

Argumentari de les pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la incontinència urinària

Servei Català de la Salut

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

Versió 1.0

04.03.2021

Direcció o coordinació: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament - Àrea Assistencial. Servei Català de la Salut (CatSalut)

Autors o redactors:

Patricia Marrero. Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut.

Andrea Molina. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. CatSalut.

Roser Vives. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. CatSalut.

Caridad Pontes. Gerència del Medicament. CatSalut.

Antoni Vallano. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. CatSalut.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Argumentari de les pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la incontinència urinària. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Alguns drets reservats

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercialSenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

Índex

1. Abast i metodologia	4
2. Definició d'incontinència urinària i altres símptomes del tracte urinari	5
3. Consum d'infusions.....	5
4. Gimnàstica abdominal hipopressiva.....	6
5. Evidència comparada del tractament no farmacològic i el tractament farmacològic	6
6. Selecció de medicaments	7
7. Resposta adequada al tractament farmacològic oral.....	13
8. Optimització del tractament abans de canviar el grup farmacoterapèutic	13
9. Combinació d'un anticolinèrgic i mirabegró	14
10. Combinació de tractament farmacològic i un absorbent d'orina	16
11. Tractament amb un blocador d'adrenoreceptors α_1 i un relaxant del detrusor	17
12. Tractament farmacològic en gent gran amb multimorbiditat	20
Bibliografia	22

1. Abast i metodologia

Les [Pautes d'harmonització farmacoterapèutica](#) del CatSalut són una eina adreçada a tots els professionals assistencials per establir unes bones pràctiques en el maneig farmacològic de diferents patologies prioritzades. Les pautes de la incontinència urinària incorporen les darreres novetats terapèutiques i científiques, i consideren, en termes poblacionals, els criteris d'eficiència i sostenibilitat de la prestació farmacèutica per garantir l'accessibilitat universal i l'equitat.

Els documents prioritzats que han servit de base per a l'elaboració d'aquestes pautes han estat els següents:

- Asociación Española de Urología (AEU). Guía de atención a personas con incontinencia urinaria; 2020.¹
- Institut Català de la Salut (ICS). Protocol de diagnòstic i tractament de la incontinència urinària en la dona. Coordinació entre diferents nivells assistencials. Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva; 2020.²
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management (NG123); 2019.³
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de asistencia práctica. Incontinencia urinaria mixta: diagnóstico y tratamiento; 2019.⁴
- European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO); 2019.⁵
- European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Urinary Incontinence; 2018.⁶
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de asistencia práctica. Tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia y del síndrome de vejiga hiperactiva; 2018.⁷
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de asistencia práctica. Incontinencia urinaria en la anciana; 2018.⁸
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de asistencia práctica. Tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo; 2017.⁹
- 6th International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence; 2017.¹⁰
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lower urinary tract symptoms in men: management (CG97); 2010 (actualitzat 2015).¹¹

El procés de redacció de les pautes inclou la identificació dels punts d'acord i discrepància entre les guies, i el consens d'experts quan les recomanacions no són coincidents o quan hi ha aspectes sobre els quals no hi ha evidència científica suficient.

L'objectiu d'aquest document és clarificar les fonts bibliogràfiques i els arguments considerats per a l'elaboració de les recomanacions més rellevants de les pautes. S'han seleccionat els punts que van suscitar més debat durant el procés de redacció i consens amb el grup de treball i els punts crítics de les alegacions rebudes per part de les societats científiques, algunes de les quals han manifestat el seu desacord amb alguna recomanació de les pautes.

Cal destacar que, durant el procediment d'informació pública, s'han rebut al·legacions i s'han expressat punts de desacord amb les pautes en diferent sentit en funció de l'organisme implicat, cosa que posa de manifest la complexitat de consensuar algunes de les recomanacions de les pautes entre els diferents membres del grup de treball. Aquest argumentari detalla les bases dels consensos adoptats.

S'inclou bibliografia publicada fins al novembre del 2020.

2. Definició d'incontinència urinària i altres símptomes del tracte urinari

La terminologia utilitzada per als símptomes del tracte urinari inferior (STUI) és l'establerta per la *International Continence Society* (ICS). El consens del 2002 és el document més recent que inclou la terminologia de la funcionalitat del tracte urinari inferior tant per a homes com per a dones.¹² Posteriorment al document del 2002, s'ha publicat un document específic sobre la terminologia de les disfuncions del sòl pelvià en les dones¹³ i un altre¹⁴ sobre els símptomes i les disfuncions del tracte urinari inferior i el sòl pelvià en els homes.

En aquestes pautes s'ha decidit emprar com a document de referència per a la terminologia del document relatiu als símptomes en els homes publicat en el 2018: *Terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction*.¹⁴ El grup de treball va acordar que aquesta terminologia és més actual i que previsiblement es farà extensiva a les dones pròximament. No obstant això, en la definició d'incontinència urinària (IU) del document de les pautes s'ha considerat adequat afegir una menció a la repercussió social o higiènica de les pèrdues malgrat que aquesta no consta en el document del 2018 de la ICS. El grup de treball va considerar important recollir el vessant de la qualitat de vida, ja que, quan la IU hi és en grau suficient per constituir un problema social o higiènic, s'apropa més a la situació clínica en la qual pot ser necessari el tractament.

3. Consum d'infusions

Recomanació de les pautes:

S'ha de vigilar amb la ingesta d'infusions, sobretot el polioli d'aigua i la til·la, ja que en alguns estudis s'han relacionat amb un augment de la IU.

Les guies prioritzades no fan recomanacions quant al consum d'infusions. No obstant això, en un estudi realitzat en el nostre entorn s'ha investigat la influència de les herbes medicinals en la IU en dones. En aquest estudi, el percentatge de dones amb IU era més gran entre les que prenen infusions que entre les que no en prenen (44,3 % vs. 24,9 %; $p < 0,0001$). En l'anàlisi multivariant es va relacionar la IU amb el consum d'infusions (OR: 2,7; IC 95 %: 1,69 a 4,40) i amb el nombre d'herbes diferents (≥ 2 tipus respecte a 1 tipus: OR: 1,85; IC 95 %: 1,08 a 3,19). Hi va haver herbes amb les quals hi havia una relació directa amb la presència d'IU (til·la i polioli d'aigua) i d'altres en què hi havia una relació inversa (cua de cavall petita i sàlvia).¹⁵

En conclusió, tot i que l'evidència d'aquest estudi és molt limitada, el fet que sigui un estudi amb un bon disseny i realitzat en el nostre entorn ha fet que s'inclouï una recomanació basada en els seus resultats i que es recomani vigilar el consum d'algunes infusions.

4. Gimnàstica abdominal hipopressiva

Recomanació de les pautes:

No es recomanen els exercicis abdominals hipopressius com a substitució d'un programa d'entrenament dels músculs del sòl pelvià.

D'entre les guies prioritzades en les Pautes d'harmonització, només la de l'AEU¹ considera la gimnàstica abdominal hipopressiva com una opció de tractament no farmacològic, però sense incloure una avaluació de l'evidència. La resta de guies prioritzades no en fan cap recomanació específica.

Atesa la informació pública que es fa d'aquests exercicis com a beneficiosos per als músculs del sòl pelvià a la població en general, i en especial a les dones després del part, s'ha cregut convenient fer una recomanació basada en la millor evidència disponible.

L'evidència de la gimnàstica abdominal hipopressiva és molt limitada. Una revisió sistemàtica va avaluar si els exercicis abdominals hipopressius eren més efectius que l'entrenament dels músculs del sòl pelvià per millorar la funcionalitat de la musculatura del sòl pelvià. Es van incloure quatre assaigs clínics realitzats pel mateix grup d'investigació al Brasil. Dos dels estudis no van ser aleatoritzats i es van dur a terme en dones sense disfunció del sòl pelvià i els altres dos van ser aleatoritzats i es van realitzar en dones amb disfunció del sòl pelvià. En els estudis en dones sanes, la gimnàstica abdominal hipopressiva va ser menys efectiva que l'entrenament dels músculs del sòl pelvià quant a l'augment de l'activitat muscular del sòl pelvià i la disminució de l'àrea del hiatus del múscul elevador de l'anus, i no hi va haver diferències entre l'entrenament dels músculs del sòl pelvià i la combinació amb la gimnàstica hipopressiva. En els estudis en dones amb disfunció del sòl pelvià, no hi va haver diferències en l'addició de la gimnàstica abdominal hipopressiva a l'entrenament dels músculs del sòl pelvià en l'increment del gruix del múscul elevador de l'anus ni en l'augment de la força de la musculatura del sòl pelvià, i va ser superior l'entrenament dels músculs del sòl pelvià a la combinació en la millora de la resistència de la musculatura.¹⁶

D'altra banda, l'entrenament dels músculs del sòl pelvià ha mostrat de forma consistent en estudis comparats amb no tractament, control inactiu o placebo farmacològic una millora subjectiva comunicada per les pacients en la incontinència urinària d'esforç (IUE) i en qualsevol classe d'IU (RR: 6,33; IC 95 %: 3,88 a 10,83 i RR: 2,39; IC 95 %: 1,64 a 3,47, respectivament), així com una reducció del nombre de miccions per dia en IUE (-1,23 miccions/dia) i en qualsevol tipus d'IU (-1,00 miccions/dia).¹⁷

Per tant, no es recomana la substitució de l'entrenament dels músculs del sòl pelvià, tractament d'elecció en la IUE, i en la IU mixta si predominen les pèrdues d'orina davant d'un esforç, per la gimnàstica abdominal hipopressiva. Tampoc no es recomana la substitució per la gimnàstica abdominal hipopressiva quan l'entrenament dels músculs del sòl pelvià s'empri en la incontinència urinària d'urgència (IUU) per millorar la percepció cinestèsica de la contracció i relaxació dels músculs del sòl pelvià.

5. Evidència comparada del tractament no farmacològic i el tractament farmacològic

La guia de pràctica clínica de la EAU⁵ indica que no hi ha una evidència consistent que el tractament farmacològic sigui superior al tractament conservador.

En una revisió Cochrane¹⁸ es va avaluar l'eficàcia dels tractaments no farmacològics i del tractament amb anticolinèrgics. S'hi van incloure assaigs clínics aleatoritzats o «quasi aleatoritzats» amb pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva (SBH) o IUU. En la metanàlisi no es van trobar diferències en el canvi del nombre de miccions per dia entre el tractament amb anticolinèrgics i el tractament amb entrenament vesical —dos estudis, 87 pacients— (diferència mitjana: -0,21 miccions/dia; IC 95 %: -2,87 a 2,45). No obstant això, en la valoració de la millora subjectiva (set estudis, 346 pacients), els resultats van afavorir el tractament amb anticolinèrgics. Un 42 % dels pacients amb anticolinèrgics van comunicar que no havien millorat de la simptomatologia, davant del 57 % dels pacients amb entrenament vesical (RR: 0,74; IC 95 %: 0,61 a 0,91). Aquests resultats s'han de valorar amb precaució, ja que en cap dels assaigs per separat es van veure diferències entre el tractament amb anticolinèrgics i el tractament no farmacològic.

Pel que fa a la combinació d'estratègies no farmacològiques (entrenament vesical, tècniques de supressió de la urgència urinària (UU), entrenament dels músculs del sòl pelvià, etc.), els resultats de la metanàlisi indiquen que no hi ha diferències respecte al tractament farmacològic en el nombre de miccions per dia (dos estudis, 153 pacients) o d'episodis d'IU per dia (tres estudis, 203 pacients). De fet, fins i tot en un dels estudis es va veure un efecte superior de la combinació d'estratègies no farmacològiques davant dels anticolinèrgics en la millora subjectiva de la simptomatologia.

Els estudis inclosos en la revisió es consideren de qualitat moderada, però s'ha de destacar que van tenir una durada curta i majoritàriament la mida de la mostra va ser petita.

En resum, l'evidència comparada entre tractaments farmacològics i no farmacològics és limitada i amb diversitat de resultats. En alguns casos no hi ha diferències, en altres s'observen diferències a favor del tractament amb anticolinèrgics i en un altre s'observa una millor resposta amb la combinació d'estratègies no farmacològiques. Així doncs, no es pot concloure de forma consistent la superioritat del tractament farmacològic sobre el no farmacològic.

6. Selecció de medicaments

Recomanació de les pautes:

Quan es considera adequat iniciar el tractament farmacològic, es recomana utilitzar un anticolinèrgic per via oral. Els anticolinèrgics d'ús preferent són la tolterodina i la solifenacina.

En una revisió sistemàtica i metanàlisi en xarxa de 34 assaigs clínics aleatoritzats (ACA)* amb anticolinèrgics o mirabegró respecte a placebo, d'almenys dues setmanes de durada, en adults amb SBH, les diferències enfront de placebo en la reducció d'episodis d'UU per dia a les dotze setmanes van ser de 0,7-1,4 episodis per dia (mitjana basal de 7,7); per a la IU, de 0,4-0,8 episodis per dia (mitjana basal de 3,4), i per al nombre de miccions, de 0,6-1,2 miccions per dia (mitjana basal d'11,6), sense diferències significatives entre els diferents anticolinèrgics ni entre els anticolinèrgics i mirabegró.¹⁹

Hi ha disponibles 14 ACA amb cegament doble i amb una durada \geq 8 setmanes que comparen diferents fàrmacs relaxants del detrusor a les dosis i formulacions comercialitzades a Espanya. Alguns dels ACA també tenen un grup placebo. Les característiques dels ACA es recullen a la taula 1.

* S'ha considerat l'anàlisi que exclou els ACA amb risc alt de biaix.

Taula 1. Característiques dels ACA de fàrmacs relaxants del detrusor

Assaig	Població	Durada (setm.)	Altres característiques	Edat (mitjana, anys)*	Dones (%)*
Drutz et al. ²⁰	TOL AP (n = 118) OXI (n = 118) PBO (n = 57)	12	-	55-58	75-77
Abrams et al. ²¹	TOL AP (n = 109) OXI (n = 112) PBO (n = 56)	12	-	62-66	72-81
Halaska et al. ²²	TROS (n = 267) OXI (n = 90)	52	-	54	86
Dmochowski et al. ²³	OXI PEGAT (n = 121) TOL AP (n = 123) PBO (n = 121)	12	Resposta prèvia a anticolinèrgics.	63-65	90-93
Chappel et al. ²⁴	SOL 5 (n = 264) SOL 10 (n = 261) TOL AI (n = 250) PBO (n = 248)	12	-	56-58	78-82
Choo et al. ²⁵	SOL 5 (n = 120) SOL 10 (n = 119) TOL AI (n = 118)	12	-	53	83-90
STAR ²⁶	SOL 5-10 (n = 578) TOL AP (n = 599)	12	A les 4 setm. es podia passar de SOL 5 mg a 10 mg, mantenint el cegament.	56-57	85-88
SP583 ²⁷	FESO 4 (n = 272) FESO 8 (n = 288) TOL AP (n = 290) PBO (n = 285)	12	-	56-58	78-82
FACT ²⁸	FESO 8 (n = 679) TOL AP (n = 684) PBO (n = 334)	12	FESO 4 mg la primera setmana.	58-59	81-83
FACT2 ²⁹	FESO 8 (n = 960) TOL AP (n = 973) PBO (n = 478)	12	FESO 4 mg la primera setmana.	58-60	84-86
1300 ³⁰	PROP (n = 162) TOL AP (n = 162)	8	-	49-51	75-76
Yamaguchi et al. ³¹	MIR 50 (n = 380) TOL AP (n = 378) PBO (n = 381)	12	-	58	83-84
Khullar et al. ³²	MIR 50 (n = 497) MIR 100 (n = 498) TOL AP (n = 495) PBO (n = 497)	12	-	59	72-73
BEYOND ³³	MIR 50 (n = 936) SOL 5 (n = 934)	12	Pacients no satisfets amb la resposta a anticolinèrgics.	57	76

*Rang dels valors per als diferents braços de cada assaig.

FESO: fesoterodina; **MIR:** mirabegró; **OXI:** oxibutinina; **PBO:** placebo; **PROP:** propiverina; **setm.:** setmanes; **SOL:** solifenacina; **TOL AI:** tolterodina alliberació immediata; **TOL AP:** tolterodina alliberació prolongada; **TROS:** trospii.

La magnitud de l'efecte en les variables estudiades (nombre de miccions per dia, episodis IU per dia, episodis UU per dia) és similar entre els diferents fàrmacs relaxants del detrusor. D'altra banda, les conclusions principals dels estudis que van comparar formalment diferents principis actius van ser que la tolterodina i el clorur de trosipi van demostrar la no inferioritat davant de l'oxibutinina oral, i que l'oxibutinina pegat, la solifenacina i la propiverina van demostrar la no inferioritat davant de la tolterodina. La fesoterodina va ser estadísticament superior a la tolterodina, però cal remarcar que en els estudis FACT i FACT2 es va comparar la fesoterodina 8 mg amb la tolterodina 4 mg, quan la dosi de fesoterodina considerada equipotent a la tolterodina és la de 4 mg. Aquest fet pot haver influït substancialment en la lleugera superioritat observada amb la fesoterodina en algunes variables. Pel que fa a l'estudi BEYOND, no es va poder demostrar la no inferioritat del mirabegró 50 mg respecte a la solifenacina 5 mg en la variable de reducció del nombre de miccions diàries des del basal (-2,98 vs. -3,18 per a mirabegró i solifenacina, respectivament) en pacients no satisfets amb la resposta al tractament amb anticolinèrgics. Vegeu les taules 2-15 per a més informació sobre els resultats dels diferents ACA.

Cal tenir en compte que la població inclosa en els diferents estudis presentava una intensitat dels símptomes de moderada a greu, que és aquella en la qual es poden objectivar millores clíniques més evidents. Tanmateix, la població candidata a rebre tractament en el nostre entorn normalment consulta amb menys simptomatologia.

Taules 2 i 3. ACA d'oxibutinina^{20,21}

Drutz et al.	Oxibutinina 5 mg/8h (n = 109)		Tolterodina 2 mg/12 h (n = 112)		Placebo (n = 56)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Variable d'eficàcia						
Miccions/dia	11,6	-2,0	11,7	-2,0*	11,4	-1,1
Episodis d'IU/dia	3,3	-1,7	3,7	-1,7	3,6	-1,0

*p < 0,05 vs. placebo. Es va determinar equivalència entre tolterodina i oxibutinina.

Abrams et al.	Oxibutinina 5 mg/8h (n = 118)		Tolterodina 2 mg/12 h (n = 118)		Placebo (n = 57)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Variable d'eficàcia						
Miccions/dia	10,7	-2,3	11,5	-2,7*	11,7	-1,6
Episodis d'IU/dia	2,6	-1,7*	2,9	-1,3	3,3	-0,9

*p < 0,05 vs. placebo. Es va determinar equivalència entre tolterodina i oxibutinina.

Taula 4. ACA de clorur de trosipi²²

Halaska et al.	Clorur de trosipi 20 mg / 12 h (n = 267)		Oxibutinina 5 mg / 8 h (n = 90)	
Variable d'eficàcia*	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	11,4	-3,5	12,5	-4,2
Episodis d'IU/dia	1,5	-1,0	2,1	-1,0
Episodis d'UU	10,2	-3,5	11,0	-3,5

*Variables exploratòries sense comparació estadística. En les variables primàries i secundàries de tipus urodinàmic, no hi va haver diferències significatives entre els grups.

Taula 5. ACA d'oxibutinina transdèrmica²³

Dmochowski et al.	Oxibutinina transdèrmica (n = 121)		Tolterodina 4 mg / 24 h (n = 123)		Placebo (n = 121)	
Variable d'eficàcia	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	12,4	-1,9	12,1	-2,2*	12,3	-1,4
Episodis d'IU/dia	4,7	-2,9*	5,0	-3,2*	5,0	-2,1

* p < 0,05 vs. placebo. No hi va haver diferències significatives entre oxibutinina i tolterodina.

Taules 6, 7 i 8. ACA de solifenacina²⁴⁻²⁶

Chappel et al.	Solifenacina 5 mg (n = 264)		Solifenacina 10 mg (n = 261)		Tolterodina 2 mg / 12 h (n = 250)		Placebo (n = 248)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	12,08	-2,19*	12,32	-2,61*	12,08	-1,88*	12,20	-1,20
Episodis d'IU/dia	2,64	-1,42*	2,59	-1,45*	2,32	-1,14	2,71	-0,76
Episodis d'UU/dia	5,77	-2,85*	5,82	-3,07*	5,45	-2,05	5,30	-1,41

* p < 0,05 vs. placebo. No s'han fet comparacions entre grups actius.

Choo et al.	Solifenacina 5 mg (n = 120)		Solifenacina 10 mg (n = 119)		Tolterodina 2 mg / 12 h (n = 118)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	11,26	-2,18	11,19	-2,47	11,44	-2,14
Episodis d'IU/dia	1,92	-1,14	2,58	-1,84	1,74	-1,02
Episodis d'UU/dia	4,29	-2,50	3,81	-2,35	3,89	-2,20

Solifenacina 5 mg i solifenacina 10 mg són no inferiors a tolterodina.

STAR	Solifenacina 5-10 mg (n = 578)		Tolterodina 4 mg / 24 h (n = 599)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	11,78	-2,45	11,66	-2,24
Episodis d'IU/dia	2,77	-1,60*	2,55	-1,11
Episodis d'UU/dia	6,01	-2,85*	5,84	-2,42

Es demostra no inferioritat en la variable principal (miccions/dia); *p < 0,05 vs. tolterodina.

Taules 9, 10 i 11. ACA de fesoterodina²⁷⁻²⁹

SP583	Fesoterodina 4 mg (n = 272)		Fesoterodina 8 mg (n = 288)		Tolterodina 4 mg / 24 h (n = 290)		Placebo (n = 285)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	11,6	-1,76*	11,9	-1,88*	11,5	-1,73*	12,0	-0,95
Episodis d'IUU/dia	3,8	-1,95*	3,7	-2,22*	3,8	-1,74	3,7	-1,14
Episodis d'UU/dia	11,0	-1,88*	11,5	-2,36*	11,0	-2,03*	11,4	-1,07

* p < 0,05 vs. placebo. No s'han fet comparacions entre grups actius. El percentatge de pacients responsius (variable coprimària) va ser de 75 % per a fesoterodina 4 mg, 79 % per a fesoterodina 8 mg, 72 % per a tolterodina, i 53 % per a placebo (significatiu respecte a placebo per a tots els grups).

FACT	Fesoterodina 8 mg (n = 679)		Tolterodina 4 mg / 24 h (n = 684)		Placebo (n = 334)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	11,7	-2,2*	11,7	-2,1*	11,9	-1,5
Episodis d'IUU/dia	2,4	-1,72*†	2,5	-1,61*	2,6	-1,46
Episodis d'UU/dia	9,3	-3,5*	9,3	-3,1*	9,4	-2,0

* p < 0,05 vs. placebo. †p < 0,05 vs. tolterodina. S'observa superioritat de fesoterodina 8 mg davant de tolterodina en els episodis d'IUU/dia (variable primària).

FACT 2	Fesoterodina 8 mg (n = 960)		Tolterodina 4 mg / 24 h (n = 973)		Placebo (n = 478)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	11,7	-2,6*	11,9	-2,3	11,7	-2,0
Episodis d'IUU/dia	2,6	-2,0*†	2,6	-1,7*	2,4	ND
Episodis d'UU/dia	9,7	-4,2*	9,7	-3,5	9,5	-3,2

* p < 0,05 vs. placebo. †p < 0,05 vs. tolterodina (variable primària IUU). ND: no disponible.

Taula 12. ACA de propiverina³⁰

1300	Propiverina 30 mg / 24 h (n = 162)		Tolterodina 4 mg / 24 h (n = 162)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Miccions/dia	15,2	-4,6	14,7	-3,8
Episodis d'IU/dia	1,3	-0,9	0,6	-0,3

La diferència ajustada entre tractaments en el nombre de miccions/dia va ser de -0,42 miccions / 24 h a favor de propiverina [(IC 95 % -1,2 a 0,35); p > 0,05], i es demostra la no inferioritat davant de tolterodina.

Taules 13, 14 i 15. ACA de mirabegró³¹⁻³³

Khullar <i>et al.</i>	Mirabegró 50 mg (n = 498)		Tolterodina 4 mg / 24 h (n = 497)		Placebo (n = 497)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Variable d'eficàcia						
Miccions/dia	11,65	-1,94*	11,55	-1,57	11,71	-1,37
Episodis d'IU/dia	2,83	-1,62*	2,63	-1,21	2,67	-1,13

* p < 0,05 vs. placebo. No s'ha calculat la comparació entre grups actius.

Yamaguchi <i>et al.</i>	Mirabegro 50 mg (n = 380)		Tolterodina 4 mg/24 h (n = 378)		Placebo (n = 381)	
	Basal	Canvi	Basal	Canvi	Basal	Canvi
Variable d'eficàcia						
Miccions/dia	11,15	-1,67*	11,10	-1,40	11,29	-0,86
Episodis d'IU/dia	1,99	-1,12*	1,89	-0,97	1,91	-0,66
Episodis d'UU/dia	4,27	-1,85*	4,13	-1,66	4,42	-1,37

* p < 0,05 vs. placebo. No s'ha fet la comparació tolterodina vs. placebo o entre grups actius.

BEYOND	Mirabegró 50 mg (n = 936)		Solifenacina 5 mg (n = 934)	
	BASAL	CANVI	BASAL	CANVI
Variable d'eficàcia				
Miccions/dia*	11,6	-2,98	11,4	-3,18
Episodis d'IU/dia	2,1	-1,40	2,1	-1,60

*No es va demostrar la no inferioritat de mirabegró enfront de solifenacina en la variable primària (miccions/dia).

Quant a la seguretat, tots els anticolinèrgics presenten el mateix perfil de reaccions adverses, caracteritzat per la sequedat de boca i el restrenyiment. També poden aparèixer visió borrosa, mareig, nàusees, dispèpsia, confusió i desorientació. Les reaccions adverses anticolinèrgiques, sobretot la sequedat de boca, es produeixen més freqüentment amb oxibutinina d'alliberació immediata que amb la resta d'anticolinèrgics, i també n'augmenta la freqüència amb les dosis més altes. Amb l'oxibutinina tòpica destaquen les reaccions en el lloc d'aplicació del pegat. Les reaccions adverses dels anticolinèrgics a nivell central més freqüents són la confusió i la desorientació, tot i que també s'han comunicat casos d'agitació, al·lucinació o deliri.³⁴ D'altra banda, el mirabegró té un perfil diferent en el qual destaquen les infeccions del tracte urinari, la taquicàrdia, les nàusees, el restrenyiment, la diarrea, la cefalea i el mareig. Com a reaccions adverses greus, s'han identificat la fibril·lació auricular i la crisi hipertensiva, de forma poc freqüent i rara, respectivament.^{35,36} A la taula 16 es descriuen les principals dades de seguretat dels ACA.

Taula 16. Dades de seguretat dels ACA dels fàrmacs relaxants del detrusor

	EA (%)	Discontinuacions per EA (%)	Sequedat de boca (%)	Restrenyiment (%)
Oxibutinina oral	77-97	7-21	50-86	4-7
Tolterodina	24-89	2-8	7-50	1-6
Clorur de trospi	65	4	33	7
Oxibutinina transdèrmica	18	11	4	3
Solifenacina	30	1-6	6-30	3-14
Fesoterodina	50-58	5-6	22-34	3-5
Propiverina	41	3	28	3
Mirabegró	25-43	1-5	2-3	2-3

EA: esdeveniment advers.

Així mateix, cal considerar els resultats de qualitat de vida. En una revisió sistemàtica dels ACA controlats amb placebo dels tractaments utilitzats en la SBH, es van observar millores des del basal en l'escala OAB-q† tant amb els fàrmacs com amb placebo, en magnitud generalment superior a la diferència mínima clínicament rellevant. D'acord amb els valors basals en l'escala OAB-q, es considera que els pacients tenien un impacte en la qualitat de vida moderat-greu. El canvi (final menys basal) en la subescala de qualitat de vida va ser de 12 a 37 punts per als anticolinèrgics, de 14 a 23 punts per al mirabegró i de 7 a 21 punts per al placebo. En la subescala de molèsties produïdes pels símptomes, el canvi va ser de -16 a -45 punts per als anticolinèrgics, de -17 a -26 punts per al mirabegró i de -9 a -22 punts per al placebo. Les diferències respecte a placebo van ser en general estadísticament significatives. No obstant això, és difícil interpretar la rellevància dels resultats perquè la diferència és normalment menor a 10 punts en cada subescala i perquè es desconeix quina és la diferència mínima clínicament rellevant entre grups en el canvi.³⁷

L'adherència als relaxants del detrusor en la pràctica clínica es considera baixa. En estudis en vida real, s'ha observat una adherència (*Medication Possession Ratio* [MPR] $\geq 80\%$) del 22 % al 35 % per als anticolinèrgics i del 43 % per al mirabegró.³⁸ En un estudi realitzat a Catalunya amb la base de dades de SIDIAP‡ (vegeu l'estudi d'utilització), que va incloure 41.710 pacients amb almenys un any de seguiment, l'adherència (MPR $\geq 85\%$) va ser del 66,5 % quan el primer tractament es va fer amb un anticolinèrgic i del 69 % quan el primer tractament es va fer amb mirabegró. Quan s'han avaluat les causes de no adherència, s'han identificat principalment l'eficàcia limitada i les reaccions adverses del tractament, però també les expectatives no realistes sobre l'efecte del tractament i els tractaments d'administració diversos cops al dia.⁶

De les guies de pràctica clínica prioritzades, les guies de l'ICI¹⁰, l'AEU¹, l'EAU⁶ i la SEGO⁷ no fan una selecció de principis actius, i com a primera línia de tractament farmacològic recomanen un anticolinèrgic o el mirabegró. Dins dels anticolinèrgics, la guia de l'EAU prioritza els d'alliberació prolongada. Contràriament, la guia NICE³ prioritza l'ús dels anticolinèrgics davant del mirabegró, que es reserva per a pacients en els quals els anticolinèrgics no han estat efectius, no es toleren o estan contraindicats, i dins dels anticolinèrgics prioritza els de menor cost d'adquisició.

D'altra banda, les avaluacions de fàrmacs anticolinèrgics ([propiverina](#)³⁹, [fesoterodina](#) i [desfesoterodina](#)⁴⁰) i del [mirabegró](#)⁴¹ del Programa d'harmonització farmacoterapèutica realitzades els últims anys estableixen que, en el cas de ser necessari el tractament amb un anticolinèrgic, el fàrmac d'elecció és la tolterodina.

En línia amb la NICE i amb les discussions prèvies mantingudes en el si del Programa d'harmonització farmacoterapèutica, s'ha prioritzat l'ús d'anticolinèrgics com a primera línia de tractament farmacològic en la IUU davant del mirabegró. No s'ha demostrat una eficàcia superior d'uns fàrmacs anticolinèrgics o del mirabegró davant dels altres; el perfil de seguretat entre els anticolinèrgics i el mirabegró és diferent i cap està exempt de problemes de seguretat; no hi ha diferències rellevants quant als resultats de qualitat de vida en funció dels fàrmacs, i les dades d'adherència amb la informació de Catalunya són similars entre els anticolinèrgics i el mirabegró.

† Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q) és un qüestionari amb dues subescales: qualitat de vida i molèsties produïdes pels símptomes, amb puntuació de 0 a 100. Puntuacions més altes indiquen més gravetat en la subescala dels símptomes i millor qualitat de vida en l'altra subescala. La diferència mínima clínicament important és de 10 punts en cada subescala. Molt utilitzada en assaigs clínics, però poc emprada a la pràctica clínica.

‡ Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària.

En aquest context, la decisió de prioritització dels anticolinèrgics es basa sobretot en criteris d'eficiència i experiència d'ús. De forma similar, dins dels anticolinèrgics, es prioritzen la tolterodina i la solifenacina pels mateixos motius i per la comoditat de la pauta diària. A més, la solifenacina permet l'augment de la dosi, la qual cosa pot ser beneficiosa per a alguns pacients. Tenint en compte que el mirabegró té un mecanisme d'acció i un perfil de seguretat diferenciats dels anticolinèrgics, es recomana per a aquells pacients en els quals els anticolinèrgics no són adequats (retenció urinària, símptomes obstructius greus, glaucoma d'angle tancat no controlat, miastènia *gravis*, trastorns obstructius o de la motilitat gastrointestinal greus, megacòlon tòxic, colitis ulcerosa greu o restrenyiment pertinaç); quan es presentin reaccions adverses no tolerables amb aquests, o quan no s'hagi aconseguit una millora adequada dels símptomes després d'haver rebut tractament com a mínim amb dos anticolinèrgics diferents.

7. Resposta adequada al tractament farmacològic oral

Recomanació de les pautes:

Es considera una resposta adequada la disminució d'almenys quatre punts en el qüestionari ICIQ-UI SF, acompanyada d'una millora de la simptomatologia que el pacient consideri suficient.

Les guies de pràctica clínica prioritzades no estableixen uns criteris de resposta adequada al tractament.^{1,3,6,7,10} No obstant això, s'ha considerat important definir uns criteris de resposta que facilitin la valoració del benefici obtingut per part dels pacients i les decisions de continuació o retirada dels tractaments.

L'*International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form* (ICIQ-UI SF) és un qüestionari àmpliament utilitzat per determinar la gravetat de la simptomatologia i la repercussió en la qualitat de vida que està validat en castellà (no en català). Tot i no ser el que s'utilitza habitualment en els assaigs clínics, s'ha seleccionat aquest qüestionari per la simplicitat i facilitat d'administració en la consulta.

En dones amb IUE amb tractament no quirúrgic, s'ha establert que la diferència mínima clínicament rellevant en la puntuació d'aquest qüestionari és de quatre punts.⁴² Tot i que en pacients amb IUU no s'ha determinat quina seria aquesta diferència, el grup d'experts ha considerat que es poden extrapolar aquests resultats de la IUE a la IUU. Així mateix, atès que la percepció de la millora de la simptomatologia és individual, el pacient ha d'expressar que la millora és suficient per determinar que la resposta al tractament és adequada.

8. Optimització del tractament abans de canviar el grup farmacoterapèutic

Recomanació de les pautes:

Davant d'una resposta inadequada a un fàrmac anticolinèrgic, i si no hi ha l'opció d'augmentar-ne la dosi, es pot considerar canviar de medicament. Sempre que sigui possible, s'ha de considerar un segon fàrmac anticolinèrgic abans de canviar de grup farmacoterapèutic.

De les guies de pràctica clínica prioritzades, les guies de l'ICI¹⁰, l'AEU¹, l'EAU⁶ i la de la SEGO⁷ no estableixen una seqüència dels diferents principis actius dins del tractament farmacològic oral. Diferentment, la guia NICE³ recomana l'ús dels anticolinèrgics i, quan no han estat efectius, no es toleren o estan contraindicats, es considera el tractament amb mirabegró.

Tot i que els diferents anticolinèrgics tenen una eficàcia similar i el perfil de reaccions adverses és el mateix, la freqüència a la qual es produeixen aquestes reaccions és diferent entre uns i altres (vegeu l'apartat 6). Així mateix, pot haver-hi diferències individuals en la resposta i la tolerabilitat dels anticolinèrgics, i així es recull en la guia de l'AUA/SUFU,⁴³ en la qual, per a pacients que tinguin un control inadequat dels símptomes o reaccions adverses inacceptables amb un anticolinèrgic, es recomana modificar-ne la dosi, prescriure un altre anticolinèrgic o mirabegró. Aquesta és una recomanació basada en l'experiència clínica.

Per tant, s'ha considerat important optimitzar el grup farmacoterapèutic dels anticolinèrgics en cas de resposta inadequada a un primer tractament, ja que pot haver-hi diferències individuals en la resposta i la tolerabilitat, disposen de més experiència d'ús i són una alternativa més eficient que els agonistes β 3-adrenèrgics.

9. Combinació d'un anticolinèrgic i mirabegró

Recomanació de les pautes:

No es recomana el tractament combinat amb un anticolinèrgic i mirabegró, atès que el benefici respecte a la monoteràpia és molt limitat i augmenta el risc de patir reaccions adverses. La prescripció d'aquesta combinació ha de ser excepcional.

L'evidència de l'eficàcia i seguretat del tractament combinat d'un anticolinèrgic i mirabegró prové principalment de 3 ACA en pacients amb SBH que van comparar el tractament amb mirabegró i solifenacina enfront d'una o les dues monoteràpies. Dos dels estudis són de dotze setmanes de durada i l'altre va tenir una durada de dotze mesos. Les característiques de la població inclosa en els ACA es descriuen a la taula 17.

Taula 17. Característiques de la població dels ACA de tractament combinat d'un anticolinèrgic i mirabegró

Estudi	Població	Edat (mitjana, anys)	Dones (mitjana, %)	Tractats prèviament (mitjana, %)
BESIDE ⁴⁴	SOL 5 (<i>n</i> = 705) SOL 10 (<i>n</i> = 698) SOL 5 + MIR 50 (<i>n</i> = 707)	57-58	83-84	67-69
SYNERGY ⁴⁵	PBO (<i>n</i> = 447) MIR 25 (<i>n</i> = 441) MIR 50 (<i>n</i> = 437) SOL 5 (<i>n</i> = 434) SOL 5 + MIR 25 (<i>n</i> = 885) SOL 5 + MIR 50 (<i>n</i> = 883)	57-58	76-78	46-48
SYNERGY II ⁴⁶	MIR 50 (<i>n</i> = 306) SOL (<i>n</i> = 303) MIR 50 + SOL 5 (<i>n</i> = 1.210)	60-61	79-81	53-55

MIR: mirabegró; PBO: placebo; SOL: solifenacina.

Quant a l'eficàcia, en els estudis de dotze setmanes, la diferència en la reducció del nombre d'episodis d'IU i en el nombre de miccions entre el tractament combinat amb mirabegró 50 mg + solifenacina 5 mg i el tractament amb cadascun d'ells com a monoteràpia, tot i ser estadísticament significativa, va ser molt petita i no es considera clínicament rellevant: de -0,2 a -0,3 en els episodis d'IU/dia i de -0,4 a -0,6 en el nombre de miccions/dia (vegeu les taules 18 i 19). Els resultats en l'estudi SYNERGY II de dotze mesos van ser similars (vegeu la taula 20).⁴⁴⁻⁴⁶

Taula 18. Resultats ACA BESIDE de tractament combinat d'un anticolinèrgic i mirabegró⁴⁴

	Episodis d'IU / 24 h			Miccions / 24 h		
	Basal	Canvi	Comparació	Basal	Canvi	Comparació
SOL 5	3,15	-1,53		8,90	-1,14	
SOL 10	3,31	-1,67		8,97	-1,12	
SOL 5 + MIR 50	3,24	-1,80	-0,26 (de -0,47 a -0,05); $p = 0,001^*$ -0,13 (de -0,34 a 0,08); $p = 0,008^{**}$	9,13	-1,59	-0,45 (de -0,67 a -0,22); $p < 0,001^*$ -0,47 (de -0,70 a -0,25); $p < 0,001^{**}$

IU: incontinència urinària; MIR: mirabegró; SOL: solifenacina.

*vs. solifenacina 5 mg; **vs. solifenacina 10 mg.

Es demostra superioritat en miccions i en els episodis d'IU/3 dies (variables secundàries clau) de la combinació enfront de solifenacina 5 mg.

Es demostra superioritat en miccions i no inferioritat en els episodis d'IU/3 dies (variables secundàries clau) de la combinació enfront de solifenacina 10 mg.

Taula 19. Resultats ACA SYNERGY de tractament combinat d'un anticolinèrgic i mirabegró⁴⁵

	Episodis d'IU / 24 h			Miccions / 24 h		
	Basal	Canvi	Comparació	Basal	Canvi	Comparació
PBO (n = 447)	3,41	-1,34		10,97	-1,64	
MIR 25 (n = 441)	3,42	-1,70		10,81	-2,00	
MIR 50 (n = 437)	3,18	-1,76		11,19	-2,03	
SOL 5 (n = 434)	3,58	-1,79		10,76	-2,20	
SOL 5 + MIR 25 (n = 885)	3,22	-2,04	-0,25 (de -0,49 a -0,01); $p = 0,072^*$ -0,34 (de -0,58 a -0,10); $p = 0,001^{**}$	10,73	-2,49	-0,29 (de -0,67 a -0,01); $p = 0,040^*$ -0,48 (de -0,76 a -0,21); $p = 0,001^{**}$
SOL 5 + MIR 50 (n = 883)	3,16	-1,98	-0,20 (de -0,44 a 0,04); $p = 0,033^*$ -0,23 (de -0,47 a 0,01); $p = 0,052^{**}$	10,74	-2,59	-0,39 (de -0,67 a -0,11); $p = 0,006^*$ -0,56 (de -0,84 a -0,28); $p < 0,001^{**}$

IU: incontinència urinària; MIR: mirabegró; PBO: placebo; SOL: solifenacina.

* vs. solifenacina; ** vs. mirabegró.

Taula 20. Resultats ACA SYNERGY II de tractament combinat d'un anticolinèrgic i mirabegró⁴⁶

	Episodis d'IU / 24 h			Miccions / 24 h		
	Basal	Canvi	Comparació	Basal	Canvi	Comparació
SOL 5	3,1	-1,9		10,7	-2,2	
MIR 50	3,2	-1,6		10,5	-2,1	
SOL 5 + MIR 50	3,0	-2,0	-0,1 (de -0,4 a 0,1); $p = 0,002^*$ -0,5 (de -0,7 a -0,2); $p < 0,001^{**}$	10,5	-2,6	-0,4 (de -0,7 a -0,1); $p = 0,004^*$ -0,5 (de -0,8 a -0,2); $p < 0,001^{**}$

IU: incontinència urinària; MIR: mirabegró; PBO: placebo; SOL: solifenacina.

*vs. solifenacina 5 mg; **vs. mirabegró 50 mg.

Pel que fa a la seguretat, amb la combinació mirabegró 50 mg i solifenacina 5 mg, s'observen lleugers increments de les discontinuacions per esdeveniments adversos, dels esdeveniments adversos greus, del restrenyiment, d'alguns esdeveniments adversos cardiovasculars i de les retencions urinàries, en comparació amb el tractament en monoteràpia. Les discontinuacions van ser de l'1,2-1,5 % amb la monoteràpia i de l'1,4-2,2 % amb la combinació, mentre que els esdeveniments adversos greus van ser del 0,7-2,6 % amb la monoteràpia i de l'1,8-4,2 % amb la combinació.⁴⁴⁻⁴⁶

Les guies de l'EAU⁶, l'AEU¹ i la SEGO⁷ consideren que, en aquells pacients que no han respost adequadament al tractament amb un anticolinèrgic o amb mirabegró, es pot considerar el tractament simultani amb un anticolinèrgic i el mirabegró. Altres guies com la de l'ICI¹⁰ o la NICE³ no mencionen el tractament combinat entre les seves recomanacions.

Malgrat que algunes guies de pràctica clínica recomanen la utilització de la combinació en algunes situacions, aquesta no es considera una estratègia terapèutica recomanable des d'un punt de vista poblacional, atès que el benefici afegit és molt limitat i de rellevància clínica dubtosa. A més, existeix el risc d'incrementar les reaccions adverses, tal i com demostren els resultats dels ACA. Per tant, la prescripció d'aquesta combinació ha de ser excepcional i tenint en consideració que podria ser una línia de tractament abans d'emprar estratègies invasives. Pel que fa a les recomanacions de seguiment i discontinuació del tractament, s'han de seguir les mateixes descrites per al tractament amb monoteràpia. Es recomana revisar el tractament de forma precoç. A partir de les quatre setmanes se'n pot valorar la tolerabilitat i, entre les vuit i les dotze, l'efectivitat. S'ha de discontinuar el tractament quan no s'obté una resposta adequada o hi ha reaccions adverses no tolerables.

10. Combinació de tractament farmacològic i un absorbent d'orina

Recomanació de les pautes:

S'ha d'avaluar la situació global del pacient, el benefici obtingut amb el tractament, l'impacte de les reaccions adverses i les seves preferències, i considerar la discontinuació del tractament farmacològic si el pacient requereix la utilització habitual de dispositius per a la IU amb l'objectiu de disminuir els riscos associats a la polimedicació.

Les mesures de suport estan adreçades a millorar la qualitat de vida, però sense perseguir la recuperació de la continència, i no són excloents amb altres intervencions. Els absorbents d'orina són les més utilitzades i es recomanen en pacients que prefereixen no seguir un tractament actiu o en pacients que no han respost al tractament o que el tenen contraindicat. A més, es poden utilitzar com a mesura de suport temporal fins que altres tractaments produeixin el seu efecte i són imprescindibles en el maneig de la IU associada a la discapacitat.

En el cas de la IUU, la reducció dels símptomes obtinguda amb el tractament farmacològic oral és limitada (vegeu el punt 6) i, per tant, un nombre important de pacients poden necessitar mesures pal·liatives. A Catalunya, el mes de desembre del 2020, hi havia 12.275 persones amb prescripció conjunta de tractament farmacològic amb relaxants del detrusor i absorbents d'orina, de les quals el 60 % tenien prescrits més de dos absorbents al dia.

Tot i que cap de les guies prioritzades fan recomanacions específiques sobre la utilització d'absorbents i tractament farmacològic, alguns butlletins farmacoterapèutics consideren apropiat valorar la desprescripció dels fàrmacs per a la IU en pacients que utilitzen tres absorbents al dia o més.⁴⁷ Tenint en compte aquesta recomanació, el grup de treball ha considerat que en el moment en què s'indica un absorbent d'orina en un pacient amb tractament farmacològic, s'ha de fer una valoració global del pacient pel que fa al benefici obtingut amb el tractament i la presència de reaccions adverses i el seu impacte en la persona, així com les preferències, la situació funcional i les comorbiditats del pacient, i la resta de tractaments concomitants. Per tant, és raonable considerar la discontinuació del tractament farmacològic en aquesta situació per disminuir la polimedicació i la possible iatrogènia associada.

11. Tractament amb un blocador d'adrenoreceptors α_1 i un relaxant del detrusor

Recomanació de les pautes:

En pacients en els quals persisteixen els símptomes d'ompliment (almenys dos episodis d'UU per dia) en grau suficient per afectar la qualitat de vida tot i el tractament amb un blocador d'adrenoreceptors α_1 , es pot considerar provar d'afegir al tractament un fàrmac relaxant del detrusor, malgrat que l'eficàcia és limitada. Si es considera adequat utilitzar el tractament amb un relaxant del detrusor, es recomana afegir-lo per separat per facilitar el maneig i la reavaluació periòdica de la relació benefici-risc de mantenir-lo.

Es disposa de vuit ACA amb cegament doble, controlats amb placebo i d'almenys vuit setmanes de durada que van comparar el tractament combinat d'un relaxant del detrusor (set ACA amb anticolinèrgics i un ACA amb mirabegró) i un blocador d'adrenoreceptors α_1 enfront de la monoteràpia amb el blocador d'adrenoreceptors α_1 . S'hi van incloure homes ≥ 40 -50 anys, amb STUI d'ompliment (≥ 8 miccions/dia, ≥ 1 -3 episodis d'UU/dia) i afectació de la qualitat de vida moderada-greu. A la taula 21 es descriuen les característiques dels ACA i dels pacients inclosos.⁴⁸⁻⁵⁵

Taula 21. Característiques dels ACA i dels pacients inclosos⁴⁸⁻⁵⁵

Intervenció	Control	ACA (n)	Pacients	Durada (setmanes)	Edat (mitjana, anys)*	IPSS (mitjana)*
Síntomes persistents amb un blocador d'adrenoreceptors α_1						
Tolterodina 4 mg AP + BA	Diversos BA	1	652	12	65-66	18-19
Solifenacina 5 mg + Tamsulosina	Tamsulosina	1	398	12	65	17
Fesoterodina 4-8 mg + Tamsulosina	Tamsulosina	1	947	12	66	19
Mirabegró 50 mg + Tamsulosina	Tamsulosina	1	676	8	66	17
Tractament inicial amb blocador d'adrenoreceptors α_1 i anticolinèrgic						
Tolterodina 4 mg AP + Tamsulosina	Tamsulosina	1	440	12	61-63	20
Tolterodina 4 mg AP + Doxazosina	Doxazosina	1	176	12	61	20-22
Solifenacina 6 mg/Tamsulosina CDF	Tamsulosina	2	1.026	12	65-66	18-19

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AP:** alliberació prolongada; **BA:** blocador d'adrenoreceptors α_1 ; **CDF:** combinació a dosis fixes; **IPSS:** *International Prostate Symptom Score*

*Rang per als diferents estudis.

Respecte al tractament amb un blocador d'adrenoreceptors α_1 en monoteràpia, el tractament combinat amb un relaxant del detrusor ha mostrat diferències estadísticament significatives en la millora dels símptomes d'ompliment, amb diferències de 0,5-1,4 episodis d'UU/dia i de 0,4-1,1 miccions/dia. No obstant això, es considera que la magnitud de les diferències és petita i de difícil interpretació clínica. Així mateix, afegir un relaxant del detrusor al tractament amb blocadors d'adrenoreceptors α_1 no ha demostrat millorar la puntuació global de l'escala *International Prostate Symptom Score*§. Només en alguns estudis es van veure diferències amb el tractament combinat en la millora en la subescala d'ompliment de l'IPSS amb diferències de 0,5 a 1,4 punts.⁴⁸⁻⁵⁵

§ L'escala *International Prostate Symptom Score* (IPSS) s'empra per determinar la intensitat dels símptomes del tracte urinari inferior, l'afectació de la qualitat de vida o el tipus de símptomes que predominen (ompliment o buidament).

Taula 22. Resultats dels ACA de tractament combinat d'un blocador d'adrenoreceptors α_1 i un relaxant del detrusor en homes amb símptomes persistents amb un blocador d'adrenoreceptors α_1 ⁴⁸⁻⁵¹

	Basal grup BA + relaxant del detrusor	Canvi grup BA + relaxant del detrusor	Basal grup BA	Canvi grup BA
IPSS total (variable secundària)				
Tolterodina AP 4 mg	18,7	-4,7	18,3	-4,3
Solifenacina 5 mg	16,9	-5,4	16,9	-4,9
Fesoterodina 4-8 mg	19,3	-4,4	18,6	-4,4
Mirabegró 50 mg	16,7	-5,7	16,9	-5,6
IPSS ompliment (variable secundària)				
Tolterodina AP 4 mg	9,3	-2,6*	9,2	-2,1
Solifenacina 5 mg	8,9	-2,8	8,5	-2,3
Fesoterodina 4-8 mg	9,5	-2,4	9,3	-2,1
Mirabegró 50 mg	8,9	ND†	8,9	ND
Miccions/dia (variable principal excepte en l'estudi de tolterodina AP)				
Tolterodina AP 4 mg	11,4	-1,8*	11,4	-1,2
Solifenacina 5 mg	11,0	-1,1	10,8	-0,7
Fesoterodina 4-8 mg	12,4	-1,9*	12,3	-1,5
Mirabegró 50 mg	10,7	-2,0*	10,7	-1,6
Episodis UU/dia				
Tolterodina AP 4 mg	6,4	-2,9*	6,8	-1,8
Solifenacina 5 mg	4,2	-2,2*	4,2	-1,1
Fesoterodina 4-8 mg	8,1	-3,2	8,3	-2,9
Mirabegró 50 mg	5,7	-2,9*	5,3	-2,2

AP: alliberació prolongada; BA: blocador d'adrenoreceptors α_1 ; IPSS: *International Prostate Symptom Score*; ND: no disponible; UU: urgència urinària.

* $p < 0,05$; †diferència entre grups no significativa (0,2 punts).

Taula 23. Resultats dels ACA de tractament combinat d'un blocador d'adrenoreceptors α_1 i un relaxant del detrusor en homes amb símptomes persistents amb un blocador d'adrenoreceptors α_1 ⁵²⁻⁵⁵

	Basal grup BA + relaxant del detrusor	Canvi grup BA + relaxant del detrusor	Basal grup BA	Canvi grup BA
IPSS total (variable principal en els estudis de la CDF solifenacina 6 mg / tamsulosina)				
Tolterodina AP 4 mg ^(I)	20,1	-8,0	19,6	-7,8
Tolterodina AP 4 mg ^(II)	20,6	-6,3	22,2	-6,4
Solifenacina 6 mg ^(III)	18,1	-7,7	16,9	-7,7
Solifenacina 6 mg ^{(IV)†}	18,3	-7,0	18,7	-6,2
IPSS ompliment (variable principal en l'estudi de tolterodina AP + doxazosina)				
Tolterodina AP 4 mg ^(I)	ND	ND	ND	ND
Tolterodina AP 4 mg ^(II)	9,0	-3,2*	9,6	-1,8
Solifenacina 6 mg ^(III)	ND	ND	ND	ND
Solifenacina 6 mg ^(IV)	8,6	-3,5*	8,9	-2,9
Miccions/dia (variable secundària)				
Tolterodina AP 4 mg ^(I)	11,9	-2,5*	11,8	-1,6
Tolterodina AP 4 mg ^(II)	10,4	-1,7*	10,3	-0,6
Solifenacina 6 mg ^(III)	10,2	-1,7*	10,1	-1,0
Solifenacina 6 mg ^(IV)	11,5	-2,3*	11,7	-1,7
Episodis UU/dia (variable secundària)				
Tolterodina AP 4 mg ^(I)	6,7	-3,5*	7,6	-2,4
Tolterodina AP 4 mg ^(II)	4,9	-1,9*	4,7	-0,5
Solifenacina 6 mg ^(III)	3,5	-2,1*	3,9	-1,6
Solifenacina 6 mg ^(IV)	5,3	-2,6	5,5	-2,5

AP: alliberació prolongada; BA: blocador d'adrenoreceptors α_1 ; CDF: combinació a dosis fixes; IPSS: *International Prostate Symptom Score*; ND: no disponible; UU: urgència urinària.

^Ivs. tamsulosina; ^{II}vs. doxazosina; ^{III}estudi SATURN; ^{IV}estudi NEPTUNE; * $p < 0,05$.

†variables coprimàries IPSS total i TUF5. La diferència en els canvis des del basal en la puntuació de l'escala IPSS en el grup de solifenacina/tamsulosina va ser no inferior a tamsulosina. Les diferències en l'escala TUF5 (-8,1 i -6,7 punts per a solifenacina/tamsulosina i tamsulosina, respectivament) van ser estadísticament significatives.

Només en dos del vuit ACA es van observar diferències estadísticament significatives i clínicament importants per a la subescala de qualitat de vida (IPSS QoL).⁴⁸⁻⁵⁵

Quant a la seguretat, en aquests assaigs es va observar un augment petit de la incidència dels símptomes obstructius en els pacients amb tractament combinat en comparació amb els pacients amb tractament amb blocador d'adrenoreceptors α_1 (vegeu la taula 24).⁴⁸⁻⁵⁵ Així mateix, a banda de les situacions en les quals no es considera adequat** el tractament, els anticolinèrgics no s'han d'utilitzar si hi ha antecedents d'episodis de retenció aguda d'orina de repetició, retenció urinària crònica o diagnòstic urodinàmic de detrusor hipoactiu, i el mirabegró s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb obstrucció clínicament significativa de la sortida de la bufeta. A més, es recomana determinar el residu postmiccional mitjançant ecografia abans d'iniciar el tractament amb un fàrmac relaxant del detrusor i no es recomana utilitzar aquests fàrmacs en pacients amb residu postmiccional elevat (> 150-200 mL). Era un criteri d'exclusió dels ACA tenir valors de residu postmiccional ≥ 200 mL.

Taula 24. Incidència d'esdeveniments adversos obstructius⁴⁸⁻⁵⁵

Esdeveniment advers	Anticolinèrgic + BA	Placebo + BA	Mirabegró + BA	Placebo + BA
RAO (%)	0-3,0	0-2	1,7	0,3
RAO que requereix sondatge (%)	0-1,5	0-0,6	0,6	0,0
Canvi en el residu postmiccional (mL)	de 0,02 a 16,9	de -13,5 a 5,2	14,7	3,8

BA: blocador d'adrenoreceptors α_1 ; **RAO:** retenció aguda d'orina.

Es considera que el benefici d'afegir un relaxant del detrusor al tractament amb blocador d'adrenoreceptors α_1 és limitat (en general, no millora la puntuació de l'escala IPSS ni dels qüestionaris de qualitat de vida) i que pot haver-hi un cert risc d'increment dels esdeveniments obstructius. No obstant això, en els homes en els quals persisteixen els símptomes d'ompliment en grau suficient per afectar la qualitat de vida tot i el tractament amb un blocador d'adrenoreceptors α_1 , es pot considerar afegir al tractament un fàrmac relaxant del detrusor com a prova terapèutica. S'ha de fer una reavaluació periòdica de la resposta i de la tolerabilitat al relaxant del detrusor, i suspendre'l quan no hi ha benefici o quan hi ha reaccions adverses no tolerables. Per tant, es considera que el tractament afegit amb un relaxant del detrusor de forma separada facilita el maneig.

En aquest sentit, l'avaluació de la combinació a dosis fixes [solifenacina/tamsulosina](#)⁵⁶ del Programa d'harmonització farmacoterapèutica estableix que en homes amb persistència dels símptomes d'ompliment, tot i rebre tractament amb un blocador d'adrenoreceptors α_1 en monoteràpia, si es considera necessari intensificar el tractament, es recomana afegir l'anticolinèrgic per separat.

**Retenció urinària, símptomes obstructius greus, glaucoma d'angle tancat no controlat, miastènia gravis, trastorns obstructius o de la motilitat gastrointestinal greus, megacòlon tòxic, colitis ulcerosa greu o restrenyiment pertinaç.

12. Tractament farmacològic en gent gran amb multimorbiditat

Recomanació de les pautes:

Atès el risc de iatrogènia, s'ha d'evitar el tractament farmacològic en persones grans sense un diagnòstic situacional correcte i en aquelles amb fragilitat avançada o amb multimorbiditat i necessitats d'atenció complexes, sobretot si coexisteixen altres síndromes geriàtriques.

Els fàrmacs relaxants del detrusor tenen evidència limitada en gent gran. Amb els criteris d'ACA amb cegament doble, controlats amb placebo i d'almenys vuit setmanes de durada en pacients amb SBH, es disposa de dos ACA de fesoterodina en aquesta població i de subanàlisis en pacients ≥ 65 anys per a un ACA de tolterodina i per als ACA pivots de solifenacina i mirabegró. En el cas de mirabegró, també es disposa d'una subanàlisi en els pacients ≥ 75 anys.⁵⁷⁻⁶¹

Els pacients inclosos en els assaigs de fesoterodina i les subanàlisis en persones ≥ 65 anys van tenir 71-75 anys de mitjana, majoritàriament van ser dones (52 % - 84 %) i entre el 41 % i el 59 % havien rebut tractament amb anticolinèrgics abans de l'estudi.⁵⁷⁻⁶¹

En aquests assaigs clínics i subanàlisis, els pacients amb tractament actiu (anticolinèrgics o mirabegró) van tenir reduccions de 1,4-2,0 episodis d'UU/dia, 0,5-0,9 episodis d'IU/dia i 0,6-1,4 miccions/dia respecte de placebo. Aquests resultats són similars als observats en els assaigs clínics en població general. A més, l'estudi de tolterodina va analitzar l'eficàcia en la cohort de pacients < 65 anys i els resultats van ser coherents en els dos grups. Per tant, no sembla que hi hagi diferències d'eficàcia en el subgrup de població d'edat avançada.

Pel que fa a la seguretat, en una revisió sistemàtica amb metanàlisi (sis ACA, 5.865 pacients) es va comparar la seguretat dels anticolinèrgics entre els grups de pacients < 65 anys i ≥ 65 anys. La incidència d'esdeveniments adversos, de discontinuacions per esdeveniments adversos, de sequedat de boca, de restrenyiment, de mareig i de retencions urinàries en els pacients tractats amb anticolinèrgics va ser superior en els pacients ≥ 65 anys que en els < 65 anys. En canvi, no es van observar diferències per edat en la incidència d'esdeveniments adversos totals o de qualsevol classe en els pacients que van rebre placebo (vegeu la taula 25).⁶²

Taula 25. Risc relatiu dels esdeveniments adversos en pacients ≥ 65 anys vs. < 65 anys en tractament amb anticolinèrgics

Esdeveniment advers	RR (IC 95 %)
Qualsevol esdeveniment advers	1,10 (1,03 a 1,17)
Discontinuacions per esdeveniments adversos	1,59 (1,20 a 2,11)
Sequedat de boca	1,09 (1,00 a 1,19)
Restrenyiment	1,92 (1,52 a 2,43)
Mareig	2,37 (1,21 a 4,62)
Retenció urinària	4,17 (1,76 a 9,89)

IC: interval de confiança; RR: risc relatiu.

Quant a l'estudi de mirabegró, destaca un increment de les discontinuacions per esdeveniments adversos i de la hipertensió arterial en els pacients de més edat. Les discontinuacions van ser d'un 6 % per a mirabegró vs. un 5 % per a placebo i d'un 8 % per a mirabegró vs. un 4 % per a placebo en ≥ 65 anys i ≥ 75 anys, respectivament, i la hipertensió, d'un 10 % vs. un 8 % i d'un 14 % vs. un 10 % en ≥ 65 anys i ≥ 75 anys, respectivament.⁵⁹

S'ha de tenir en compte que els tractaments farmacològics per al maneig de la IU, especialment els anticolinèrgics, poden produir reaccions adverses (restrenyiment, caigudes, deliri, confusió i demència) que també són síndromes geriàtriques†† i afavorir la cascada terapèutica i la polimedicació. Pel que fa a les reaccions adverses a nivell central dels anticolinèrgics, el risc de patir-les s'incrementa amb l'edat, ja que aquestes reaccions són més freqüents a mesura que augmenta la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica. Així mateix, el tractament a llarg termini amb anticolinèrgics s'ha associat amb un increment del risc de caigudes i de deteriorament cognitiu, especialment quan s'utilitza més d'un fàrmac amb activitat anticolinèrgica en persones grans.^{63,64}

Igualment, cal considerar que els pacients d'edat avançada sovint presenten comorbiditats cardiovasculars com la hipertensió i cal tenir especial precaució amb l'ús de mirabegró.

S'ha de valorar adequadament la situació de la persona gran. És imprescindible realitzar prèviament una avaluació geriàtrica integral per obtenir un diagnòstic situacional correcte i adequar els objectius terapèutics a la realitat de la persona. Atès el benefici limitat i el risc més elevat de reaccions adverses, la relació benefici-risc dels fàrmacs en aquesta població disminueix i, per tant, es recomana evitar els tractaments en persones grans sense un diagnòstic situacional correcte i en aquelles amb fragilitat avançada o amb multimorbiditat i necessitats d'atenció complexes, sobretot si coexisteixen altres síndromes geriàtriques. Aquesta recomanació està alineada amb el Model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa o avançada, que també inclou un model de prescripció centrada en la persona, desenvolupat pel Departament de Salut.⁶⁵

†† Grans síndromes geriàtriques: immobilitat, caigudes, incontinència, deteriorament cognitiu. Altres síndromes geriàtriques: úlceres per pressió, deprivació sensorial, malnutrició, deshidratació, insomni, restrenyiment o impactació fecal, depressió, hipotèrmia, fragilitat i iatrogenia.⁶⁶

Bibliografia

1. Asociación Española de Urología (AEU): Guía de atención a personas con incontinencia urinaria [Internet]. 2019 [citad 15 febrer 2020]. Disponible a: <https://www.consejogeneralenfermeria.org/sala-de-prensa/doc-interes/send/19-documentos-de-interes/908-guia-de-atencion-a-personas-con-incontinencia-urinaria>
2. Institut Català de la Salut (ICS). Protocol de diagnòstic i tractament de la incontinència urinària en la dona. Coordinació entre diferents nivells assistencials. Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva; 2020.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management (NG123) [Internet]. 2019 [citad 15 octubre 2020]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng123>
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de asistencia práctica. Incontinencia urinaria mixta: diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2019. Disponible a: <https://sego.es/gapSEGO>
5. European Association of Urology (EAU): EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) 2019. [Internet]. 2019 [citad 15 gener 2020]. Disponible a: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
6. European Association of Urology (EAU): EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2018. [Internet]. [citad 29 juny 2018]. Disponible a: <http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
7. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de Asistencia Práctica. Tratamiento de la incontinencia de urgencia y del síndrome de vejiga hiperactiva. Prog Obs Ginecol. 2018;61(6):630-5.
8. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de Asistencia Práctica. Incontinencia urinaria en la anciana. Prog Obs Ginecol. 2019;62(2):198-203.
9. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de asistencia práctica. Tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo [Internet]. 2017. Disponible a: <https://sego.es/gapSEGO>
10. Abrams, P.; Andersson, K. E.; Apostolidis, A.; Birder, L.; Bliss, D.; Brubaker, L. Recommendations of the International scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. En: Abrams, P.; Cardozo, L.; Wagg, A.; Wein, A., editors. Incontinence. 6th ed. Tokyo; 2017. p. 2549-619.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lower urinary tract symptoms in men: management (CG97). [Internet]. 2015 [citad 1 març 2020]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>
12. Abrams, P.; Cardozo, L.; Fall, M.; Griffiths, D.; Rosier, P.; Ulmsten, U. *et al.* The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology. 2003;61(1):37-49.
13. Haylen, B. T.; De Ridder, D.; Freeman, R. M.; Swift, S. E.; 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.
14. D'Ancona, C.; Haylen, B.; Oelke, M.; Abranches-Monteiro, L.; Arnold, E.; Goldman, H. *et al.* The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. NeuroUrol Urodyn. 2019;38(2):433-77.
15. Vila Coll, M.; Gallardo Guerra, M.; Fortuny Roger, M.; Pou Vila, M.; Forés Chacorri, M.; Viñas Vidal, R. *et al.* Consumo de infusiones y su relación con la incontinencia urinaria. Rev Fitoter. 2013;13(2):163-70.
16. Ruiz de Viñaspre Hernández, R. Efficacy of hypopressive abdominal gymnastics in rehabilitating the pelvic floor of women: A systematic review. Actas Urol Esp. 2018;42(9):557-66.
17. Dumoulin, C.; Cacciari, L. P.; Hay-Smith, E. J. C. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(10).
18. Rai, B. P.; Cody, J. D.; Alhasso, A.; Stewart, L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(12).
19. Drake, M. J.; Nitti, V. W.; Ginsberg, D. A.; Brucker, B. M.; Hepp, Z.; McCool, R. *et al.* Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. BJU Int. 2017;120(5):611-22.
20. Drutz, H. P.; Appell, R. A.; Gleason, D.; Klimberg, I.; Radomski, S. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. Int Urogynecol J. 1999;10(5):283-9.
21. Abrams, P.; Freeman, R.; Anderström, C.; Mattiasson, A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: As effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. Br J Urol. 1998;81(6):801-10.
22. Halaska, M.; Ralph, G.; Wiedemann, A.; Primus, G.; Ballering-Brühl, B.; Höfner, K. *et al.* Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trosipium chloride in patients with detrusor instability. World J Urol. 2003;20(6):392-9.
23. Dmochowski, R. R.; Sand, P. K.; Zinner, N. R.; Gittelman, M. C.; Davila, G. W.; Sanders, S. W. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. Urology. 2003;62(2):237-42.
24. Chapple, C. R.; Rechberger, T.; Al-Shukri, S.; Meffan, P.; Everaert, K.; Huang, M. *et al.* Randomized, double-blind placebo-and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. BJU Int. 2004;93(3):303-10.
25. Choo, M. S.; Lee, J. Z.; Lee, J. B.; Kim, Y. H.; Jung, H. C.; Lee, K. S. *et al.* Efficacy and safety of solifenacin succinate in Korean patients with overactive bladder: A randomised, prospective, double-blind, multicentre study. Int J Clin Pract. 2008;62(11):1675-83.

26. Chapple, C. R.; Martinez-Garcia R.; Selvaggi, L.; Toozs-Hobson, P.; Warnack, W.; Drogendijk, T. *et al.* A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. *Eur Urol.* 2005;48(3):464-70.
27. Chapple, C.; Van Kerrebroeck, P.; Tubaro, A.; Haag-Molkenteller, C.; Forst, H. T.; Massow, U. *et al.* Clinical Efficacy, Safety, and Tolerability of Once-Daily Fesoterodine in Subjects with Overactive Bladder. *Eur Urol.* 2007;52(4):1204-12.
28. Herschorn, S.; Swift, S.; Guan, Z.; Carlsson, M.; Morrow, J. D.; Brodsky, M. *et al.* Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2010;105(1):58-66.
29. Kaplan, S. A.; Schneider, T.; Foote, J. E.; Guan, Z.; Carlsson, M.; Gong, J. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: A prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2011;107(9):1432-40.
30. Leng, J.; Liao, L.; Wan, B.; Du, C.; Li, W.; Xie, K. *et al.* Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2017;119(1):148-57.
31. Yamaguchi, O.; Marui, E.; Kakizaki, H.; Homma, Y.; Igawa, Y.; Takeda, M. *et al.* Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50=mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2014;113(6):951-60.
32. Khullar, V.; Amarenco, G.; Angulo, J. C.; Cambroner, J.; Høye, K.; Milsom, I. *et al.* Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a β 3-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European-Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2013;63(2):283-95.
33. Batista, J. E.; Kölbl, H.; Herschorn, S.; Rechberger, T.; Cambroner, J.; Halaska, M. *et al.* The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Ther Adv Urol.* 2015;7(4):167-79.
34. Abrams, P.; Andersson, K. E. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int.* 2007;100(5):987-1006.
35. Chapple, C. R.; Cruz, F.; Cardozo, L.; Staskin, D.; Herschorn, S.; Choudhury, N. *et al.* Safety and Efficacy of Mirabegron: Analysis of a Large Integrated Clinical Trial Database of Patients with Overactive Bladder Receiving Mirabegron, Antimuscarinics, or Placebo. *Eur Urol.* 2020;77(1):119-28.
36. Rosa, G. M.; Ferrero, S.; Nitti, V. W.; Wagg, A.; Saleem, T.; Chapple, C. R. Cardiovascular Safety of β 3-adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. *Eur Urol.* 2016;69(2):311-23.
37. Johnston, K. M.; Walker, D. R.; Lakzadeh, P. Characterizing the Health-Related Quality of Life Burden of Overactive Bladder Using Disease-Specific Patient-Reported Outcome Measures: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2019;36(3):548-62.
38. 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(11):e021889.
39. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Propiverina per al tractament dels símptomes urinaris en la síndrome de bufeta hiperactiva. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018 [Internet]. 2018 [citad 15 octubre 2019]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/propiverina-bufeta-hiperactiva>
40. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Fesoterodina i desfesoterodina per al tractament dels símptomes urinaris en la síndrome de bufeta hiperactiva. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. [Internet]. [citad 7 setembre 2020]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/fesoterodina-bufeta-hiperactiva>
41. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Mirabegró per al tractament dels símptomes urinaris en la síndrome de bufeta hiperactiva. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2019. [Internet]. [citad 7 setembre 2020]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/mirabegro-bufeta-hiperactiva>
42. Lim, R.; Liang, M. L.; Lim, K. K.; Leong, W. S.; Yuen, K. H. The Minimum Clinically Important Difference of the International Consultation on Incontinence Questionnaires (ICIQ-UI SF and ICIQ-LUTSqol). *Urology.* 2019;133:91-5.
43. Lightner, D. J.; Gomelsky, A.; Souter, L.; Vasavada, S. P. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/sufu guideline amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):558-63.
44. Drake, M. J.; Chapple, C.; Esen, A. A.; Athanasiou, S.; Cambroner, J.; Mitcheson, D. *et al.* Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol.* 2016;70(1):136-45.
45. Herschorn, S.; Chapple, C. R.; Abrams, P.; Arlandis, S.; Mitcheson, D.; Lee, K. S. *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(4):562-75.
46. Gratzke, C.; van Maanen, R.; Chapple, C.; Abrams, P.; Herschorn, S.; Robinson, D. *et al.* Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II) [Figure presented]. *Eur Urol.* 2018;74(4):501-9.
47. Manejo de la vejiga hiperactiva. *INFAC.* 2018;26(10):86-92.
48. Chapple, C.; Herschorn, S.; Abrams, P.; Sun, F.; Brodsky, M.; Guan, Z. Tolterodine Treatment Improves Storage Symptoms Suggestive of Overactive Bladder in Men Treated With α -Blockers. *Eur Urol.* 2009;56(3):534-43.
49. Kaplan, S. A.; McCammon, K.; Fincher, R.; Fakhoury, A.; He, W. Safety and Tolerability of Solifenacin Add-on Therapy to α -Blocker Treated Men With Residual Urgency and Frequency. *J Urol.* 2009;182(6):2825-30.

50. Kaplan, S. A.; Roehrborn, C. G.; Gong, J.; Sun, F.; Guan, Z. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving α -blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2012;109(12):1831-40.
51. Kaplan, S. A.; Herschorn, S.; McVary, K. T.; Staskin, D.; Chapple, C.; Foley, S. *et al.* Efficacy and Safety of Mirabegron versus Placebo Add-On Therapy in Men with Overactive Bladder Symptoms Receiving Tamsulosin for Underlying Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Phase 4 Study (PLUS). *J Urol.* 2020;203(6):1163-71.
52. Kaplan, S. A.; Roehrborn, C. G.; Rovner, E. S.; Carlsson, M.; Bavendam, T.; Guan, Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2006;296(19):2319-28.
53. Lee, S. H.; Chung, B. H.; Kim, S. J.; Kim, J. H.; Kim, J. C.; Lee, J. Y. Initial combined treatment with anticholinergics and α -blockers for men with lower urinary tract symptoms related to BPH and overactive bladder: A prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14(4):320-5.
54. Van Kerrebroeck, P.; Haab, F.; Angulo, J. C.; Vik, V.; Katona, F.; García-Hernández, A. *et al.* Efficacy and Safety of Solifenacin Plus Tamsulosin OCAS in Men with Voiding and Storage Lower Urinary Tract Symptoms: Results from a Phase 2, Dose-finding Study (SATURN). *Eur Urol.* 2013;64(3):398-407.
55. Van Kerrebroeck, P.; Chapple, C.; Drogendijk, T.; Klaver, M.; Sokol, R.; Speakman, M. *et al.* Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: Efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013;64(6):1003-12.
56. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Solifenacina/tamsulosina per al tractament dels símptomes urinaris associats a la hiperplàsia prostàtica benigna. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018 [Internet]. [citad 12 novembre 2020]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/solifenacina-tamsulosina-hpb>
57. DuBeau, C. E.; Kraus, S. R.; Griebing, T. L.; Newman, D. K.; Wyman, J. F.; Johnson, T. M. *et al.* Effect of Fesoterodine in Vulnerable Elderly Subjects with Urgency Incontinence: A Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *J Urol.* 2014;191(2):395-404.
58. Wagg, A.; Khullar, V.; Marschall-Kehrel, D.; Michel, M. C.; Oelke, M.; Darekar, A. *et al.* Flexible-Dose Fesoterodine in Elderly Adults with Overactive Bladder: Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fesoterodine in an Aging Population Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(2):185-93.
59. Wagg, A.; Cardozo, L.; Nitti, V. W.; Castro-Díaz, D.; Auerbach, S.; Blauwet, M. B. *et al.* The efficacy and tolerability of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing.* 2014;43(5):666-75.
60. Wagg, A.; Wyndaele, J. J.; Sieber, P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: A pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4(1):14-24.
61. Zinner, N. R.; Mattiasson, A.; Stanton, S. L. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):799-807.
62. Usmani, S. A.; Reckenberg, K.; Johnson, O.; Stranges, P. M.; Teshome, B. F.; Kebodeaux, C. D. *et al.* Relative Risk of Adverse Events and Treatment Discontinuations Between Older and Non-Older Adults Treated with Antimuscarinics for Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs and Aging.* 2019;36(7):639-45.
63. Risacher, S. L.; McDonald, B. C.; Tallman, E. F.; West, J. D.; Farlow, M. R.; Unverzagt, F. W. *et al.* Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):721-32.
64. Coupland, C. A. C.; Hill, T.; Denning, T.; Morriss, R.; Moore, M.; Hippisley-Cox, J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1084-93.
65. Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). Barcelona: Departament de Salut; 2020 [Internet]. [citad 20 gener 2021]. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxiu/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf
66. González Montalvo, J. I.; Alarcón Alarcón, T. Grandes síndromes geriátricos. Concepto y prevención de los más importantes. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2003;8(108):5778-85.