

REVISIÓN

Tratamiento de la vejiga hiperactiva en la mujer. Una revisión y actualización

S. Carballo Rastrilla¹, A. Fernández Mederos¹, A.B. Muñoz Menéndez², A.I. Martín Martínez¹

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. ²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

RESUMEN

La vejiga hiperactiva es una patología prevalente, que afecta en gran medida a la calidad de vida de las pacientes. Parte del éxito de los tratamientos consiste en consensuar con las pacientes cuáles son sus objetivos, dado que se utilizan de manera crónica, algunos de ellos con efectos secundarios no desdeñables. Las guías actuales recomiendan empezar por un tratamiento conservador, para posteriormente, si fuera preciso, iniciar tratamiento médico, y reservar los tratamientos de segunda línea para los casos sin respuesta a los previos, siempre tras la valoración en una Unidad especializada en patología del suelo pélvico.

©2022 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Vejiga hiperactiva, tratamiento, micción, urgencia, incontinencia urinaria.

ABSTRACT

Overactive bladder is a prevalent pathology, which greatly affects the quality of life of patients. Knowing the normal micturition cycle and its modulation is important in order to understand how the multiple available treatments work, which we must adapt both to the symptoms presented and to the characteristics of the patient herself, who are usually older women with concomitant pathologies. Part of the success of the treatment consists of reaching a joint consensus on its objectives, given that they are used chronically, some of them with not inconsiderable side effects. Current guidelines recommend starting with conservative treatment and then, if necessary, initiating medical treatment, and reserving second-line treatments for those cases with no response to previous treatments, always after assessment in a pelvic floor pathology specialized Unit.

©2022 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords: Overactive bladder, treatment, micturition, urgency, urinary incontinence.

Introducción

El concepto de síndrome de vejiga hiperactiva (VH) lo estableció por primera vez la Internacional Continence Society (ICS) en 2002, pero no se revisó hasta 2010, cuando la ICS y la International Urogynecological Association (IUGA) actualizaron dicha definición como «cuadro con clínica de urgencia urinaria, generalmente acompañado de alta frecuencia miccional diurna y/o nocturna (nocturia), con incontinencia urinaria (VH húmeda) o sin

ella (VH seca), en ausencia de infección del tracto urinario u otra patología relacionada»¹.

Se trata de una patología prevalente, si bien las tasas publicadas en la literatura varían ampliamente en función de la definición empleada, de la población objeto de análisis y del diseño del estudio. La mayoría de los estudios muestran cifras que oscilan entre el 10 y el 20%, aunque se pueden encontrar valores superiores al 50%².

Los trabajos publicados más conocidos que utilizan la definición estandarizada de la ICS son el estudio NOBLE (2003), en el que se llevaron a cabo encuestas telefónicas a 5.204 hombres y mujeres mayores de 18 años residentes en Estados Unidos, obteniendo una prevalencia global del 16,5% (16,9% en mujeres y 16% en hombres)³.

Dirección para correspondencia:

A.I. Martín Martínez

Correo electrónico: aliciammartinez@gmail.com

El estudio EPIC (2006), realizado en cuatro países europeos, con un tamaño muestral de 19.165 hombres y mujeres mayores de 18 años, arrojó tasas de VH del 11,8%⁴. En el estudio EpiLUTS (2009), con un tamaño muestral de 30.000 hombres y mujeres mayores de 40 años de tres países europeos, se obtuvieron tasas de prevalencia del 35,7% en mujeres y del 22,4% en hombres⁵.

En nuestro país, Castro et al.⁶ (2005) publicaron un estudio poblacional con 1.669 hombres y mujeres mayores de 40 años, en el que se obtuvo una tasa global de VH del 21,5%, significativamente mayor en las mujeres que en los hombres (el 25,6 frente al 17,4%), y también se apreciaba un aumento de la prevalencia en función de la edad.

Además de tener un coste económico elevado, la VH se asocia a un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud y la productividad laboral, de forma equiparable a otras enfermedades crónicas⁷. Las pacientes con síntomas más severos asocian niveles más elevados de ansiedad y síntomas depresivos⁷.

El tracto urinario inferior presenta una triple inervación: sistema autónomo simpático, sistema autónomo parasimpático y sistema somático, a través del nervio pudendo. Estos sistemas actúan sinérgicamente, modulados por los centros espinales, mediante el reflejo de la micción, y coordinados por el núcleo pontino en el tronco encefálico.

El ciclo miccional está caracterizado por dos fases claramente diferenciadas: la fase de llenado-continencia y la fase de vaciado. La primera está dominada por el sistema nervioso simpático a través de su neurotransmisor, la adrenalina, y los receptores β -adrenérgicos. La fase de vaciado está controlada por el sistema parasimpático a través de su neurotransmisor, la acetilcolina, y sus receptores colinérgicos. De los cinco tipos de receptores muscarínicos (M1 a M5), el tipo M3 actúa como mediador de la contracción vesical; además, los receptores M2 vesicales actúan revirtiendo la relajación vesical.

En la fase de llenado, con predominio de la actividad simpática, se produce la relajación del detrusor por estímulos de los receptores β -adrenérgicos y la contracción de las fibras musculares lisas del esfínter uretral. Con el estímulo de los receptores vesicales se envía la información al centro medular y de ahí al núcleo pontino encefálico, que informa a la corteza de los primeros deseos miccionales. Estos primeros estímulos no son suficientes para desencadenar el reflejo medular miccional, que está

inhibido por el núcleo pontino. Poco a poco, si persiste el llenado, los estímulos a los centros medulares donde se coordina el reflejo miccional son mayores, y llega un momento en que ya no es suficiente la inhibición encefálica y se impone la actividad parasimpática. Además, si la ocasión no es propicia, a través del nervio pudendo se produce la contracción de la musculatura estriada del suelo pélvico y del músculo estriado uretral.

Por último, el sistema nervioso parasimpático libera el reflejo miccional y, por medio de la acetilcolina, que actúa en los receptores muscarínicos a nivel vesical y uretral, se produce la contracción del detrusor y la relajación del músculo liso uretral con salida de orina. La micción ocurre, en condiciones normales, por una contracción continua del detrusor que se inicia de forma voluntaria. La ausencia de actividad simpática permite la relajación de la uretra y del suelo pélvico y la expulsión de la orina.

Tras la menopausia aumenta el riesgo de desarrollar síntomas de VH. La deficiencia de estrógenos se ha asociado a los relacionados con la aparición o agravamiento de los síntomas de urgencia y aumento de la frecuencia miccional, aunque no con los de incontinencia urinaria (IU)^{8,9}.

A pesar de ser un diagnóstico puramente clínico, las pacientes con VH se benefician de una evaluación general que permita excluir cualquier otra causa subyacente de patología de las vías urinarias inferiores.

Dentro de la sistemática, en el diagnóstico siempre debe incluirse un análisis de la orina para descartar procesos infecciosos y valorar la existencia de disfunción de vaciado. Además, todas las pacientes deberían completar un diario miccional de, al menos, 3 días, con el fin de obtener datos objetivos sobre la ingesta de líquidos y el patrón de vaciado, el número de micciones y de episodios de incontinencia, el volumen medio de vaciado por cada 24 horas y, de forma específica, los volúmenes de orina diurnos y nocturnos.

El uso de cuestionarios en el manejo de la VH es el otro pilar fundamental que no debe faltar nunca en el diagnóstico y el seguimiento de este tipo de pacientes. Entre los cuestionarios validados de uso más extendido cabe destacar el Cuestionario de Autoevaluación del Control de la Vejiga (CACV), las formas cortas de los cuestionarios de la International Consultation on Incontinence (ICI), principalmente el ICIQ-UI-SF y el ICIQ-OAB, y el King's Health Questionnaire (KHQ).

Tratamiento de la vejiga hiperactiva en la mujer. Una revisión y actualización

S. Carballo Rastrilla, A. Fernández Mederos, A.B. Muñoz Menéndez, A.I. Martín Martínez

Reservaremos el estudio más avanzado para las pacientes en quienes se sospeche una patología subyacente, o bien en caso de que se haya iniciado un tratamiento de primera línea y no se haya observado una respuesta satisfactoria. Estas pacientes deben remitirse a Unidades especializadas en el manejo de la patología del suelo pélvico, donde, tras una reevaluación, se realizarán pruebas diagnósticas específicas, como un estudio urodinámico y técnicas de imagen, como la ecografía de suelo pélvico, e incluso una uretrocistoscopia, antes de plantear un paso al siguiente nivel de tratamiento.

Tratamiento inicial de la mujer con vejiga hiperactiva (figura 1)

El tratamiento de la VH tiene como objetivo aliviar los síntomas de aumento de frecuencia miccional, urgencia e incontinencia de urgencia. Debemos ser conscientes de que ningún tratamiento es curativo, pero, según el paciente y la opción escogida, podremos encontrar algunos casos en que el efecto beneficioso se prolongue en el tiempo¹⁰.

En la mayoría de las guías clínicas de las sociedades científicas de referencia, entre ellas la del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la de la ICS, se distinguen diferentes niveles de actuación, empezando por las estrategias conservadoras, aplicables en cualquier entorno asistencial (desde la atención primaria hasta la especializada), que se centrarán en los cambios de estilo de vida, la reeducación de hábitos miccionales y el entrenamiento de la musculatura del suelo pélvico.

Para la indicación del tratamiento médico se debe realizar una valoración individualizada de la paciente, y para la elección del fármaco se tendrán en cuenta la edad, las comorbilidades, la farmacoterapia actual, el impacto de la VH en la calidad de vida y el compromiso con los cambios en el estilo de vida, la reeducación y la adherencia al mismo. Habrá que prestar especial atención a la corrección de la atrofia del tracto genitourinario en las pacientes que lo precisen.

Los tratamientos de segunda línea para la VH se reservan para los casos sin respuesta a los realizados previamente, y siempre tras su valoración en una Unidad especializada en la patología del suelo pélvico. En esta línea se incluyen la inyección de toxina botulínica, la estimulación percutánea periférica (tibial posterior) y la neuromodulación en el sacro.

Tratamiento conservador

Todas las mujeres con VH se benefician del asesoramiento sobre medidas sencillas que pueden tomar para ayudar a mejorar sus síntomas.

Cambios en los estilos de vida

Contamos con un nivel de evidencia 1 al recomendar la ingesta controlada de líquidos (en general, se recomienda una cantidad entre 1 y 1,5 L/día), limitando las horas previas al inicio del descanso nocturno¹¹. Asimismo, es importante evitar el consumo de alimentos y bebidas que puedan aumentar la sintomatología de la VH, principalmente los que contengan cafeína, además del tabaco y el alcohol.

La reducción del peso corporal se ha asociado con una mejoría de la frecuencia miccional, principalmente en las pacientes que presenten un mayor peso (índice de masa corporal [IMC] >30); unas reducciones en torno a un 5% se asocian con una mejoría en la sintomatología de la VH¹².

Entrenamiento de la musculatura del suelo pélvico

Debe ofrecerse a todas las pacientes con el fin de mejorar el tono muscular y recuperar el control de la micción, suprimiendo la sensación de urgencia miccional. Este método resultó eficiente tanto en los casos de incontinencia de esfuerzo como de incontinencia de urgencia¹³.

Reeducación de los hábitos miccionales

El entrenamiento o reducción vesical busca restaurar el control central (córtex) mediante el vaciado vesical de forma cronometrada, con un mínimo de 6 semanas, aunque se recomienda una duración de unas 8-12 semanas antes de la progresión a la terapia farmacológica¹⁴.

El profesional debe transmitir un programa de entrenamiento vesical estructurado y preferiblemente supervisado, ya que algunas de las pacientes necesitarán mayor refuerzo en las medidas. La duración variará según el progreso y los objetivos de la persona, pero debe ser, al menos, de 6 semanas. Se debe proporcionar un apoyo de seguimiento y educación, tanto verbal como por escrito, sobre qué constituye una vejiga sana, qué le sucede a la vejiga en el síndrome de la VH, los hábitos de micción, los efectos de la medicación, la dieta, los líquidos y los irritantes sobre la función de la vejiga, las

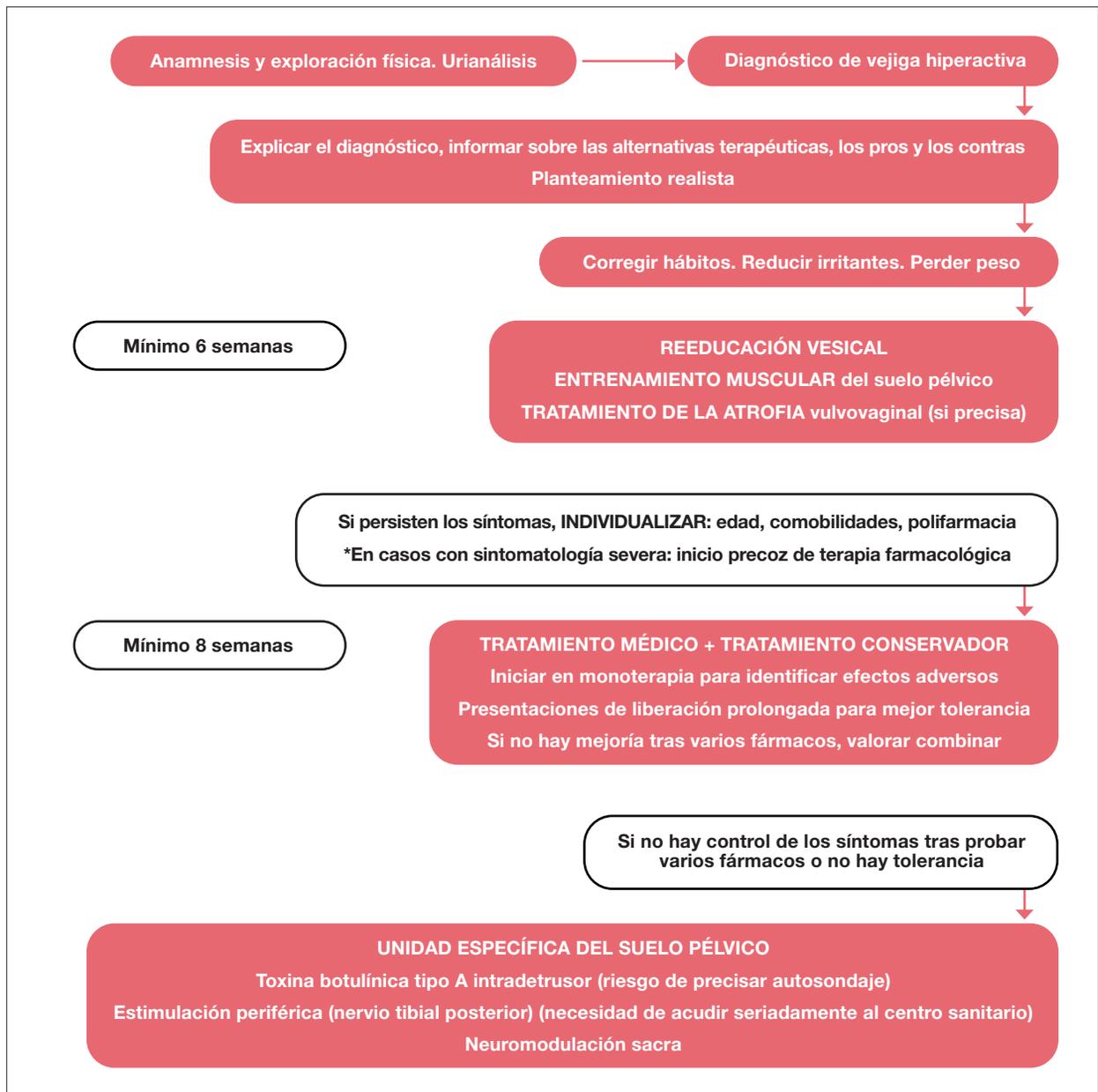


Figura 1. Tratamiento inicial de la mujer con vejiga hiperactiva

estrategias psicológicas para apoyar el éxito y las expectativas realistas sobre los esfuerzos requeridos.

El grupo de la Cochrane, en su publicación de 2012, revisó 23 ensayos que incluían a 3.685 pacientes. En esta revisión se encontraron mejores resultados en la reducción de la sintomatología en pacientes en tratamiento con antimuscarínicos frente al reentrenamiento vesical (riesgo relativo [RR]= 0,74; intervalo de confianza

[IC] del 95%: 0,61-0,91), pero aun mejores al combinar estas dos opciones terapéuticas (RR= 0,57; IC del 95%: 0,38-0,88). El tratamiento conservador debe ser una premisa en todo el proceso terapéutico de la paciente con VH, ya que contamos con la evidencia suficiente para decir que la reeducación vesical y el tratamiento farmacológico actúan de forma sinérgica, por lo que su uso debería realizarse de forma combinada¹⁵.

Tratamiento de la vejiga hiperactiva en la mujer. Una revisión y actualización

S. Carballo Rastrilla, A. Fernández Mederos, A.B. Muñoz Menéndez, A.I. Martín Martínez

Tratamiento de la atrofia vulvovaginal

La terapia estrogénica local se ha utilizado para el tratamiento de la urgencia miccional y en la incontinencia urinaria de urgencia (IUU) en la mujer después de la menopausia desde hace muchos años, pero se han realizado pocos ensayos aleatorizados y controlados para confirmar que es beneficiosa.

La primera revisión sistemática fue publicada por Carozo et al.¹⁶ en 2004. Se revisaron 11 ensayos aleatorizados controlados con placebo, con un total de 430 pacientes, y se valoró la eficacia para la sintomatología urinaria en función de la vía de administración de la terapia estrogénica. Con los datos existentes sobre el efecto de estrógenos locales en las mujeres con síntomas de VH y con IUU, podemos decir que este tratamiento muestra, globalmente, una mejoría subjetiva, semiobjetiva y urodinámica a favor del tratamiento local frente al placebo. La International Consultation on Incontinence (ICI) en su consulta de 2021 califica el tratamiento con estrógenos para los síntomas de VH con un nivel de evidencia de 2 y con un grado de recomendación C (NE2 y GR C)¹⁷.

Desde el punto de vista fisiopatológico no está claro si la mejora subjetiva en los síntomas de VH refleja un efecto directo sobre la función del tracto urinario inferior o un efecto indirecto al revertir la atrofia vulvovaginal¹⁸. No obstante, con todos los límites de la evidencia existente, se encuentra una coincidencia en todas las guías clínicas en lo relativo a recomendar el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en las mujeres posmenopáusicas con síntomas de VH.

Para las mujeres en quienes pueda estar contraindicada la estrogenoterapia local existen alternativas, como ospemifeno. Se trata de un modulador selectivo del receptor de estrógenos con efecto agonista de los estrógenos en el tracto genital inferior, con mejoría de la sintomatología del síndrome genitourinario y de la VH^{19,20}.

Tratamiento farmacológico (tabla 1)

Se han publicado numerosos estudios sobre tratamientos farmacológicos para la VH, algunos comparados con placebo y otros con diferentes opciones terapéuticas. Sin embargo, estas comparaciones pueden resultar confusas, ya que combinan diferentes parámetros (frecuencia de episodios de incontinencia, frecuencia de urgencia, nocturia, frecuencia de micción, volumen de micción, etc.).

Para obtener una mejoría prolongada en el tiempo es clave seleccionar aquel fármaco que aporte más seguridad y tolerabilidad al paciente, ya que debemos tener una visión a largo plazo, similar para otras patologías crónicas, cuyo objetivo principal es mejorar la calidad de vida²¹.

Anticolinérgicos

Los antimuscarínicos o anticolinérgicos inhiben el efecto parasimpático del tracto urinario inferior. Durante mucho tiempo han sido el tratamiento de referencia para la VH. Este grupo de fármacos aumenta la distensibilidad vesical y reduce la presión intravesical y las contracciones del detrusor. Su eficacia ha quedado ampliamente demostrada en muchos estudios controlados frente a placebo^{22,23}.

En la revisión sistemática publicada por Chapple et al.²⁴, en 2008, se incluyeron 83 estudios con 30.699 pacientes, en los que se comparaban 6 fármacos con efecto anticolinérgico (fesoterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina y trospio) frente a placebo en cuanto a la reducción de los episodios de incontinencia, del número de micciones por día y de los episodios de urgencia por día.

De los síntomas de VH, la nocturia es el que presenta menor respuesta al tratamiento médico y, además, es uno de los que mayor impacto tienen en la calidad de vida de estas pacientes^{25,26}.

La falta de una completa eficacia de estos fármacos se explica, por un lado, por el nivel de dosificación empleado en el tratamiento de la VH, que reduce la urgencia pero no inhibe completamente la contracción del detrusor (necesaria para la micción) y, por otro, por el efecto únicamente sobre el receptor de acetilcolina, que, si bien es el predominante en el urotelio en personas sanas, no es el único que se puede encontrar en el contexto de la VH²⁷.

Los efectos secundarios, frecuentes y molestos (p. ej., sequedad de boca, estreñimiento, sequedad de ojos, visión borrosa, mareos, taquicardia o retención urinaria), conducen a una elevada tasa de abandono del tratamiento. El tiempo medio hasta la interrupción oscila entre 1 y 3,6 meses²⁸.

Las siguientes contraindicaciones son comunes a todos los anticolinérgicos: retención u obstrucción urinaria severa, glaucoma de ángulo cerrado, *miastenia gravis*, insu-

TABLA 1. Fármacos antimuscarínicos, acción mixta y beta-3 adrenérgicos comercializados en España

	Nombre comercial	Dosificación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Posología	Características principales	Precio IVA. Vademecum (tratamiento mensual)
Oxibutinina oral	Ditropan® Dresplan®	5 mg	1	A	Dosis flexibles, 2,5-5 mg 3 veces/día	Frecuentes efectos secundarios Alto paso a la BHE	6,3 € (env. 60 comp.: 4,15 €)
Oxibutinina transdérmica	Kentera®	3,9 mg/24 h Cada parche tiene 36 mg de oxibutinina	1	A	2 veces/semana cada 3-4 días	Evita el paso hepático Menos efectos secundarios que la vía oral Reacción cutánea frecuente que limita su uso	40,59 € (env. 8 p)
Cloruro de trospio	Uraplex®	20 mg	1	A	Dos dosis al día	Buena tolerancia Bajo paso a la BHE	10,77 € (env. 60 comp.)
Tartrato de tolterodina	Detrusitol® neo Urotrol® neo	4 mg	1	A	Dosis única diaria	Mejor tolerancia Moderado paso a la BHE	28,58 € (env. 28 cáp.)
Fumarato de fesoterodina	Toviaz®	4 mg 8 mg	1	A	Dosis única diaria	Superior a tolterodina en eficacia La boca seca es muy frecuente con la dosis de 8 mg Bajo paso a la BHE	33,66 € 62,74 € (env. 28 comp.)
Succinato de desfesoterodina	Tovedeso®	3,5 mg 7 mg	–	–		Similar a fesoterodina	41,93 € 67,08 € (env. 28 comp.)
Succinato de solifenacina	Vesicare® Vesuroi® SincaI®	5 mg 10 mg	1	A	Dosis única diaria	Superior a tolterodina en eficacia y a fesoterodina en perfil de seguridad La boca seca es muy frecuente con la dosis de 10 mg Mayor estreñimiento que con tolterodina Moderado paso a la BHE	20,4 € 40,82 € (env. 28 comp.)
Hidrocloruro de propiverina	Mictionorm® Mictionorm® forte	30 mg 45 mg	1	A	Dosis única diaria	Similar eficacia que oxibutinina y tolterodina, con menos efectos secundarios Doble acción anticolinérgica y sobre el músculo liso	30,91 € 38,47 € (env. 28 cáp.)
Mirabegrón	Betmiga®	50 mg	1	A	Dosis única diaria	Eficacia comparable a la de los anticolinérgicos Mejor tolerancia Efectos secundarios de HTA y taquicardia	45,12 € (env. 28 comp.)

BHE: barrera hematoencefálica; HTA: hipertensión arterial.

Tratamiento de la vejiga hiperactiva en la mujer. Una revisión y actualización

S. Carballo Rastrilla, A. Fernández Mederos, A.B. Muñoz Menéndez, A.I. Martín Martínez

ficiencia hepática severa, uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, trastornos digestivos (colitis ulcerosa grave, megacolon tóxico, reflujo gastroesofágico y disminución de la motilidad gastrointestinal) y neuropatía autónoma. Se aconseja tener precaución en los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (hipocalcemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que prolongan este intervalo) y enfermedades cardíacas, como isquemia miocárdica, arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva.

Dado que la eficacia de los diferentes preparados es similar, la elección del fármaco se realizará en función del perfil de efectos secundarios, la tolerabilidad, las comorbilidades médicas y el coste²⁹.

A continuación resumimos algunas de las características particulares de los fármacos con efecto anticolinérgico disponibles actualmente en España:

- **Oxibutinina.** Es uno de los primeros anticolinérgicos que demostraron su eficacia en el manejo de los síntomas, pero su uso se ve muy limitado debido a los efectos secundarios, especialmente sequedad de boca y estreñimiento. Su presentación oral muestra una alta permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que se ha relacionado con trastornos cognitivos. Se han probado diferentes preparados para minimizar estos efectos. Contamos con la aplicación transdérmica, que evita el metabolismo de primer paso hepático, manteniendo una eficacia similar con una disminución de los efectos secundarios (reduce la incidencia de la sequedad bucal aproximadamente del 90 al 10%, de forma similar al placebo)³⁰. La principal limitación de esta presentación, además de su coste, es la reacción cutánea.
- **Cloruro de tropio.** No hay paso al líquido cefalorraquídeo, por lo que sus efectos secundarios, como la reducción de la función cognitiva, no son mayores que con placebo. Los estudios muestran que tiene la misma eficacia que oxibutinina, pero provoca una menor sequedad bucal.
- **Tolterodina.** Presenta un grado de selectividad similar en todos los subtipos de receptores muscarínicos, por lo que puede provocar un mayor aumento de la frecuencia cardíaca. Tiene una eficacia similar a la de oxibutinina, con menos efectos secundarios, especialmente en su forma de liberación modificada, pero con

un mayor riesgo de deterioro cognitivo en los pacientes de edad avanzada.

- **Fesoterodina.** Se trata de un avance en la molécula de tolterodina, con demostrados efectos positivos, incluso tras el fracaso de ésta. No se observó ningún deterioro de la función cognitiva en las pacientes estudiadas.
- **Desfesoterodina.** Fármaco comercializado recientemente en nuestro país. Dado que se trata de un metabolito activo de fesoterodina, su autorización se ha basado en los estudios publicados sobre la eficacia y la seguridad de ésta (aún se carece de publicaciones propias). En dosis equimolares se consideran equivalentes desfesoterodina de 3,5 y 7 mg y fesoterodina de 4 y 8 mg, respectivamente, por lo que la dosis final administrada resultaría menor.
- **Solifenacina.** Es moderadamente más selectiva para el receptor M3 que para el receptor M2. En estudios clínicos, en una dosis única de 5-10 mg/día, mostró una mayor eficacia que la forma de liberación modificada de tolterodina. El paso a la BHE se considera bajo.
- **Propiverina.** Se trata de un fármaco de doble acción: por un lado, anticolinérgica y, por otro, antiespasmódica, por acción directa sobre el músculo liso, principalmente de la vejiga urinaria. En estudios prospectivos aleatorizados demostró la misma eficacia que oxibutinina y tolterodina, pero menor sequedad bucal.

Agonistas de los receptores $\beta 3$

Se han identificado en el urotelio humano y en el músculo detrusor adrenorreceptores $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$ agonistas. El $\beta 3$ es el que más se expresa en la vejiga urinaria; su activación induce la relajación cuando son estimulados por medio del sistema simpático.

Mirabegrón, en dosis recomendada de 50 mg 1 vez al día, es el único que ha demostrado consistentemente su eficacia en comparación con placebo, y también con los anticolinérgicos como tolterodina o solifenacina. Su grado de recomendación en las guías es 1A, similar a la terapia antimuscarínica para pacientes con VH, como lo demuestran los datos de eficacia y tolerabilidad de los ensayos en fase III³¹⁻³³.

La eficacia de mirabegrón es mucho mayor en estudios sin intervención respecto a los controlados³¹. En la revisión sistemática publicada por Kelleher et al.³⁴ en 2018 se concluye que, según la evidencia disponible,

mirabegrón 50 mg proporciona una eficacia global comparable a la de las monoterapias antimuscarínicas que se usan con mayor frecuencia para el tratamiento de la VH. Asimismo, presenta una tolerancia significativamente mejor para distintos síntomas, como la sequedad de boca, el estreñimiento y la retención urinaria, al compararlo con los antimuscarínicos.

En el estudio realizado en Japón por Yamanishi et al.³⁵, en 2018, se buscaba responder a la pregunta de qué producto es más coste efectivo, comparando mirabegrón 50 mg con el fármaco clásico para el tratamiento de la VH, tolterodina 4 mg. Se obtuvieron mejores resultados de rentabilidad en la prescripción de mirabegrón 50 mg.

Se han descrito los siguientes efectos adversos frecuentes (en el 1-10% de los pacientes): infección del tracto urinario, taquicardia, náuseas, estreñimiento, diarrea, cefalea y mareo. Y también otros menos frecuentes (en el 0,1-1% de los pacientes): incremento de la presión arterial, palpitaciones, fibrilación auricular, dispepsia y gastritis.

Mirabegrón está contraindicado en las personas que presentan hipertensión grave no controlada. Debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal graves, y es preciso administrarlo con precaución en pacientes con hipertensión arterial, dado que ésta puede aumentar con el tratamiento, por lo que en la valoración de cada paciente deberíamos conocer la presión arterial antes del inicio del tratamiento con este fármaco³².

Al comparar el uso real de mirabegrón con diversos tipos de anticolinérgicos, se ha podido constatar una mayor adherencia de las pacientes y una menor discontinuidad en su consumo, lo que se atribuye, principalmente, al menor porcentaje de efectos adversos y a su mayor efectividad en el control de los síntomas³⁶⁻³⁸.

Combinación de fármacos

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con solifenacina y mirabegrón en pacientes con una respuesta inadecuada a la monoterapia con solifenacina se han investigado en 2 ensayos clínicos aleatorizados en fase III: BESIDE (2016)³⁹ y SYNERGY (2017)⁴⁰.

Posteriormente, en 2018, el grupo de Kelleher et al.⁴¹ publicó una revisión sistemática cuyo metaanálisis sugiere que la combinación de estos fármacos puede ser beneficiosa para pacientes con VH que no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico de prime-

ra línea y, potencialmente, para reducir el número de pacientes que pasan a opciones de tratamiento invasivo (p. ej., la administración de toxina botulínica).

Tratamiento médico de la VH en la mujer mayor

La población mayor, convencionalmente definida como aquella de edad superior a 65 años, es un grupo etario con gran heterogeneidad: podemos encontrar a personas pertenecientes al mundo laboral, con vida activa dentro de la comunidad y estado de salud óptimo, que las asemeja con mujeres de mediana edad; y, por otro lado, podemos encontrar a mujeres con patologías crónicas, dependientes, incluso que ya presenten deterioro funcional y cognitivo.

En este último tipo de pacientes es donde podemos encontrar a aquellas a la que podemos aplicar el término de *fragilidad*, definido como «síndrome médico con múltiples causas y factores contribuyentes, caracterizado por una disminución de la fuerza, la resistencia y la función fisiológica, que lleva a una mayor vulnerabilidad y resultados adversos de salud, como la disminución de la funcionalidad y una mortalidad precoz».

El tratamiento de la sintomatología de la VH en estas pacientes debe seleccionarse de forma especialmente cuidadosa. Recordemos que a mayor edad es más frecuente encontrar sintomatología urinaria de tipo incontinencia, y que ésta suele ser el resultado de múltiples factores de riesgo relacionados, como la edad, las alteraciones fisiológicas, la presencia de otras comorbilidades (vasculopatías o alteraciones neurológicas) o la polimedicación.

Según la guía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) de 2018, el tratamiento de la sintomatología de la VH debe basarse en la combinación del tratamiento conservador (cambios en el estilo de vida, pérdida de peso, facilitar el entorno de la paciente para mejorar la movilidad y el acceso al baño, reeducación vesical) e individualizarse si la paciente es susceptible de recibir otros tipos de tratamiento⁴².

Se estima que un 60% de las personas mayores de 65 años toman, al menos, 1 fármaco, y más de un tercio toma más de 5. En esta edad, la farmacocinética puede variar (absorción, distribución, efecto, metabolismo, aclaramiento), por lo que los fármacos pueden ser eficaces a menor dosis.

Tratamiento de la vejiga hiperactiva en la mujer. Una revisión y actualización

S. Carballo Rastrilla, A. Fernández Mederos, A.B. Muñoz Menéndez, A.I. Martín Martínez

Los antimuscarínicos ejercen un papel importante en el tratamiento de la VH; como se ha comentado previamente, la principal limitación de estos fármacos son sus efectos secundarios. Las alteraciones visuales y la sequedad de boca son síntomas presentes hasta en el 30% de las personas mayores de 65 años. Pero más preocupante es la relación encontrada entre el riesgo de caídas y fracturas y el consumo de estos fármacos (que se multiplicó por 1,28 en comparación con los controles⁴³) y el riesgo de demencia⁴⁴.

En varias revisiones se ha relacionado el aumento del riesgo de demencia con el consumo de fármacos con efecto anticolinérgico en adultos mayores, independientemente del diseño del estudio, el enfoque analítico, la exposición al anticolinérgico y la definición de resultado. Por tanto, los agentes anticolinérgicos pueden considerarse un factor de riesgo modificable para la demencia y el deterioro cognitivo en los adultos mayores⁴⁵.

Entre los fármacos de uso crónico o puntual podemos encontrar algunos antihistamínicos, antidepresivos, antiarrítmicos, antiparkinsonianos y antipsicóticos, que tienen efecto antimuscarínico. El profesional sanitario debe saber reconocer este efecto acumulativo y, de forma conceptual, reconocerlo como «carga anticolinérgica». Existen mecanismos de ayuda para realizar este cálculo en cada paciente de forma individualizada, las denominadas «calculadoras de carga anticolinérgica», aunque, si bien se han realizado numerosos estudios para poder validarlas, en la actualidad no disponemos de una herramienta correctamente estandarizada⁴⁶.

Por consiguiente, aunque el uso de medicamentos antimuscarínicos no está contraindicado en la población de mayor edad, debemos realizar una valoración exhaustiva de cada paciente. Son probablemente seguros en personas con un nivel cognitivo intacto, podrían utilizarse en pacientes sin deterioro cognitivo o un deterioro leve, y evitarse en los que presentan un nivel de deterioro cognitivo/demencia moderado-grave^{42,47}.

Si bien no contamos con datos publicados específicamente en adultos frágiles, podemos hacer referencia a la publicación de Wagg et al.⁴⁸ de 2020, en la que se constata la eficacia de mirabegrón para tratar los síntomas de la VH en población >65 años, con una seguridad y una tolerabilidad similares a las de la población general^{48,49}.

Manejo de la VH refractaria

Se considera VH refractaria la persistencia del cuadro clínico de urgencia, con o sin los síntomas acompañantes, que no ha mejorado tras las medidas conservadoras y el empleo de, al menos, 1 o 2 fármacos antimuscarínicos, además de mirabegrón, durante un periodo no inferior a 3 meses.

Este tipo de pacientes deben derivarse a Unidades especializadas en el manejo de la patología del suelo pélvico, donde, tras su reevaluación y la realización de las pruebas complementarias pertinentes, se plantearán opciones terapéuticas de segunda línea, como la inyección intravesical de toxina botulínica o la neuromodulación (periférica, mediante la estimulación percutánea del nervio tibial posterior, o central, mediante la estimulación del nervio sacro).

Toxina botulínica

La toxina botulínica (tipo A) es una neurotoxina que inhibe la liberación de acetilcolina de la terminación nerviosa colinérgica presináptica, lo que disminuye la contractibilidad debido a la denervación química localizada.

Se administra en forma de inyecciones en el músculo detrusor, generalmente en dosis de 100 U, distribuidas uniformemente en 20 puntos con una separación aproximadamente de 1 cm utilizando un cistoscopio y evitando habitualmente el trigono vesical. El número de puntos de inyección así como el área de los mismos difieren según los autores consultados y los objetivos del tratamiento.

Uno de los principales efectos secundarios es que la toxina puede paralizar la vejiga, provocando un gran volumen de orina residual. El ensayo ABC⁵⁰ informó de que un 5% de las pacientes necesitará realizar un auto-sondaje, por lo que se debe consensuar esta posibilidad con todas las mujeres a quienes se les ofrezcan inyecciones de toxina botulínica. El siguiente efecto secundario en frecuencia es la aparición de infecciones del tracto urinario inferior.

La tasa de éxito global de las inyecciones intradetrusoras de toxina botulínica de tipo A para la VH refractaria es del 63,8%⁵¹.

Neuromodulación periférica: estimulación percutánea del nervio tibial posterior (PTNS)

La PTNS implica el uso de impulsos eléctricos para mejorar los síntomas urinarios, ya sea de forma percutánea,

para lo que se utiliza una aguja, o de forma transcutánea mediante parches (12 sesiones semanales de 30 minutos en el centro sanitario). También existen dispositivos implantables (RENOVA iStim™), que precisan una inserción quirúrgica bajo anestesia local posterocraneal del maléolo medial del tobillo y transmiten la estimulación eléctrica de forma inalámbrica.

Al igual que la neuromodulación sacra, el acceso al nervio tibial posterior estimula los nervios sensoriales aferentes, pero la PTNS lo hace de forma menos invasiva en comparación con la neuromodulación sacra directa.

Las tasas de éxito notificadas para la estimulación del tibial posterior fueron variables (54,5-79,5%) para el tratamiento de los síntomas de la VH⁵². Se trata de un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento de los síntomas de la VH, pero su principal inconveniente es el mantenimiento de su efecto a largo plazo, muy variable según las series consultadas²³.

Neuromodulación sacra

La estimulación de las fibras nerviosas aferentes en el sacro modula las vías reflejas de la fase de llenado y evacuación de la micción a través de circuitos espinales que median las interacciones somatoviscerales.

El procedimiento suele constar de 2 fases. En la primera se coloca un electrodo a través de un foramen sacro para que se sitúe cerca de un nervio sacro, normalmente S3. El paciente se somete a una fase de prueba en la que se le administra una serie de impulsos eléctricos programados en el electrodo dentro de un rango determinado. Si existe una respuesta adecuada a la estimulación (reducción del número de vaciados y de los episodios de incontinencia), se someterá a la segunda fase del procedimiento, con el implante de un generador de impulsos permanente, que se coloca en el tejido blando de la nalga del paciente.

Ha demostrado su eficacia en más de 40 estudios, en los que se define el éxito como una mejora superior al 50% de los síntomas clínicos. Mientras que las tasas de éxito de los sujetos que recibieron realmente el implante variaron entre el 60 y el 100%, un análisis por intención de tratar de una reciente revisión sistemática mostró tasas de éxito del 21-48% en la estimulación inicial sacra y del 75-80% para los que recibían el implante⁵³.

Recientemente ha salido al mercado un sistema de neuromodulación implantable y recargable de Axonics. Este sistema es un 60% más pequeño que el disponible previamente (InterStim), por lo que reduce las molestias, sobre todo en pacientes con IMC más bajos, además de disponer de una batería de litio recargable y ser compatible con la realización de resonancias magnéticas⁵⁴.

Futuros tratamientos

Para avanzar en las necesidades de las pacientes se deberían identificar subpoblaciones con VH e identificar biomarcadores y fisiopatología comunes.

Dentro de los agonistas $\beta 3$, el fármaco más prometedora es vibegrón. Potencialmente presenta menos interacciones farmacológicas, pero en la actualidad sólo se ha aprobado en Japón y desde diciembre de 2020 en Estados Unidos. Los resultados de estudios en fase III muestran una mejoría de la sintomatología urinaria desde el inicio hasta la semana 4, y una mejora continua hasta la semana 52, además de una mejora en el KHQ⁵⁵. Los acontecimientos adversos fueron similares entre los grupos placebo, vibegrón e imidafenacina (un anticolinérgico)⁵⁶.

Otro agonista $\beta 3$, ritobegrón, no alcanzó la eficacia en estudios en fase III⁵⁷, y solabegrón, únicamente valorado en estudios en fase II, no ha presentado resultados en fase III⁵⁸.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 son fármacos que se utilizan para tratar la disfunción eréctil; la hipótesis para su uso en pacientes con VH sería la reducción de la contracción del detrusor. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo investigó la eficacia y la seguridad de dosis bajas diarias de tadalafil en 96 mujeres con VH. Se apreció una mejoría significativa en la puntuación de los síntomas urinarios, y en la Escala de Gravedad de la Urgencia de Indevus no se registraron efectos adversos graves. No obstante, se necesitan más estudios de mayor tamaño y duración para confirmar estos resultados⁵⁹.

Entre los avances de la PTNS existe otro dispositivo, el eCoin®, que funciona con baterías recargables. Actualmente se encuentra en fase de desarrollo bajo la supervisión de la Food and Drug Administration (FDA), pero ya hay trabajos presentados con series de pacientes

Tratamiento de la vejiga hiperactiva en la mujer. Una revisión y actualización

S. Carballo Rastrilla, A. Fernández Mederos, A.B. Muñoz Menéndez, A.I. Martín Martínez

(n= 46) que informan de una reducción significativa de los episodios de incontinencia de urgencia: el 72% mostraba mejoría y un 20% no presentaba escapes de orina a los 6 meses⁶⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, 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(1): 4-20.
- Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sjöström S, et al. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal (AI) incontinence. En: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, eds. *Incontinence*. 6th International Consultation on Incontinence. Tokio, 2016; ISBN: 978-0-9569607-3-3. 2017; 1-141.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003; 20: 327-336.
- Irwin DE, Milson I, Hunskaar S, Rely K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006; 50: 1.306-1.314.
- Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int*. 2009; 104: 352-360.
- Castro D, Montserrat E, Prieto M, Badía X. Prevalencia de vejiga hiperactiva en España: estudio poblacional. *Arch Esp Urol*. 2005; 58: 131-133.
- Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, Ebel-Bitoun C, Milsom I, Chapple C. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int*. 2011; 108(9): 1.459-1.471.
- Cheng CL, Li JR, Lin CH, De Groat W. Positive association of female overactive bladder symptoms and estrogen deprivation: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(28): e4107.
- Banakhar MA, Al-Shajji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2012; 23: 975-982.
- Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, Jumadilova Z, Alvir J, Hussein M, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int*. 2010; 105: 1.276-1.282.
- Swithinbank L, Hashim H, Abrams P. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. *J Urol*. 2005; 174: 187-189.
- Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al.; PRIDE investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009; 360: 481-490.
- Vaz CT, Sampaio RF, Saltiel F, Figueiredo EM. Effectiveness of pelvic floor muscle training and bladder training for women with urinary incontinence in primary care: a pragmatic controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2019; 23(2): 116-124 [DOI: 10.1016/j.bjpt.2019.01.007] [Epub 2019 Jan 19].
- Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol*. 2019; 202(3): 558-563 [DOI: 10.1097/JU.0000000000000309] [Epub 2019 Aug 8].
- Prasad Rai B, Cody JD, Alhasso AA, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD003193.
- Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83(10): 892-897 [DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00581.x].
- Andersson K-E, Cruz F, Cardozo L, Lee K-S, Arun Sahai Wein AJ. Pharmacological treatment of urinary incontinence. *International Consultation on Incontinence*, 7th edition, November 2021. Disponible en: <https://www.ics.org/ici7/session/7318>
- Robinson D, Cardozo L, Milsom I, Espuña Pons M, Kirby M, Koelbl H, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2014; 33(7): 1.086-1.091.
- Jiang F, Zhu L, Xu T, Gong MY, Huang YL, Li HF, et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate tablets versus solifenacin succinate tablets with local estrogen for the treatment of overactive bladder in postmenopausal women: a multicenter, randomized, open-label, controlled comparison study. *Menopause*. 2016; 23(4): 451-457 [DOI: 10.1097/GME.0000000000000574].
- Schiavi MC, Zullo MA, Faiano P, D'Orta O, Prata G, Colagiovanni V, et al. Retrospective analysis in 46 women with vulvovaginal atrophy treated with ospemifene for 12 weeks: improvement in overactive bladder symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33(12): 942-945 [DOI: 10.1080/09513590.2017.1323859] [Epub 2017 May 11. PMID: 28490209].
- Michel MC. Where will the next generation of medical treatments for overactive bladder syndrome come from? *Int J Urol*. 2020; 27(4): 289-294 [DOI: 10.1111/iju.14189] [Epub 2020 Feb 8].
- Hsu FC, Weeks CE, Selph SS, Blazina I, Holmes RS, McDonagh MS. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2019; 30: 1.603-1.617 [DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-019-04022-8>].
- White N, Iglesia CB. Overactive bladder. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016; 43: 59-68.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Ebel-Bitoun C, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008; 54: 543-562.
- Van Dijk MM, Wijkstra H, Debruyne F, De la Rosette JJMCH, Michel MC. The role of nocturia in the quality of life of men with lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2010; 105: 1.141-1.146.
- Sountoulides P, Van Dijk MM, Wijkstra H, De la Rosette JJMCH, Michel MC. Role of voiding and storage symptoms for the quality of life before and after treatment in men with voiding dysfunction. *World J Urol*. 2010; 28: 3-8.
- Burnstock G. Purinergic signalling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signal*. 2014; 10: 103-155.
- Yeowell G, Smith P, Nazir J, Hakimi Z, Siddiqui E, Fatoye F. Real-world persistence and adherence to oral antimuscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): a systematic literature review. *BMJ Open*. 2018; 8: e021889.
- Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12(12): CD003193 [DOI: 10.1002/14651858.CD003193.pub4].
- Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR, Gittelman MC, Saltzstein DR, Lyttle S, et al.; Transdermal Oxybutynin Study Group. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol*. 2002; 168(2): 580-586.
- Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014; 33: 17-30.
- European Medicines Agency [consultado en septiembre de 2021]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_information/human/002388/WC500137309.pdf
- Okeke K, Angers S, Bouvier M, Michel MC. Agonist-induced desensitisation of b3-adrenoceptors: where, when and how? *Br J Pharmacol*. 2019; 176: 2.539-2.558.
- Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballá S, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2018; 74(3): 324-333 [DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.020] [Epub 2018 Apr 23].
- Yamanishi Y, Yamanishi T, Tajima H, Ikeda S. Mirabegron or tolterodine for the treatment of overactive bladder in Japan: which drug is more cost-effective as the first-line treatment? *Int J Urol*. 2018; 25(10): 863-870 [DOI: 10.1111/iju.13764] [Epub 2018 Aug 15].
- Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, et al. Persistence and adherence with mirabegron versus antimuscarinic agents in patients with overactive bladder: a retrospective observational study in UK clinical practice. *Eur Urol*. 2017; 72: 389e99.
- Wagg AS, Foley S, Peters J, Nazir J, Kool-Houweling L, Scrine L. Persistence and adherence with mirabegron vs antimuscarinics in overactive bladder: retrospective analysis of a UK General Practice prescription database. *Int J Clin Pract*. 2017; 71: e12996.
- Nazir J, Hakimi Z, Guelfucci F, Khemiri A, Fatoye F, Blázquez AMM, et al. A retrospective study of treatment persistence and adherence to mirabegron versus antimuscarinics, for the treatment of overactive bladder in Spain. *BMC Urol*. 2018; 18(1): 76 [DOI: 10.1186/s12894-018-0390-z].

39. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, et al.; BESIDE investigators. 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: 136-145.
40. Herschorn S, Chapple C, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int.* 2017; 120: 562-575.
41. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2018; 74(3): 324-333 [DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.020] [Epub 2018 Apr 23].
42. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica (GapSEGO). Incontinencia urinaria en la anciana. Actualizada en junio de 2018.
43. Suehs BT, Caplan EO, Hayden J, Ng DB, Gaddy RR. The relationship between anticholinergic exposure and falls, fractures, and mortality in patients with overactive bladder. *Drugs Aging.* 2019; 36(10): 957-967.
44. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 2018; 361: k1315.
45. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(2): 147-162 [DOI: 10.1007/s00228-020-02994-x] [Epub 2020 Oct 3].
46. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics.* 2015; 15: 31.
47. Robinson D, Cardozo L. Managing overactive bladder. *Climacteric.* 2019; 22(3): 250-256 [DOI: 10.1080/13697137.2018.1552254].
48. Wagg A, Staskin D, Engel E, Herschorn S, Kristy RM, Schermer CR. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥ 65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol.* 2020; 77(2): 211-220 [DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.002] [Epub 2019 Nov 13].
49. Pratt TS, Suskind AM. Management of overactive bladder in older women. *Curr Urol Rep.* 2018; 19(11): 92 [DOI: 10.1007/s11934-018-0845-5].
50. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MF, Menefee SA, et al.; Pelvic Floor Disorders Network. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1.803-1.813 [DOI: 10.1056/NEJMoa1208872] [Epub 2012 Oct 4].
51. Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. Factors associated with therapeutic efficacy of intravesical onabotulinumtoxinA injection for overactive bladder syndrome. *PLoS One.* 2016; 11: e0147137.
52. Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V, Asimakopoulou A, Di Santo A, De Nunzio C, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Urol.* 2013; 13: 61.
53. Monga AK, Tracey MR, Subbarayan J. A systematic review of clinical studies of electrical stimulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2012; 23: 993-1.005.
54. Araklitis G, Baines G, Da Silva AS, Robinson D, Cardozo L. Recent advances in managing overactive bladder. *F1000Res.* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-1125 [DOI: 10.12688/f1000research.26607.1].
55. Yoshida M, Kakizaki H, Takahashi S, Nagai S, Kurose T. Long-term safety and efficacy of the novel $\beta 3$ -adrenoreceptor agonist vibegron in Japanese patients with overactive bladder: a phase III prospective study. *Int J Urol.* 2018; 25(7): 668-675.
56. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Nagai S, Kurose T. Vibegron, a novel potent and selective $\beta 3$ -adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol.* 2018; 73: 783-790.
57. Michel MC, Korstanje C. $\beta 3$ -adrenoreceptor agonists for overactive bladder syndrome: role of translational pharmacology in a repositioning drug development project. *Pharmacol Ther.* 2016; 159: 66-82.
58. Ohlstein EH, Von Keitz A, Michel MC. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of the $\beta 3$ -adrenoreceptor agonist solabegron for overactive bladder. *Eur Urol.* 2012; 62: 834-840.
59. Chen H, Wang F, Yu Z, Zhang Y, Liu C, Dai S, et al. Efficacy of daily low-dose tadalafil for treating overactive bladder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology.* 2017; 100: 59-64.
60. Yamashiro J, De Riese W, De Riese C. New implantable tibial nerve stimulation devices: review of published clinical results in comparison to established neuromodulation devices. *Res Rep Urol.* 2019; 11: 351-357 [DOI: 10.2147/RRU.S231954].