



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico de pacientes con vejiga hiperactiva en tratamiento con mirabegrón y oxibutinina en condiciones de práctica clínica habitual



A. Sicras-Mainar^{a,*}, R. Navarro-Artieda^b, A. Ruiz-Torrejón^c, M. Saez^{d,e},
G. Coll-de Tuero^{e,f} y L. Sánchez^g

^a Equipo de Atención Primaria, La Roca del Vallès, Barcelona, España

^b Documentación Médica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Gerencia de Atención Primaria, Mallorca, España

^d Research Group on Statistics, Econometrics and Health (GRECS), Universidad de Girona, Girona, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^f Unitat de Suport a la Recerca, Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Girona, España

^g Atención Primaria, Avilés, Asturias, España

Recibido el 3 de marzo de 2016; aceptado el 12 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 28 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Vejiga hiperactiva;
Persistencia;
Oxibutinina;
Mirabegrón;
Uso de recursos;
Costes sanitarios

Resumen

Objetivo: Evaluar la persistencia terapéutica, el coste sanitario y las reacciones adversas en pacientes tratados con oxibutinina y mirabegrón para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en condiciones de práctica médica habitual.

Pacientes y métodos: Se diseñó un estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo, realizado a partir de registros médicos de pacientes pertenecientes a 3 áreas geográficas distintas (Barcelona, Girona, Asturias). Se analizaron los 2 grupos de estudio (oxibutinina y mirabegrón). El seguimiento se realizó durante un año. La persistencia se definió como el tiempo (meses) sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación al menos 60 días después de la prescripción inicial. Principales medidas: comorbilidad, uso de recursos sanitarios y reacciones adversas. Programa SPSSWIN; $p < 0,05$.

Resultados: Se analizaron 1.277 sujetos. La media de edad fue de 69,3 años y el 53,2% fueron mujeres. Por grupos: 42,9% oxibutinina y 57,1% mirabegrón. Las características demográficas y la morbilidad fueron parecidas. Los pacientes en tratamiento con oxibutinina en comparación con mirabegrón presentaron una similar persistencia al tratamiento (35,0 vs. 32,2%, $p = 0,294$), aunque menores costes (1.151,2 vs. 1.809,6 €, $p < 0,001$). Las diferencias mayores se observaron en el precio de la medicación (279,2 vs. 692,3 €, $p < 0,001$; diferencia: -413,1 €) y en las reacciones adversas (9,7 vs. 4,9%, $p < 0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asicras@bsa.cat (A. Sicras-Mainar).

KEYWORDS

Overactive bladder;
Persistence;
Oxybutynin;
Mirabegron;
Healthcare resources;
Healthcare costs

Conclusiones: Los pacientes en tratamiento con oxibutinina frente a mirabegrón para la vejiga hiperactiva se asociaron a una parecida persistencia al tratamiento, menores costes sanitarios y mayores tasas de reacciones adversas de oxibutinina frente a mirabegrón.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

A retrospective, observational and multicentre study on patients with hyperactive bladder on treatment with mirabegron and oxybutynine under usual clinical practice conditions

Abstract

Objective: To evaluate therapeutic persistence, healthcare resources, medical costs and adverse events of oxybutynin and mirabegron treatments in patients with overactive bladder in routine medical practice.

Patients and methods: An observational, retrospective, multicentre study was carried out using the records of patients attended to in 3 different geographic locations (Barcelona, Girona, Asturias). An analysis was made on the 2 study groups (oxybutynin and mirabegron). Follow-up time was one year. Persistence was defined as the time (months), without discontinuation of the initial treatment, or without change of treatment at least 60 days after the initial prescription. Primary endpoints: comorbidity, healthcare resources used, and adverse events. The data was analysed using the SPSSWIN Program, with a significance of $P < .05$.

Results: Of the total of 1,277 patients included in the study, 42.9% were on oxybutynin and 57.1% mirabegron. The mean age was 69.3 years and 53.2% were female. Demographic characteristics and morbidity were similar between the drugs and had a similar persistence (35.0% oxybutynin vs. 32.2% mirabegron, $P = .294$), although their costs were lower (1,151.2 vs. €1,809.6, $P < .001$). The biggest differences were observed in the price of medication (279.2 vs. €692.3, $P < .001$; a variation of: -€413.1); and adverse events (9.7 vs. 4.9%, $P < .001$).

Conclusions: Patients treated with oxybutynin vs. mirabegron for overactive bladder had similar persistence with the treatment, lower healthcare costs, but with higher oxybutynin vs. mirabegron adverse reaction rates.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La vejiga hiperactiva (VH) es un síndrome caracterizado por presentar síntomas de urgencia miccional con o sin incontinencia de urgencia, y frecuentemente va acompañado de un aumento de la frecuencia miccional diurna y nocturna. Consiste en una hiperactividad del músculo detrusor y puede acompañarse de disfunciones neurológicas^{1,2}. La prevalencia en adultos varía entre un 10-20% y aumenta con la edad²⁻⁴. En población europea se estima que los síntomas de VH afectan al 16% de los varones mayores de 40 años, y al 41% de los mayores de 75 años, mientras que la prevalencia en población general mayor de 18 años es del 11,8%, similar para varones y mujeres⁵⁻⁷.

La VH afecta la calidad de vida de los pacientes tanto por los síntomas de llenado que la caracterizan como por las estrategias que estos adoptan para poder vivir con ellos^{8,9}. En este sentido, muchos pacientes toman medidas extremas para evitar la frecuencia y los episodios de incontinencia, ocasionando una importante repercusión en su estado físico, la vitalidad, la vida social, el estado emocional y la funcionalidad¹⁰. No todos los pacientes buscan ayuda

profesional para este problema, y solo una cuarta parte de ellos reciben tratamiento¹. Además, es frecuente que los pacientes con VH no respondan adecuadamente al tratamiento farmacológico, sobre todo por falta de adherencia al mismo, pero también por falta de eficacia o problemas de tolerancia^{11,12}; en este sentido, los medicamentos para la VH han mostrado su eficacia y seguridad, con una aceptable tolerabilidad para el tratamiento de dicha afección en diversos estudios clínicos^{1,2,13}, que se ha acompañado de una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud^{2,14}.

Mirabegrón, comercializado en 2014, presenta un mecanismo de acción diferente que estimula los receptores adrenérgicos β_3 en el músculo detrusor de la vejiga; mejora la capacidad de almacenamiento en la fase de llenado, por lo que reduce la frecuencia miccional de los pacientes y el número de episodios de incontinencia y de urgencia¹⁵. Por otro lado, oxibutinina está comercializada desde 2005 y es un antiespasmódico que ejerce un efecto anticolinérgico sobre el músculo liso de un modo selectivo, reduciendo la frecuencia de las contracciones, aumentando la capacidad de la vejiga y retrasando el deseo inicial de vaciado¹⁶.

Los estudios disponibles en cuanto a la comparación de medicamentos para el tratamiento de la VH relativos a la discontinuación del tratamiento son limitados en nuestro país, por lo que la realización de este análisis puede ser relevante^{17,18}. Además, existe una creciente necesidad de llevar a cabo estudios representativos de las condiciones clínicas reales en las que se utilizan medicamentos. El objetivo primario de este estudio fue analizar la persistencia de mirabegrón y oxibutinina en el tratamiento de la VH en la práctica clínica habitual en España. Como objetivo secundario se determinó el uso de los recursos y costes sanitarios asociados, y se evaluaron las tasas de reacciones adversas a estos medicamentos.

Pacientes y métodos

Diseño y población de estudio

Se efectuó un diseño observacional, multicéntrico, postautorización, longitudinal y de carácter retrospectivo, realizado a partir de la *revisión de los registros médicos* existentes (bases de datos informatizadas, con datos disociados) de pacientes seguidos en régimen ambulatorio y hospitalario. La población de estudio estuvo formada por pacientes de 3 áreas geográficas pertenecientes a Barcelona (La Roca del Vallés), Girona (subcomarca Selva Interior) y Asturias (Avilés). Se obtuvo la participación de 18 centros de atención primaria (AP) seleccionados en función de la disponibilidad de los registros. La población asignada a los centros fue en su mayoría urbana, de nivel socioeconómico medio-bajo, con predominio industrial.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que demandaron atención y que iniciaron un primer tratamiento con alguno de los 2 medicamentos para la VH: mirabegrón y oxibutinina, entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2014 (periodo de selección), y que reunieran los siguientes criterios de inclusión: a) edad ≥ 18 años; b) asignados a su área de referencia; c) que se pudiera garantizar el seguimiento regular de los pacientes en los diferentes centros por presentar, al menos, 2 registros o más de sus datos sanitarios en el sistema informático del área de salud correspondiente, y d) estar en el programa de prescripciones para la obtención de las recetas con registro constatado de la dosis diaria, el intervalo de tiempo y la duración de cada tratamiento administrado. Fueron excluidos los sujetos: a) trasladados a otros centros de AP y los desplazados o fuera de zona; b) los pacientes tratados simultáneamente con 2 medicamentos para la VH durante el periodo de estudio; c) pacientes institucionalizados permanentemente y los que hayan tenido un parto o cirugía del tracto urinario inferior. El seguimiento de los pacientes fue durante el año posterior a la fecha de inicio del tratamiento para la VH.

Descripción de la vejiga hiperactiva

El diagnóstico de VH se obtuvo a partir de la Clasificación Internacional de la AP, en el componente 7 de las

enfermedades y problemas de salud¹⁹ (U13), y de la codificación de las altas hospitalarias y urgencias según la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión, Modificación Clínica (596.51).

Medicación administrada y persistencia al tratamiento

Se obtuvieron los medicamentos (principios activos) indicados para el tratamiento de la VH según la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*²⁰. La información se obtuvo de los registros procedentes de la dispensación farmacológica de medicamentos. La elección del medicamento para un paciente en concreto fue a criterio del médico (práctica clínica). La *persistencia* entre los principios activos se calculó desde la fecha de inicio hasta la fecha de discontinuación. La fecha de discontinuación fue aquella en que el paciente cambia a otro principio activo, se le añade otro fármaco (combinación) o abandona/interrumpe la medicación (≥ 60 días sin renovar la medicación y ≥ 2 recetas). El aumento/escalado de la dosis se consideró como discontinuación o no persistencia al tratamiento. El *porcentaje de cumplimiento terapéutico* se definió según los criterios de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía y Resultados en Salud y se calculó en función de la tasa/ratio de posesión del medicamento (RPM)²¹. Este se evaluó desde la primera a la última prescripción y representó el número de días de medicación suministrada entre el número de días en tratamiento (a partir de la fecha índice)²². Se cuantificaron las causas de discontinuación al tratamiento (abandono, modificación de dosis, cambio a otro AM y reacciones adversas). Además, se obtuvo: a) el uso de absorbentes para la incontinencia urinaria (% de pacientes), y b) la medicación concomitante para infecciones de orina (antidepresivos, ansiolíticos/hipnóticos y antibióticos/antisépticos). El uso de absorbentes y la medicación concomitante se cuantificaron desde la fecha de inicio del tratamiento para la VH (en uso) hasta finalizar el periodo de seguimiento (en uso o nuevos fármacos).

Variables sociodemográficas y de comorbilidad

Las principales variables de estudio fueron: edad (continua y por rangos), sexo, situación laboral (activo, pensionista), el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento (en años) y los antecedentes personales (Clasificación Internacional de la AP)¹⁹ de hipertensión arterial (K86, K87), diabetes mellitus (T89, T90), dislipidemia (T93), obesidad (T82), tabaquismo (P17), alcoholismo (P15, P16), todos los tipos de fallos orgánicos (cardíaco, hepático y renal), cardiopatía isquémica (K74, K75), accidente vasculocerebral (K90, K91, K93), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (R95, obstrucción crónica del flujo aéreo), asma bronquial (R96), demencias o trastornos de memoria (P70, P20), enfermedades neurológicas: enfermedad de Parkinson (N87), epilepsia (N88), esclerosis múltiple (N86) y otras enfermedades neurológicas (N99); síndrome depresivo (P76) y neoplasias malignas (todos los tipos; A79, B72-75, D74-78, F75, H75, K72, L71, L97, N74-76, R84-86, T71-73, U75-79, W72-73, X75-81, Y77-79). Como variable resumen de la comorbilidad general, para cada paciente atendido se

utilizó: a) el índice de comorbilidad de Charlson²³ como una aproximación a la gravedad del paciente, y b) el índice de casuística individual, obtenido a partir de los *Adjusted Clinical Groups*, que es un sistema de clasificación de pacientes por uso-consumo de recursos²⁴. El aplicativo *Adjusted Clinical Groups* proporciona las bandas de utilización de recursos (BUR), con lo que cada paciente en función de su morbilidad general quedó agrupado en una de las 5 categorías mutuamente excluyentes (1: usuarios sanos o de morbilidad muy baja; 2: morbilidad baja; 3: morbilidad moderada; 4: morbilidad elevada, y 5: morbilidad muy elevada).

Uso de recursos y costes

Se analizaron los costes sanitarios (costes directos) relacionados con la actividad asistencial (visitas médicas, días de hospitalización, urgencias, solicitudes diagnósticas o terapéuticas y medicación específica y concomitante) efectuada por los profesionales. El coste fue expresado en coste medio por paciente (promedio/unitario) durante el periodo estudio (un año). Los diferentes conceptos de estudio y su valoración económica se detallan en la [tabla 1](#) (correspondientes al año 2015). Las tarifas se obtuvieron a partir de la contabilidad analítica de los centros, excepto la medicación. Las prescripciones (recetas médicas) se cuantificaron según el precio de venta al público por envase en el momento de la prescripción. El uso de los recursos y costes de los pacientes fue únicamente el relacionada con la VH.

Tabla 1 Detalle de los recursos sanitarios. Costes unitarios correspondientes al año 2015

Conceptos	Costes unitarios (€)
Visitas médicas	
Visita médica a atención primaria	23,5
Visita médica a Urgencias	119,3
Hospitalización (un día)	325,6
Visita médica a atención especializada ^a	105,9
Pruebas complementarias	
Pruebas de laboratorio	22,6
Radiología convencional	18,8
Pruebas diagnósticas/terapéuticas	37,7
Prescripción farmacéutica	PVP IVA
Oxibutinina; Ditropan® 5 mg	4,15
60 comprimidos (envase)	
Oxibutinina; Dresplan® 5 mg	4,15
60 comprimidos (envase)	
Mirabegrón; Betmiga® 50 mg	45,12
30 comprimidos (envase)	
Absorbentes para la incontinencia	38,22-52,38

PVP IVA: precio de venta al público con impuesto sobre el valor añadido.

Fuente de los recursos sanitarios: contabilidad analítica propia.

^a Únicamente en los servicios de Urología, Ginecología y Medicina Interna.

Reacciones adversas a medicamentos

Estos datos se obtuvieron de la información disponible en todos los centros para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios, según las directrices emitidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano. Se cuantificaron en relación con el abandono de la medicación y únicamente para oxibutinina y mirabegrón.

Confidencialidad de la información y cálculo del tamaño de la muestra

Se respetó la confidencialidad de los registros (anónimos y disociados) según la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley 15/1999 del 13 de diciembre). El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (EPA-OD) y posteriormente fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Mallorca (Balears; expediente IB-25491/15). El cálculo del tamaño muestral se obtuvo en función de una prevalencia esperada de VH del 11,8%, asumiendo un error aleatorio del 5% y una precisión del 3%. Se tendría que seleccionar un mínimo de 442 pacientes por grupo de estudio. La potencia estadística fue del 80%.

Análisis estadístico

Se realizó una rigurosa validación de los resultados para asegurar la calidad de los registros. Se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariante con valores de media, desviación estándar, intervalos de confianza del 95% y de amplitud intercuartílica (mediana y percentiles 25-75 de la distribución), y se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la medida de la persistencia al tratamiento se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (comparación: prueba de Log Rank) y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En el análisis bivariante se utilizaron las pruebas de ANOVA, ji al cuadrado y la correlación lineal de Pearson. La comparación del coste se realizó según las recomendaciones de Thompson y Barber²⁵. Los modelos multivariantes utilizados fueron los siguientes: a) análisis de la covarianza (ANCOVA; procedimiento: estimación de medias marginales; ajuste de Bonferroni), para la corrección del coste sanitario (variable dependiente), y b) regresión lineal múltiple, para determinar las variables asociadas al coste sanitario (variable dependiente). Las covariables incluidas fueron: la localización, el sexo, la edad, la comorbilidad general (BUR, índice de Charlson), el tiempo desde el diagnóstico y el RPM. Se utilizó el programa SPSSWIN versión 19, estableciéndose una significación estadística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron 1.277 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión y pudieron seguirse durante el periodo de estudio. El número de pacientes seleccionado mostró la siguiente distribución: Barcelona (n = 395, 30,9%),

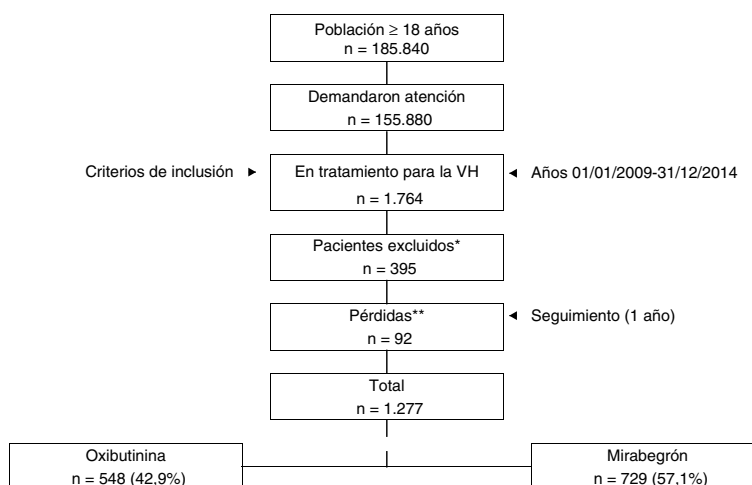


Figura 1 Esquema general del estudio. Se efectuó un diseño observacional, multicéntrico, postautorización, longitudinal y de carácter retrospectivo, realizado a partir de la revisión de los registros médicos existentes (bases de datos informatizadas, con datos disociados) de pacientes seguidos en régimen ambulatorio y hospitalario.

VH: vejiga hiperactiva.

* Pacientes excluidos: a) inconsistencia de los datos reportados (n=261, 14,7%); b) incumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión (n=98, 5,5%), y c) otras causas (n=36, 2,2%). ** Pérdidas durante el seguimiento: a) por desplazamiento (n=74, 4,2%), y b) por fallecimiento (n=18, 1,1%). No hubo diferencias significativas entre las áreas geográficas analizadas.

Girona (n=308, 24,1%) y Asturias (n=574, 44,9%) (**fig. 1**). Las características generales de la serie estudiada por áreas geográficas se detallan en la **tabla 2**. La media de edad de los pacientes fue de 69,3 años, y el porcentaje de mujeres fue del 53,2%. La carga de morbilidad general fue similar en todos los grupos (BUR 2,6; 2,5 y 2,5 puntos, respectivamente; p=0,132). En general, la hipertensión arterial (49,5%), la dislipidemia (41,7%), la depresión (25,5%) y la diabetes (20,9%) fueron las comorbilidades más frecuentes. El tiempo desde el diagnóstico y el RPM por áreas geográficas fueron semejantes. Destaca la persistencia a los 12 meses ligeramente superior en Barcelona frente a Girona y Asturias (38,5 frente al 31,8 y 30,8%, respectivamente; p=0,036).

Las características generales de la serie estudiada por el fármaco analizado se detallan en la **tabla 3**. El número de pacientes fue el siguiente: oxibutinina (n=548, 42,9%) y mirabegrón (n=729, 57,1%). Las características demográficas y la morbilidad general/específica de los 2 fármacos analizados fueron muy similares. En la **tabla 4** se detalla la persistencia al tratamiento, la RPM, las dosis administradas y la medicación concomitante por tipo de fármaco analizado. Oxibutinina en comparación con mirabegrón tuvo una duración del tratamiento (7,9 frente a 7,4 meses, p=0,029) y una RPM ligeramente superiores (77,3 frente a 74,1%, p=0,001), mientras que la persistencia al tratamiento a los 12 meses (35,0 frente a 32,2%, p=0,294) fue similar. Los porcentajes de medicación concomitante (antibióticos/antisépticos, ansiolíticos/hipnóticos), las dosis farmacológicas y la reducción de absorbentes para la incontinencia urinaria al final del periodo de estudio fueron muy parecidos.

En la **figura 2** se detallan las curvas de Kaplan-Meier de persistencia al tratamiento por grupos de estudio. Por áreas geográficas la persistencia al tratamiento fue similar, mientras que por los medicamentos para la VH,

oxibutinina fue ligeramente superior, aunque sin alcanzar la significación estadística (comparación entre oxibutinina y mirabegrón: prueba de Log Rank-Mantel-Cox: 2,992; p=0,084). La **figura 2C** muestra la probabilidad acumulada de permanecer con el mismo tratamiento para la VH inicial a las 52 semanas de seguimiento, corregido por covariables (factores de confusión). La persistencia al tratamiento entre los 2 fármacos fue similar (p=0,185).

Durante el periodo de seguimiento, los pacientes en tratamiento con oxibutinina utilizaron menos recursos sanitarios, especialmente en visitas médicas en AP (11,2 frente a 13,1, p<0,001) y visitas en atención especializada (2,4 frente a 3,2; p<0,001) (**tabla 5**). El coste sanitario total de los pacientes incluidos en el estudio ascendió a 1,9 millones de euros, con un promedio/unitario total de 1.527€. El 58,1% de los costes se produjeron en AP y el 41,9% en atención especializada. El 33,7% del coste total fue por la medicación (específica: 18,5%; concomitante: 6,2%; absorbentes: 9,0%). En el modelo corregido, los costes totales de oxibutinina fueron inferiores a los de mirabegrón (1.151,2 frente a 1.809,6€, p<0,001). Las diferencias mayores se observaron en la medicación (279,2 frente a 692,3€; diferencia: -413,1€), p<0,001.

En el modelo de correlaciones binarias la edad se asoció a las BUR (r=0,362), mientras que el tipo de fármaco se asoció al coste de la medicación específica para la VH (r=0,798), p<0,001. Finalmente, en el modelo de regresión lineal múltiple (método: pasos consecutivos), el coste sanitario de la VH se asoció al tipo de fármaco específico utilizado ($\beta=0,275$), a la medicación concomitante ($\beta=0,147$), a la edad ($\beta=0,131$) y al RPM ($\beta=-0,109$), con p<0,001 en todos los casos. El coeficiente de determinación de los modelos fue del 38,6%. En la **figura 3** se describen las reacciones adversas a medicamentos que motivaron la suspensión del tratamiento. Oxibutinina en comparación con mirabegrón mostró una mayor presencia de eventos adversos (menores

Tabla 2 Características generales y persistencia al tratamiento por áreas geográficas

Grupos de estudio	Barcelona n = 395 (30,9%)	Girona n = 308 (24,1%)	Asturias n = 574 (44,9%)	Total N = 1.277 (100%)	P
<i>Características sociodemográficas</i>					
Edad media (DE), años	69,1 (15,7)	68,9 (14,3)	69,6 (13,9)	69,3 (14,6)	0,745
Rango 18-44 años, %	7,1	8,8	5,6	6,8	
Rango 45-64 años, %	26,3	19,2	24,7	23,9	
Rango 65-74 años, %	24,8	27,3	29,3	27,4	
Rango > 74 años, %	41,8	44,8	40,4	41,9	0,225
Sexo (mujeres), %	52,4	54,5	53,0	53,2	0,845
Régimen de pensionista a la SS, %	71,1	71,1	71,6	71,3	0,982
<i>Comorbilidad general, media (DE)</i>					
Promedio de índice de Charlson	0,9 (0,9)	0,9 (1,1)	0,9 (1,1)	0,9 (1,1)	0,888
Promedio de BUR	2,6 (0,7)	2,5 (0,6)	2,5 (0,6)	2,6 (0,6)	0,132
<i>Comorbilidades asociadas, %</i>					
Hipertensión arterial	49,4	48,4	50,2	49,5	0,877
Diabetes mellitus	21,5	21,8	20,0	20,9	0,784
Dislipidemia	42,3	40,9	41,8	41,7	0,934
Obesidad	18,5	19,2	17,4	18,2	0,801
Fumadores activos	10,6	10,1	8,5	9,6	0,519
Alcoholismo	3,5	2,9	3,3	3,3	0,899
Cardiopatía isquémica	9,9	10,1	10,3	10,1	0,979
Accidentes cerebrovasculares	7,8	5,5	5,1	6,0	0,181
Insuficiencias orgánicas	14,4	12,3	11,5	12,6	0,396
Asma bronquial	9,9	9,4	8,4	9,1	0,704
EPOC	11,9	13,6	12,2	12,5	0,763
Neuropatías	10,9	10,7	12,7	11,7	0,571
Demencias (todos los tipos)	16,2	15,9	16,4	16,2	0,984
Síndrome depresivo	25,1	24,7	26,1	25,5	0,874
Neoplasias malignas	12,7	13,3	13,2	13,1	0,678
<i>Características de la enfermedad, media (DE)</i>					
Tiempo desde el diagnóstico, años	2,9 (1,4)	2,9 (1,5)	2,9 (1,4)	2,9 (1,4)	0,943
<i>Ratio de posesión del medicamento</i>					
Promedio, %	75,8	76,4	74,8	75,5	0,423
IC del 95%	71,6-80,0	71,7-81,1	71,2-78,4	73,1-77,9	
<i>Persistencia al tratamiento, %^a</i>					
6 meses	61,5	61,4	59,2	60,5	0,722
12 meses	38,5	31,8	30,8	33,4	0,036

BUR: bandas de utilización de recursos; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza; SS: seguridad social.

^a La persistencia se definió como el tiempo, medido en meses, sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación al menos 60 días después de la prescripción inicial.

en todos los casos; 9,7 frente al 4,9%, $p=0,001$). No hubo ninguna notificación o ingreso hospitalario por reacciones graves.

Discusión

Este estudio pone de manifiesto que los pacientes en tratamiento con oxibutinina frente a mirabegrón para la VH muestran una similar persistencia al tratamiento, menores costes sanitarios (especialmente farmacológicos) y mayores tasas de reacciones adversas a la medicación. Cabe destacar la existencia de pocos estudios observacionales que detallen la utilización de estos fármacos en condiciones reales, lo que

dificulta la comparación de los resultados, pero en cambio debe interpretarse como una fortaleza del estudio. Este se ha realizado con una amplia muestra de pacientes, y además existe una aceptable comparabilidad inicial en cuanto a las características sociodemográficas y de comorbilidad, tanto por áreas geográficas como por los grupos farmacológicos estudiados.

En la bibliografía consultada existen algunos estudios que evalúan la carga económica de la VH, aunque las diferencias en cuanto a la metodología utilizada (estudios de simulación), las características de las poblaciones, los diferentes componentes del coste y la desigual prevalencia existente obligan a ser cautelosos en la generalización de los resultados. No obstante, la carga económica de la enfermedad

Tabla 3 Características generales de la serie estudiada por tipo de fármaco

Grupos de estudio	Oxibutinina n = 548 (42,9%)	Mirabegrón n = 729 (57,1%)	Total N = 1.277 (100%)	P
<i>Características sociodemográficas</i>				
Edad media (DE), años	68,9 (17,7)	69,6 (11,8)	69,3 (14,6)	0,444
Rango 18-44 años, %	11,1	3,6	6,8	
Rango 45-64 años, %	20,8	26,2	23,9	
Rango 65-74 años, %	21,7	31,7	27,4	
Rango > 74 años, %	46,4	38,5	41,9	0,073
Sexo (mujeres), %	52,9	53,4	53,2	0,876
Régimen de pensionista a la SS, %	71,2	71,5	71,3	0,907
<i>Comorbilidad general</i>				
Índice de Charlson, media (DE)	0,9 (1,1)	0,8 (1,1)	0,9 (1,1)	0,376
BUR, media (DE)	2,6 (0,6)	2,5 (0,6)	2,6 (0,6)	0,110
1 (comorbilidad muy baja), %	2,0	1,5	1,7	
2 (comorbilidad baja), %	41,1	47,5	44,7	
3 (comorbilidad moderada), %	54,2	48,1	50,7	
4 (comorbilidad elevada), %	1,5	1,9	1,7	
5 (comorbilidad muy elevada), %	1,3	1,0	1,1	0,181
<i>Comorbilidades asociadas, %</i>				
Hipertensión arterial	48,9	49,9	49,5	0,717
Diabetes mellitus	21,5	20,4	20,9	0,634
Dislipidemia	41,8	41,7	41,7	0,975
Obesidad	18,1	18,2	18,2	0,935
Fumadores activos	9,9	9,3	9,6	0,752
Alcoholismo	3,3	3,3	3,3	0,994
Cardiopatía isquémica	9,9	10,3	10,1	0,799
Accidentes cerebrovasculares	6,0	6,0	6,0	0,992
Insuficiencias orgánicas	13,5	11,9	12,6	0,403
Asma bronquial	9,5	8,8	9,1	0,366
EPOC	12,6	12,3	12,5	0,895
Neuropatías	10,8	12,3	11,7	0,384
Demencias (todos los tipos)	16,2	15,2	16,2	0,779
Síndrome depresivo	25,0	25,8	25,5	0,749
Neoplasias malignas	13,3	12,9	13,1	0,500
<i>Características de la enfermedad, media (DE)</i>				
Tiempo desde el diagnóstico, años	2,8 (1,6)	2,9 (1,3)	2,9 (1,4)	0,276

BUR: bandas de utilización de recursos; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SS: seguridad social.

aumentará en las próximas décadas debido al envejecimiento progresivo de la población. En EE. UU. se estima que los costes directos de la VH en adultos ≥ 25 años pueden suponer un coste anual de unos 82,6 mil millones de dólares en 2020, con un coste anual por paciente de 1.925 \$ (1.433 directos, 66 directos no médicos y 426 indirectos)²⁶.

Los pacientes en tratamiento con oxibutinina frente a mirabegrón se asociaron a una similar persistencia al tratamiento (35,0 vs. 32,2%, $p=0,294$). La revisión sistemática realizada por Veenboer y Bosch²⁷ (N=190.279; edad media 68,5 años) detalla unas tasas de persistencia al tratamiento anual con diferentes medicamentos para la VH de entre el 12,0-39,4%, y concluye que la mejora de la persistencia al tratamiento para la VH tiene que ser un reto importante, especialmente en el desarrollo de nuevos medicamentos. En este aspecto, Gomes et al.²⁸ pusieron de manifiesto que la persistencia de oxibutinina, después de 2 años de seguimiento, fue ligeramente inferior a la de tolterodina (9,4 vs.

13,6%). D'Souza et al.²⁹ también mostraron la alta tasa de discontinuación; al año de seguimiento la persistencia al tratamiento para oxibutinina fue del 35,2% y para tolterodina del 36,1%. Wagg et al.³⁰ mostraron unas tasas de persistencia anual bajas (solifenacina 35%, tolterodina 28% y oxibutinina 26%); además, se describió que los pacientes ≥ 60 años presentaron una persistencia sensiblemente superior. En un reciente estudio realizado con una metodología similar, los pacientes tratados con fesoterodina mostraron una mayor persistencia al tratamiento en comparación con solifenacina y tolterodina (40,2 vs. 34,7 y 33,6%, respectivamente; $p=0,008$)³¹. Martan et al.³², en un reciente estudio prospectivo realizado con 206 pacientes, observaron que la persistencia a los 6 meses con mirabegrón fue del 73%. Las causas de interrupción del tratamiento fueron: 43% por falta de eficacia, 53% por otras razones y 4% por efectos secundarios de carácter leve. Nuestros resultados son consistentes con la literatura revisada. Además, la variabilidad existente

Tabla 4 Persistencia al tratamiento, ratio de posesión de la medicación, dosis administradas y medicación concomitante por tipo de fármaco analizado

Grupos de estudio	Oxibutinina n = 548 (42,9%)	Mirabegrón n = 729 (57,1%)	Total N = 1.277 (100%)	P
<i>Poseción del tratamiento, meses</i>				
Media (DE)	6,0 (3,4)	5,4 (3,1)	5,7 (3,2)	0,001
Mediana (P25-P75)	5,5 (2,5-9,0)	5,0 (2,0-8,0)	5,0 (2,5-9,0)	0,001
<i>Duración del tratamiento, meses</i>				
Media (DE)	7,9 (3,9)	7,4 (4)	7,6 (4)	0,029
Mediana (P25-P75)	9,0 (4,3-12,0)	8,0 (3,0-12,0)	8,0 (4,0-12,0)	
<i>Ratio de posesión del medicamento</i>				
Promedio, %	77,3	74,1	75,5	0,001
IC del 95%	73,8-80,8	70,9-77,3	73,1-77,9	
<i>Persistencia al tratamiento^a</i>				
3 meses, %	87,2	84,4	85,6	0,149
Hazard ratio relativa a oxibutinina ^b	-	0,8 (0,6-1,1)		0,325
6 meses, %	61,7	59,5	60,5	0,438
Hazard ratio relativa a oxibutinina ^b	-	0,9 (0,7-1,2)		0,759
9 meses, %	51,3	48,8	49,9	0,387
Hazard ratio relativa a oxibutinina ^b	-	0,9 (0,7-1,1)		0,516
12 meses, %	35,0	32,2	33,4	0,294
Hazard ratio relativa a oxibutinina ^b	-	0,8 (0,7-1,0)		0,324
<i>Causas de discontinuación, %</i>				
Abandono del tratamiento	38,0	39,2	38,7	0,716
Modifica la dosis	6,2	9,5	7,8	0,098
Cambio de tratamiento para la VH	11,1	14,2	12,8	0,111
Reacciones adversas	9,7	4,9	7,1	0,001
<i>Dosis diarias en mg, media (DE)</i>				
5 mg	6,5	-		
10 mg	92,4	-		
20 mg	1,1	-		
50 mg	-	88,2		
100 mg	-	11,8		
<i>Medicación concomitante, media (DE)</i>	1,6 (1,5)	2,8 (1,5)	2,3 (1,6)	< 0,001
<i>Número de medicamentos, %</i>				
1	37,6	25,9	15,2	
2	14,8	29,2	23,0	
3	18,4	16,5	17,3	
4	17,7	17,6	17,6	
5+	11,5	10,9	16,8	< 0,001
<i>Grupos de medicación concomitante, %</i>				
Antibióticos/antisépticos	34,5	35,9	35,3	0,591
Ansiolíticos/hipnóticos	44,9	49,1	47,3	0,135
Antidepresivos	24,6	30,0	27,7	0,033

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; P: percentil; VH: vejiga hiperactiva.

^a La persistencia se definió como el tiempo, medido en meses, sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación al menos 60 días después de la prescripción inicial.

^b Regresión de riesgos proporcionales de Cox (corregida por localización, edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico, número de tratamientos concomitantes, comorbilidad y ratio de posesión del medicamento). Medicamento de referencia: oxibutinina (sin diferencias estadísticamente significativas en todos los modelos analizados).

entre los resultados de los estudios revisados no permite establecer conclusiones relevantes; la posible relación entre efectos secundarios y persistencia al tratamiento parece ser un factor importante, pero no la única causa.

En nuestro estudio, los tratamientos con oxibutinina en comparación con mirabegrón se asociaron a unos menores costes (1.151,2 vs. 1.809,6 €), especialmente por el precio de la medicación (diferencia: -413,1 €). A nuestro

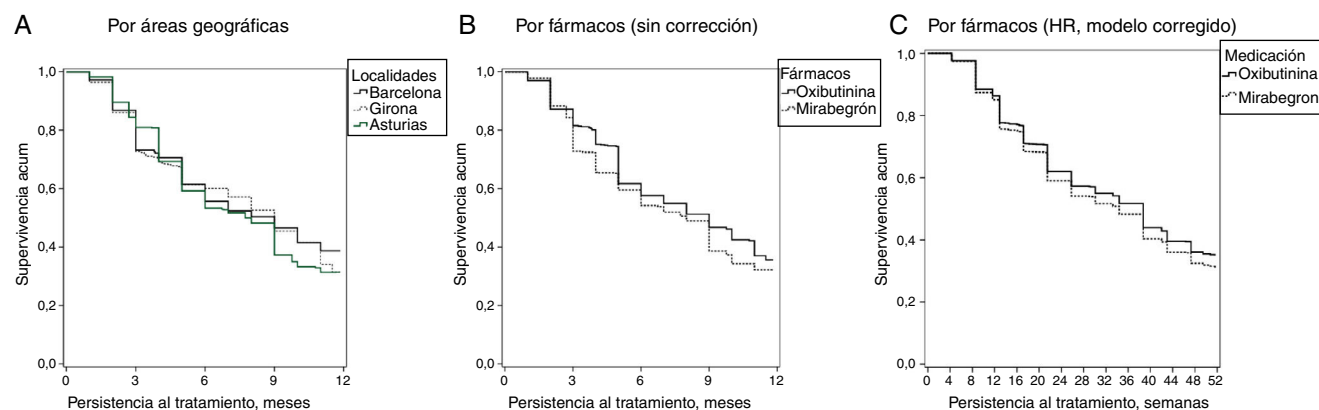


Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de persistencia y probabilidad acumulada de permanecer en el tratamiento a las 52 semanas de seguimiento.

A) Curva de Kaplan-Meier: estimación de la mediana de duración del tratamiento inicial por áreas geográficas. Comparación entre Barcelona y Girona: prueba de Log Rank-Mantel-Cox: 3,750; $p=0,053$. Comparación entre Barcelona y Asturias: prueba de Log Rank-Mantel-Cox: 1,652; $p=0,199$. Comparación entre Girona y Asturias: prueba de Log Rank-Mantel-Cox: 0,240; $p=0,624$.

B) Curva de Kaplan-Meier: estimación de la mediana de duración del tratamiento inicial para la VH. Comparación entre oxibutinina y mirabegrón: prueba de Log Rank-Mantel-Cox: 2,992; $p=0,084$.

C) Hazard ratio (HR) estimada por el modelo de riesgos proporcionales de Cox corregido por localización, edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico, ratio de posesión de la medicación y comorbilidad. Cocientes de riesgo corregidos, persistencia de mirabegrón en relación con oxibutinina: HR = 0,967 (IC del 95% 0,865-1,082), $p=0,185$.

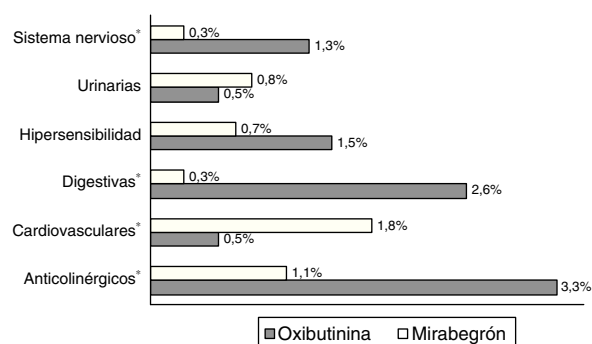


Figura 3 Reacciones adversas a medicamentos por grupos de estudio.

Reacciones adversas que obligaron a la suspensión del medicamento oxibutinina: anticolinérgicos (sequedad de boca 3,3%), digestivas (reflujo gastroesofágico 2,0%, estreñimiento 0,6%), cardiovasculares (taquicardia sinusal 0,5%), urinarias (infección del tracto urinario 0,8%), sistema nervioso (síndrome vertiginoso periférico 1,3%), hipersensibilidad (reacción alérgica 1,5%).

Reacciones adversas que obligaron a la suspensión del medicamento mirabegrón: anticolinérgicos (sequedad de boca 1,1%), digestivas (reflujo gastroesofágico 0,3%), cardiovasculares (taquicardia sinusal 1,8%), urinarias (infección del tracto urinario 0,5%), sistema nervioso (síndrome vertiginoso periférico 0,3%), hipersensibilidad (reacción alérgica 0,7%).

* Comparaciones por pares estadísticamente significativas.

entender, esta reducción de costes unitarios es importante desde un punto de vista de la eficiencia en la gestión clínica de este colectivo de pacientes dada la elevada prevalencia de la VH, aunque puede quedar desvirtuada por las mayores tasas de reacciones adversas ($n=53$ [9,7%] vs. $n=36$

[4,9%], respectivamente). En la literatura consultada no hemos encontrado ningún estudio comparativo del coste de la enfermedad entre estos 2 fármacos, seguramente por la existencia de otros medicamentos para la VH eficaces y por el poco tiempo de comercialización en nuestro país de mirabegrón. En estudios de evaluación económica, solifenacina parece ser más coste-efectiva que oxibutinina. Sin embargo, las diferencias entre los posibles escenarios de simulación alternativos, el gran número de abandonos, la gravedad clínica de los pacientes con VH y el riesgo de padecer reacciones adversas limita la generalización de los resultados. En algunos estudios se detalla que mirabegrón quizás es un medicamento menos efectivo en las personas mayores^{33,34}. En general, el promedio anual del coste sanitario de los pacientes en tratamiento con oxibutinina es relativamente bajo, mientras que con mirabegrón es más elevado. A nuestro entender, la medicación concomitante puede ser un factor adicional, pero el más destacado es el coste del medicamento^{17,18}. En cuanto a las reacciones adversas, nuestros resultados son consistentes con la bibliografía consultada^{34,35}.

Las posibles limitaciones del estudio inciden en las propias de los estudios retrospectivos, como por ejemplo, el infraregistro de la enfermedad/reacciones adversas o la posible variabilidad de los profesionales y de los pacientes al ser un diseño observacional. En este aspecto, la posible inexactitud de la codificación diagnóstica en cuanto al diagnóstico y otras comorbilidades, o bien la falta de alguna variable que pudiera influir en los resultados finales (eficacia del fármaco, nivel socioeconómico de los pacientes, exposición al trabajo, evolución de la dosis farmacológica prescrita, tipo de empleo, variabilidad en el uso de los recursos, exposición a otros medicamentos para la VH, etc.) deben considerarse como una limitación del estudio. También es importante considerar que el muestreo de los centros

Tabla 5 Uso de recursos y costes sanitarios (en €) según los grupos de estudio (durante el seguimiento de los pacientes, un año)

Grupos de estudio	Oxibutinina n = 548 (42,9%)	Mirabegrón n = 729 (57,1%)	Total N = 1.277 (100%)	P
Uso de recursos, media (DE)				
Visitas médicas, atención primaria	11,2 (8,1)	13,1 (7,0)	12,3 (7,6)	< 0,001
Pruebas de laboratorio	1,6 (1,0)	1,8 (0,9)	1,7 (1,0)	0,014
Radiología convencional	1,6 (1,5)	1,6 (1,2)	1,6 (1,3)	0,723
Pruebas complementarias	0,3 (0,5)	0,5 (0,6)	0,4 (0,6)	< 0,001
Días de hospitalización	0,4 (1,8)	0,6 (2,5)	0,5 (2,2)	0,137
Visitas médicas, atención especializada	2,4 (3,0)	3,2 (3,7)	2,8 (3,4)	< 0,001
Urgencias, hospitalarias	1,3 (1,6)	1,6 (2,2)	1,5 (2,0)	0,001
Absorbentes para la incontinencia, %				
Periodo inicial	18,8	21,4	20,6	0,258
Periodo final	12,8	17,0	15,2	0,037
Diferencia	-6,0	-4,4	-5,4	
p	0,006	0,032		
Costes brutos en €, media (DE)				
Costes en atención primaria	617,2 (318,1)	1.091,0 (354,7)	887,7 (412,6)	< 0,001
Visitas médicas	262,7 (190,9)	308,7 (164,7)	289,0 (177,8)	< 0,001
Pruebas de laboratorio	36,6 (23,3)	39,7 (20,8)	38,4 (22,0)	0,014
Radiología convencional	30,5 (27,4)	31,0 (23,0)	30,8 (24,9)	0,723
Pruebas complementarias	10,1 (20,0)	17,7 (24,0)	14,5 (22,7)	< 0,001
Medicación específica (para la VH)	74,4 (24,8)	439,1 (179,1)	282,6 (226,2)	< 0,001
Medicación concomitante	81,1 (95,1)	107,0 (99,3)	95,3 (91,2)	< 0,001
Absorbentes para la incontinencia	121,7 (124,5)	147,8 (164,5)	137,2 (157,9)	< 0,001
Costes en atención especializada	528,7 (761,4)	721,6 (1013,1)	638,8 (918,3)	< 0,001
Días de hospitalización	128,3 (596,3)	189,4 (809,5)	163,2 (726,1)	0,137
Visitas médicas	249,7 (320,1)	338,3 (386,6)	300,3 (362,1)	< 0,001
Urgencias	150,6 (194,1)	193,9 (258,2)	175,4 (233,7)	0,001
Costes sanitarios totales en €	1.145,9 (866,1)	1.812,7 (1.161,6)	1.526,5 (1.095,6)	< 0,001
Costes corregidos en €^a				
Costes en atención primaria, sin medicación	340,1	396,7	-56,6	0,025
IC del 95%	307,2-373,6	359,8-433,5		
Costes en medicación específica/concomitante	279,2	692,3	-413,1	< 0,001
IC del 95%	257,9-300,6	673,8-710,8		
Costes en atención especializada	531,9	720,6	-188,7	< 0,001
IC del 95%	455,5-608,2	654,4-786,8		
Costes sanitarios totales	1.151,2	1.809,6	-658,4	< 0,001
IC del 95%	1.064,5-1.237,9	1.734,5-1.884,7		

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; VH: vejiga hiperactiva.

^a Modelo de ANCOVA: los contrastes se basan en las comparaciones por pares, linealmente independientes, entre las medias marginales estimadas (corregido por covariables).

no ha sido aleatorio, sino por conveniencia (disponibilidad de los registros), y esto puede plantear un sesgo de selección y de información en los resultados. Además, oxibutinina es un medicamento utilizado mayoritariamente en el periodo de inclusión inicial (comercialización en 2005), mientras que mirabegrón lo fue en el periodo final (comercialización en 2014), circunstancia que podría ocasionar un sesgo de clasificación de carácter temporal, aunque a nuestro entender (por el diseño y la comparabilidad de los grupos), este aspecto no debería interferir en la persistencia al tratamiento y/o en la tasa de efectos adversos obtenida de los 2 fármacos evaluados (18 centros participantes). *La principal limitación del estudio debe considerarse la generalización*

de los resultados (validez externa) por el tipo de diseño empleado.

Según la bibliografía, mirabegrón es el primero de una nueva clase de medicamentos con un nuevo mecanismo de acción, diferente al de los antimuscarínicos. Es eficaz y bien tolerado. Los estudios sobre su uso combinado con otros anticolinérgicos están en curso. Debido a su elevado coste, el lugar selectivo frente a los medicamentos para la VH actuales está aún por averiguar^{36,37}. Las perspectivas futuras que nos ofrece este estudio se centran en replicarlo en otras instituciones sanitarias y en promover análisis a largo plazo para conocer el lugar que le corresponde desde una perspectiva coste-efectiva (colectivos específicos de pacientes).

Conclusiones

La falta de adherencia a este tipo de medicamentos es un problema de elevada magnitud. En conclusión, a pesar de las limitaciones del estudio, los pacientes en tratamiento con oxibutinina frente a mirabegrón para la VH se asociaron a una similar persistencia al tratamiento, unos menores costes sanitarios y unas mayores tasas de reacciones adversas a medicamentos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

La concepción y el diseño del manuscrito fueron realizados por A. Sicras-Mainar; la recogida de los datos, por A. Sicras-Mainar, M. Saez y L. Sánchez; y el análisis estadístico, por A. Sicras-Mainar. La interpretación de los datos, la redacción, la revisión y la aprobación del manuscrito remitido se llevó a cabo por todos los autores.

Conflicto de intereses

El estudio fue patrocinado por Pfizer. A. Sicras-Mainar es un consultor independiente en relación con el desarrollo de este manuscrito y que colabora con Pfizer. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- 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;193:1572–80.
- Lebdai S, Haillot O, Azzouzi AR, Benchikh A, Campeggi A, Cornu JN, et al. [Treatment of non-neurogenic masculine urinary incontinence due to overactive bladder: A review by the LUTS committee of the French Urological Association] French. *Prog Urol*. 2014;24:588–94.
- Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, Khalaf K, Onyenwenyi A, Globe D, et al. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology*. 2013;41:146–55.
- Griebing TL. Overactive bladder in elderly men: Epidemiology, evaluation, clinical effects, and management. *Curr Urol Rep*. 2013;14:418–25.
- Latini JM, Giannantoni A. Pharmacotherapy of overactive bladder: Epidemiology and pathophysiology of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1017–27.
- Coyne KS, Margolis MK, Kopp ZS, Kaplan SA. Racial differences in the prevalence of overactive bladder in the United States from the epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *Urology*. 2012;79:95–101.
- Martínez Agullo E, Ruiz Cerda JL, Gómez Pérez L, Ramírez Backhaus M, Delgado Oliva F, Rebollo P, et al. Prevalencia de incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva en la población española: Resultados del estudio EPICC. *Actas Urol Esp*. 2009;33:159–66.
- Sexton CC, Coyne KS, Thompson C, Bavendam T, Chen CI, Markland A. Prevalence and effect on health-related quality of life of overactive bladder in older Americans: Results from the epidemiology of lower urinary tract symptoms study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1465–70.
- Vaughan CP, Johnson TM 2nd, Ala-Lipasti MA, Cartwright R, Tammela TL, Taari K, et al. The prevalence of clinically meaningful overactive bladder: Bother and quality of life results from the population-based FINNO study. *Eur Urol*. 2011;59:629–36.
- Yoo ES, Kim BS, Kim DY, Oh SJ, Kim JC. The impact of overactive bladder on health-related quality of life, sexual life and psychological health in Korea. *Int Neurourol J*. 2011;15:143–51.
- Sexton CC, Notte SM, Maroulis C, Dmochowski RR, Cardozo L, Subramanian D, et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: A systematic review of the literature. *Int J Clin Pract*. 2011;65:567–85.
- Yi J, Jeong SJ, Chung MS, Park H, Lee SW, Doo SH, et al. Efficacy and tolerability of combined medication of two different antimuscarinics for treatment of adults with idiopathic overactive bladder in whom a single agent antimuscarinic therapy failed. *Can Urol Assoc J*. 2011;2:1–5.
- Hunter KF, Wagg A, Kerridge T, Chick H, Chambers T. Falls risk reduction and treatment of overactive bladder symptoms with antimuscarinic agents: a scoping review. *Neurourol Urodyn*. 2011;30:490–4.
- Alcántara Montero A. Novedades en el tratamiento médico de la vejiga hiperactiva. *Semergen*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.10.006>
- Vij M, Drake MJ. Clinical use of the β_3 adrenoceptor agonist mirabegron in patients with overactive bladder syndrome. *Ther Adv Urol*. 2015;7:241–8.
- Jirschele K, Sand PK. Oxybutynin: Past, present, and future. *Int Urogynecol J*. 2013;24:595–604.
- Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torrejón A, Ibáñez-Nolla J, et al. Antimuscarinic persistence patterns in newly treated patients with overactive bladder: A retrospective comparative analysis. *Int Urogynecol J*. 2014;25:485–92.
- Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Aguado-Jodar A, Ruiz-Torrejón A. Use of health care resources and associated costs in non-institutionalized vulnerable elders with overactive bladder treated with antimuscarinic agents in the usual medical practice. *Actas Urol Esp*. 2014;38:530–7.
- Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes IM, editores. The International Classification of Primary Care in the European Community: With a multi-language layer. Oxford: Oxford University Press; 1993.
- World Health Organization. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) [consultado 10 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>.
- Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:105–16.

22. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288:455–61.
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
24. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. [Adjusted clinicals groups: A patient classification system through risk adjustment] Spanish. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30:308–14.
25. Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *BMJ*. 2000;320:1197–200.
26. Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, Anger JT, Hu JC, Wittrup-Jensen KU, et al. Economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology*. 2010;75:526–32.
27. Veenboer PW, Bosch JL. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: A systematic review. *J Urol*. 2014;191:1003–8.
28. Gomes T, Juurlink DN, Mamdani MM. Comparative adherence to oxybutynin or tolterodine among older patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:97–9.
29. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Doyle J, Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm*. 2008;14:291–301.
30. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: A UK experience. *BJU Int*. 2012;110:1767–74.
31. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ruiz-Torrejón A, Sáez-Zafra M, Coll-de Tuero G. Persistence and concomitant medication in patients with overactive bladder treated with antimuscarinic agents in primary care. An observational baseline study. *Actas Urol Esp*. 2016;40:96–101.
32. Martan A, Mašata J, Švábík K, Hanuš T, Krhut J. [Persistence in the treatment of overactive bladder (OAB) with Mirabegron in a multicentre clinical study] Czech. *Ceska Gynkol*. 2015;80:244–8.
33. Hart WM, Abrams P, Munro V, Retsa P, Nazir J. Cost-effectiveness analysis of solifenacin versus oxybutynin immediate-release in the treatment of patients with overactive bladder in the United Kingdom. *J Med Econ*. 2013;16:1246–54.
34. Nilsson FO, Linnér L, Samuelsson E, Milsom I. Cost-effectiveness analysis of newer anticholinergic drugs for urinary incontinence vs oxybutynin and no treatment using data on persistence from the Swedish prescribed drug registry. *BJU Int*. 2012;110:240–6.
35. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziere K, Neine ME, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: A systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*. 2014;65:755–65.
36. Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a β 3-adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int*. 2015;115:32–40.
37. Alcántara Montero A, Brenes Bermúdez FJ, Fernández Fernández L, Martínez-Berganza Asensio ML, Pérez León N, Miembros del Grupo de Trabajo de Nefrourología SEMERGEN. Actualización en el tratamiento médico de los síntomas del tracto urinario inferior en el varón. *Semergen*. 2016;42:31–7.