



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N°074-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE SOLIFENACINA EN PACIENTES
CON HIPERACTIVIDAD VESICAL REFRACTARIOS A OXIBUTININA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS
Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

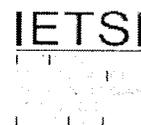


DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-EsSalud
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
4. Patricia Pimentel Álvarez – Asesora clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
5. Matilde Noemi Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
6. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Alberto Sabogal Sologuren



CONFLICTO DE INTERÉS



Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de solifenacina en comparación con oxibutinina en el tratamiento de hiperactividad vesical. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°074-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AUA	American Urological Association
EAU	European Association of Urology
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GPC	Guías de práctica clínica
ICS	International Continence Society
ICI	International Consultation on Incontinence
IUGA	International Urogynecological Association
MA	Meta-análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RS	Revisión sistemática
SOGC	Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada
UITN	Urinary Incontinence Treatment Network

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	10
III.	MÉTODOLOGÍA.....	11
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
IV.	RESULTADOS.....	13
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
	I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
	C. ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	18
	D. RESUMENES EN CONGRESOS.....	21
V.	DISCUSIÓN.....	22
VI.	CONCLUSIONES.....	26
VII.	RECOMENDACIONES.....	27
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	30

I. RESUMEN EJECUTIVO

– La hiperactividad vesical es un síndrome definido por la presencia de urgencia urinaria, acompañado de alta frecuencia urinaria durante el día y/o la noche, y/o incontinencia urinaria de urgencia.

– No se han publicado estadísticas de la hiperactividad vesical en el Perú. En una revisión de la literatura mundial al 2010 se encontró que la prevalencia de incontinencia urinaria en mujeres se encuentra entre 25-45%, y en hombres ésta es aproximadamente la mitad (11-34%).

– El tratamiento de hiperactividad vesical tiene como objetivo reducir la urgencia miccional y evitar la incontinencia urinaria. La terapia de primera línea consiste en una combinación de modificaciones en el estilo de vida y el comportamiento, y entrenamiento de la vejiga. Esta terapia se puede combinar con tratamiento farmacológico con agentes anti-muscarínicos orales (ejm. succinato de solifenacina y oxibutinina clorhidrato). La segunda línea de tratamiento consiste de anti-muscarínicos orales. Una tercera línea de tratamiento consiste de inyecciones intravesicales de toxina botulínica A, las cuales previenen la liberación de acetilcolina y generan relajación muscular localizada por un periodo de hasta 6 meses.

– En la actualidad, el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con oxibutinina clorhidrato vía oral para el tratamiento de hiperactividad vesical. Sin embargo, médicos especialistas informan que existe una fracción de pacientes que no responde correctamente al tratamiento con oxibutinina (alrededor de 10%), por lo que es necesario evaluar la eficacia y seguridad de otras alternativas de tratamiento para esta población.

– El presente documento considera la evidencia publicada hasta la fecha (octubre 2016) en relación a la eficacia y seguridad del uso de solifenacina en pacientes con hiperactividad vesical, refractarios a oxibutinina. Se incluyen en el presente informe recomendaciones de tres guías de práctica clínica, un estudio observacional y un resumen presentado en un congreso.

– Las GPC identificadas no emitieron recomendaciones acerca del uso de solifenacina en pacientes refractarios al tratamiento con oxibutinina. Sin embargo, la GPC de American Urological Association (AUA) menciona que en los casos de refractariedad al tratamiento con algún agente farmacológico (anti-muscarínicos),



por principio clínico, es posible cambiar la dosis o el agente; aunque esta afirmación se basa en opinión de expertos y estudios observacionales.

- No se ha encontrado un ECA que evalúe la eficacia del uso de solifenacina en pacientes refractarios a oxibutinina. Se identificó únicamente un estudio observacional que sugiere un efecto positivo del uso de solifenacina en pacientes refractarios o intolerantes a oxibutinina. A pesar de que dicho estudio presenta una serie de limitaciones serias, se rescata la fuerza de las asociaciones encontradas. Adicionalmente, estudios sobre eventos adversos relacionados al uso de solifenacina reportan que este fármaco es seguro en el tratamiento de hiperactividad vesical.
- A pesar de que la evidencia que apoya el uso de solifenacina en la población refractaria a oxibutinina es escasa y de baja calidad, se toma la opinión de experto sobre un potencial beneficio del uso del medicamento. Las razones expuestas por el especialista para el uso de solifenacina incluyen la inexistencia de alternativas terapéuticas para este tipo de pacientes, y el gran impacto de la condición sobre la calidad de vida de los que la padecen. Asimismo, existe plausibilidad biológica que apoya la hipótesis de un beneficio del tratamiento con solifenacina en ausencia de respuesta a oxibutinina.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de solifenacina como alternativa de tratamiento en pacientes con hiperactividad vesical refractaria a oxibutinina, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de solifenacina para el tratamiento de hiperactividad vesical. De acuerdo con la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, los médicos urólogos Dr. Jorge Espejo Pezzini y el Dr. Carlos Ramón Moyano Avendaño de la Red Asistencial Sabogal, han hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) las solicitudes de uso fuera del petitorio de solifenacina según las preguntas PICO mostradas a continuación:



P	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de: <ul style="list-style-type: none">• Hiperactividad vesical• Incontinencia urinaria de urgencia
I	Solifenacina 5mg por vía oral, cada 24 horas
C	Oxibutinina 5mg por vía oral, cada 12 horas
O	Control de la enfermedad y mejorar calidad de vida

P	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de: <ul style="list-style-type: none">• Hiperactividad vesical• Incontinencia urinaria de urgencia
I	Solifenacina 5mg por vía oral, cada 24 horas
C	Oxibutinina 5mg por vía oral, cada 12 horas
O	Control de la enfermedad y mejorar calidad de vida

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con los médicos asistenciales incluidos en el equipo redactor y el Dr. Arturo Espejo Pezzini, urólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:



P	Pacientes adultos con hiperactividad vesical (incontinencia de urgencia) refractarios a oxibutinina
I	Solifenacina
C	Mejor terapia de soporte o placebo
O	<p>Calidad de vida :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urgencia • Dolor • Incontinencia <p>Eventos adversos</p>

B. ASPECTOS GENERALES

La hiperactividad vesical es un síndrome definido por la presencia de urgencia urinaria, usualmente acompañada de alta frecuencia urinaria durante el día y/o la noche, y/o incontinencia urinaria de urgencia (1). Una alta frecuencia urinaria se refiere a frecuencia miccional de ocho o más veces durante el día, o 2 o más veces durante la noche. La incontinencia urinaria, como signo, es la fuga involuntaria de orina (1). La urgencia urinaria es la sensación aguda y repentina de necesidad de miccionar inmediatamente, la cual se da por la contracción del músculo detrusor en la vejiga.

Los síntomas de la hiperactividad vesical puede tener un origen neurogénico (ejm. daño a la médula espinal), miogénico (ejm. obstrucción, hiperplasia prostática benigna), inflamatorio (ejm. cistitis), o idiopático (sin causa conocida) (2,3). Independientemente de las causas subyacentes, éste síndrome presenta un conjunto de signos evidenciables como un aumento repentino de la presión intravesical en presencia de volúmenes reducidos de orina, aumento espontáneo en la actividad miogénica, contracciones

tetánicas fusionadas, respuesta alterada a estímulos, y cambios característicos de la ultra estructura del músculo liso. Dada la inespecificidad de los signos y síntomas, para el diagnóstico de hiperactividad vesical es necesario descartar otras patologías que puedan explicar los síntomas observados como infecciones del tracto urinario, cálculos renales, distopia urogenital, entre otros.

No se ha publicado estadísticas de la hiperactividad vesical en el Perú. En Canadá, se ha observado una prevalencia de hiperactividad vesical de 18.1% en la población total, siendo 21.2% en mujeres y 14.8% en hombres (4). Además, se estima que el 10% de la población canadiense sufre de incontinencia urinaria, y esta condición se encuentra asociada a una carga económica significativa para el sistema de salud. Un estudio poblacional en EEUU (5) encontró prevalencias globales de hiperactividad vesical similares entre hombres (16%) y mujeres (16.9%); sin embargo, se observó también que la severidad de los síntomas varía con la edad de manera diferenciada en hombres y en mujeres. Así, en mujeres, la prevalencia de incontinencia de urgencia aumenta con la edad de 2% a 19%, con un marcado incremento a los 44 años; mientras que en los hombres la prevalencia aumenta de 0.3% a 8.9% con un incremento marcado luego de los 64 años. En el mundo, la prevalencia de incontinencia urinaria por cualquier causa es variable. Así, en una revisión de la literatura mundial al 2010 se encontró que la prevalencia de incontinencia urinaria en mujeres es de 25-45%, y en hombres ésta es aproximadamente la mitad (11-34%) (6).

El tratamiento de hiperactividad vesical tiene como objetivo reducir la urgencia y evitar la incontinencia urinaria. La terapia de primera línea consiste en una combinación de modificaciones en el estilo de vida y el comportamiento, y entrenamiento de la vejiga. La terapia de primera línea se puede combinar con tratamiento farmacológico con agentes anti-muscarínicos (ejm. succinato de solifenacina y oxibutinina clorhidrato). La segunda línea de tratamiento consiste de anti-muscarínicos orales. Una tercera línea de tratamiento son inyecciones intravesicales de toxina botulínica A las cuales previenen la liberación de acetilcolina y generan relajación muscular localizada por un periodo de hasta 6 meses (7,8). Otra opción de tercera línea es la implantación de electrodos para la estimulación del nervio sacral, la cual se debe considerar en un grupo selecto de pacientes refractarios (8,9).

En la actualidad, el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con oxibutinina clorhidrato vía oral para el tratamiento de primera línea de hiperactividad vesical. Sin embargo, médicos especialistas informan que existe una fracción de pacientes refractarios a oxibutinina para quienes es necesario contar con una alternativa eficaz y segura.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

El succinato de solifenacina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos. Su naturaleza es química, siendo un ácido butanodioico, con fórmula empírica $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$ y peso molecular de 480.55. La solifenacina ejerce su acción bloqueando los receptores muscarínicos en el músculo vesical (músculo detrusor), los cuales son mediadores de las funciones colinérgicas como la contracción de dichos músculos. Al unirse a los receptores muscarínicos en el tejido muscular de la vejiga, la solifenacina impide la unión de la acetilcolina (neurotransmisor colinérgico) e interrumpe la señal que estimula la contracción. De esta manera, la solifenacina evita las contracciones repentinas que originan la urgencia urinaria en el síndrome de hiperactividad vesical.



El succinato de solifenacina con nombre commercial VESicare ha sido aprobado por la FDA en el 2004 para el tratamiento de hiperactividad vesical con síntomas de incontinencia, urgencia y frecuencia urinaria. Por el contrario, la EMA no ha emitido ninguna aprobación del uso de solifenacina en la población adulta de Europa. En el Perú, el medicamento cuenta con registro sanitario vigente en la DIGEMID bajo los nombres SOLIFEN, SOLNEF y VESICARE.



Finalmente, cada tableta de 5mg de solifenacina (VESicare) tiene un costo según el SAP de S/. 7.98. El tratamiento solicitado de 5mg de solifenacina al día por 180 días, tendría un costo total de S/.1,422, es decir, un costo mensual de S/. 237. Sin embargo, la dosis puede escalar a 10mg al día, en cuyo caso el tratamiento mensual tendría un costo de S/. 474.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de solifenacina en el tratamiento de hiperactividad vesical en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the American Urological Association (AUA), the International Continence Society (ICS), the International Consultation on Incontinence (ICI), the International Urogynecological Association (IUGA), the European Association of Urology (EAU), the Urinary Incontinence Treatment Network (UITN), the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC), y the American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. En este caso el comparador es mejor terapia de soporte o placebo. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.



Población de interés: "Urinary, overactive bladder" (término Mesh), overactive bladder (término general)

Intervención: "Solifenacin succinate" (término Mesh), solifenacin succinate (término general)

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.



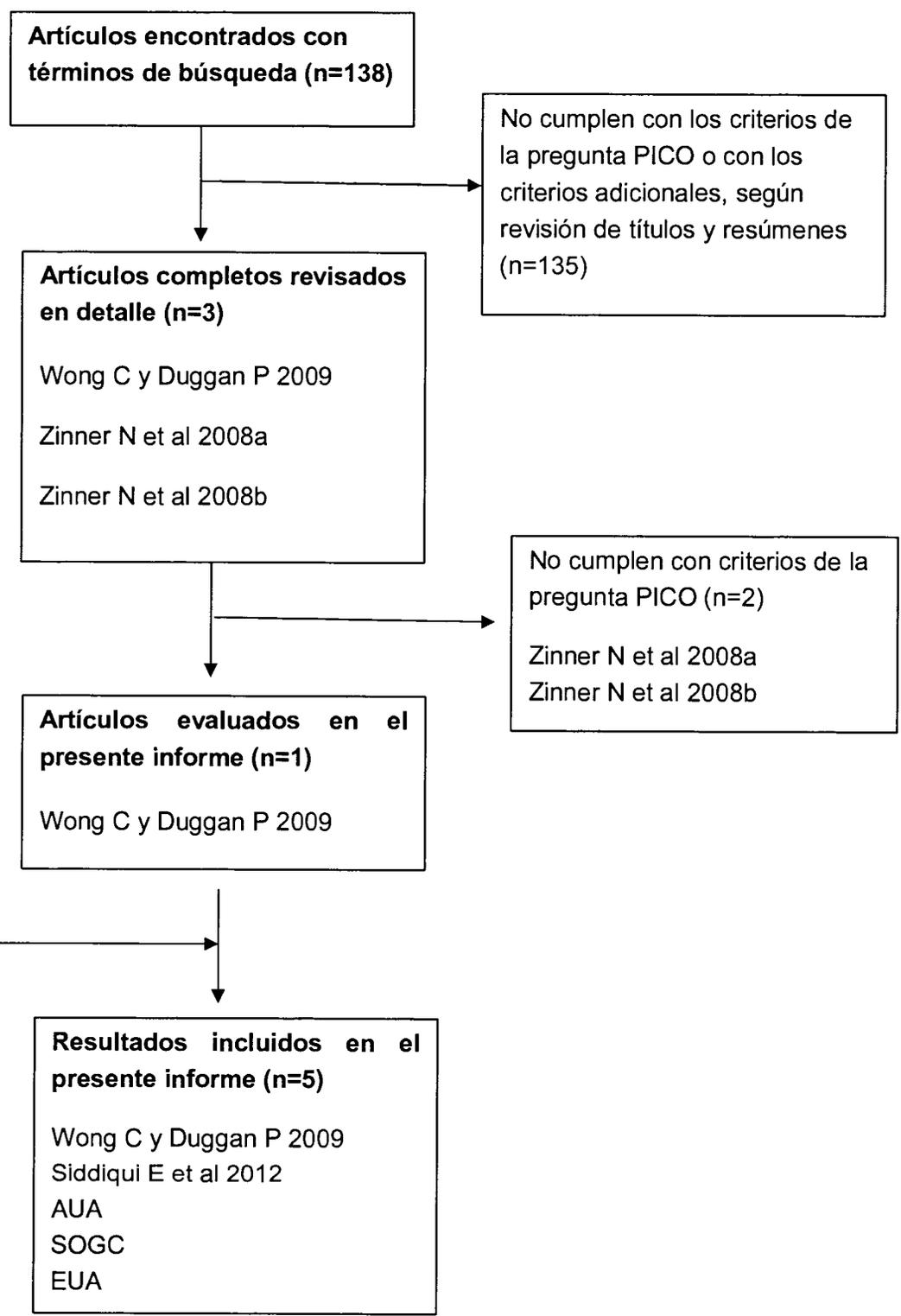
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrada en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los estudios incluidos en el presente trabajo. Finalmente, se eligieron las GPC más actualizadas.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de solifenacina en el tratamiento de pacientes con hiperactividad vesical. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

 **Guías de práctica clínica:** Se incluyeron recomendaciones de la GPC de la AUA, la SOGC, y la EUA

 **Estudios prospectivos:** Se incluyó un estudio piloto, de etiqueta abierta, sin grupo control donde se evaluó el efecto del uso de solifenacina sobre la frecuencia urinaria y la calidad de vida en 9 mujeres con hiperactividad vesical refractaria a oxibutinina.

 **Resúmenes en congresos:** Se identificó un resumen presentado en el 40avo Congreso anual de la Sociedad Internacional de Continencia sobre el cambio de agente anti-muscarínico en pacientes con hiperactividad vesical.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

American Urological Association. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults 2014 (10)



La GPC de la AUA recomienda como primera línea de tratamiento a las terapias de comportamiento (ejm. entrenamiento vesical, estrategias de control vesical, entrenamiento de los músculos pélvicos) [recomendación de grado B¹], las cuales pueden ser combinadas con agentes farmacológicos (en general) [recomendación de grado C²]. Los autores referencian estudios de comparación entre terapias de comportamiento y agentes anti-muscarínicos que muestran un efecto similar de ambos tratamientos sobre la sintomatología asociada a la hiperactividad vesical, resaltando que un beneficio extra de las terapias conductuales esta dado por la ausencia de eventos adversos relacionados al tratamiento. La GPC clasifica a la evidencia que respalda esta recomendación como de grado B porque, si bien existen ECAs y estudios observacionales con resultados consistentes, los ECAs presentan ciertas limitaciones significativas como tamaños muestrales pequeños y duración de seguimiento de solo 12 semanas. Adicionalmente, dentro de la primera línea de tratamiento, recomienda la combinación de la terapia conductuales con agentes farmacológicos; sin embargo, esta recomendación ha sido asignada una calidad de evidencia baja por la escasez de estudios que demuestran un beneficio de la terapia combinada en comparación con la monoterapia.

Como segunda línea de tratamiento la GPC indica que, de acuerdo con el estándar de tratamiento, los médicos deben ofrecer anti-muscarínicos orales. Esta recomendación se basa en evidencia de grado B, correspondiente a ECAs de calidad moderada. La GPC menciona también que no existe evidencia de una diferencia entre las terapias farmacológicas para el tratamiento de hiperactividad vesical, en línea con las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados a la fecha.

En los casos en los que el paciente es refractario al tratamiento con algún agente farmacológico (anti-muscarínicos) la guía menciona que, por principio clínico, se puede cambiar la dosis o el agente (no es una recomendación). Esta afirmación se basa en la experiencia clínica del Panel de expertos y literatura limitada de estudios observacionales

¹ La recomendación de grado B corresponde a evidencia de calidad moderada.

² La recomendación de grado C corresponde a evidencia de baja calidad.

(11–13). De estos estudios, solo uno evalúa el uso de solifenacina en pacientes refractarios a oxibutinina (13). Se trata de un estudio piloto, el cual es descrito al detalle más adelante en ésta sección.

Las recomendaciones de las GPC no responden a la pregunta PICO de interés del presente dictamen ya que no se refieren al uso de solifenacina en pacientes refractarios a oxibutinina, ni a ningún otro agente anti-muscarínico del mercado. Sin embargo, ésta ha sido incluida en la evaluación por tratarse de las recomendaciones de una entidad reconocida entre los grupos de investigación y educación en urología. Además, si bien no emite ninguna recomendación relacionada a la pregunta PICO, ésta GPC brinda información adicional sobre los potenciales beneficios del cambio de agente anti-muscarínico basándose en criterio clínico.

Es importante mencionar que la GPC no brinda mayores especificaciones sobre la metodología empleada en el desarrollo de las recomendaciones en cuanto a la revisión sistemática de la literatura, solo cita una versión previa de esta guía (2009) que no se encuentra disponible. Asimismo, no emplea un sistema de graduación estándar, ni detalla el sistema utilizado. Por otro lado, se rescata que la GPC referencia sus recomendaciones de manera que facilita la asociación entre estas y la evidencia que las respalda.

The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy 2012 (14)

La GPC de la SOGC recomienda el uso de oxibutinina oral (de liberación inmediata o lenta), así como oxibutinina transdermal, en el tratamiento de hiperactividad vesical [recomendación I-A³]. De manera similar, la GPC recomienda la solifenacina como una alternativa de tratamiento para la hiperactividad vesical [recomendación I-A³].

Adicionalmente, la GPC recomienda que se ofrezca a los pacientes como alternativas de tratamiento equivalentes tanto la terapia de entrenamiento vesical, como la estimulación eléctrica y la terapia anti-colinérgica (como los anti-muscarínicos), ya que no se ha encontrado evidencia de diferencias en la tasa de cura entre los tratamientos [recomendación I-A³]. Sin embargo, ésta hace referencia a una mayor seguridad del uso de solifenacina en comparación con oxibutinina.

³ La recomendación I-A corresponde a una recomendación fuerte basada en evidencia obtenida de al menos 1 ECA de buena calidad.

Finalmente, recomienda que la elección de agente anti-colinérgico esté guiada por la presencia de co-morbilidades, ya que la eficacia objetiva entre los agentes anti-colinérgicos es similar [recomendación I-A³].

Las recomendaciones de la GPC no responden directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen ya que no hacen referencia al uso de solifenacina en pacientes refractarios al tratamiento con oxibutinina, o con cualquier otro agente anti-muscarínico. Sin embargo, al igual que la GPC de la AUA, ésta es incluida en el dictamen preliminar por su relevancia como fuente de información en la práctica clínica, y por encontrarse dentro de las más actuales.



La GPC empleó el sistema de graduación del Canadian Task Force on Preventive Health Care. Cabe resaltar que en el documento las recomendaciones fueron presentadas separadas de las referencias que las sustentan, de manera que es difícil identificar los estudios que respaldan cada una de las recomendaciones. Es importante mencionar también que esta GPC se centra en terapias farmacológicas, y no en todas las terapias disponibles para tratar la hiperactividad vesical.



Thuroff J.W. et al. European Association of Urology Guidelines on Urinary Incontinence. 2014 (10)

La GPC de la EAU recomienda que se ofrezcan agentes anti-muscarínicos (en formulaciones de liberación inmediata o liberación lenta) como terapia farmacológica inicial en adultos con incontinencia de urgencia [recomendación de grado A⁴]. En aquellos pacientes en quienes la formulación de liberación inmediata no han tenido efecto, se recomienda el uso de formulaciones de liberación lenta o agentes anti-muscarínicos con acción prolongada [recomendación de grado A⁴]. Se recomienda considerar también el uso de oxibutinina transdermal si los anti-muscarínicos orales no son tolerados debido a la sequedad bucal [recomendación de grado B⁵].

La guía menciona también que no existe evidencia consistente que muestre que algún agente anti-muscarínico es superior a otro con respecto a la cura o mejora de los síntomas de incontinencia urinaria de urgencia [nivel de evidencia 1a].

⁴ La recomendación de grado A corresponde a estudios de alta calidad y consistencia, que se refieran a la recomendación específicamente, e incluyan al menos un ECA.

⁵ La recomendación de grado B corresponde a estudios bien realizados, pero no ECAs.

Adicionalmente, la GPC concluye que no existe evidencia consistente que muestre que la terapia farmacológica es superior a la terapia de comportamiento en el tratamiento de incontinencia urinaria de urgencia [nivel de evidencia 1b].

Las recomendaciones de la GPC no responden directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar ya que no se refieren al uso de solifenacina en pacientes refractarios al tratamiento con oxibutinina, ni a cualquier otro agente anti-muscarínico. Sin embargo, es incluida en los resultados por tratarse de las recomendaciones de un grupo reconocido en el campo de la urología, y obtenidas bajo una metodología rigurosa.

La GPC utiliza una metodología basada en preguntas PICO, claramente descrita en el documento. Para la generación de las recomendaciones se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de Medline y Embase. La evidencia y las recomendaciones fueron graduadas utilizando una modificación del sistema utilizado por Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) (15).

C. ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Wong C. y Duggan P. Solifenacin for overactive bladder in women unsuccessfully treated with immediate release oxybutynin: a pilot study. 2009 (13)

Estudio piloto, prospectivo, de etiqueta abierta, sin grupo control que tuvo como objetivo evaluar la eficacia del uso de solifenacina en pacientes no-tributarios a oxibutinina (eventos adversos, ausencia de eficacia). Se incluyeron en el estudio pacientes mujeres del Hospital Royal Adelaide con diagnóstico de hiperactividad vesical, y que presentaron refractariedad o intolerancia al tratamiento con oxibutinina. Se excluyeron aquellas que se encontraran en tratamiento con oxibutinina, antidepressivos tricíclicos o pro-bantina, tuvieran infecciones, glaucoma, o disfunción renal, estuvieran embarazadas o planearan estarlo durante el estudio, y menores de edad. Se enrolaron 9 mujeres, quienes debieron suspender cualquier tratamiento para la hiperactividad vesical una semana antes de iniciar el uso de solifenacina (5 mg diarios). Se registraron los datos basales de: variables demográficas, frecuencia urinaria diurna (utilizando el diario de 3 días), frecuencia urinaria nocturna, número de episodios de incontinencia y volumen urinario evacuado promedio, y calidad de vida (cuestionario OAB-q en versión corta). Las evaluaciones se llevaron a cabo a las 4 y 12 semanas y se registró el diario de 3 días, el cuestionario de calidad de vida, la percepción de urgencia (UPS, por sus siglas en inglés), la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés) y la evaluación global del paciente (PGI-S, por sus siglas en inglés). A las pacientes que no estuvieron satisfechas con los resultados a la cuarta semana, se les ofreció un aumento de dosis a 10mg diarios hasta completar el estudio.

De las 9 pacientes enroladas, 8 culminaron el estudio, la restante se retiró por presentar dolores de cabeza severos. De las 8, en 4 la solifenacina no hizo efecto, una presentó efecto y luego lo perdió, y 3 presentaron eventos adversos intolerables.

Frecuencia urinaria (eficacia)

A la semana 12, se observó una disminución en el número de micciones diurnas (diferencia de medias: -4.1, $p=0.00002$), nocturnas (diferencia de medias: -1.9, $p=0.0004$) y episodios de incontinencia al día (diferencia de medias: -3.0, $p=0.02$), en comparación con las medidas basales. Asimismo, se reportó un aumento en el volumen promedio de orina miccionado (diferencia de medias: 120, $p=0.002$).

Calidad de vida

Ambos dominios del cuestionario de calidad de vida mostraron mejorías: severidad de los síntomas y calidad de vida relacionada a la salud (HRQL, por sus siglas en inglés). Así, se reporta una reducción de 47% en la severidad de los síntomas (diferencia de medias: -28.8, $p=0.001$), y un aumento de 61% en la calidad de vida (diferencia de medias: 27.8, $p=0.0006$) a la semana 12 en comparación con los puntajes basales.

Adicionalmente, se observaron mejorías estadísticamente significativas en la percepción de urgencia, la cual inició con un puntaje de 1, paso a 2 a la cuarta semana, y finalmente a 3 a la semana 12 ($p=0.0004$).

De manera similar la severidad de la urgencia mostró una disminución estadísticamente significativa a la semana 12 en comparación con los valores basales (basal: 56, semana 4: 42, semana 12: 32, $p=0.0005$).

Finalmente, la evaluación global de los pacientes mostró ser muy positiva en 5 de las 8 mujeres, positiva en 1 y ligeramente positiva en 2.

Eventos adversos

Una paciente presentó cefalea severa luego de iniciar el tratamiento con solifenacina, en uso concomitante con esomeprazol.

Observaciones:

- La limitación principal del estudio está relacionada al diseño, ya que al tratarse de un diseño de etiqueta abierta y en ausencia de grupo control, los resultados observados se encuentran susceptibles a diferentes tipos de sesgos. Adicionalmente, la ausencia de control por placebo no permite que se concluya con certeza con respecto al efecto de la solifenacina, ya que este efecto no puede ser atribuido por completo al uso del medicamento.
- Una segunda limitación grande es el tamaño de muestra reducido. Al contar con un grupo tan pequeño de pacientes la variabilidad dentro del grupo es limitada. Esto adicionado al muestreo por conveniencia y los criterios de exclusión, reducen la representatividad de la muestra. En relación a esto, cabe mencionar también que el estudio incluyó únicamente a pacientes mujeres, por lo que la extrapolación de los resultados se limita a la población femenina. Esto es de particular relevancia para el presente dictamen preliminar, ya que la pregunta PICO plantea la evaluación del uso de solifenacina en la población adulta en general.
- Con respecto al diseño del estudio y el tamaño muestral, el artículo menciona que la obtención de resultados significativos con un número tan pequeño de pacientes llevó a la discontinuación del ensayo clínico en su etapa piloto. Sin embargo, esta línea de pensamiento no es correcta, ya que es necesario corroborar estos hallazgos y cuantificar el efecto atribuible al medicamento a través de un ensayo clínico controlado.
- En relación al análisis, el artículo no menciona los tipos de análisis estadísticos empleados para evaluar las diferencias pre y post tratamiento. Esto es particularmente importante en los casos en que no queda claro a que comparación corresponde el valor p, como para UPS y VAS. Asimismo, denota falta de transparencia en la metodología lo cual genera incertidumbre. Adicionalmente, en el reporte de los resultados no se menciona cuantas pacientes aumentaron la dosis de solifenacina, y esto tampoco se toma en cuenta en la interpretación de los resultados.
- Con respecto a las variables empleadas en el estudio, en ausencia de un grupo control, el sesgo de memoria podría haber influenciado los resultados. Sobre todo en aquellos que se empezaron a sentir mejor, en estos podría haber ocurrido que dejaron de prestar mayor atención al número de micciones, reportando así un menor número de episodios de los ocurridos; o incluso este mismo grupo, con la intención de que se incluya el tratamiento en la lista de medicamentos del hospital para la continuidad y sostenibilidad de su mejoría, podrían haber disminuido el número de episodios intencionalmente.



D. RESUMENES EN CONGRESOS

Siddiqui E et al. Comparison of overactive bladder patients who switch between antimuscarinic therapies with those who persist on the same therapy in the absence of improved outcomes: results of a cross-sectional study in 4 european countries. 2012



Resumen presentado en el 40avo Congreso anual de la Sociedad Internacional de Continencia. Estudio prospectivo en pacientes de urólogos de Francia, Alemania, España y el Reino Unido. Se les pidió a los especialistas que registraran de manera prospectiva la información de los siguientes 10 pacientes que pasaran por consulta por hiperactividad vesical por un periodo de un año. Se incluyeron adultos tanto hombres como mujeres. El objetivo del estudio fue comparar a aquellos que, durante ese año, no cambiaron de agente anti-muscarínico a pesar de no encontrarse satisfechos con los resultados, con aquellos que si cambiaron. Lo que se busca es encontrar las diferencias entre los grupos que puedan encontrarse relacionadas a la decisión de cambiar de agente. Se empleó un análisis de regresión para controlar por la percepción del clínico sobre la severidad de la condición de su paciente.



A pesar de que el objetivo del estudio no guarda mucha relación con la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, el resumen menciona algunos resultados relacionados. Así, se observó que de 338 pacientes que cambiaron de agente durante el año de duración del estudio, 143 (42.3%) se mantuvieron insatisfechos con los resultados. Por otro lado, los pacientes que cambiaron de agente afirmaron con mayor frecuencia que su condición mejoró en los últimos 3 meses, y que la medicación mejoró su calidad de vida. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la calidad de vida entre los que cambiaron y los que no cambiaron cuando se ajustó por severidad de la enfermedad. Asimismo, los pacientes que cambiaron de agente reportaron con mayor frecuencia el uso de otras estrategias para ayudar a mejorar su condición, en comparación con los que no cambiaron.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar muestra una descripción y análisis de la evidencia encontrada en relación al uso de solifenacina en el tratamiento de hiperactividad vesical en pacientes refractarios al tratamiento con oxibutinina. En ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, los resultados corresponden a un estudio prospectivo de un solo brazo, un resumen presentado en un congreso internacional y tres guías de práctica clínica especializadas.

Las GPC encontradas no emitieron recomendaciones acerca del uso de solifenacina en pacientes refractarios al tratamiento con oxibutinina. Sin embargo, estas GPC fueron incluidas en los resultados por tratarse de documentos elaborados por entidades reconocidas en el campo de la urología, y por su relevancia como fuentes de información en la práctica clínica. Además, la GPC de la AUA, aunque no emite una recomendación graduada, brinda información adicional sobre los potenciales beneficios del cambio de agente anti-muscarínico. Así, la GPC menciona que en los casos de refractariedad al tratamiento con algún agente farmacológico (anti-muscarínicos), por principio clínico, es posible cambiar la dosis o el agente. Esta afirmación se basa en la experiencia clínica del Panel de expertos y literatura limitada de tres estudios observacionales, de los cuales solo uno evalúa a la población que ha cambiado el tratamiento con oxibutinina por solifenacina. Al recoger la información de las GPC es posible concluir que, a la fecha, no hay evidencia de buena calidad que respalde una recomendación sobre el uso de solifenacina en pacientes refractarios a oxibutinina. Sin embargo, se reconoce la necesidad de contar con alguna orientación en el tratamiento de ésta población.

El estudio observacional identificado corresponde al citado en la GPC de la AUA. Se trata de un estudio piloto, prospectivo, no controlado, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia del uso de solifenacina en el tratamiento de mujeres (n=9) con hiperactividad vesical refractaria a tratamiento con oxibutinina. La eficacia se evaluó a través de las variaciones en el número de micciones diurnas y nocturnas, los episodios de incontinencia y el volumen promedio de orina miccionado, en respuesta al tratamiento con solifenacina por 12 semanas (con una medición intermedia a las 4 semanas). Se observó que a la semana 12, hubo una disminución estadísticamente significativa en el número de micciones diurnas (diferencia: -4.1), nocturnas (diferencia: -1.9) y episodios de incontinencia al día (diferencia: -3.0), en comparación con las medidas basales. Asimismo, se reportó un aumento en el volumen promedio de orina miccionado (diferencia: 120). En el estudio se evaluó también calidad de vida, y se encontró que tanto la severidad de los síntomas como la calidad de vida relacionada a la salud presentaron mejorías significativas. Así, se reporta una reducción de 47% en la severidad de los síntomas (diferencia de medias: -28.8, $p=0.001$), y un aumento de 61% en la calidad de vida (diferencia de medias: 27.8,

p=0.0006) a la semana 12 en comparación con los puntajes basales. En cuanto a los eventos adversos, el estudio menciona que dado el número pequeño de participantes, la evaluación de las variables de seguridad no fue posible. En este sentido se reportó un único caso de cefalea severa que llevó a la discontinuación del tratamiento con solifenacina. Dado que las cefaleas no son un efecto secundario común del uso de solifenacina, los investigadores sostienen que estas se pueden haber generado por el uso concomitante de solifenacina y esomeprazol. En general, los resultados del estudio sugieren un efecto positivo del uso de solifenacina en pacientes refractarios a oxibutinina. Sin embargo, el estudio presenta una serie de limitaciones que cabe resaltar. La limitación principal del estudio está relacionada al diseño, ya que al tratarse de un diseño de etiqueta abierta y en ausencia de grupo control, los resultados observados se encuentran susceptibles a la introducción de sesgo en los estimados. Adicionalmente, la ausencia de un grupo placebo no permite que se concluya con certeza con respecto al efecto de la solifenacina, ya que este efecto no puede ser atribuido por completo al uso del medicamento. Una segunda gran limitación es el tamaño de muestra reducido. Al contar con un grupo tan pequeño de pacientes la variabilidad dentro del grupo es limitada. Esto adicionado al muestreo por conveniencia y los criterios de exclusión, reducen la representatividad de la muestra. En relación a esto, cabe mencionar también que el estudio incluyó únicamente a pacientes mujeres, por lo que la extrapolación de los resultados se limita a la población femenina. Esto es de particular relevancia en el presente dictamen preliminar, ya que la pregunta PICO plantea la evaluación del uso de solifenacina en la población adulta en general. Con respecto al diseño del estudio y el tamaño muestral, el artículo menciona que la obtención de resultados significativos con un número tan pequeño de pacientes llevó a la discontinuación del ensayo clínico en su etapa piloto. Sin embargo, esta línea de pensamiento no es correcta, ya que es necesario corroborar estos hallazgos y cuantificar el efecto atribuible al medicamento a través de un ensayo clínico controlado. Asimismo, frente a resultados positivos durante el estudio piloto, los motivos para no continuar con el ensayo clínico aleatorizado están relacionados a aspectos éticos y eventos adversos, que no es el caso del estudio en cuestión. En relación al análisis, el artículo no menciona los tipos de análisis estadísticos empleados para evaluar las diferencias pre y post tratamiento. Esto es particularmente importante en los casos en que no queda claro a que comparación corresponde el valor p, como para UPS y VAS. Asimismo, denota falta de transparencia en la metodología lo cual genera incertidumbre. Adicionalmente, en el reporte de los resultados no se menciona cuantas pacientes aumentaron la dosis de solifenacina luego de la evaluación del cuarto mes, y esto tampoco se toma en cuenta en la interpretación de los resultados. Finalmente, las variables de eficacia medidas en el estudio son en su mayoría auto-reportes, por lo que, en ausencia de un grupo control, los resultados asociados a dichas variables son altamente susceptibles a sesgo de memoria. Sobre todo en aquellos que mejoraron los síntomas y aumentaron su sensación de bienestar, en estos cabe la posibilidad de una



disminución en la atención al número de micciones, reportando así un menor número de episodios de los ocurridos; o incluso este mismo grupo, con la intención de que se incluya el tratamiento en la lista de medicamentos del hospital para la continuidad y sostenibilidad de su mejoría, podrían haber disminuido el número de episodios intencionalmente. Frente a estas limitaciones queda claro que existe la necesidad de un diseño más robusto que permita responder a la pregunta del uso de solifenacina en pacientes con hiperactividad vesical. Sin embargo, se rescata que las asociaciones observadas fueron de gran magnitud, por lo que es posible que lo observado en este estudio sea un reflejo de un beneficio real del uso de solifenacina en pacientes refractarios a oxibutinina.

Además, la hipótesis de un efecto positivo de solifenacina en el tratamiento de pacientes refractarios a oxibutinina se ve apoyada en cierto grado por la plausibilidad biológica. Si bien todos los anti-muscarínicos comparten el mecanismo de acción y se ha probado que presentan similar eficacia, existen diferencias en sus estructuras a nivel de aminas que los diferencian en términos de afinidad y selectividad de receptores anti-muscarínicos, y afectan su farmacocinética, farmacodinámica y perfil de eventos adversos (16). Estas diferencias guardan relación con la variabilidad en la respuesta al tratamiento observada en los pacientes con hiperactividad vesical. Es decir que, es posible que esto explique porque algunas personas responden al tratamiento con un agente anti-muscarínico y no con otro. En este sentido, las diferencias a nivel molecular podrían estar relacionadas a que una persona que es refractaria al tratamiento con un agente anti-muscarínico, responda al uso de otro agente de la misma familia.

En cuanto a la seguridad del uso de solifenacina, estudios de comparaciones directas entre agentes anti-muscarínicos reportan un perfil de seguridad similar entre los diferentes agentes(17); aunque se ha reportado también una mayor tolerabilidad del uso de 5 mg de solifenacina al día, en comparación con 15 mg de oxibutinina al día (18). Los principales efectos secundarios de dichos agentes son la sequedad bucal, la sequedad ocular y la constipación. Con respecto a estos eventos adversos, las GPC recomiendan que sean tratados antes de considerar el cambio de tratamiento.

Así, aunque la evidencia existente a la fecha sugiere un potencial beneficio del uso de solifenacina en pacientes refractarios a oxibutinina, el sustento científico es de baja calidad, por lo que no es posible afirmar con certeza que los pacientes que reciban solifenacina alcanzarán los objetivos clínicos deseados correspondientes a disminución de los episodios de urgencia y de incontinencia urinaria y de esta manera mejorar su calidad de vida. Por este motivo es de gran importancia que se lleven a cabo estudios con un diseño que permita responder con solvencia a la pregunta PICO planteada en la presente evaluación de tecnología.

A pesar de que la evidencia que apoya el uso de solifenacina en la población refractaria a oxibutinina es escasa y de baja calidad, el especialista urólogo Dr. Jorge Arturo Espejo Pezzini del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren propone su uso en los pacientes refractarios al tratamiento con oxibutinina. Las razones expuestas por el especialista para el uso de solifenacina incluyen la inexistencia de alternativas terapéuticas para este tipo de pacientes, y el gran impacto de la condición sobre la calidad de vida de los que la padecen. Así, en las reuniones técnicas para la elaboración del presente dictamen preliminar, el Dr. Arturo Espejo refirió que el uso de solifenacina constituye la única alternativa terapéutica disponible en el mercado peruano para los pacientes que han agotado las opciones disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Además recalcó que la ausencia de un tratamiento eficaz conlleva a una disminución significativa en la calidad de vida de los pacientes con hiperactividad vesical, sobre todo en aquellos que presentan incontinencia urinaria de urgencia.



Dado que solifenacina y oxibutinina presentan similar eficacia en el tratamiento de hiperactividad vesical, y frente a un menor costo de oxibutinina, ésta última constituye la primera línea de tratamiento para dicha condición. Sin embargo, una fracción de pacientes con hiperactividad vesical no responde o ha perdido la respuesta al tratamiento con oxibutinina, por lo que, es necesario contar con una alternativa para dichos pacientes. Por todo lo expuesto, el uso de solifenacina en dicha población se justifica aun en ausencia de evidencia de buena calidad. Esto se basa en la observación de que no se cuenta con alternativas dentro del Petitorio Farmacológico, que se trata de una condición con un alto impacto sobre la calidad de vida, y que existe plausibilidad biológica que apoya el uso de solifenacina en la población en cuestión.

VI. CONCLUSIONES

- Las GPC encontradas no emiten recomendaciones acerca del uso de solifenacina en pacientes refractarios al tratamiento con oxibutinina. Sin embargo, la GPC de AUA menciona que en los casos de refractariedad al tratamiento con algún agente farmacológico (anti-muscarínicos), por principio clínico, es posible cambiar la dosis o el agente. Aunque esta afirmación se basa en opinión de expertos y estudios observacionales.



- No se ha encontrado un ECA que evalúe la eficacia del uso de solifenacina en pacientes refractarios a oxibutinina. Se identificó únicamente un estudio observacional que sugiere un efecto positivo del uso de solifenacina en pacientes refractarios o intolerantes a oxibutinina. A pesar de que dicho estudio presenta una serie de limitaciones serias, se rescata la fuerza de las asociaciones encontradas. Adicionalmente, estudios sobre eventos adversos relacionados al uso de solifenacina reportan que este fármaco es seguro en el tratamiento de hiperactividad vesical.



- A pesar de que la evidencia que apoya el uso de solifenacina en la población refractaria a oxibutinina es escasa y de baja calidad, se toma la opinión de experto sobre un potencial beneficio del uso del medicamento. Las razones expuestas por el especialista para el uso de solifenacina incluyen la inexistencia de alternativas terapéuticas para este tipo de pacientes, y el gran impacto de la condición sobre la calidad de vida de los que la padecen. Asimismo, existe plausibilidad biológica que apoya la hipótesis de un beneficio del tratamiento con solifenacina en ausencia de respuesta a oxibutinina.



- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de solifenacina como alternativa de tratamiento en pacientes con hiperactividad vesical refractaria a oxibutinina, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

En primer lugar se recomienda que todos los pacientes reciban terapia conductual de ejercicios de contracción pélvica o reeducación vesical (de acuerdo con las guías) de manera obligatoria en combinación con la terapia farmacológica.

Adicionalmente, se debe enviar un informe al término de la administración del tratamiento y semestral (Anexo 07), adjuntando la siguiente información clínica:

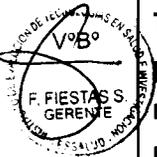
Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

1. Reporte de evolución de la enfermedad: urgencia y frecuencia urinaria reportada utilizando el diario de 3 días.
2. Reporte de eventos adversos



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir solifenacina, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico solicitante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07-de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016):

	Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con hiperactividad vesical refractario a oxibutinina
	Grupo etario	Adulto (>18 años)
	Tiempo máximo que el CFT puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
	Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Médico solicitante debe acreditar todos los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de Hiperactividad Vesical según International Continence Society. 2. Refractariedad* a oxibutinina en combinación con terapia conductual de ejercicios de contracción pélvica o reeducación vesical. 3. Ausencia de otras enfermedades que expliquen el cuadro clínico: infección urinaria, distopia urogenital, cálculos, tumores vesicales. 4. Ausencia de condiciones que aumenten el riesgo de eventos adversos: glaucoma, miastenia gravis, disfunción renal. <p><i>*Refractariedad se define como persistencia de la</i></p>

	<p><i>urgencia urinaria y la frecuencia urinaria luego de tratamiento con oxibutinina en combinación con terapia de comportamiento por 8 semanas habiendo asegurado buena adherencia.</i></p>
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Urocultivo reciente (≤ 7 días) 2. Evaluación ginecológica 3. Evaluación oftalmológica
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reporte de evolución de la enfermedad: urgencia y frecuencia urinaria reportada utilizando el diario de 3 días. 2. Reporte de eventos adversos



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167–78.
2. Steers WD. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol.* 2002;4 Suppl 4:S7–18.
3. Semins MJ, Chancellor MB. Diagnosis and management of patients with overactive bladder syndrome and abnormal detrusor activity. *Nat Clin Pract Urol.* 2004 Dec;1(2):78–84; quiz 109.
4. The Canadian continence foundation. Incontinence: The Canadian perspective [Internet]. Available from: <http://www.canadiancontinence.ca/EN/resources.php>
5. 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 May;20(6):327–36.
6. Buckley BS, Lapitan MCM, Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, Paris, 2008. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children--current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology.* 2010 Aug;76(2):265–70.
7. Anger JT, Weinberg A, Suttrop MJ, Litwin MS, Shekelle PG. Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: a systematic review of the literature. *J Urol.* 2010 Jun;183(6):2258–64.
8. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP, American Urological Association, Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol.* 2015 May;193(5):1572–80.
9. Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, Yokoyama O, Homma Y, Kakizaki H, et al. Clinical guidelines for overactive bladder. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2009 Feb;16(2):126–42.
10. Lucas MG, Bedretdinova D, Bosh JLHR, Burkhard F, Cruz F. Guidelines on Urinary Incontinence [Internet]. 2014. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR.pdf
11. Zinner N, Noe L, Rasouliyan L, Marshall T, Seifeldin R. Impact of solifenacin on resource utilization, work productivity and health utility in overactive bladder patients switching from tolterodine ER. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jun;24(6):1583–91.



12. Zinner N, Kobashi KC, Ebinger U, Viegas A, Egermark M, Quebe-Fehling E, et al. Darifenacin treatment for overactive bladder in patients who expressed dissatisfaction with prior extended-release antimuscarinic therapy. *Int J Clin Pract.* 2008 Nov;62(11):1664–74.
13. Wong C, Duggan P. Solifenacin for overactive bladder in women unsuccessfully treated with immediate release oxybutynin: a pilot study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2009 Jan;29(1):31–4.
14. Geoffrion R, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC.* 2012 Nov;34(11):1092–101.
15. Phillips B, Ball C, Sacket D, Badenoch D, Straus S. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2009). 2009.
16. Abrams P, Andersson K-E. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):987–1006.
17. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD005429.
18. Herschorn S, Stothers L, Carlson K, Egerdie B, Gajewski JB, Pommerville P, et al. Tolerability of 5 mg solifenacin once daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: results of the VECTOR trial. *J Urol.* 2010 May;183(5):1892–8.

