Además, los efectos positivos perduran durante un tiempo prolongado con un mantenimiento del beneficio terapéutico durante al menos 3-5 años.

**Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> incluyeron en su análisis un estudio multicéntrico reciente que examinó a 320 pacientes, de los cuales 247 recibieron un implante permanente. Este estudio reveló una reducción significativa de los síntomas urinarios, así como una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en torno al 20% de los pacientes requirieron revisión del implante y un 9% tuvieron que someterse a su extracción. El principal punto a destacar en este análisis es que, en muchas ocasiones, la extracción del dispositivo se lleva a cabo debido a la falta de eficacia o al fallo del mismo, de manera que los datos referidos a la extracción del implante podrían no reflejar con precisión las tasas de adherencia terapéutica.

Los diferentes efectos adversos de esta técnica fueron documentados en el análisis de **Li-Chen Chen et al** <sup>(14)</sup> apareciendo la mayoría de ellos durante el primer año. Entre estos efectos se incluyen el dolor en el lugar del implante, cambios indeseados de la estimulación y la falta de eficacia del dispositivo.

### CITOPLASTIA DE AUMENTO

Esta técnica se basa en llevar a cabo un aumento de la capacidad vesical añadiendo un asa de 10-15 cm de intestino delgado, preferentemente del íleon, a la superficie intraluminal de la vejiga. Esta intervención tiene como objetivo principal aumentar tanto la capacidad como la distensibilidad de la vejiga permitiendo disminuir la presión durante el llenado vesical <sup>(14)</sup>.

**Ioan Scarneci et al** <sup>(8)</sup> en su estudio aseguran que este tratamiento rara vez se emplea, reservándose para casos graves y refractarios a otras formas de tratamiento, debido a que estas intervenciones son irreversibles y conllevan una importante carga de morbilidad. Se han documentado múltiples complicaciones asociadas con este procedimiento, a corto plazo pueden surgir obstrucciones, dehiscencias de las anastomosis, fístulas o abscesos. A largo plazo, los pacientes pueden enfrentarse a complicaciones como insuficiencia renal, desequilibrios hidroelectrolíticos, formación de cálculos en las vías urinarias, isquemia del íleon o la necesidad de autocateterismo. A pesar de estos riesgos y complicaciones, los pacientes suelen experimentar satisfacción tras la intervención, ya que consiguen mejorar aquellos síntomas que no han respondido a ningún otro tratamiento durante años.

## 5.4 TRATAMIENTOS EMERGENTES

### ESTRÓGENOS

El síndrome genitourinario menopáusico (SGUM) es un término clínico utilizado para describir los síntomas urinarios y la atrofia vaginal relacionada con el inicio de la menopausia. Recientes estudios han demostrado la relación entre el SGUM y la VH, determinando que este síndrome causado principalmente por el déficit de estrógenos puede incrementar el riesgo de padecer VH en las mujeres menopáusicas.

En la revisión bibliográfica llevada a cabo por **George Araklitis et al** <sup>(18)</sup> se analizaron diferentes estudios. Uno de estos estudios evaluó la eficacia de la terapia estrogénica en el manejo de síntomas como la nicturia y la urgencia miccional. Los resultados demostraron que la terapia estrogénica, especialmente cuando se administraba por vía vaginal, demostró ser superior al placebo en la mejoría de estos síntomas.

Además, se analizó la eficacia de fesoterodina, un fármaco anticolinérgico utilizado en el tratamiento de la VH, tanto en pacientes que al mismo tiempo recibían terapia estrogénica vía vaginal (premarin), como en aquellas que no la recibían. Las conclusiones obtenidas determinaron que ambos grupos experimentaron una mejoría de la sintomatología, existiendo una mejora significativamente superior de los síntomas urinarios y de la calidad de vida en el grupo que recibía la terapia combinada que en aquel que tomaba de manera exclusiva fesoterodina.

Por último, cabe destacar que para aquellas mujeres que presentan contraindicaciones para el uso de la terapia estrogénica, existe una alternativa terapéutica, el ospemifeno, un fármaco que actúa modulando los receptores estrogénicos.

### LASER VAGINAL

Una nueva línea terapéutica en expansión es el uso del láser vaginal para la VH y otros trastornos ginecológicos. Su eficacia para el tratamiento de la VH todavía está siendo investigada, se cree que el láser CO<sub>2</sub> vaginal puede beneficiar a las mujeres con dicha patología al fortalecer los tejidos vaginales, reducir la inflamación a nivel de la mucosa vaginal y mejorar su función.

En el análisis realizado por **George Araklitis et al** <sup>(18)</sup> se incorpora un estudio piloto observacional que incluyó la participación de 30 pacientes diagnosticadas de SGUM y VH. Todas

ellas recibieron tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> realizado de manera ambulatoria sin anestesia ni analgesia. Dicho procedimiento se realizó tres veces, con un intervalo de un mes entre cada sesión. Los resultados del estudio indicaron la presencia de mejoras significativas en el número de episodios de urgencia miccional y de incontinencia urinaria, mejorando del mismo modo la atrofia vaginal y consiguiendo todo esto sin efectos adversos asociados.

## 6. DISCUSIÓN

La vejiga hiperactiva es una afección urológica muy frecuente, cuyos síntomas clínicos ocasionan problemas tanto físicos como psicológicos para quienes la padecen. Afecta de manera preferente a mujeres de mediana edad, presentando una mayor incidencia en edades avanzadas de la vida.

Los principales síntomas atribuibles a este trastorno comprenden la urgencia miccional, ya sea con o sin incontinencia urinaria asociada, nicturia e incremento de la frecuencia miccional, además de todas las repercusiones que esto supone para la calidad de vida de los pacientes.

Ante esta enfermedad, es primordial llevar a cabo un diagnóstico preciso basado en una adecuada anamnesis y una minuciosa exploración física, siendo imprescindible la realización de un análisis de orina. De esta manera se podrán descartar las diferentes patologías potenciales, llegando al diagnóstico mediante la exclusión de otras posibles causas.

En ciertas circunstancias, para alcanzar el diagnóstico, se requiere emplear herramientas más especializadas destinadas a evaluar los diversos parámetros urodinámicos. Esto se lleva a cabo principalmente en casos con sintomatología compleja, en los que ha fracasado el tratamiento convencional o cuando existe indicación quirúrgica.

En cuanto al tratamiento, la primera medida a considerar consiste en implementar una serie de medidas higiénico-dietéticas destinadas a reducir los episodios de urgencia miccional, prolongar los intervalos entre micciones y prevenir la incontinencia. Estas medidas constituyen el primer paso en el abordaje de pacientes recientemente diagnosticados con vejiga hiperactiva.

Los estudios de varios autores enfatizan la importancia de evitar el tabaco y las bebidas estimulantes que contienen cafeína, azúcares y alcohol, ya que contribuyen a un control deficiente de la enfermedad. Además, se recomienda reducir la ingesta hídrica diaria, evitar

fármacos que puedan empeorar la clínica, como los diuréticos, y seguir una dieta equilibrada, dado que la pérdida de peso puede mejorar la sintomatología.

La mayoría de los autores también destacan la importancia del fortalecimiento del suelo pélvico mediante el entrenamiento y la reeducación vesical, dado que son medidas adicionales que se deben considerar para mejorar el control de los esfínteres. Pese a la importancia de estas medidas, a menudo resultan ineficaces debido a que son medidas conductuales difíciles de modificar, lo que conlleva una baja adherencia por parte de los pacientes.

Los fármacos antimuscarínicos se consideran la primera línea en el tratamiento farmacológico. Todos los estudios coinciden en que mejoran los síntomas de los pacientes, sin que haya evidencia de superioridad de uno respecto al resto, por lo que la elección del fármaco debe individualizarse según el paciente.

Al no existir receptores muscarínicos exclusivos a nivel vesical, esto conlleva la aparición de efectos secundarios sistémicos siendo los principales la sequedad bucal y el estreñimiento.

Algunos estudios<sup>(8-10)</sup> hablan de una posible asociación que está siendo investigada entre la administración de fármacos antimuscarínicos y sus potenciales efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, destacando especialmente el riesgo de demencia. **Ioan Scarneciu et al**<sup>(8)</sup> y **Evgenyi Kreydin et al**<sup>(9)</sup> en sus estudios señalan la existencia de una asociación entre el aumento de la carga anticolinérgica (observada en pacientes polimedicados con otros fármacos anticolinérgicos, con afectación hepática o en aquellos que reciben dosis elevadas de estos fármacos) y el deterioro cognitivo, estableciendo una relación dosis-dependiente. Como consecuencia de todos estos resultados, se recomienda evitar la administración de estos fármacos en la población anciana.

Las investigaciones en su totalidad coinciden en la baja adherencia terapéutica observada y la elevada frecuencia de abandono tras un año en tratamiento, atribuido principalmente a los múltiples efectos adversos y la tolerabilidad del paciente.

Los agonistas  $\beta_3$  adrenérgicos, siendo Mirabegron el principal representante de este grupo, se emplean para el tratamiento de la VH debido a su acción sobre el músculo detrusor, siendo utilizados generalmente cuando los antimuscarínicos resultan ineficaces.

**Evgenyi Kreydin et al**<sup>(9)</sup> afirman que este fármaco ha demostrado reducir significativamente los síntomas y puede ser una opción efectiva en pacientes que no responden al tratamiento con antimuscarínicos, sin embargo, hay diversas opiniones respecto a este tema, dado que existen quienes afirman que su eficacia sería mayor como fármaco de primera elección<sup>(11)</sup>. Aunque

algunos estudios han cuestionado su eficacia en comparación con los antimuscarínicos refiriendo una eficacia moderada <sup>(12)</sup>, la mayoría de las evidencias actuales respaldan su uso.

En relación con los efectos secundarios asociados al uso de mirabegron, diversos estudios <sup>(9,10)</sup> han examinado la posible relación entre la administración de este fármaco y la aparición de alteraciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, esto se debe a que los receptores  $\beta_3$  adrenérgicos no se encuentran exclusivamente en el tejido vesical, sino también en el tejido cardíaco y vascular. Uno de los estudios <sup>(9)</sup> concluyó que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hipertensión arterial asociadas al uso de mirabegron, mientras que el otro, identificó un mayor riesgo de taquicardia y fibrilación auricular <sup>(10)</sup>. Por otro lado, el estudio realizado por el autor **Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> coincide con el primero en que el uso prolongado del fármaco no ha demostrado cambios cardiovasculares significativos, pero pese a esto, desaconseja su uso en pacientes con HTA grave no controlada.

Un aspecto destacable de Mirabegron es que todos los estudios coinciden en que ofrece una mejor tolerancia en comparación con los antimuscarínicos, ya que provoca menor sequedad bucal y estreñimiento. Además, no existe evidencia de que esté asociado con deterioro cognitivo, todo ello lo convierte en una opción adecuada para pacientes que no toleran los antimuscarínicos. Sin embargo, es importante destacar que su uso podría afectar la eficacia de ciertos fármacos con un estrecho margen terapéutico debido a su actividad inhibidora a nivel del CYP2D6.

En cuanto a la adherencia al tratamiento, todos los autores confirman en sus respectivos estudios que mirabegron presenta una mayor adherencia terapéutica en comparación con los antimuscarínicos, llegando a tasas de hasta el 53,8% tras un año de tratamiento. Sin embargo, el principal motivo de incumplimiento sigue siendo la interrupción del tratamiento debido a su ineficacia o a la aparición de efectos adversos. A pesar de ello, las evidencias actuales indican que el cumplimiento del tratamiento con mirabegron es superior al observado con los demás antimuscarínicos.

Vibegron representa un nuevo avance en el ámbito de la vejiga hiperactiva, ofreciendo una ventaja sobre mirabegron debido a su menor incidencia de efectos adversos. Esto se atribuye a que este no es metabolizado a través de la enzima citocromo P450 y a su mayor especificidad, manifestada por una afinidad superior hacia los receptores  $\beta_3$  adrenérgicos.

Varios análisis <sup>(11,13)</sup> afirman que Vibegron presenta una superioridad significativa respecto a Mirabegron y que este podría ser la solución para aquellos pacientes que no responden al

tratamiento con mirabegron. Además, Vibegron, al igual que Mirabegron es mejor tolerado por los pacientes al presentar menos efectos indeseados.

En cuanto a la terapia combinada, diversos estudios han investigado la eficacia de combinar antimuscarínicos con mirabegron en casos refractarios a otros tratamientos. Por ejemplo, el estudio realizado por **Evgenyi Kreydin et al** <sup>(9)</sup>, demostró que en pacientes que no respondieron al tratamiento con antimuscarínicos en monoterapia, la adición de mirabegron resultó en una mejoría clínica sin un aumento significativo en el riesgo de efectos secundarios que aparecía en caso de aumentar la dosis de antimuscarínicos. Este estudio también observó una eficacia similar en casos en los que el tratamiento exclusivo con mirabegron había fracasado. Por otra parte, el estudio llevado a cabo por **Dudley Robinson et al** <sup>(7)</sup> comparó dos grupos que recibieron diferentes formas de terapia, y concluyó que la terapia combinada era superior a los antimuscarínicos en monoterapia, aunque no era inferior al uso de antimuscarínicos a dosis más elevadas. Sin embargo, al igual que el estudio previo, se resaltó que el beneficio obtenido con la terapia combinada, en comparación con los antimuscarínicos en dosis altas, radicaba en una mejor adherencia debido a la mejora de los síntomas sin un aumento evidente en los efectos adversos.

En lo que respecta a los tratamientos de tercera y cuarta línea, se observa que, hasta la fecha, algunos de estos tratamientos se encuentran aún en fase de investigación y desarrollo, sin que haya sido establecido un consenso definitivo respecto a su utilización y eficacia clínica. Este panorama refleja la complejidad del manejo de la vejiga hiperactiva, así como la necesidad continua de explorar nuevas estrategias terapéuticas para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los enfoques terapéuticos convencionales.

La investigación de nuevas opciones terapéuticas es un aspecto fundamental en el campo de la medicina, cuyo objetivo es el de mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de vejiga hiperactiva y ofrecer alternativas efectivas para aquellos casos refractarios a los tratamientos convencionales.

## 7. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos podemos concluir:

- La vejiga hiperactiva es una patología con alta incidencia y gran afectación de la calidad de vida de quienes la padecen, en la que aún no se ha encontrado un tratamiento que cumpla las expectativas de los pacientes y que de esa manera su adherencia terapéutica sea superior.
- Es fundamental el trabajo conjunto con los pacientes, ya que los cambios en el estilo de vida y el que sean capaces de entender la fisiología de esta patología favorecerá la disminución de la sintomatología.
- Es necesario personalizar el tratamiento, ya que al no existir un fármaco ideal, será necesario adecuar el fármaco a las características del paciente, explicar sus efectos secundarios y las expectativas del tratamiento. Para favorecer la adherencia se necesita un seguimiento por parte del personal sanitario que ayude a resolver sus dudas y que los efectos secundarios sean tolerables.
- Hay una gran esperanza en Vibregron como futuro tratamiento de la vejiga hiperactiva, esperando que con su mayor selectividad se consigan altas tasas de mejoría en la calidad de vida de los pacientes y una mayor adherencia terapéutica.
- En aquellos pacientes que precisen tratamientos de tercera línea como la neuromodulación o la toxina botulínica, también será fundamental seleccionar los casos para adecuar el tratamiento a cada paciente.
- Existen esperanzas de que, con el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la vejiga hiperactiva, aparezcan nuevos tratamientos que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. GAP SEGO. Tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia y del síndrome de vejiga hiperactiva. *Prog Obs Ginecol*. 2018;61(6):637–42.
2. Revisión A DE, Feria Bernal G, Alonso Castillejos Molina R, Carlos Arroyo Kuribreña J. pdf elaborado por medigraphic Vejiga hiperactiva. *Rev Mex Urol*. 2005;65(1):50–4.
3. Gamé X, Phé V. Physiopathologie du syndrome clinique d’hyperactivité vésicale. *Progrès en Urol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2024 Feb 27];30(14):873–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.08.003>
4. Eapen R, Radomski S. Review of the epidemiology of overactive bladder. *Res Reports Urol* [Internet]. 2016 Jun 6 [cited 2024 Jan 10];8:71. Available from: <https://www.dovepress.com/review-of-the-epidemiology-of-overactive-bladder-peer-reviewed-article-RRU>
5. Chiang H. Incontinencia Urinaria. Diagnóstico. *Rev Chil Med Fam* [Internet]. 2016;8(1):9–16. Available from: <http://revista.sochimef.org/index.php/revchimf/article/view/74>
6. Fontaine C, Papworth E, Pascoe J, Hashim H. Update on the management of overactive bladder. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2021 Jan 31 [cited 2024 Mar 20];13:175628722110390. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484427/>
7. Robinson D, O’Kane M, Cardozo L. Adherence to Overactive Bladder Syndrome Treatments Recent Developments and Future Perspectives. *Int J Womens Health* [Internet]. 2023 May;Volume 15(May):799–811. Available from: <https://www.dovepress.com/adherence-to-overactive-bladder-syndrome-treatments-recent-development-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH>
8. Scarneciu I, Lupu S, Bratu O, Teodorescu A, Maxim L, Brinza A, et al. Overactive bladder: A review and update. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Oct 14;22(6):1444. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10879>
9. Kreydin El, Gomes CM, Cruz F. Current pharmacotherapy of overactive bladder. *Int braz j urol* [Internet]. 2021 Dec;47(6):1091–107. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-55382021000601091&tIng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382021000601091&tIng=en)
10. Valencia Farmacéutica Atención Primaria Moreillo Vicente L S Urología SG.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INCONTINENCIA URINARIA.

11. Kinjo M, Masuda K, Nakamura Y, Miyakawa J, Tambo M, Fukuhara H. Comparison of Mirabegron and Vibegron in Women With Treatment-Naive Overactive Bladder: A Randomized Controlled Study. *Urology* [Internet]. 2023 May;175:67–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.02.003>
12. Nombela AM, Carretón MJA, Quirós VS, Velézquez CB, SÉNchez LJ. Mirabegron, a breakthrough in overactive bladder syndrome? *Farm Hosp*. 2017;41(3):410–22.
13. He W, Zhang Y, Huang G, Tian Y, Sun Q, Liu X. Efficacy and safety of vibegron compared with mirabegron for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *LUTS Low Urin Tract Symptoms* [Internet]. 2023 May 2;15(3):80–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/luts.12475>
14. Chen L, Kuo H. Current management of refractory overactive bladder. *LUTS Low Urin Tract Symptoms* [Internet]. 2020 May 19;12(2):109–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/luts.12304>
15. Ospina-Galeano IA, Medina-Polo J, de la Rosa-Kerhmann S, Villacampa-Aubá F, Guerrero-Ramos F, Passas-Martínez JB. Uso de la onabotulinumtoxina A en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática con falta de eficacia, intolerancia o contraindicación para los anticolinérgicos. *Urol Colomb* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Apr 30];25(1):10–5. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-urologia-colombiana-398-articulo-uso-onabotulinumtoxina-a-pacientes-con-S0120789X15001240>
16. Brigida Ayala-Quispe V, Guerrero-Reyes G, Gutiérrez-González A, Hernández-Velázquez R, Montserrat Moysén-Marín C, Barragán-Ochoa C. Efficacy of transcutaneous vs percutaneous tibial nerve stimulation in non-neurogenic overactive bladder Eficacia de la neuromodulación transcutánea vs percutánea del nervio tibial en el síndrome de vejiga hiperactiva no neurogénica. *Artículo Orig Rev Mex Urol ISSN*. 2020;80(1):1–18.
17. Ricci PA, Freundlich OK, Solà VD, Pardo JS. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in the treatment of urinary incontinence. *Rev Chil Obs Ginecol* [Internet]. 2008;73(3):209–2013.
18. Araklitis G, Baines G, da Silva AS, Robinson D, Cardozo L. Recent advances in managing overactive bladder. *F1000Research* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 20];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32968482/>