



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de la oxibutinina o
tolterodina comparado con darifenacina,
solifenacina, fesoterodina y placebo para el
tratamiento de la incontinencia**

Reporte N° 122

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Javier Contreras. Médico Pediatra, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Paula Serrano (MD). Epidemióloga Clínica. Subdirección de Guías de Práctica Clínica del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Hernán Aponte, Urólogo de la Sociedad Colombiana de Urología.

Jaime Andrés Olivos, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Liliana Isabel Boude Figueredo por los comentarios al documento.

Revisión por pares

Ángela Viviana Pérez Gómez. Médica, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Contreras J, Serrano P, Aponte H, Olivos J, Vanegas E. Efectividad y seguridad de la oxibutinina o tolterodina comparado con darifenacina, solifenacina, fesoterodina y placebo para el tratamiento de la incontinencia. Reporte N° 122. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Tabla de contenido

Introducción	10
1. Condición de salud y tecnologías de interés	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2. Tecnologías en salud de interés.....	13
2. Preguntas de evaluación.....	19
2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación	19
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	20
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces	22
3. Métodos.....	23
3.1. Criterios de elegibilidad	24
3.2. Búsqueda de evidencia	25
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	27
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	27
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	27
3.6. Diferencias entre el protocolo y la revisión.....	28
4. Resultados.....	28
4.1. Búsqueda de evidencia	28
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	28
4.3. Calidad de los estudios	28
4.4. Características de los estudios	28
4.5. Síntesis de la evidencia	29
4.6. Resultados.....	29
5. Discusión.....	31
6. Conclusiones.....	32
Referencias bibliográficas.....	33
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés (OXIBUTININA).....	36

Anexo 2. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés (TOLTERODINA).....	39
Anexo 3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	42
Anexo 4. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	43
Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	47
Anexo 6. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	48
Anexo 7. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	49
Anexo 8. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	50
Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	52

Lista de Abreviaturas y Siglas

- AMSTAR** A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews.
ATC Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.
ECA Ensayo Controlado Aleatorizado.
EMA European Medicines Agency.
ETES Evaluación de Tecnología En Salud.
FDA Food and Drug Administration.
GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
IC Intervalo de Confianza.
IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
ISPOR International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.
INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
ITC Indirect Treatment Comparisons.
MeSH Medical Subject Headings.
MHRA Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MTC Multiple Treatment Comparison.
OMS Organización Mundial de la Salud.
RR Riesgo Relativo.
RSL Revisión Sistemática de la Literatura.
SISPRO Sistema Integral de Información de la Protección Social.
SIVICOS Sistema de Trámites en Línea-Consultas Públicas.
SNC Sistema Nervioso Central

Resumen ejecutivo

Introducción: Alrededor del 16% al 45% de los adultos tiene síntomas de vejiga hiperactiva, que se manifiestan con urgencia para orinar, aumento en la frecuencia de micciones o incontinencia urinaria de urgencia, o ambos, denominado síndrome de vejiga hiperactiva. Los fármacos anticolinérgicos son los tratamientos más comunes para el tratamiento farmacológico y entre ellos la oxibutinina y la tolterodina. Esta evaluación tecnológica se desarrolló en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad de la oxibutinina o la tolterodina para la incontinencia urinaria, comparadas con otros medicamentos antimuscarínicos como: solifenacina, darifenacina, fesoterodina para informar la toma de decisiones.

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo al protocolo definido previamente por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, sin restricciones de idioma y limitada a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años. Las búsquedas electrónicas fueron hechas entre octubre y noviembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad. La calidad de los estudios fue valorada con la herramienta AMSTAR. Las características de los estudios fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Se realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad con AMSTAR.

Resultados: se seleccionó una revisión sistemática que incluyó un total de 86 ensayos clínicos (31,249 pacientes) con medicamentos muscarínicos incluyendo a la Oxibutinina y la Tolterodina. Se realizaron comparaciones directas entre medicamentos y comparaciones intratecnología (dosis y presentaciones). Cuando se comparó la Tolterodina versus la Oxibutinina, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces de calidad de vida, la percepción de cura o mejora y cuantificación de los síntomas. Cuando se comparó solifenacina versus tolterodina, se encontró diferencia estadísticamente significativa en los mismos desenlaces a favor de la solifenacina, e igual se reportó en la comparación fesoterodina versus tolterodina, a favor de la fesoterodina. Respecto a seguridad se comparó tolterodina versus oxibutinina y el retiro por eventos adversos fue más frecuente en el grupo de la oxibutinina RR 0.52 IC95% 0.40 a 0.66. En la comparación de solifenacina versus oxibutinina el retiro por eventos adversos fue más frecuente en el grupo de oxibutinina RR 0.45 IC95% 0.22 a 0.91 y al comparar la fesoterodina versus la

tolterodina el retiro por eventos adversos fue más frecuente en el grupo de la fesoterodina RR 1.45 IC95% 1.07 a 1.98.

Conclusiones:

Efectividad

No se evidenció diferencia en efectividad entre la Oxibutinina y Tolterodina en los desenlaces de calidad de vida y la percepción de cura o mejora.

Para la comparación de efectividad entre Oxibutinina versus Darifenacina y Solifenacina, no se reportaron resultados.

La Solifenacina y Fesoterodina son más efectivas que la Tolterodina, en los desenlaces de calidad de vida y la percepción de cura o mejora.

Seguridad

Tolterodina fue más seguro que la Oxibutinina, respecto al abandono por eventos adversos.

La comparación entre Darifenacina versus oxibutinina no reportó resultados.

Solifenacina fue más seguro que la oxibutinina, respecto al abandono por eventos adversos

Tolterodina fue más seguro que Fesoterodina, respecto al abandono por eventos adversos y boca seca.

Introducción

La Sociedad Internacional de Continencia define incontinencia urinaria como la pérdida involuntaria de orina dentro del grupo de síntomas del tracto urinario inferior relacionados con el almacenamiento de la orina (8). Se estima que entre un 16% a un 45% de los adultos tiene un síndrome de vejiga hiperactiva, que incluye síntomas de vejiga hiperactiva, que se manifiestan con urgencia para orinar, aumento en la frecuencia de micciones o incontinencia urinaria de urgencia o ambos (9).

La incontinencia urinaria produce molestias que se manifiestan en una reducción en la calidad de vida de las personas que la sufren, estas molestias incluyen sentimientos negativos, trastornos psiquiátricos, afectación de la vida cotidiana.

En el arsenal terapéutico se incluyen varias categorías de tratamiento:

- Tratamiento no farmacológico, dentro del cual se clasifican: terapia física de los músculos pélvicos, instrumentalización con dispositivos de retroalimentación, dispositivos intravaginales, acupuntura, reentrenamiento vesical, estilos de vida
- Tratamiento farmacológico, dentro del cual se incluyen: estrógenos, agonistas adrenoreceptores, antidepresivos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina para la incontinencia de estrés. Para la incontinencia de urgencia o por hiperactividad del detrusor, se han usado los antimuscarínicos, el flavoxato, los antidepresivos, y también los estrógenos.
- Tratamiento de contención que incluye: pañales desechables, pañal de cama, vainas, orinales femeninos, catéteres, bolsas de drenaje urinario.

Para fines de la presente evaluación se considera el manejo farmacológico de la incontinencia urinaria con anticolinérgicos como primera línea de tratamiento entre los cuales se menciona la oxibutinina, la tolterodina y la darifenacina (7, 10).

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de la oxibutinina o la tolterodina para la incontinencia urinaria, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

Definiciones:

- Incontinencia urinaria es la sensación de escape involuntario de orina.
- Incontinencia urinaria de estrés o esfuerzo: es el escape involuntario de orina con el esfuerzo del ejercicio, la tos o el estornudo.
- Incontinencia urinaria de urgencia: es el escape involuntario de orina, precedido o acompañado de urgencia para orinar.
- Urgencia: con o sin incontinencia, frecuentemente con nicturia, se describe como síndrome de vejiga hiperactiva, síndrome de urgencia o síndrome de urgencia – frecuencia.
- Incontinencia por hiperactividad del detrusor: es una incontinencia ocasionada por contracción involuntaria del detrusor.
- Incontinencia urinaria mixta: combina los síntomas de urgencia y estrés
- Síntomas de evacuación: ocurren durante la fase de evacuación de la orina e incluyen la disminución en el calibre del chorro, goteo, esfuerzo, intermitencia (11), (12).

La incontinencia urinaria produce molestias que afectan la calidad de vida de las personas que la sufren, que incluyen aislamiento social, soledad, tristeza, trastornos psiquiátricos incluyendo depresión, sentimiento de vergüenza que afecta la vida cotidiana, estigmatización, trastorno en el sueño y afectación en la vida sexual. También es incómodo para estos pacientes, la necesidad de usar pañales, cambio de vestuario, ropa de cama y la mayor frecuencia del uso de baños. Estas molestias se presentan en pacientes con incontinencia urinaria moderada (11).

El factor de riesgo más importante es la edad e incrementa la prevalencia a un 46% en mujeres y un 34% en hombres por encima de la octava década de la vida (11), mientras que antes de los 15 años la máxima prevalencia es de 2,3% (13).

Es más frecuente en personas que sufrieron enuresis o escapes diurnos durante la niñez. La prevalencia de incontinencia urinaria también aumenta en las mujeres durante el embarazo el puerperio, por efecto mecánico. Aumenta con el número de hijos, el uso de fórceps, los recién nacidos grandes para su edad gestacional y el aumento en el índice de masa corporal de la mujer. También aumenta en la edad pos menopáusica sin que está claro si es un factor causal o asociado.

En el arsenal terapéutico se incluyen varias categorías de tratamiento, entre las cuales está el tratamiento no farmacológico, el tratamiento farmacológico, con medicamentos de acción antimuscarínicos para la incontinencia de urgencia o por hiperactividad del detrusor (11).

El uso de fármacos y especialmente antimuscarínicos, busca intervenir el mecanismo neurológico periférico que controla la contractilidad de la vejiga y el detrusor.

El diagnóstico es clínico, basado en la historia clínica y en el examen físico, incluye el uso de sistemas de registro de micciones diario, análisis de orina, estimación del residuo pos miccional y tacto rectal en el hombre. En la mujer se recomienda registro miccional, análisis de orina y estimación del residuo pos miccional solo si hay persistencia de la disfunción urinaria o infecciones urinarias a repetición. Para la rehabilitación es indispensable la evaluación del piso pélvico (11), el estudio urodinámico multicanal no se indica para el tratamiento conservador y se recomienda en la evaluación pre operatorio de la mujer (14).

La prevalencia de la incontinencia urinaria se estima en 1.8 a 30.5% en la población europea y en un 1.7 a 36.4% en la población de Estados unido. Este estudio de la Asociación de Urología Europea, además de estimar la prevalencia global de la incontinencia urinaria, también aporta datos de prevalencia en la población de Asia con una frecuencia de incontinencia urinaria de urgencia entre 1.5 y 15.2%. Afirman que la prevalencia depende del género y la edad (15). Utilizando las estadísticas recolectadas en Colombia mediante el sistema SISPRO la incontinencia urinaria se encuentra bajo el código CIE 10 número N393 que corresponde a incontinencia urinaria por tensión, para lo cual se reportan 58.913 casos entre el año 2009 y el 2013 (16).

Cuadro 1. Casos con diagnóstico de incontinencia urinaria por tensión en población que consulta al sistema de salud, Colombia, 2009-2013.

CODIGO CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
N393 - INCONTINENCIA URINARIA POR TENSION	12.158	11.325	13.191	15.067	7.172	58.913

Fuente: Sistema Integral de Información de la Protección Social – SISPRO (16).

Nota: los datos están basados en los RIPS (Registro Individual de Prestación de Servicios). Este sistema consolida la información de las personas que consultan al sistema de salud, por lo tanto estas cifras no se pueden interpretar como prevalencia o incidencia sino como la frecuencia de un diagnóstico para la población que consulta.

1.2. Tecnologías en salud de interés

Los antimuscarínicos son medicamentos que bloquean en forma parcialmente selectiva, los receptores muscarínicos o receptores de la acetilcolina. Se asume el supuesto de que en las personas con vejiga hiperactiva o hiperactividad del detrusor, los antimuscarínicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos en el músculo detrusor estimulados por la acetilcolina, liberada en nervios parasimpáticos. De esta forma disminuirían la capacidad de contracción, sin embargo la evidencia experimental muestra que estos medicamentos actúan principalmente durante la fase de almacenamiento, disminuyendo la urgencia y aumentando de la capacidad de la vejiga, y durante esta fase, normalmente no hay estímulo parasimpático en el tracto urinario inferior.

Los antimuscarínicos son antagonistas competitivos de la acetilcolina liberada, como durante la micción, por lo que se espera la disminución de la capacidad del detrusor que eventualmente conduce a la retención urinaria (13).

Sin lugar a dudas, las altas dosis de antimuscarínicos pueden producir retención urinaria en los seres humanos, pero en el rango de dosis utilizado para efectos beneficiosos en la vejiga hiperactiva e hiperactividad del detrusor, hay poca evidencia de una reducción significativa de la contracción de micción. Sin embargo, existe una buena evidencia experimental de que los fármacos actúan durante la fase de almacenamiento disminuyendo la actividad en los nervios aferentes de la vejiga (13).

OXIBUTININA.

Existe una amplia gama de medicamentos empleados para los síntomas relacionados con la evacuación urinaria, dificultad para la micción e incontinencia. Por grupos farmacológicos se pueden enumerar: antimuscarínicos como: tolterodina, solifenacina, darifenacina, trospio; antagonistas del calcio; medicamentos con efectos mixtos: oxibutinina, propiverina, dicyclomina, flavoxato y antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa: alfuzosina, doxazosina, prazosina, terazosina, tamsulosina (1).

La oxibutinina es un antiespasmódico de tipo antimuscarínicos de uso urinario (17).

1.2.1 Clasificación ATC:

Pertenece al grupo del sistema genitourinario y hormonas sexuales, específicamente al grupo de medicamentos para la frecuencia urinaria e incontinencia. En la ilustración No.1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETES.

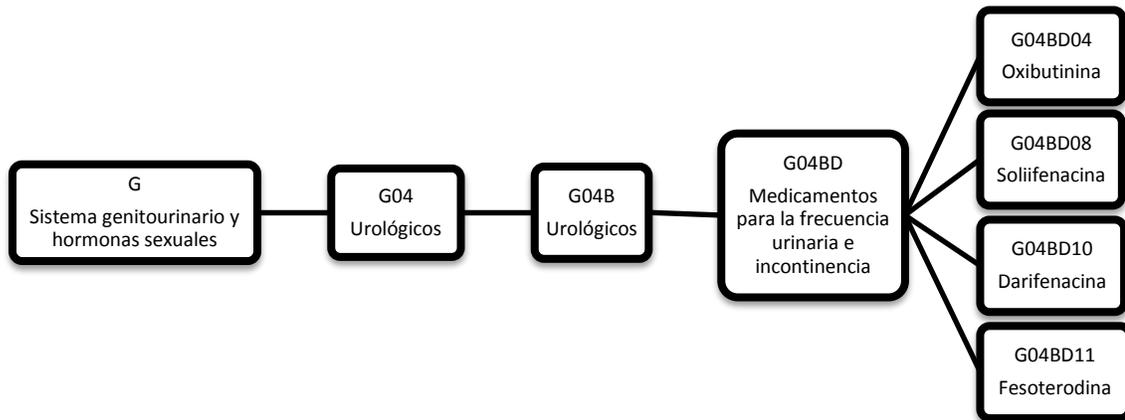


Ilustración 1 Estructura del grupo de y sus comparadores

Fuente: construcción propia (18)

1.2.2 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un antagonista competitivo de la acetilcolina en los receptores muscarínicos postganglionares, causa relajación del músculo liso de la vejiga, lo que conlleva a aumentar la capacidad urinaria máxima y el volumen a la primera contracción del detrusor; además, disminuye la urgencia y la frecuencia de episodios de incontinencia (17, 19).

Dosificación y forma de administración: se recomienda administrar 5mg por vía oral tres veces al día; dependiendo del estado del paciente se puede incrementar la frecuencia hasta cuatro veces al día (17, 19).

En niños mayores de 5 años la dosis máxima es de 10mg, administradas en dos tomas de 5 mg cada una con un intervalo de mínimo cuatro horas. No se describen los aspectos relacionados con la forma farmacéutica de parches debido a que no están disponibles en el país (17, 19).

Precauciones: hipersensibilidad cutánea, obstrucción intestinal, gastritis, reflujo, somnolencia, dolor de cabeza, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria,

angioedema. Puede presentarse transferencia del medicamento a través de la piel. Debe administrarse con precaución en pacientes con desórdenes gastrointestinales como: retención gástrica, atonía intestinal, colitis ulcerativa, reflujo gastroesofágico. Miastenia gravis; efectos anticolinérgicos sobre el sistema nervioso central como: somnolencia, dolor de cabeza, visión borrosa. Tener cuidado especial con pacientes que presenten obstrucción del flujo en la vejiga, por el riesgo de retención urinaria. Angioedema (17, 19).

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, retención gástrica (17, 19).

Reacciones adversas: eritema, rash, prurito en el sitio de aplicación, constipación, diarrea, infección urinaria, nasofaringitis (17, 19).

Consideraciones de manejo: debe ser prescrito por un médico. Puede usarse tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalizado.

1.2.3 Información de la agencia sanitaria - INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidencian cinco registros sanitarios vigentes, 5mg, 10mg y 15mg tabletas, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETES. (20)

Indicación aprobada: Antiespasmódico, tratamiento de los síntomas asociados con evacuación urinaria en pacientes con vejiga neurógena o vejiga neurógena hiperrefléxica, hiperactividad vesical con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia y polaquiuria, tratamiento de los síntomas relacionados con la evacuación urinaria, dificultad en el micción, incontinencia urinaria. (20)

1.2.4 Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización.

Cuadro 2. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para oxibutinina

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Nov 2012	Se han observado las siguientes reacciones adversas: anorexia, retención de líquidos, sofocos, disfonía, disfagia, movimientos frecuentes del intestino, malestar en el pecho y sed.	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm262576.htm
	Marzo 2012	Dentro de la experiencia de post mercadeo se han evidenciado casos de glaucoma.	
	Junio 2011	Se ha reportado casos de angioedema: cara, labios, lengua y/o laringe, incluso con la primera dosis del medicamento. Esta situación debe informarse a los pacientes, así como dar instrucciones de discontinuar la terapia y asistir de forma inmediata a un centro médico.	
INVIMA		No se encontró información relacionada.	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA		No se encontró información relacionada.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=valganciclovir&btnG=Search&mid=WC0b01ac058001d129
MHRA		Ninguna información relacionada con el principio activo, se evidenció una alerta relacionada con la calidad de un lote de medicamento.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines

Fuente: Construcción propia con base en (19, 21-25)

TOLTERODINA.

Existe una amplia gama de medicamentos empleados para los síntomas relacionados con la evacuación urinaria, dificultad para la micción e incontinencia. Por grupos farmacológicos se pueden enumerar: antimuscarínicos como: tolterodina, solifenacina, darifenacina, trospio; antagonistas del calcio; medicamentos con efectos mixtos: oxibutinina, propiverina, diciclomina, flavoxato y antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa: alfuzosina, doxazosina, prazosina, terazosina, tamsulosina (1).

1.2.1 Clasificación ATC: Pertenece al grupo del sistema genitourinario y hormonas sexuales, específicamente al grupo de drogas para la frecuencia urinaria e incontinencia. En la ilustración No.1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETES.

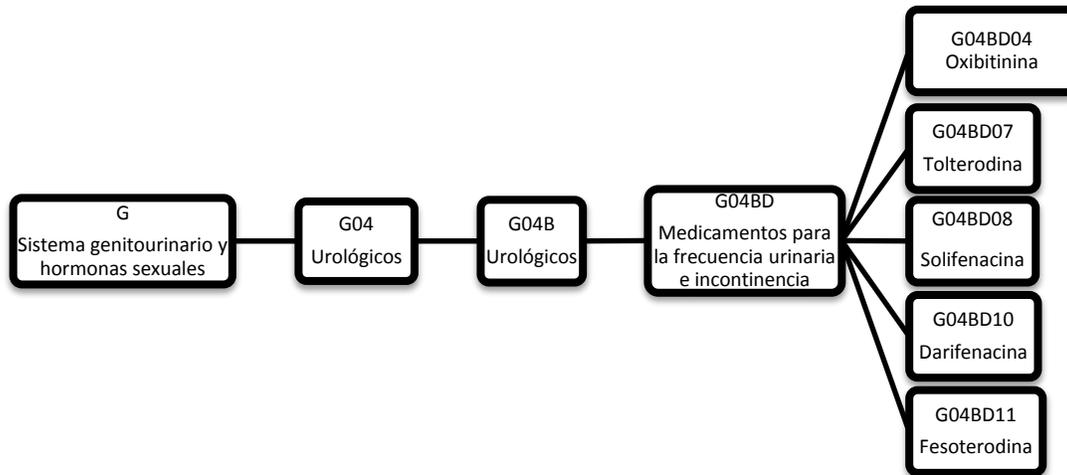


Ilustración 2 Estructura del grupo de y sus comparadores (18)
Fuente: construcción propia

1.2.2 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un antagonista del receptor muscarínico competitivo, con una gran afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos que median la contracción de la vejiga urinaria y aumenta la salivación. Tiene efectos significativos sobre el tracto urinario inferior produciendo aumento de la orina residual y disminución de la presión del detrusor (17, 26).

Dosificación y forma de administración: para disfunción del músculo de la vejiga - hiperactiva, con síntomas de frecuencia urinaria, urgencia o incontinencia de urgencia: (liberación inmediata) iniciar con 2mg por vía oral dos veces al día; se puede disminuir la dosis a 1mg dos veces al día en función de la tolerabilidad y la respuesta (17).

Para disfunción del músculo de la vejiga - hiperactiva, con síntomas de frecuencia urinaria, urgencia o incontinencia de urgencia: (de liberación prolongada) iniciar con 4 mg por vía oral una vez al día; es posible disminuir la dosis a 2 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad y respuesta (17, 26).

Precauciones: Anafilaxis y angioedema, dificultad para respirar, obstrucción de la vía aérea superior, o una caída de la presión arterial, obstrucción de la salida de la vejiga, clínicamente

significativa; riesgo de retención urinaria, se han reportado efectos anticolinérgicos del SNC; disminución de la motilidad gastrointestinal, trastornos gastrointestinales obstructivos, insuficiencia hepática, miastenia gravis, glaucoma de ángulo cerrado, prolongación del intervalo QT, insuficiencia renal (17, 20, 26)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, retención gástrica (17, 26).

Reacciones adversas: dolor abdominal, constipación, xerostomía, dolor de cabeza, anafilaxis, angioedema (17, 26).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: debe ser prescrito por un médico especialista en urología. Puede ser en el ámbito hospitalario y ambulatorio.

1.2.3 Información de la agencia sanitaria - INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidencian cinco registros sanitarios vigentes, 1mg y 2mg tabletas, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETES (20).

Indicación aprobada: antimuscarínicos para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia, polaquiuria, o incontinencia de urgencia (20).

1.2.4 Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización.

Cuadro 3. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para tolterodina.

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Agosto 2012	Puede tener efectos sobre el sistema nervioso central de tipo anticolinérgico, lo que ocasiona somnolencia y mareo.	http://google2.fda.gov/search?q=tolterodine&client=FDAgov&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&site=FDAgov-
	Septiembre 2011	Está contraindicado en pacientes hipersensibles al principio activo o al medicamento o a las tabletas de fesoterodine fumarate. El tratamiento de este tipo de reacciones requiere atención inmediata y de urgencia (angioedema y anafilaxis).	

FDA	Abril 2009	Se incluyó en la información al paciente: puede ocasionar visión borrosa o mareo. No deben realizarse actividades que requieran atención completa.	MedWatch-Safety&requiredfields=-archive:Yes&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&filter=0
	Septiembre 2008	Puede disminuir la motilidad gastrointestinal y causar miastenia gravis.	
INVIMA		No se evidenció información al respecto	https://www.invi.ma.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA		No se evidenció información al respecto	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines_landing_page.jsp&searchkwByEnter=true&quickSearch=tolterodine&spanFlag=0
MHRA		No se evidenció información al respecto	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (23, 24, 27).

2. Preguntas de evaluación

Para la formulación de la pregunta de evaluación se utilizó la estructura PICOT:

P: población.

I: tecnología de interés;

C: comparación;

O: desenlaces (del inglés outcome).

T: tiempo.

2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación

En pacientes con diagnóstico de incontinencia urinaria, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con oxibutinina o tolterodina comparado con Emepronio, Flavoxate, Meladrazina, Terodilina, Propiverina, Solifenacina, Trospio, Darifenacina, y Fesoterodina?

Cuadro 4. Pregunta de evaluación preliminar en estructura PICOT.

P	Pacientes con diagnóstico de incontinencia urinaria.
I	Oxibutinina o tolterodina.
C	Emepronio Flavoxate Meladrazina Terodilina Propiverina Solifenacina Trospio Darifenacina Fesoterodina
O	Presencia de síntomas Calidad de vida Eventos Adversos
T	Tiempo que estime la evidencia encontrada para cada desenlace medido.

Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud mediante la revisión de la Resolución 5521 del 27 de Diciembre del 2013.

Se consultó el registro sanitario vigente en la página web del INVIMA para la tecnología e indicación de interés.

Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de grupos terapéuticos (clasificación ATC) y la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica para lo cual se consultaron las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (28)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta de evaluación preliminar se discutió y refinó mediante una consulta con actores clave incluyendo como expertos clínicos un urólogo y un ginecólogo, además un

metodólogo. La pregunta final se presentó en el protocolo de la evaluación, publicado en la página web del IETS, presentación de la que no se recibieron comentarios.

Los expertos clínicos citados, no consideraron pertinente incluir el abordaje de la población pediátrica en la presente evaluación por las siguientes razones:

- Mientras la prevalencia en adultos supera cifras del 20%, la prevalencia a los 7 años, 11-13 años y 15-17 años fue del 2,6%, 1,1% y 0,3% respectivamente (13).
- Los cuadros de incontinencia en niños son de etiología diferente, en su mayoría corresponden a enuresis nocturna, trastornos en los hábitos, trastornos de evacuación intestinal, trastornos o en la maduración o condiciones neurológicas.
- Solo la oxibutinina tiene aprobada la indicación en niños mayores de 5 años para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

Tampoco se incluyó en esta evaluación a las personas afectadas por una incontinencia urinaria de causa neurológica: es aquella que es secundaria a alteraciones de la dinámica miccional que se originan en el sistema nervioso central o periférico, como: los accidentes cerebrovasculares, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y las lesiones medulares (29).

Los comparadores identificados se presentaron a los expertos temáticos y no fueron citados comparadores adicionales relevantes para la evaluación. Los expertos temáticos consideraron los comparadores adecuados y pertinentes para la evaluación e incluyeron la comparación con placebo pues la mayoría de estudios publicados se desarrollan con este comparador.

El alcance de la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo estuvieron en el marco de la siguiente pregunta final:

En pacientes con diagnóstico de incontinencia urinaria, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con oxibutinina o tolterodina comparado con oxibutinina, la tolterodina, la darifenacina, la solifenacina, la fesoterodina y placebo medido por la presencia de síntomas, la calidad de vida, la adherencia al tratamiento farmacológico, el resultado de la urodinamia y los eventos adversos?

A continuación se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT. Cuadro 3.

Cuadro 5. Pregunta de evaluación refinada por los expertos temáticos en estructura PICOT.

P	Pacientes con diagnóstico de incontinencia urinaria.
I	Oxibutinina o tolterodina.
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oxibutinina o Tolterodina ▪ Darifenacina ▪ Solifenacina ▪ Fesoterodina ▪ Placebo
O	Presencia de síntomas Calidad de Vida Eventos Adversos Adherencia al tratamiento farmacológico Resultado de la urodinamia para seguimiento
T	Tiempo que estime la evidencia encontrada para cada desenlace medido.

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Los desenlaces dentro de la pregunta de evaluación fueron refinados y validados en base a las recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías y revisiones sistemáticas de la literatura) y consulta con expertos temáticos (especialistas clínicos urólogos y ginecólogos).

Los miembro del grupo desarrollador, expertos temáticos y representantes de pacientes citaron la calidad de vida como desenlace adicional relevante para la evaluación y calificaron la importancia relativa de los desenlaces descritos empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group. Anexo 3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).		

Con base en la puntuación media del grupo los desenlaces: resultado de la urodinamia, la presencia de síntomas, la calidad de vida y los eventos adversos fueron calificados como

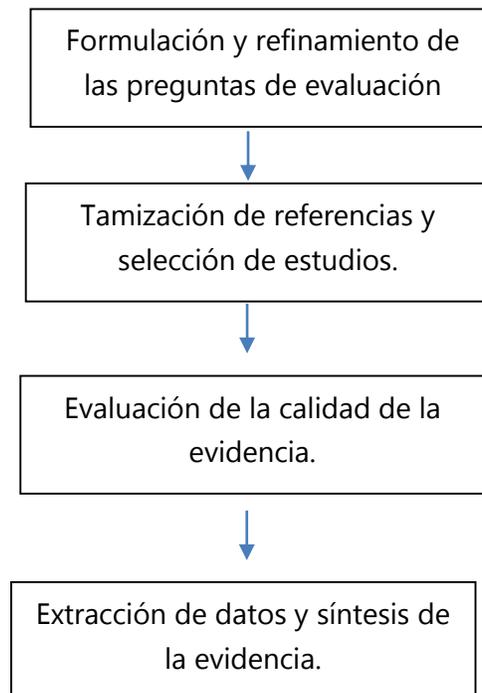
críticos para la toma de decisiones. El desenlace adherencia al tratamiento farmacológico fue considerado como importante pero no crítico para la toma de decisiones. Anexo 3.

3. Métodos

La evaluación se realizó de acuerdo con el protocolo definido previamente por el grupo desarrollador. Este protocolo se encuentra publicado en la página web del IETS, según a metodología propuesta en el “Manual de procesos Participativos” del IETS (30).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (31).

A continuación se citan los pasos de la evaluación en resumen:



3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta final PICOT se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes con diagnóstico de incontinencia urinaria de urgencia por vejiga hiperactiva.

Subgrupos

- Mujeres premenopáusicas.
- Mujeres postmenopáusicas.
- Hombres con incontinencia urinaria de urgencia sin diagnóstico de hiperplasia prostática benigna.

Tecnología de interés

Oxibutinina o tolterodina.

Comparadores

- Oxibutinina
- Tolterodina
- Darifenacina
- Solifenacina
- Fesoterodina
- Placebo

Desenlaces

- Presencia de síntomas
- Calidad de Vida
- Eventos Adversos
- Adherencia al tratamiento farmacológico
- Resultado de la urodinamia para seguimiento

Tiempo

Tiempo que estime la evidencia encontrada para cada desenlace medido.

Estudios

- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática (28).
- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial y la publicación final.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (32).
- Estudios que reportaran datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

3.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos
- Pacientes con incontinencia urinaria secundaria a enfermedad neurológica.
- Pacientes con hiperplasia prostática benigna.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y amplia de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)

- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en los términos clave "incontinencia urinaria", "oxibutinina" y "tolterodina", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (33). Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información. La búsqueda se realizó sin restricción de idioma ni fecha de publicación.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Los expertos temáticos enviaron información narrativa de contexto sin aportar revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos adicionales. A través de la página web del IETS no se recibió evidencia de este tipo por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta "Related citations in PubMed".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (20) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) - Reino Unido
- Food and Drug Administration (19) - Estados Unidos

3.2.3. Gestión documental

Se generó un reporte que contenía las estrategias de búsqueda para dar respuesta a la pregunta de investigación, garantizando así reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y el listado de referencias identificadas fueron mantenidos en formato electrónico.

El resultado de la búsqueda de referencias fue subido a una biblioteca del programa EndNoteX6® eliminando posteriormente las referencias duplicadas.

El resultado de la búsqueda fue resumido en el formato PRISMA (34).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias fue realizada por dos revisores de forma independiente (PS/JC), verificando por título y resumen frente a los criterios de elegibilidad definidos en el protocolo de la evaluación. En los casos de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se evaluó la calidad de las revisiones sistemáticas y de los metaanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación mediante las herramientas AMSTAR (35) e ISPOR (36) Anexo 8 y 9.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características clave de los estudios de mejor calidad con AMSTAR fueron descritas por un revisor (PS) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Excel® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con fecha de publicación más reciente.

Un revisor (JC) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad con AMSTAR. Se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores puntuales (individuales o combinados), sus respectivas medidas de incertidumbre e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística) y tamaños de muestra.

3.6. Diferencias entre el protocolo y la revisión

Únicamente se consideró evidencia proveniente de revisiones sistemáticas y de ensayos clínicos individuales identificados en dichas revisiones. Ante la no disponibilidad de evidencia para alguna comparación/desenlace de interés, no se consideró realizar una nueva búsqueda de ensayos clínicos, en atención a que la revisión sistemática seleccionada como fuente de evidencia para esta evaluación tecnológica, se encuentra actualizada a la fecha y se considera poco probable que existan ensayos clínicos adicionales.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 47 referencias. Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 4.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 47 referencias, de las cuales se evaluaron 7 en texto completo, para una selección final de un estudio. Los resultados de esta etapa de la revisión se presentan en el Anexo 5. El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones de exclusión) se muestra en los Anexos 6 y 7, respectivamente.

4.3. Calidad de los estudios

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 8 (AMSTAR).

4.4. Características de los estudios

Los resultados de esta evaluación de efectividad y seguridad están basados en la revisión sistemática de Madhuvrata P y cols. (9), una revisión de la organización Cochrane, de alta calidad y publicada en el año 2012. Esta revisión incluyó 86 ensayos clínicos (31,249 pacientes adultos). Veinticuatro de estos ensayos publicados entre los años 1986-2006,

fueron de interés para la presente evaluación porque comparaban oxibutinina contra otros medicamentos, tolterodina contra otros medicamentos y oxibutinina y tolterodina entre sí. Su tiempo de seguimiento fue de tres-cuatro meses (o hasta el alta hospitalaria), en general tienen un riesgo de sesgo en la asignación aleatoria y el ocultamiento de la asignación.

4.5. Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 1 estudio de alta calidad.

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 9.

4.6. Resultados

Efectividad:

Los resultados de efectividad comparativa para estas dos tecnologías, se basan en los hallazgos reportados por Madhuvrata P. (9), una revisión sistemática de calidad alta, desarrollada por el Grupo de Incontinencia de Cochrane y enfocada a la efectividad comparativa de medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia en población general (hombres y mujeres).

En ella desarrollaron metaanálisis de ensayos clínicos que compararon la efectividad entre:

Tolterodina y Oxibutinina, en los siguientes desenlaces:

- Calidad de vida (CV) específica: diferencia estandarizada de medias -0.00 [IC 95% -0.18 a 0.18] Esta diferencia no es estadísticamente significativa, con una baja heterogeneidad. $I^2 = 26\%$.
- Puntuaciones de los síntomas, la percepción de cura o mejora, se reportó un RR 1.01 [IC95% 0.93 a 1.11]. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
- Cuantificación de los síntomas, reportó un diferencia de medias de 0.08 [IC 95%-0.16 a 0.31]. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Darifenacina y Oxibutinina, en los siguientes desenlaces:

- Calidad de vida (CV) específica: no se pudo estimar diferencia.
- Puntuaciones de los síntomas, la percepción de cura o mejora, no se pudo estimar diferencia.
- Cuantificación de los síntomas: no se pudo estimar diferencia.

- Capacidad cistométrica máxima, no se pudo estimar diferencia.
- Volúmenes a la primera contracción y residual, no se pudo estimar diferencia.

Solfenacina y Oxibutinina, en los siguientes desenlaces:

- Calidad de vida (CV) específica, no se pudo estimar diferencia.
- Puntuaciones de los síntomas, la percepción de cura o mejora, no se pudo estimar diferencia.
- Capacidad cistométrica máxima, no se pudo estimar diferencia.
- Volúmenes a la primera contracción y residual, no se pudo estimar diferencia.

Solfenacina y Tolterodina, en los siguientes desenlaces:

- Calidad de vida (CV) específica mostró una diferencia de medias de -0.12 [IC95% -0.23 a -0.01]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa a favor de la solifenacina, mostró una baja heterogeneidad $I^2= 0\%$.
- Puntuaciones de los síntomas, la percepción de cura o mejoría, RR: 1.25 [IC95% 1.13 a 1.39] $I^2= 66\%$. Una diferencia estadísticamente significativa a favor de la solifenacina.
- Capacidad cistométrica máxima, no se pudo estimar diferencia.

Fesoterodina y Tolterodina, en los siguientes desenlaces:

- Calidad de vida (CV) específica: diferencia estandarizada de medias de -0.20 [IC95% -0.27 a -0.14]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa a favor de la fesoterodina con una baja heterogeneidad $I^2= 0\%$.
- Puntuaciones de los síntomas, la percepción de cura o mejora reportó una diferencia a favor de la fesoterodina con un RR de 1.11 [IC 95% 1.06, 1.16]. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una baja heterogeneidad $I^2= 0\%$.
- Capacidad cistométrica máxima, no se pudo estimar diferencia.

Seguridad:

Tolterodina y Oxibutinina

- El retiro por eventos adversos reportó un RR de 0.52 [IC95% 0.40 a 0.66] a favor de Tolterodina. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

- El evento adverso, boca seca fue el más frecuentemente reportado, con un RR de 0.65 [IC95% 0.60 a 0.71] a favor de Tolterodina. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Darifenacina y Oxibutinina

- Retiro por eventos adversos, no se pudo estimar diferencia.

Solfenacina y Oxibutinina

- El retiro por eventos adversos reportó un RR de 0.45 [IC95% 0.22 a 0.91] a favor de Solfenacina. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Solfenacina y Tolterodina

- El retiro por eventos adversos reportó una diferencia a favor de la tolterodina con un RR de 1.37 [IC95% 0.84 a 2.23] sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Fesoterodina y Tolterodina

- El retiro por eventos adversos reportó un RR de 1.45 [IC95% 1.07 a 1.98], estadísticamente significativo, a favor de la tolterodina.
- El evento adverso boca seca fue evaluado, y se reportó un RR 1.80 [1.58 a 2.05], a favor de tolterodina.

5. Discusión

La evidencia identificada para efectividad comparada es de alta calidad e incluye los resultados reportados por una revisión sistemática dirigida a población adulta general. En términos generales los autores reportan heterogeneidad en la definición de la incontinencia de urgencia (definición clínica versus pruebas diagnósticas como estudio urodinámico), así como en la medición de los desenlaces (escala versus auto reporte de los pacientes). En concepto de los expertos clínicos consultados, la práctica clínica y la investigación actual se orientan más hacia el diagnóstico y seguimiento con elementos clínicos y cada vez menos con el uso de estudios como el urodinámico o el uso de escalas.

En la revisión sistemática se comparan la oxibutinina o la tolterodina contra medicamentos dentro del grupo de los antimuscarínicos o anticolinérgicos.

Las comparaciones entre tolterodina y oxibutinina, no muestran diferencias en los desenlaces de efectividad tales como calidad de vida, cura o mejoría referida por los pacientes y/o capacidad cartométrica máxima. En cuanto a la seguridad, la tolterodina resulta tener menos riesgo de retiro por eventos adversos, así como boca seca.

Al comparar la Solifenacina y la Fesoterodina con la Tolterodina, para los desenlaces de efectividad, calidad de vida y cura o mejoría de síntomas referida por los pacientes, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la solifenacina y de la fesoterodina.

Los hallazgos de esta evaluación son transferibles a nuestro contexto, dado que la definición de población, condición y tecnologías son las mismas que se usan en nuestra práctica clínica habitual en Colombia.

Ninguna de las dos tecnologías evaluadas, requiere cambios organizacionales adicionales de incluirse en el plan de beneficios.

Existe un vacío en el conocimiento en relación a la efectividad medida y la seguridad en tiempos mayores a las 12 semanas que habitualmente se usan en los ensayos clínicos.

6. Conclusiones

Efectividad

No se evidenció diferencia en efectividad entre la Oxibutinina y Tolterodina en los desenlaces de calidad de vida y la percepción de cura o mejora. Para la comparación de efectividad entre Oxibutinina versus Darifenacina y Solifenacina, no se reportaron resultados. La Solifenacina y Fesoterodina son más efectivas que la Tolterodina, en los desenlaces de calidad de vida y la percepción de cura o mejora.

Seguridad

Tolterodina fue más seguro que la Oxibutinina, respecto al abandono por eventos adversos. La comparación entre Darifenacina versus oxibutinina no reportó resultados. Solifenacina fue más seguro que la oxibutinina, respecto al abandono por eventos adversos. Tolterodina fue más seguro que Fesoterodina, respecto al abandono por eventos adversos y boca seca.

Referencias bibliográficas

1. 2010 EAOU. Guía clínica sobre la incontinencia urinaria. Farmacoterapia. EAU2010.
2. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AGH, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: Network meta-analyses. *European urology*. 2012;62(6):1040-60.
3. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Lohrer D, Umbehre M, Schunemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: A network meta-analytic approach. *PLoS ONE*. 2011;6(2).
4. Luo D, Liu L, Han P, Wei Q, Shen H. Solifenacin for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2012;23(8):983-91.
5. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL. Review: Drugs for urgency urinary incontinence improve continence in women. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):JC4-JC.
6. Watanabe JH, Ney JP. Meta-analysis of once-daily generic anticholinergic medication for overactive bladder. *American Journal of Pharmacy Benefits*. 2011;3(4):e85-e92.
7. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville MD 2012 Apr.
8. Bates P, Bradley WE, Glen E, Griffiths D, Melchior H, Rowan D, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function. *The Journal of urology*. 1979 May;121(5):551-4. PubMed PMID: 571479. Epub 1979/05/01. eng.
9. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:CD005429. PubMed PMID: 22258963. Epub 2012/01/20. eng.
10. Batista RLdA, Souza FdO, Dias LAR, Silva ACJdSRe, Freitas MMSd, Sá MFSd, et al. Revisão sistemática das influências do hipoestrogenismo e do treinamento sobre a incontinência urinária

Systematic review of hypoestrogenism influences? and training on urinary incontinence. *Femina*. 2010/03PY - 2010;38(3). pt.

11. <sign79 Incontinence.pdf>.
12. Robles JE. La incontinencia urinaria. 2006.
13. Madhuvrata P, Cody June D, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005429.pub2/abstract>.
14. National Guideline C. Management of urinary incontinence in primary care. A national clinical guideline Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [11/10/2014]. Available from:

<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=6251&search=urinary+incontinence+and+treatment>.

15. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen C-I, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *European urology*. 2014;65(1):79-95.

16. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.

17. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.

18. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

19. FDA. Ditropan XL (oxybutynin chloride) Extended Release Tablets Prescribing Information, November 2012. Food and Drug Administration: 2012.

20. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.

21. FDA. Safety Information - Ditropan XL (oxybutynin chloride) tablets. WebContent. Food and Drug Administration: Office of the Commissioner, 2012.

22. EMA. European Medicines Agency - Find medicine - Kentera - Oxybutynin 2014 [cited 2014 5/12/14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000532/human_med_000870.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

23. INVIMA. Busqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.

24. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) wmg, info@mhra.gsi.gov.uk. Safety warnings, alerts and recalls: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2011-07-22; cited 2014 14 de abril de 2014]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/index.htm>.

25. MHRA MaHpRA. Drug Alerts: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2014-03-06; cited 2014 October 10th]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm>.

26. AEMPS. RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO - Tolterodina Neo Edigen 2014 [cited 2014 1/12/14]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75879/FT_75879.pdf.

27. FDA. Safety Information - Detrol (Tolterodine Tartrate) Tablets and Detrol LA (Tolterodine Tartrate) Extended-Release Capsules [WebContent]. Office of the Commissioner; 2012 [cited 2014 1/12/14]. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm316317.htm>.
28. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
29. Castro APdC, Pereira VS, Serrão PRMdS, Driusso P. Eficácia do biofeedback para o tratamento da incontinência urinária de esforço: uma revisão sistemática

Effectiveness of biofeedback for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. *Sci med*. 2010/07PY - 2010;20(3). en.
30. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
31. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
32. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
33. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx.
34. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
35. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.
36. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011 Jun;14(4):417-28. PubMed PMID: 21669366. Epub 2011/06/15. eng.
37. Geoffrion R. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2012 Nov;34(11):1092-101. PubMed PMID: 23231848. Epub 2012/12/13. eng.
38. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2012;156(12):861-74.

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés (OXIBUTININA)

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2004M- 0003983	NEFRYL 5MG	Forma farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubrir. que no modifiquen liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja de cartón con 15, 30, 50 tabletas en blíster aluminio / pvc.	Antiespasmódico, tratamiento de los síntomas asociados con evacuación urinaria en pacientes con vejiga neurógena o vejiga neurógena hiperrefléxica.	Laboratorios Bago de Colombia LTDA
INVIMA 2010M- 0011354	DITRO 10mg Tabletas de liberación controlada	Forma farmacéutica: TS - tabletas de liberación sostenida Concentración: 10mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja por 20 tabletas en blíster en PVC/ALU/PA.	Indicado para el tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia y polaquiuria.	Laboratorios Phoenix S.A.I.C. F.
INVIMA 2010M- 0011372	DITRO 15mg Tabletas de liberación controlada	Forma farmacéutica: Sin clasificar Concentración: 15mg Vía de administración: Oral Presentación: VXVBX	Indicado para el tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia y polaquiuria	Laboratorios Phoenix S.A.I.C. F.
INVIMA 2007M- 0007460	OXIBUTIN ® 5mg	Forma farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubrir. que no modifiquen liberación del fármaco Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Blíster de pvc transparente / aluminio, en caja por 10 tabletas	Antiespasmódico, tratamiento de los síntomas asociados con evacuación urinaria en pacientes con vejiga neurogena o vejiga neurogena hiperreflexica.	Laboratorio BLASKOV LTDA.

<p>INVIMA 2010 M-14437-R1</p>	<p>MUTUM CR 10mg</p>	<p>Forma farmacéutica: TS - tabletas de liberación sostenida</p> <p>Concentración: 10mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja con 10, 20 comprimidos recubiertos de liberación prolongada</p> <p>Caja con 30, 50, 60, 100 tabletas en blísteres de aluminio-aluminio por 10 tabletas cada blíster.</p>	<p>Tratamiento de los síntomas relacionados con la evacuación urinaria, dificultad en el micción, incontinencia urinaria.</p>	<p>Laboratorios Phoenix S.A.I.C. F.</p>
-----------------------------------	--------------------------	---	---	---

Fuente: Construcción propia con base en (20).

Ficha Resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Oxibutinina
Código ATC	G04BD04
Grupo farmacológico	sistema genitourinario y hormonas sexuales, específicamente al grupo de drogas para la frecuencia urinaria e incontinencia
Mecanismo de acción	Es un antagonista competitivo de la acetilcolina en los receptores muscarínicos postganglionares, causa relajación del músculo liso de la vejiga, lo que conlleva a aumentar la capacidad urinaria máxima y el volumen a la primera contracción del detrusor, además, disminuye la urgencia y la frecuencia de episodios de incontinencia.
Indicación INVIMA	Antiespasmódico, tratamiento de los síntomas asociados con evacuación urinaria en pacientes con vejiga neurógena o vejiga neurógena hiperrefléxica, hiperactividad vesical con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia y polaquiuria, tratamiento de los síntomas relacionados con la evacuación urinaria, dificultad en el micción, incontinencia urinaria.
Forma farmacéutica y concentración	Tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación del fármaco Tabletas de liberación sostenida 5mg - 10mg – 15mg
Dosificación	Cuando el tratamiento es con tabletas, se recomienda administrar 5mg tres veces al día; dependiendo del estado del paciente se puede incrementar la dosis hasta 5mg cuatro veces al día. En niños mayores de 5 años la dosis máxima es de 10mg, administradas en dos tomas de 5mg cada una con un intervalo de mínimo cuatro horas.
Precauciones	Hipersensibilidad cutánea, obstrucción intestinal, gastritis, reflujo, somnolencia, dolor de cabeza, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, angioedema,
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, molestias gástricas.
Consideraciones especiales en el manejo	Debe ser prescrito por un médico. Puede ser empleado en el ámbito ambulatorio u hospitalizado.
Registro sanitario	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron cinco registros sanitarios, los cuales incluyen la indicación en incontinencia

Fuente: Construcción propia con base en (17, 19, 20)

Anexo 2. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés (TOLTERODINA).

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2012M- 0001173-R1	DETRUSITOL SR 4mg Cápsulas	<p>Forma farmacéutica: CM – Cápsulas de liberación prolongada</p> <p>Concentración: 4mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Frasco HDPE con tapa HDPE / LDPE x 7, 30, 10 cápsulas de liberación prolongada Blíster pvc/pvdc/aluminio en caja por 10, 14 cápsulas de liberación prolongada. Frasco de polietileno de alta densidad por 30, 90, 100 cápsulas de liberación prolongada.</p>	Antimuscarínico para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia.	PFIZER S.A.S.
INVIMA 2008M- 010695-R1	DETRUSITOL SR 2mg Tabletas recubiertas	<p>Forma farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubrir. que no modifiquen liberación del fármaco</p> <p>Concentración: 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja con 2, 10, 14, 20, 28, 30, 60 tabletas recubiertas en blíster aluminio/pvc.</p>	Tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia urinaria, o incontinencia.	PFIZER S.A.S.
INVIMA 2009M- 0009306	TOLTEDIX 2mg Tabletas	<p>Forma farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubrir. que no modifiquen liberación del fármaco</p> <p>Concentración: 2mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja con 14, 28, tabletas en blíster pvdc/aluminio</p>	Antimuscarínico para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

<p>INVIMA 2011M- 0012138</p>	<p>TOLTEDIX Retard Cápsulas.</p>	<p>Forma farmacéutica: CE – Cápsulas de liberación retardada Concentración: 4mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja por 2, 5, 7, 10, 14, 28 cápsulas en blíster pvdc/aluminio</p>	<p>Tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de urgencia, frecuencia urinaria, polaquiuria, o incontinencia de urgencia.</p>	<p>LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S..</p>
<p>INVIMA 2005M- 0004072</p>	<p>URIONE Tabletas 1mg</p>	<p>Forma farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubrir. que no modifiquen liberación del fármaco Concentración: 1mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja por 30, 60 tabletas</p>	<p>Tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia, frecuencia e incontinencia apremiante, incluyendo casos de origen neurogénico.</p>	<p>GRUPO INTERNACIONAL FARMACEUTICO GRUFARMA S.A.S.</p>

Fuente: Construcción propia con base en (20).

Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Tolterodina
Código ATC	G04BD07
Grupo farmacológico	sistema genitourinario y hormonas sexuales, específicamente al grupo de drogas para la frecuencia urinaria e incontinencia
Mecanismo de acción	Antagonista del receptor muscarínico competitivo, con una gran afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos que median la contracción de la vejiga urinaria y aumenta la salivación. Tiene efectos significativos sobre el tracto urinario inferior produciendo aumento de la orina residual y disminución de la presión del detrusor
Indicación INVIMA	Antimuscarínico para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia, polaquiuria, o incontinencia de urgencia.
Forma farmacéutica y concentración	Cápsulas de liberación prolongada Tabletas con o sin recubrir. que no modifiquen liberación del fármaco Cápsulas de liberación retardada 1mg - 2mg – 4mg
Dosificación	Para disfunción del músculo de la vejiga - hiperactiva, con síntomas de frecuencia urinaria, urgencia o incontinencia de urgencia: (liberación inmediata) iniciar con 2mg por vía oral dos veces al día; se puede disminuir la dosis a 1mg dos veces al día en función de la tolerabilidad y la respuesta. Para disfunción del músculo de la vejiga - hiperactiva, con síntomas de frecuencia urinaria, urgencia o incontinencia de urgencia: (de liberación prolongada) iniciar con 4 mg por vía oral una vez al día; es posible disminuir la dosis a 2 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad y respuesta
Precauciones	Anafilaxis y angioedema, dificultad para respirar, obstrucción de la vía aérea superior, o una caída de la presión arterial, obstrucción de la salida de la vejiga, clínicamente significativa; riesgo de retención urinaria, se han reportado efectos anticolinérgicos del SNC; disminución de la motilidad gastrointestinal, trastornos gastrointestinales obstructivos, insuficiencia hepática, miastenia gravis, glaucoma de ángulo cerrado, prolongación del intervalo QT, insuficiencia renal
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria.
Consideraciones especiales en el manejo	Debe ser prescrito por un médico.
Registro INVIMA	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron cinco registros sanitarios, los cuales incluyen la indicación de la ETES.

Fuente: Construcción propia con base en (17, 20, 23, 27).

Anexo 3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Presencia de síntomas	8
Calidad de Vida	8
Adherencia al tratamiento farmacológico	9
Resultado de la urodinamia para seguimiento	5
Eventos Adversos	7

Anexo 4. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

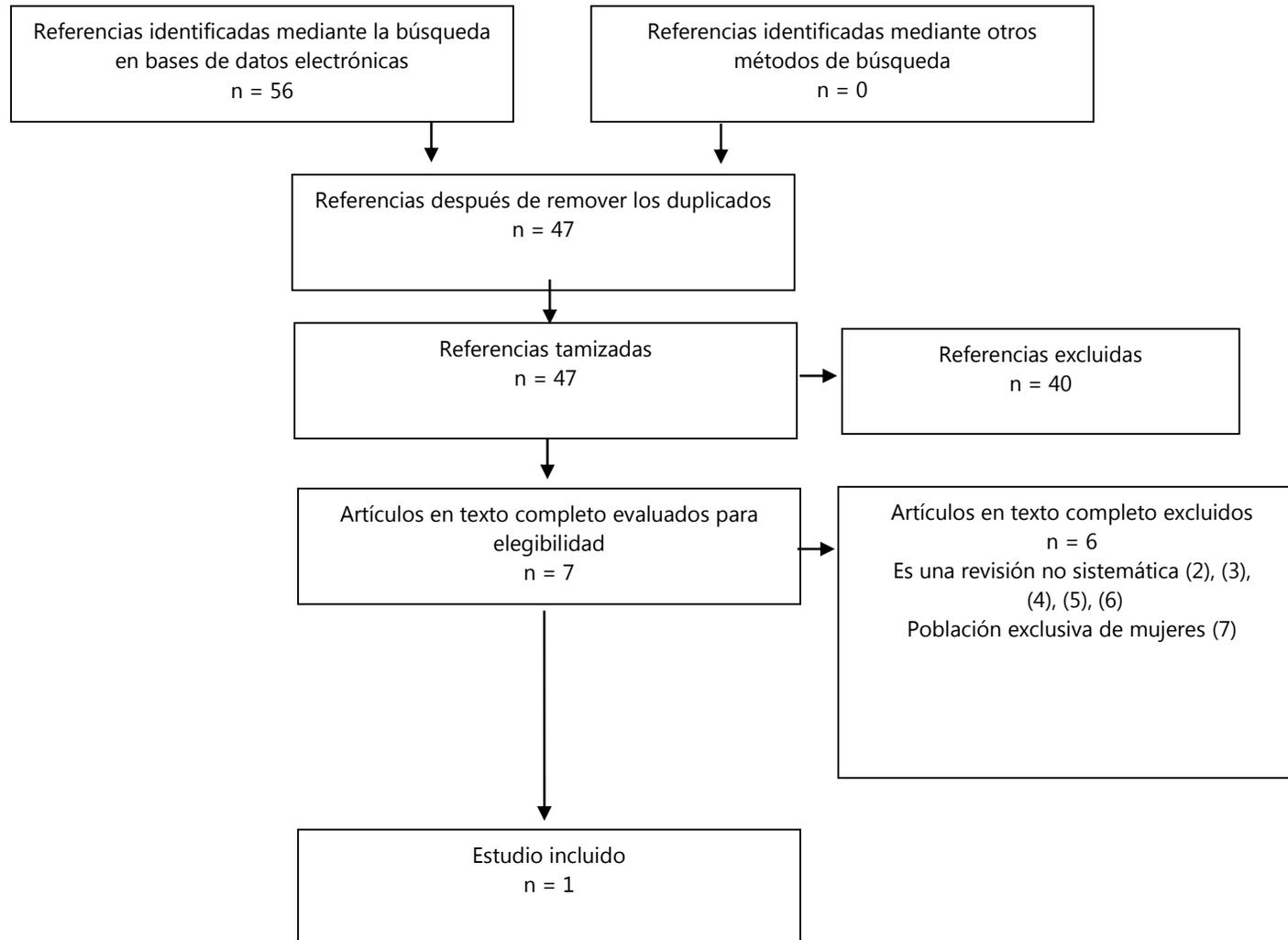
Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	PUBMED
Fecha de búsqueda	21/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Urinary Incontinence[MeSH Terms] (26339) #2 urinary incontinence[Title/Abstract] (17383) #3 (#1 OR #2) (31514) #4 oxybutynin[Supplementary Concept] (859) #5 oxybutynin[Title/Abstract] (1093) #6 tolterodine[Supplementary Concept] (552) #7 tolterodine[Title/Abstract] (756) #8 (#4 OR #5 OR #6 OR #7) (1806) #9 darifenacin[Supplementary Concept] (123) #10 darifenacin[Title/Abstract] (260) #11 solifenacin[Supplementary Concept] (218) #12 solifenacin[Title/Abstract] (368) #13 fesoterodine[Supplementary Concept] (98) #14 fesoterodine[Title/Abstract] (146) #15 Placebos[MeSH Terms]" (32271) #16 placebos[Title/Abstract]"(1872) #17 placebo[Title/Abstract]" (161792) #18 (37 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) (177552) #19 (16 AND #8 AND #18) (615) #20 (16 AND #8 AND #17) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; published in the last 5 years (15)
Referencias identificadas	15
Referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica No. # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	21/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'urine incontinence'/exp (55,066) #2 urine incontinence*:ab,ti (24,569) #3 (#1 OR #2) (56,836) #4 'oxybutynin'/exp (4,767) #5 oxybutynin*:ab,ti (1,489) #6 'tolterodine'/exp (3,009) #7 tolterodine*:ab,ti (1,140) #8 (#4 OR #5 OR #6 OR #7) (6,196) #9 'darifenacin'/exp (1,098) #10 darifenacin*:ab,ti (383) #11 'solifenacin'/exp (1,364) #12 solifenacin*:ab,ti (635) #13 'fesoterodine'/exp (538) #14 fesoterodine*:ab,ti (284) #15 'placebo'/exp (260,862) #16 placebo*:ab,ti (209,746) #17 ((#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16) (344,293) #18 (16 AND #8 AND #17) AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2014]/py AND [embase]/lim (34)
Referencias identificadas	34
Referencias sin duplicados	25

Reporte de búsqueda electrónica No. # 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	21/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(incontinencia urinaria)) OR (tw:(incontinencia urinaria)) AND (tw:(oxibutinina)) OR (tw:(tolterodina)) AND (tw:(oxibutinina)) OR (tw:(tolterodina)) OR (tw:(darifenacin)) OR (tw:(solifenacin)) OR (tw:(fesoterodine)) OR (mh:(placebos)) OR (tw:(placebos)) AND (instance:"regional") db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews")) (2)
Referencias identificadas	2
Referencias sin duplicados	2

Reporte de búsqueda electrónica No. # 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.unbosque.edu.co/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	21/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 MeSH descriptor: [Urinary Incontinence] explode all trees (1576)</p> <p>#2 urinary incontinence*:ab,ti (2947)</p> <p>#3 #1 or #2 (3201)</p> <p>#4 oxybutynin*:ab,ti (368)</p> <p>#5 tolterodine*:ab,ti (418)</p> <p>#6 #4 or #5 (702)</p> <p>#7 oxybutynin*:ab,ti (368)</p> <p>#8 tolterodine*:ab,ti (418)</p> <p>#9 darifenacin*:ab,ti (55)</p> <p>#10 solifenacin*:ab,ti (174)</p> <p>#11 fesoterodine*:ab,ti (113)</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees (22055)</p> <p>#13 placebo*:ab,ti (140298)</p> <p>#14 placebos*:ab,ti (980)</p> <p>#15 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 (148492)</p> <p>#16 #3 and #6 and #15 Publication Year from 2010 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) (4)</p> <p>#17 #3 and #6 and #15 Publication Year from 2010 to 2014, in Other Reviews (1)</p>
Referencias identificadas	5
Referencias sin duplicados	5

Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Anexo 6. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Madhuvrata P, Cody June D, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2012 (9).

Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005429.pub2/abstract>.

Se trata de una revisión sistemática, de calidad alta (AMSTAR 11/11) con un metanálisis de comparaciones directas.

Anexo 7. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AGH, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: Network meta-analyses. *European urology*. 2012;62(6):1040-60. Se trata de una revisión no sistemática, de calidad baja (ISPOR 1/10) con un metanálisis de comparaciones indirectas (2).

Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Lohrer D, Umbehr M, Schunemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: A network meta-analytic approach. *PLoS ONE*. 2011;6(1). Se trata de una revisión no sistemática, de calidad baja (ISPOR 3/10) con un metanálisis de comparaciones indirectas (3).

Luo D, Liu L, Han P, Wei Q, Shen H. Solifenacin for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2012;23(8):983-91. Revisión no sistemática de calidad baja (AMSTAR 4/11), narrativa y dirigida a una tecnología incluida como comparador (4).

Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville MD2012 Apr. Evaluación de tecnología del Agency for Healthcare Research and Quality (U.S. Department of Health and Human Services), dirigida solo a mujeres adultas (7).

Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2012;156(12):861-74. Revisión no sistemática de calidad baja (AMSTAR 5/11), narrativa sobre efectos adversos de medicamentos para el tratamiento de la incontinencia (38).

Watanabe JH, Ney JP. Meta-analysis of once-daily generic anticholinergic medication for overactive bladder. *American Journal of Pharmacy Benefits*. 2011;3(4):e85-e92. Revisión no sistemática de calidad baja (AMSTAR 2/11), narrativa sobre esquemas de dosificación (6).

Anexo 8. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Madhuvrata 2012 (9)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión. 	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:	Si

<ul style="list-style-type: none"> Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?:</p> <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	Si
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	Si
Calidad global †	11/11 Alta

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62:1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Madhuvrata 2012 (9)	
Tipo de revisión	Revisión sistemática de literatura y metanálisis
Población	Hombres y mujeres adultos con un diagnóstico sintomático del síndrome de vejiga hiperactiva con o sin un diagnóstico urodinámico de hiperactividad del detrusor
Subgrupos	-
Comparaciones	Tratamientos farmacológicos entre si incluyendo Tolterodina y Oxibutinina entre otros, comparando dosis y vías de administración.
Desenlaces	Desenlace principal: Calidad de vida (CV) específica de la condición (Incontinence Impact Questionnaire) o calidad de vida genérica (SF36). Los resultados secundarios de interés fueron los siguientes: - puntuaciones de los síntomas, la percepción de cura o mejora. -cuantificación de los síntomas, por ejemplo, número de episodios de pérdida, frecuencia, urgencia y el volumen (diario urinario). -medidas de los clínicos por ejemplo, medidas urodinámicas (como capacidad cistométrica máxima, volúmenes) y los hallazgos clínicos. Seguridad: retiro por efectos adversos
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	86 ECAs 31249 pacientes
Bases de datos consultadas	Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), MEDLINE, CINAHL y. (Búsqueda indirecta a través de los registros en EMBASE CENTRAL
Fuentes de literatura gris	Búsquedas manuales en revistas y actas de congresos
Fecha de búsqueda	-
Rango de fecha de búsqueda	Marzo 2011
Restricciones de lenguaje	-

Otros límites empleados	-
Calidad de los estudios primarios	-
Fuentes de financiación	-
Conclusiones	<p>(CV) específica comparando Tolterodina y Oxibutinina: diferencia estandarizada de medias= 0.00 [-0.18, 0.18]. I² =26%.</p> <p>Puntuaciones de los síntomas, la percepción de cura o mejora= RR: 1.01 [0.93, 1.11].</p> <p>Cuantificación de los síntomas: diferencia de medias= 0.08 [-0.16, 0.31]</p> <p>Medidas de los clínicos: -capacidad cistométrica máxima= diferencia de medias: -25.21 [-64.00, 13.57]</p> <p>-volúmenes a la primera contracción y residual: no estimables.</p> <p>Retiro por efectos adversos= 0.52 [0.40, 0.66].</p> <p>Boca seca= RR: 0.65 [0.60, 0.71]. A favor de Tolterodina</p>



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](#)



[@ietscolombia](#)