

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
UROLOGÍA**

**Efectividad y tolerabilidad de Mirabegron más Solifenacina comparada a
Solifenacina en pacientes con Vejiga Hiperactiva**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Salirrosas Ponce, Víctor Eduardo

Asesor:

Morales Ramos, Víctor Manuel

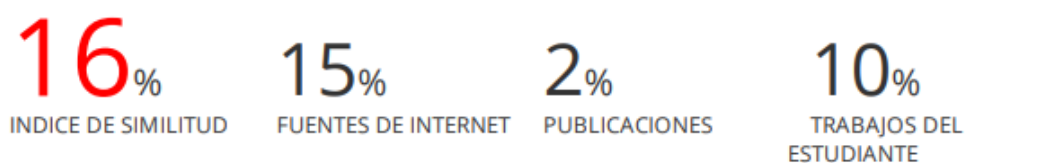
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1453-9704>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Efectividad y tolerabilidad de Mirabegron más Solifenacina comparada a Solifenacina en pacientes con Vejiga Hiperactiva

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	6%
2	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	4%
3	www.scielo.org.mx Fuente de Internet	2%
4	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	1%
6	pt.scribd.com Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%
8	facts-and-research.es Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, Víctor Manuel Morales Ramos, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "Efectividad y Tolerabilidad de Mirabegron más Solifenacina comparada a Solifenacina en pacientes con Vejiga Hiperactiva", autor Víctor Eduardo Salirrosas Ponce, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 16 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 14 de Febrero del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "Efectividad y Tolerabilidad de Mirabegron más Solifenacina comparada a Solifenacina en pacientes con Vejiga Hiperactiva", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.



FIRMA DEL ASESOR

Víctor Manuel Morales Ramos

DNI: 17915997

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-9704>



FIRMA DEL AUTOR

Víctor Eduardo Salirrosas Ponce

DNI: 70465028

Trujillo, 29 de Enero del 2024

I. DATOS GENERALIDADES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Efectividad y tolerabilidad de Mirabegron más Solifenacina comparada a Solifenacina en pacientes con Vejiga Hiperactiva.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Educación en ciencias de la Salud

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicado.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítico.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda especialidad de la Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: M.C. Víctor Eduardo Salirrosas Ponce

5.2. Asesor: Dr. Víctor Morales Ramos

6. INSTITUCIÓN Y LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

Hospital Víctor Lazarte Echeagaray – Trujillo – La Libertad

7. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO

Fecha de Inicio: 01 de enero 2023.

Fecha de término: 01 de noviembre 2023.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Introducción: La Vejiga Hiperactiva (VHA) es una enfermedad de alta prevalencia en mujeres, pudiendo llegar hasta un 50%. Afecta gravemente la calidad de vida del paciente. El manejo farmacológico es difícil debido a la poca respuesta terapéutica a monoterapia con anticolinérgicos, por lo que el tratamiento combinado de Mirabegron más Solifenacina sería una alternativa al tratamiento convencional, con mayor o similar efectividad, mejor tolerabilidad y evitaría a la paciente tener que someterse a procedimientos más invasivos como tratamiento de tercera línea.

Objetivo: Determinar si el tratamiento con Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg tiene mayor efectividad y tolerabilidad comparada a Solifenacina 10mg en pacientes con vejiga hiperactiva con inadecuada respuesta terapéutica de 4 semanas con Solifenacina 5mg del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

Material y método: Se llevará a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, prospectivo de cohortes. Con muestreo aleatorio simple. La población de estudio estará constituida por pacientes mujeres con diagnóstico de Vejiga Hiperactiva atendidas por Consultorio Externo del Servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en los periodos enero – noviembre 2023 que cumplan con los criterios de selección

Palabras clave: Vejiga Hiperactiva, Hiperactividad del Detrusor, Mirabegron, Solifenacina.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vejiga hiperactiva es una enfermedad de alta prevalencia en pacientes mujeres a nivel global y en nuestro medio (12%). Llega a afectar gravemente la calidad de vida del paciente, causando altos grados de ansiedad, estrés psicológico, disfunción sexual, etc. Es una patología que requiere tratamiento prolongado y suele tener altas recurrencia o persistencia de sintomatología a pesar del tratamiento.

La primera línea de tratamiento farmacológico se hace con antimuscarínicos los cuales han demostrado baja tolerabilidad debido a sus efectos anticolinérgicos, haciendo que el paciente pueda llegar a abandonar el tratamiento. La reciente aparición del Mirabegron, un Agonista adrenérgico B-3, ha demostrado tener mejor tolerabilidad al no actuar en receptores muscarínicos, además de mayor efectividad y mejoría clínica

La combinación de Solifenacina y mirabegron requieren mayor estudio en la práctica clínica como posible alternativa a monoterapia de anti-muscarínicos con poca respuesta terapéutica. Se evitaría así el aumento de dosis de antimuscarínicos o progresión a tratamientos más invasivos como la inyección de toxina botulínica intravesical, estimulación del nervio tibial posterior o neuro modulación sacra.

Este tratamiento combinado ha demostrado según estudios, una mayor efectividad en la sintomatología, menores o similares efectos adversos que se evitan no aumentando la dosis de algún anticolinérgico.

En el Hospital Víctor Lazarte Echegaray solo tiene a su disposición la Oxibutinina para tratamiento de VHA, el cual es un anti-muscarínico efectivo, pero con baja tolerabilidad debido a sus RAMs. Debido a esto, el médico Urólogo suele optar por otras alternativas farmacológicas ya sea como monoterapia o tratamiento combinado de antimuscarínicos y Agonistas B-3 donde el paciente debe obtener su medicamento fuera del hospital, al no estar disponibles en este.

Es necesario este estudio para demostrar la efectividad y tolerabilidad del Mirabegron más Solifenacina en casos de escasa respuesta terapéutica a la monoterapia con Solifenacina. De esta manera podría introducirse estos medicamentos a este nosocomio y brindar mejores alternativas para los pacientes, mejorando así su sintomatología y calidad de vida.

PROBLEMA:

¿El tratamiento de Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg es más efectivo y mejor tolerado que la Solifenacina 10mg en pacientes con vejiga hiperactiva?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Marcus J. et al, (Reino Unido 2016); realizó un estudio randomizado doble ciego en grupos paralelos multicéntrico (SYNERGY II), en pacientes con VHA con inadecuada respuesta terapéutica tras 4 semanas con solifenacina 5mg, estos pacientes recibieron por 12 semanas tratamiento combinado (Solifenacina 5mg más Mirabegron 25mg con ascenso a 50mg) o monoterapia con Solifenacina de 5mg o 10mg. Se evaluó la eficacia encontrándose un aumento de la media de episodios de Incontinencia urinaria en 24hrs (-1.80 vs -1.53), reducción de micciones en 24hrs del tratamiento combinado comparado a Solifenacina 5mg con significancia estadística importante ($P < 0.05$). En cuanto a la tolerabilidad hubo un menor porcentaje de RAMs con el tratamiento combinado (35.9%) comparado a Solifenacina 10mg (39.4%); Boca seca y constipación fueron las RAMs más frecuentes. La incidencia de boca seca fue menor con el tratamiento combinado (5.9%) versus Solifenacina 10mg (9.5%) (1)

Herschorn S. et al, (Reino Unido 2018); realizó un estudio fase III multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con placebo y control activo (SYNERGY) en 3527 pacientes. Donde evaluó la respuesta de Solifenacina de 5mg en combinación con Mirabegrón 25-50mg para demostrar si existe una eficacia superior a monoterapias. Encontró que el tratamiento combinado de Solifenacina 5mg y Mirabegron 25mg – 50mg mejoró la eficacia, comparado a monoterapia. Encontró menores episodios de IU/24hrs ($p = 0.052$) y micciones/24hrs ($p < 0.05$). Encontró una incidencia de efectos adversos del 40% en el grupo de Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg, los más frecuentes fueron la boca seca y estreñimiento. (2)

Gratzke C. et al, (Reino Unido 2018); condujo una extensión del estudio SYNERGY II en 1794 pacientes con VHA “húmeda”, encontrando que el tratamiento combinado de Mirabegron más Solifenacina permanecía superior a la monoterapia con Solifenacina tras 12 meses de tratamiento, disminuyendo los episodios de incontinencia urinaria (-0.4 a -0.1) y número de micciones en 24 horas (-0.7 a -0.1) ($p < 0.05$). En cuanto a la tolerabilidad la discontinuación por efectos adversos fue similar en todos los grupos.

Frecuencia de RAMs fue similar en grupo de tratamiento combinado (49%) vs monoterapia (41%). El grupo de tratamiento combinado presentó con mayor frecuencia episodios de boca seca (6.1% vs 5.9%), constipación e ITU que la monoterapia. Las taquiarritmias fue el evento adverso más frecuente en el tratamiento combinado (3.0%) comparado a la monoterapia (1.0%). (3)

Mueller E. et al, (Reino Unido 2019); Realizó un ensayo Fase III de 12 meses en pacientes con Vejiga hiperactiva donde estudio la seguridad y eficacia del tratamiento combinado de Mirabegron más Solifenacina comparado a monoterapia. El tratamiento combinado tuvo mejora en los episodios de incontinencia en menores de 75 años (2.98 VS 3.06), el número de micciones en 24 horas fue menor para pacientes mayores a 75 años que recibieron tratamiento combinado. (10.18 VS 10.92) (4)

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

- Este estudio es factible al poder encontrarse pacientes con diagnóstico de Vejiga Hiperactiva en área de CC.EE de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.
- Es de interés ya que la Vejiga Hiperactiva es una patología difícil de tratar con altas recurrencias, que afecta gravemente la calidad de vida del paciente.
- Es innovador ya que el Mirabegron es un medicamento de reciente aparición con diferente mecanismo de acción, brindaría un mejor beneficio clínico al paciente y menores reacciones adversas medicamentosas.
- Es ético ya que no se manipulará las variables, la administración de los fármacos serán según criterio y experiencia del especialista.
- Es de relevancia ya que Mirabegron más Solifenacina ofrecería mayor efectividad clínica, mejor tolerabilidad, adherencia y sobre todo una mejor calidad de vida en el paciente, evitando posteriores tratamientos

más invasivos. Posibilidad de ingresar el medicamento al repertorio de farmacia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar si el tratamiento con Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg tiene mayor efectividad y tolerabilidad comparada a Solifenacina 10mg en pacientes con vejiga hiperactiva en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray enero 2023- noviembre 2023.

Objetivos específicos:

- Determinar la efectividad del tratamiento con Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg.
- Determinar la efectividad del tratamiento con Solifenacina 10mg.
- Determinar la tolerabilidad del tratamiento con Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg.
- Determinar la tolerabilidad del tratamiento con Solifenacina 10mg
- Determinar el promedio de edad de pacientes que presentan mayor y menor tolerabilidad a los tratamientos indicados.

6. MARCO TEÓRICO

La vejiga hiperactiva (VHA) es un síndrome definido por la Sociedad Internacional de Continencia (ICS) en la que incluye urgencia urinaria, frecuencia urinaria aumentada, nocturia, presencia o no de incontinencia urinaria de urgencia (IUU), en ausencia de infección del tracto urinario (ITU). La Vejiga Hiperactiva también puede definirse como VHA “húmeda” en presencia de IUU o VHA “Seca” en ausencia de IUU. (5)

Tiene una alta prevalencia afectando hasta un 12% de la población adulta, teniendo un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes. Se cree que las pacientes no reportan con exactitud los síntomas a su médico, pudiéndose elevar esta prevalencia hasta un 50% de mujeres. Mujeres con VHA presentan un mayor grado de ansiedad y estrés psicológico

comparado a pacientes con Incontinencia urinaria de esfuerzo. Puede llegar a causar disfunción sexual como; desordenes en la lubricación vaginal, disminución del deseo, orgasmo y dispareunia. (6)

El músculo Detrusor contiene receptores muscarínicos tipo M2 y M3 que estará mediado por el sistema parasimpático. Los receptores M3 son los más importantes para la contractilidad. Estos receptores permiten el vaciado vesical y la micción. La vejiga también tiene receptores betaadrenérgicos (Subtipos: B1, B2, B3), en donde predomina el receptor adrenérgico B3. Estos tienen como efecto relajar el músculo liso del Detrusor, aún se desconoce la importancia para la función vesical humana, pero son objetivos terapéuticos útiles en la vejiga hiperactiva. (7,8)

En cuanto a la fisiopatología de la VHA, se trata por una hiperactividad del músculo detrusor que lleva a la sintomatología de la VHA. Existen dos principales teorías que causarían esta patología: La primera es que las células uroteliales responderían a estímulos mecánicos o químicos que llevan a acción excitatoria o inhibitoria en nervios aferentes. La segunda es la teoría miogénica, que describe una denervación parcial del músculo Detrusor. (9)

El diagnóstico de VHA se hace a partir de una adecuada historia clínica, examen clínico y análisis de orina para descartar una ITU. Debe de valorarse el grado de severidad según la gravedad de los síntomas urinarios y/o la influencia en la calidad de vida del paciente. Debe descartarse otras enfermedades neurológicas (Ej.: Esclerosis múltiple, Lesión medular, Parkinson, Enfermedad Cerebro-Vasculares), descartar endocrinopatías (Diabetes mellitus, diabetes insípida), cirugías pélvicas anteriores, malignidad o radiación recibida. Al examen físico debe valorarse la musculatura de piso pélvico, descartar masas periuretrales, pélvicas o distopias e Incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) asociada. Realizar una adecuada valoración neurológica como sensibilidad perineal, reflejo bulbocavernoso y tonicidad del esfínter anal. (10)

Debe descartarse disfunción de vaciado vesical, midiendo el residuo post-miccional mediante una ecografía o cateterización. Además, todos los

pacientes deberían llevar y completar un diario miccional donde se evalúa los fluidos que ingiere, la cantidad de micciones, episodios de incontinencia urinaria, urgencia y nicturia durante 24 horas. (11)

El tratamiento médico consiste en el uso de fármacos que inhiban la contracción o relajen el músculo Detrusor, teniendo en cuenta los receptores presentes en este. El tratamiento de primera línea consiste en el uso de anti-muscarínicos (Oxibutinina, Solifenacina, Tolterodina), estos bloquearan a los receptores M2 y M3 del detrusor, evitando así su contracción. La Solifenacina tiene un efecto más selectivo sobre los receptores muscarínicos M2 y M3 que son los que predominan en el Detrusor, pero los receptores M2 también están presentes en otros tejidos como el intestino. Recientemente desde el año 2013 se ha agregado a los agonistas de los receptores B3-adrenérgicos (Mirabegron) como alternativa, el cual actúa sobre receptores B3 produciendo relajación del detrusor. (12)

Tanto los antimuscarínicos y agonistas B3 tienen similar eficacia, pero el Mirabegron tiene mejor tolerabilidad que los anti-muscarínicos. Los anti-muscarínicos se asocian a síntomas anticolinérgicos como: boca seca, constipación, visión borrosa. Pacientes en los que se deba aumentar dosis de anti-muscarínicos, exacerba los efectos adversos anticolinérgicos, hasta incluso llegar al abandono del tratamiento. En cuanto a los B3 adrenérgicos al imitar una actividad simpática, puede presentar aumento de la presión arterial, infecciones del tracto urinario, cefalea o retención urinaria. (13,14)

Nuevos estudios con Inhibidores de la 5 – fosfodiesterasa (PDE51s) (Tadalafilo, Sildenafil) usados para la disfunción eréctil han demostrado tener efecto en la relajación del músculo detrusor. La inyección intravesical de Onabotulinumtoxin A (“Botox”) inhibe la liberación de la acetilcolina, llevando a una parálisis del Detrusor. (15)

En casos refractarios que no haya respuesta al tratamiento médico anterior deben someterse a procedimientos más invasivos como: Estimulación del nervio tibial posterior mediante el uso de impulsos eléctricos por una aguja o electrodos. La neuromodulación sacra, consiste en implantar a nivel del

sacro un dispositivo de neuromodulación mediante cirugía, los inconvenientes que trae es que estos deben reemplazarse tras acabarse la batería en un promedio de 62.5 meses, además de otros efectos adversos que lleven al retiro del dispositivo, sometiéndose a otra intervención quirúrgica.

La denervación vesical selectiva consiste en ablaciones de radiofrecuencia por cistoscopia a nivel del sub-trigono que contiene nervios sensitivos aferentes, entre las complicaciones se encuentran a obstrucciones ureterales que lleven a uropatía obstructiva, hidronefrosis, pielonefritis, ITUs, etc. (16)

Desde que se dieron a conocer los Beta 3 agonistas como una alternativa eficaz para la VHA, se ha investigado su uso como tratamiento combinado con anti-muscarínicos para tratar el complejo fisiopatológico de la VHA. Mirabegron asociado a anti-muscarínicos se ha mostrado superior en diferentes estudios recientes, mejorando su eficacia en cuanto a la frecuencia urinaria e incontinencia, comparada a otras monoterapias. La incidencia de boca seca, constipación e ITUs se ha reportado con una ligera mayor frecuencia en el tratamiento combinado, pero no mayor del 10%. Este tratamiento combinado sería en beneficio del paciente ya que sería una alternativa adicional previa a los procedimientos invasivos. Es por lo cual se realiza este estudio, además de ampliar información en nuestro medio sobre los beneficios del tratamiento combinado de Mirabegron más Solifenacina en pacientes con poca respuesta terapéutica a la monoterapia con anti-muscarínicos, evitando también su aumento de dosis y disminuyendo los eventos adversos relacionados. (17,18)

7. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

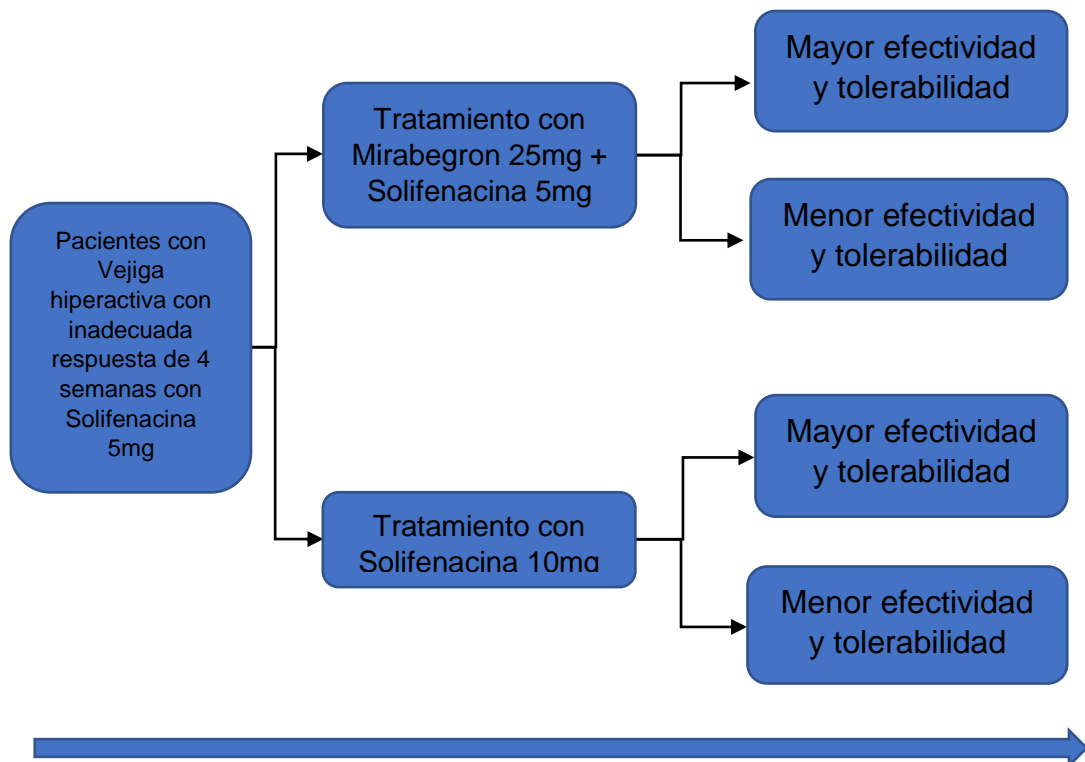
El Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg no tiene mayor efectividad y tolerabilidad que la solifenacina de 10mg en el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva.

Hipótesis Alternativa

El Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg tiene mayor efectividad y tolerabilidad que la solifenacina de 10mg en el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio: Analítico, Observacional, Cohorte Prospectivo



b. Población, Muestra, Muestreo:

Población Diana: Pacientes mujeres con diagnóstico de Vejiga hiperactiva

Población de Estudio: Pacientes mujeres con diagnóstico de Vejiga Hiperactiva atendidas por Consultorio Externo del Servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en los periodos enero 2023- noviembre 2023 que cumplan con los criterios de selección

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mujeres mayores de 18 años con síntomas de VHA
- Pacientes con VHA que hayan recibido tratamiento con Solifenacina 5mg por más de 4 semanas y persistan con sintomatología

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que presenten distopias del piso pélvico
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II.
- Pacientes con trastornos neurológicos asociados. (Esclerosis múltiple, Lesión medular, Parkinson, Enfermedad Cerebrovasculares).
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas de órganos del piso pélvico.
- Pacientes que hayan recibido radioterapia en zona pélvica.

MUESTRA:

Unidad de análisis:

Cada paciente con diagnóstico de Vejiga Hiperactiva atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray periodo enero 2023- noviembre 2023.

Unidad de muestreo:

Cada paciente con diagnóstico de Vejiga Hiperactiva atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray periodo enero 2023- noviembre 2023.y que cumplan con los criterios de selección.

Tamaño de muestra:

Se utilizó la fórmula para comparar dos grupos independientes:

$$n1 = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n2 = \phi n1 \quad (19)$$

Donde: Cálculo: Se usó el programa EPIDAT 4.2.

Datos:

- $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ coeficiente de confiabilidad al 95% de confianza
- $Z_{1-\beta} = 1,2816$ coeficiente asociado a la potencia de prueba del 90%
- **P1= 13,8%** (Porcentaje de mala efectividad y tolerabilidad en pacientes sometidos con el tratamiento con Mirabegron 25mg + Solifenacina 5mg)
- **P2= 27,1%** (Porcentaje de mala efectividad y tolerabilidad en pacientes sometidos con el tratamiento con Solifenacina 10 mg)
- $\Phi = 1$ (Razón entre ambos tratamientos) (1)

Datos:

Proporción esperada en:

Población 1: 13. 800%

Población 2: 27.100 %

Razón entre tamaños muestrales: 1.00

Nivel de confianza: 95.00%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra *		
	Población 1	Población 2	Total
80.0	144	144	288

Se necesitará 144 pacientes con Mirabegron 25mg + Solifenacina 5mg y 144 pacientes con Solifenacina 10mg, en total 288 pacientes mujeres con diagnóstico de Vejiga Hiperactiva

MUESTREO: Aleatorio simple

c. Definición operacional de variables:

Variable independiente: Tratamiento con Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg o tratamiento

con Solifenacina 10mg

Variable dependiente: Efectividad y tolerabilidad del tratamiento recibido.

Cuadro de operacionalización de variables:

Variab le	Definición Conceptu al	Definición Operacion al	Tipo	Escala de medición	Indic ador	Índice
INDEPENDIENTE						
Trata mient o recibi do	Mirabegro n 25mg más Solifenacin a 5mg	Tratamient o recibido según Historia Clínica	Cualitativ a	Nominal	Histor ia Clínic a	Si Recibió (1) No Recibió (0)
	Tratamient o con Solifenacin a 10mg	Tratamient o recibido según Historia Clínica	Cualitativ a	Nominal	Histor ia Clínic a	Si Recibió (1) No Recibió (0)
DEPENDIENTE						
EFEC TIVID AD	Número de micciones /24hrs	Manifestac ión clínica reportada en Diario Miccional	Cuantitati va	Discreta	Diario Micci onal	Número de episodios en 24hrs
	Episodios de incontinen cia urinaria de		Cuantitati va	Discreta	Diario Micci onal	Número de episodios en 24hrs

	Urgencia /24hrs					
	Episodios de Urgencia urinaria/24 h		Cuantitativa	Discreta	Diario Miccional	Número de episodios en 24hrs
	Episodios de Nicturia/24 hrs		Cuantitativa	Discreta	Diario Miccional	Número de episodios en 24hrs
	Número de toallas usadas /24h		Cuantitativa	Discreta	Diario Miccional	Número de episodios en 24hrs
TOLE RABIL IDAD	Boca seca	Reacción adversa reportada en Historia Clínica	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Presentó (1) No Presentó (0)
	Visión borrosa		Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Presentó (1) No Presentó (0)
	Constipación		Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Presentó (1) No Presentó (0)
	Taquicardia		Cualitativa	Nominal	Historia	Presentó (1)

					Clínica	No Presentó (0)
	Retención urinaria		Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Presentó (1) No Presentó (0)
COVARIABLES						
Edad	Años de vida	Años reportados en Historia Clínica	Cuantitativa	Razón	Historia Clínica	Años

d. Procedimientos y Técnicas:

Ingresaran al estudio los pacientes con diagnóstico de Vejiga Hiperactiva que se atenderán en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el área de Consulta Externa del Servicio de Urología durante el periodo enero 2023 – noviembre 2023 y que cumplan con los criterios de selección.

El médico a cargo de la consulta externa indicará el tratamiento a los pacientes con diagnóstico de VHA que hayan recibido Solifenacina 5mg por 4 semanas. Una vez iniciado el nuevo tratamiento con Mirabegron 25mg más Solifenacina 5mg o Solifenacina 10mg, se entregará al paciente una hoja de Diario miccional (Anexo 1) donde anotará los episodios miccionales que pueda presentar diariamente, hasta cumplir un mes, para valorar la efectividad del medicamento. En el nuevo control tras un mes de tratamiento se dejará constancia en la historia clínica sobre los eventos adversos que haya podido presentar tras el tratamiento.

Finalmente se confeccionará la base de datos y se analizará los resultados posteriormente con el paquete estadístico IBM SPSS v.27.0.

e. Plan de análisis de datos:

Estadística descriptiva:

Los resultados se presentarán en tablas cruzadas, para las variables cualitativas se usarán frecuencias absolutas y porcentuales, para las variables cuantitativas continuas medias y desviaciones estándar o alternativamente medianas y rango intercuartílico, previa verificación de supuesto de normalidad.

Estadística Inferencial:

La base de datos se confeccionará usando el paquete estadístico IBM SPSS v.27.0, el cual también servirá para el análisis de los datos. Se aceptará la hipótesis alterna si el valor de p encontrado en las pruebas estadísticas.

Estadística analítica:

Se utilizarán pruebas t para comparar datos continuos distribuidos normalmente y pruebas de Mann-Whitney para datos no distribuidos normalmente; para las variables categóricas, se utilizará la prueba de Chi-cuadrado de Pearson ambas con un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$.)

Estadígrafos:

T-Student y/o Mann-Whitney, X² Cuadrado de Pearson.

Manejo de sesgos:

Los sesgos de selección serán minimizados al realizar un muestreo aleatorio simple, proporcional para cada participante.

f. Aspectos éticos:

Este estudio no tendrá intervención directa en la administración de medicamentos, drogas o intervenciones procedimentales en los participantes, por lo cual no requerirá de un consentimiento informado para la participación en nuestro estudio.

Se salvaguardará la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas, estipulada en el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú en sus artículos 42 al 28, salvaguardando los principios de la Declaración de Helsinki. (20)

Se contará con la autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital Víctor Lazarte Echegaray para la ejecución del trabajo en dichas instalaciones a la cual pertenece el autor y del Comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, a la cual se afiliará el estudio.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

	ENE RO 2023	FEBRE RO 2023	MARZO – SEPTIEMBRE 2023			OCTUBRE – NOVIEMBRE 2023	
1. Aprobación de proyecto							
2. Implementación							
3. Recolección de datos							
4. Análisis de datos							
5. Informe final							
6. Sustentación							
7. Publicación							

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total (Soles)
Bienes	Papel Bond A4	1 millar	0.01	100.00
	Lapiceros	05	2.00	10.00
	Resaltador	02	5.00	10.00
	Corrector	02	3.50	07.00
	Memoria USB	01	30.00	30.00
	Archivador	10	3.00	30.00
	Perforador	01	5.00	5.00
	Grapas	01 paquete	5.00	5.00
Servicios				
	Internet	01	200.00	200.00
	Transporte	40	5.00	200.00
	Empastado	05	15.00	45.00
	Copias	300	0.10	30.00
	Asesoría por estadístico	1	300.00	300.00
			TOTAL	972.00

Financiamiento:

El presente trabajo de investigación será financiado desde su inicio hasta su culminación con recursos propios del autor

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Marcus J, Cristopher C, Ahmet E. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE) | Elsevier Enhanced Reader.
2. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee K-S, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int.* octubre de 2018;120(4):562-75.
3. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *European Urology.* octubre de 2018;74(4):501-9.
4. Mueller ER, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term treatment of older patients with overactive bladder using a combination of mirabegron and solifenacin: a prespecified analysis from the randomized, phase III SYNERGY II study. *Neurourology and Urodynamics.* febrero de 2019;38(2):779-92.
5. White N, Iglesia CB. Overactive Bladder. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* marzo de 2018;43(1):59-68.
6. Levy G, Lowenstein L. Overactive Bladder Syndrome Treatments and Their Effect on Female Sexual Function: A Review. *Sexual Medicine.* marzo de 2020;8(1):1-7.
7. Smith, Tanagho. *Urología general.* 18.^a ed. Lange; 2013. 431-437 p.
8. Arcangelo S, Giorgio R, Steven K. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower

urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine.

9. Araklitis G, Robinson D. The cognitive safety of antimuscarinics in the treatment of overactive bladder. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2 de octubre de 2020;19(10):1303-13.
10. Raju R, Linder BJ. Evaluation and Treatment of Overactive Bladder in Women. *Mayo Clinic Proceedings*. febrero de 2020;95(2):370-7.
11. Robinson D, Cardozo L. Managing overactive bladder. *Climacteric*. 4 de mayo de 2019;22(3):250-6.
12. Alcántara A. Tratamiento combinado con solifenacina y mirabegrón, una alternativa en pacientes con vejiga hiperactiva. *Rev Mex Urol*. 77(4).
13. Hsu FC, Weeks CE, Selph SS, Blazina I, Holmes RS, McDonagh MS. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J*. octubre de 2019;30(10):1603-17.
14. Food and Drug Administration: Myrbetriq (Mirabegron). Full prescribing information. 2012.
15. Olivera CK, Meriwether K, El-Nashar S, Grimes CL, Chen CCG, Orejuela F, et al. Nonantimuscarinic treatment for overactive bladder: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. julio de 2018;215(1):34-57.
16. Araklitis G, Baines G, da Silva AS, Robinson D, Cardozo L. Recent advances in managing overactive bladder. *F1000Res*. 11 de septiembre de 2020; 9:1125.
17. Fogaing C, Mossa AH, Campeau L. Are Beta 3 Adrenergic Agonists Now the Preferred Pharmacologic Management of Overactive Bladder? *Curr Urol Rep*. diciembre de 2020;21(12):49.
18. Chen L, Kuo H. Current management of refractory overactive bladder. *Lower Urinary Tract Symptoms*. mayo de 2020;12(2):109-16.

19. Machin D. Sample size tables for clinical studies. 2.^a ed. España: Blackwell Science Ltd.; 1997. 19-20 p.
20. Asociación mundial de médicos. Declaración de Helsinki de los Principios éticos para las investigaciones médicas en personas. 64 asamblea General, Fortaleza Brasil; 2013.
21. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourology and Urodynamics*. febrero de 2019;38(2):433-77.

12. ANEXOS

ANEXO 1.- DIARIO MICCIONAL: Se define como un registro que lleva el paciente sobre su actividad miccional e ingesta de líquidos. (21)

HORAS	Número de Micciones	Número de Episodios de IUU	Episodios de Nicturia	Episodios de Urgencia urinaria	Número de toallas usadas	Volumen miccionado	Tipo de líquido ingerido	Volumen de líquido ingerido
06:00-07:00								
07:00-08:00								
08:00-09:00								
09:00-10:00								
10:00-11:00								
11:00-12:00								
13:00-14:00								
14:00-15:00								
15:00-16:00								
16:00-								

17:00								
17:00 – 18:00								
18:00 – 19:00								
19:00 – 20:00								
20:00 – 21:00								
21:00 – 22:00								
23:00 – 24:00								