



UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES  
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA  
NEUROADAPTATIVA SCENAR PARA EL  
TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA  
URINARIA DE URGENCIA Y LA  
INCONTINENCIA MIXTA CON PREDOMINIO DE  
URGENCIA**

Autor:

***Julia Ercilla Orbañanos***

Directores:

***Prof. Dr. Álvaro Zapico Goñi***

***Prof. Dra. Aldina Couso González***

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Madrid, 2023



## AGRADECIMIENTOS

A Víctor, por tu apoyo y ayuda durante estos años, sin los que no habría sido posible escribir esta Tesis. Gracias, por tanto.

A Paula, mi hermana y mejor amiga, por creer siempre en mí.

A mi hija Lara, por darme la fuerza que necesitaba para completar este trabajo.

A mi madre, Mamen, quien no ha podido acompañarme en este viaje. Gracias por tu amor incondicional.

A mi padre Roberto, por haberme enseñado el valor de amar tu profesión.

Al Dr. Álvaro Zapico Goñi, director de esta tesis, por confiar en mí y darme la oportunidad de participar en este estudio.

A la Dra. Aldina Couso González, directora de esta tesis y mi tutora, por tu apoyo desde el principio y por ser un ejemplo para todos de cómo se debe ejercer esta profesión.

A todos aquellos compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Príncipe de Asturias que, de una forma u otra, me habéis ayudado a completar este trabajo durante estos años.

*EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA NEUROADAPTATIVA SCENAR PARA EL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA  
URINARIA DE URGENCIA Y LA INCONTINENCIA MIXTA CON PREDOMINO DE URGENCIA*

---

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. SUMARIO</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
2.1. Marco teórico	12
2.1.1. Componentes del suelo pélvico de la mujer	12
2.1.2. Anatomía del tracto urinario inferior de la mujer	16
2.1.3. Inervación de la micción	18
2.1.4. Fisiología de la micción	21
2.2. Neuromodulación y terapia neuroadaptativa mediante tecnología SCENAR	23
2.2.1. Neuromodulación: definición, tipos y aplicaciones	23
2.2.2. Terapia neuroadaptativa: definición y origen	25
2.2.3. Tecnología SCENAR	26
2.2.4. Fundamentos teóricos de la terapia neuroadaptativa	28
2.2.5. Fundamentos técnicos de la terapia neuroadaptativa	30
2.2.6. Aplicación de la terapia neuroadaptativa	32
2.2.7. Indicaciones terapéuticas de la terapia SCENAR	33
2.3. Conceptualización del problema	35
2.3.1. Campo de estudio: incontinencia urinaria en la mujer	35
2.3.2. Situación actual del tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia	42
2.4. Justificación del proyecto	50
2.4.1. Relevancia epidemiológica	50
2.4.2. Limitaciones de los tratamientos existentes	51
2.4.3. Pertinencia	56

<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>59</b>
3.1. Hipótesis de trabajo	60
3.2. Objetivos	62
3.2.1. Objetivo Primario	62
3.2.2. Objetivos Secundarios	62
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>65</b>
4.1. Tipo de estudio	66
4.2. Diseño del estudio	67
4.2.1. Selección de sujetos	67
4.2.2. Descripción del protocolo de aplicación	68
4.2.3. Aleatorización	73
4.2.4. Grupos de tratamiento	74
4.2.5. Calendario de visitas	74
4.2.6. Criterios de respuesta	78
4.2.7. Criterios de retirada	79
4.2.8. Cálculo del tamaño muestral	79
4.2.9. Variables	80
4.3. Métodos y técnicas de recogida de datos	84
4.4. Análisis de datos	85
4.4.1. Análisis previo al estudio	85
4.4.2. Análisis de resultados	85
4.5. Ética	88
4.6. Valoración de la seguridad	90
4.7. Limitaciones del estudio	91

<b>5. PLANIFICACIÓN OPERATIVA</b>	<b>93</b>
5.1. Duración del proyecto	94
5.2. Emplazamiento	95
5.3. Equipo de trabajo	96
5.4. Plan de recursos	97
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>99</b>
6.1. Algoritmo de participantes	100
6.2. Pruebas de normalidad	102
6.3. Estudio de homogeneidad	103
6.4. Evaluación de la severidad pre-tratamiento	105
6.5. Resultados del tratamiento	107
6.5.1. Variables cualitativas	107
6.5.2. Variables cuantitativas principales	108
6.5.3. Variables cuantitativas secundarias	109
6.5.4. Análisis de los respondedores	111
6.6. Resultados del seguimiento	112
6.6.1. Variables cualitativas	112
6.6.2. Variables cuantitativas principales	114
6.6.3. Variables cuantitativas secundarias	117
6.6.4. Factores predictivos de respuesta	118
6.6.5. Comparación por pares entre grupos	124
6.6.6. Comparación por pares en el tiempo	126
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>127</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>135</b>

<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>137</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>147</b>
Anexo I. Cuestionario Sandvik	147
Anexo II. Cuestionario ICIQ-SF	148
Anexo III. Cuestionario Potenziani	149
Anexo IV. Diario Miccional	151
Anexo V. Diario de Micciones	152
Anexo VI. Escala Oxford	153
Anexo VII. Hoja de Información para la Paciente	154
Anexo VIII. Consentimiento Informado del Ensayo Clínico	158
Anexo IX. Hoja de Lecturas	160
Anexo X. Cuaderno de Recogida de Datos el Ensayo	162
Anexo XI. Marcado CE de los Dispositivos SCENAR	166
Anexo XII. Certificado del Comité de Investigación Biomédica	167



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

IUU: Incontinencia urinaria de urgencia

NMTP: neuromodulación del tibial posterior

NMS: neuromodulación de raíces nerviosas sacras

TNA: Terapia neuroadaptativa

IM: Incontinencia mixta

SCENAR: Self Controlling Energo Neuro Adaptative Regulation

Kg: Kilogramos

IMC: Índice de masa corporal

RP: Respuesta Parcial

RC: Respuesta Completa

MEA: Músculo Elevador del Ano

EUE: Esfínter uretral externo

MSP: Musculatura suelo pélvico

SNS: Sistema nervioso simpático

SNPS: Sistema nervioso parasimpático

CMP: Centro de la micción Pontino

SNC: Sistema nervioso central

F.D.A: Food and Drug Administration

URSS: Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas

VH: vejiga hiperactiva

E: energía

F: frecuencia

Hz: hercios

AM: modulación de amplitud

IU: Incontinencia urinaria

ICS: International Continence Society

RPM: residuo postmiccional

ISI: Incontinence Severity Index

ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary  
Incontinence Short Form

IUSS: Indevus Urgency Severity Scale IUSS

ICS: International Continence Society

IUE: Incontinencia urinaria de esfuerzo

HTA: hipertensión arterial

ITU: infección del tracto urinario

HUPA: Hospital Universitario Príncipe de Asturias

ROC: Receive Operating Curve

AUC: Area Under Curve

AIC: Akaike Information Criterion

VIF: Variance Inflation Factor

UE: Unión Europea

CEIm: Comité de Ética en Investigación Médica

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Mcseg: microsegundos

Mgr: miligramos

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

# 1. SUMARIO

---

## INTRODUCCIÓN

La incontinencia urinaria de urgencia (IUU) ha sido una patología infradiagnosticada e infratratada a lo largo de la historia. Se ha observado que afecta especialmente a mujeres de edades avanzadas, produciendo un gran impacto en la calidad de vida de estas pacientes. A pesar de ello, en la actualidad los profesionales sanitarios siguen sin concederle la misma importancia que a otras patologías. Además, en el momento actual las opciones terapéuticas existentes son insuficientes. La terapia crónica con fármacos (antimuscarínicos o  $\beta$ 3-Adrenérgicos) constituye hoy en día el pilar fundamental del tratamiento. Sin embargo, la adherencia a estos tratamientos es baja por su eficacia moderada y la alta incidencia de efectos adversos. Todos estos motivos justifican la investigación sobre nuevas terapias para la IUU.

La neuromodulación para el tratamiento de la IUU ha sido ampliamente utilizada y existen en la actualidad dos tratamientos de 3<sup>o</sup> línea aprobados con esta indicación: la neuromodulación del tibial posterior (NMTP) y la neuromodulación de raíces sacras (NMS). Mediante este ensayo clínico se pretende evaluar la eficacia de la terapia neuroadaptativa (TNA) para el tratamiento de la IUU. Se trata del primer tratamiento de neuromodulación no invasivo e indoloro utilizado para la IUU.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha diseñado un ensayo clínico randomizado, prospectivo, controlado con placebo, simple ciego y con evaluación ciega por terceros que permita evaluar la eficacia de la TNA para el tratamiento de mujeres con IUU.

Este estudio se ha dirigido a mujeres con diagnóstico previo de IUU o incontinencia mixta (IM) con predominio de urgencia, con edades comprendidas entre 18 y 80 años; resistentes a tratamientos de 1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> línea o bien no candidatas a estos por diversos motivos.

La TNA se aplicará utilizando un dispositivo específico llamado SCENAR (*Self Controlling Energo Neuro Adaptive Regulation*). Se trata de un dispositivo de neuroestimulación transcutánea indoloro. El protocolo de aplicación ha sido específicamente diseñado para este ensayo.

Las pacientes serán divididas en dos grupos, experimental (dispositivo activo) y control (dispositivo inactivo), mediante un proceso de aleatorización por bloques

permutados. Se realizará una sesión semanal hasta obtener respuesta o fracaso, o bien hasta completar un máximo de 8 sesiones.

La obtención de datos se realizará mediante la cumplimentación semanal por parte de la paciente del Diario de Micciones (Anexo V), los cuestionarios estandarizados Sandvik (Anexo I) e ICIQ-SF (Anexo II), así como el resto de las variables secundarias de este ensayo. Los datos recopilados serán analizados mediante el programa estadístico R Ver.3.5.1.

## OBJETIVOS

**Principal:** Analizar la eficacia de la TNA frente a placebo para el tratamiento de IUU e IM con predominio de urgencia. Se emplearán los valores porcentuales de respuesta (parcial o completa); así como las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios Sandvik (Anexo I) e ICIQ-SF (Anexo II).

### **Secundarios:**

- Regular los Episodios de urgencia miccional diarios no asociados a escapes, la Intensidad de estos, Nicturia y el Tiempo entre micciones.
- Reducir el impacto en la calidad de vida evaluado mediante el cuestionario Potenziani (Anexo: III).
- Valorar el grado de Satisfacción de las pacientes.
- Estudio del Número de sesiones necesarias para obtener respuesta.
- Mantener la respuesta inicial durante un periodo de seguimiento de 1, 3 y 6 meses.
- Evolución a lo largo del seguimiento de otras variables secundarias como los Episodios de urgencia diarios, Nicturia, Satisfacción, Tiempo entre micciones y cuestionario Potenziani.
- Evaluar si alguna de las variables epidemiológicas se comporta como un valor predictivo de respuesta a la TNA.
- Estudiar la aparición de posibles reacciones adversas.

---

## RESULTADOS

Se reclutaron un total de 66 pacientes entre febrero 2019 y mayo 2021. De las 66 pacientes incluidas en el ensayo, 33 fueron asignadas aleatoriamente al grupo tratamiento y las otras 33 al grupo control.

La media de Edad fue 61 años y la media de Peso 71 kilogramos (kg). El Índice de Masa Corporal (IMC) promedio fue de 27. El 76% de las pacientes no presentaban antecedentes de cirugía o patología pélvica previa. Del total de 66 pacientes incluidas en el estudio, 55 (83%) presentaban diagnóstico de IUU pura y las otras 11 (16%) presentaban IM con predominio de urgencia. Un 87% de las pacientes en el grupo placebo y un 72% en el grupo experimental habían sido previamente tratadas con tratamiento farmacológico sin éxito. El proceso de aleatorización dio lugar a dos grupos homogéneos.

El análisis de la severidad de la IU pre-tratamiento demostró que las pacientes que ingresaron en el estudio presentaban diagnóstico de IU moderada-grave, con una media en el cuestionario Sandvik de 4.89 y en el cuestionario ICIQ-SF de 14.64 pre-tratamiento. Estos valores presentaron una distribución homogénea entre ambos grupos.

La TNA aplicada mediante tecnología SCENAR demostró ser eficaz frente a placebo; con una tasa de mejoría inmediata del 70% y de curación completa del 63% en el grupo de tratamiento. En el grupo control la respuesta fue del 48%. Las puntuaciones de ambos cuestionarios (ICIQ-SF y Sandvik) fueron significativamente menores en las pacientes que recibieron TNA, demostrando que ésta es capaz de regular no sólo el número y severidad de los escapes, si no la calidad de vida de estas pacientes.

Las pacientes que recibieron TNA se mostraron más satisfechas que las que recibieron placebo. En el resto de las variables secundarias analizadas (Episodios de urgencia diarios, Intensidad de éstos, Nicturia y Tiempo entre micciones) se observó mejoría en ambos grupos, no siendo la TNA superior a placebo en estos casos.

Las pacientes que recibieron TNA precisaron una media de 2.4 sesiones para alcanzar respuesta parcial (RP) y 4.3 para respuesta completa (RC).

En el grupo experimental el efecto de mejoría se mantuvo en el 55% de las pacientes a los 6 meses, frente al 33% en el grupo control. Se observó un mayor porcentaje de respuesta en todos los momentos de medición (1, 3 y 6 meses) en el

grupo tratamiento. Los valores del ICIQ-SF y del Sandvik también fueron más bajos en el grupo tratamiento durante el 1º, 3º y 6º mes de seguimiento.

De nuevo, la única variable secundaria en la que la TNA demostró ser superior al placebo a los 6 meses fue en la Satisfacción. Tanto la variable Episodios de urgencia diarios como el Potenziari presentaron mejorías similares en ambos grupos, no pudiendo demostrar la influencia de la TNA. La variable Nicturia no mostró mejorías a los 6 meses en ninguno de los dos grupos. Finalmente, la variable Tiempo entre micciones presentó de forma paradójica mejor puntuación a los 6 meses en el grupo placebo.

La Edad fue el único factor predictivo de respuesta al tratamiento detectado. Se demostró que, a mayor edad, menor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento a los 6 meses.

## CONCLUSIONES

1. La aplicación de la TNA mediante tecnología SCENAR ha demostrado ser eficaz frente a placebo en la reducción del número y severidad de los escapes diarios asociados a urgencia miccional; así como en la mejora de la calidad de vida de las pacientes con IUU o IM con predominio de urgencia y, por tanto, cumpliendo de forma satisfactoria el objetivo principal de este estudio.
2. Las pacientes que recibieron TNA han demostrado mejores puntuaciones en la variable secundaria Satisfacción en comparación con el grupo control, tanto al finalizar el tratamiento como a los 6 meses de seguimiento. La TNA no ha mostrado superioridad frente a placebo para regular el resto de las variables secundarias (Episodios de urgencia diarios, Nicturia, Tiempo entre micciones, Potenziari) postratamiento ni durante el seguimiento.
3. Las pacientes que recibieron TNA precisaron de media 2.4 sesiones para obtener RP y 3.9 sesiones para obtener RC.
4. El tratamiento mediante TNA ha demostrado una mejora a los 6 meses de seguimiento, con un mayor porcentaje de respuestas y puntuaciones más bajas en los cuestionarios ICIQ-SF y Sandvik en todos los momentos de medición (al mes, 3 y 6 meses) en el grupo experimental frente al placebo.

5. La edad fue el único factor predictivo de respuesta, demostrando que, a mayor edad, menor probabilidad de respuesta a la TNA.
6. No se ha registrado ningún efecto adverso ni complicación asociados a la aplicación de la TNA mediante el dispositivo SCENAR durante el desarrollo del ensayo clínico.



## INTRODUCTION

Urge urinary incontinence (UUI) has been underdiagnosed and undertreated throughout history. It affects up to 20% of women over 65 years of age, producing a strong negative impact on their quality of life. Despite this, enough attention is still not paid to this pathology by health professionals. In addition, there are currently no proper therapeutic options for this pathology. Today, the reference treatments are chronic drug therapies (antimuscarinic or  $\beta$ 3-adrenergic). However, adherence to these treatments is low due to their moderate efficacy and side effects. For all these reasons, new treatments for UUI should be investigated.

Neuromodulation for the treatment of UUI has been widely used. In the present moment there are two approved neuromodulation treatments for this indication: Neuromodulation of the posterior tibial nerve (NMPT) and Neuromodulation of sacral roots (NMSR). The aim of this clinical trial is to evaluate the efficacy of neuroadaptive therapy (NAT) for the treatment of UUI. It is the first non-invasive and painless neuromodulation therapy used for UUI.

## MATERIAL AND METHODS

This randomized, prospective, placebo-controlled, single-blinded, and third-party blinded trial has been designed to compare the efficacy of TNA for the treatment of UUI.

The target population of this study are women between 18 and 80 years of age, with a previous diagnosis of UUI or mixed incontinence (MI) with urgency predominance. All the patients included had been previously treated with 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> line treatments unsuccessfully, or they were not candidates for these treatments for different reasons.

TNA will be applied using a specific device called SCENAR by non-invasive and painless stimulation. A particular application protocol has been designed for this assay. Patients will be divided into two groups through a randomization process: experimental group (active SCENAR) and control group (non-active SCENAR).

Weekly sessions will be held until a response or failure is obtained, or until a maximum of 8 sessions are completed.

For data collection, each patient will auto-fill weekly a voiding diary (Annex V), the ICIQ-SF questionnaire (Annex II) and the Sandvik questionnaire (Annex I), together with the rest of secondary variables. The data collected will be analyzed using the statistical program R Ver.3.5.1.

## OBJECTIVES

**Principal objective:** Analyze the efficacy of TNA versus placebo for the treatment of UUI and MI with urgency predominance. The percentage of patients with response (partial or complete) will be used, as well as the scores obtained in the Sandvik (Annex I) and ICIQ-SF (Annex II) questionnaires.

### **Secondary objectives:**

- Number of urgency episodes not associated with leaks, their Intensity, Episodes of nocturia and Time between micturitions.
- Impact on quality of life assessed by Potenziani test (Annex III).
- Patient Satisfaction.
- Number of sessions to obtain response.
- Maintenance of response during a period of 1, 3 and 6 months.
- Maintenance through the follow-up other secondary variables such as the Number of urgency episodes, Nocturia, Time between micturitions and score on Potenziani test.
- Epidemiological variables that behave as predictors of response.
- Appearance of possible adverse reactions.

## RESULTS

A total of 66 patients were recruited between February 2019 and May 2021. Of these 66 patients, 33 were randomly assigned to the treatment group and the other 33 to the control group.

The mean Age and Weight were 61 years old and 71 kg, respectively. The mean Body mass index (BMI) was 27. Most of the patients (76%) had no history of surgery

or previous pelvic pathology. Of the total of 66 patients included in the study, 55 (83%) had pure UUI diagnosis, while the other 11 (17%) patients had MI with urgency predominance. 87% of the patients in the placebo group and 72% in the experimental group had been previously treated with pharmacological treatment unsuccessfully. The randomization process resulted in two homogeneous groups.

Pre-treatment analysis of the severity grade of UI showed that most of the patients had moderate-severe UI. The mean Sandvik score was 4.89 and the mean ICIQ-SF score 14.67, with a homogeneous distribution of these variables.

NAT applied using SCENAR device proved to be effective compared to placebo; with an immediate improvement rate of 70% and a complete cure rate of 63% in the treatment group. In the control group 48% of the patients had a complete response. Treatment group was superior to control in the reduction of scores of both questionnaires (ICIQ-SF and Sandvik).

Patients that received NAT were more satisfied than those who received placebo. The other secondary variables analyzed (Urgency episodes, Intensity, Nocturia, Time between micturitions) showed similar improvement rates. For this reason, it could not be demonstrated that NAT was superior to placebo in these cases.

NAT group required 2.4 sessions on average to achieve partial response (PR) and 4.3 sessions to achieve complete response (CR).

In the experimental group the treatment effect was maintained at 6 months in 55% of the patients, while in the control group it was only sustained in 33% of the patients. NAT group showed higher rates of response at all measurement times (1, 3 and 6 months) during the follow-up. Likewise, the ICIQ-SF and Sandvik values were also lower in the treatment group during the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 6<sup>th</sup> month of follow-up.

Again, the only secondary endpoint for which NAT emerged superior to placebo after 6 months was Satisfaction. Both number of Urgency episodes and Potenziani test score showed similar improvement during the follow-up, therefore it could not be demonstrated that NAT was superior to placebo. Nocturia variable did not show improvement at 6 months in either of the groups. Finally, the variable Time between micturitions paradoxically showed lower value in the placebo group.

Age was the only predictor factor of response that could be detected. It was found that the probability of a positive response to treatment at 6 months decreased for each year of age increased.

## CONCLUSIONS

1. NAT has been shown to be effective compared to placebo in reducing the number and severity of daily leaks associated with urinary urgency; as well as in improving the quality of life of patients with UII or MI with urgency predominance, fulfilling the main objective of this study.
2. The NAT group showed better scores in the secondary endpoint Satisfaction compared to the control group, both at the end of the treatment and after 6 months of follow-up. However, NAT did not show superiority in the rest of the secondary variables (daily urgency episodes, nocturia, time between micturitions, Potenziani test) neither at the end of the treatment nor during follow-up.
3. Patients who received NAT required an average of 2.4 sessions to achieve PR and 3.9 sessions to achieve CR.
4. NAT showed better results at 6 months, with higher response rates and lower ICI-SF and Sandvik scores at all measurement times in the treatment group.
5. Age was the only predictor factor for response, showing that the older the age, the lower the probability of response to NAT.
6. No adverse effect or complication associated with NAT were registered during the development of this clinical trial.

## 2. INTRODUCCIÓN

## 2.1. MARCO TEÓRICO

### 2.1.1. COMPONENTES DEL SUELO PÉLVICO DE LA MUJER

El suelo pélvico es una estructura constituida por músculos, tejido conectivo, ligamentos y arcos tendinosos, que en su conjunto soportan el contenido abdominal y las vísceras pélvicas. Todos estos componentes se encuentran en íntima relación entre sí, transformando este entramado en una estructura dinámica capaz de contribuir a la continencia fecal y urinaria.

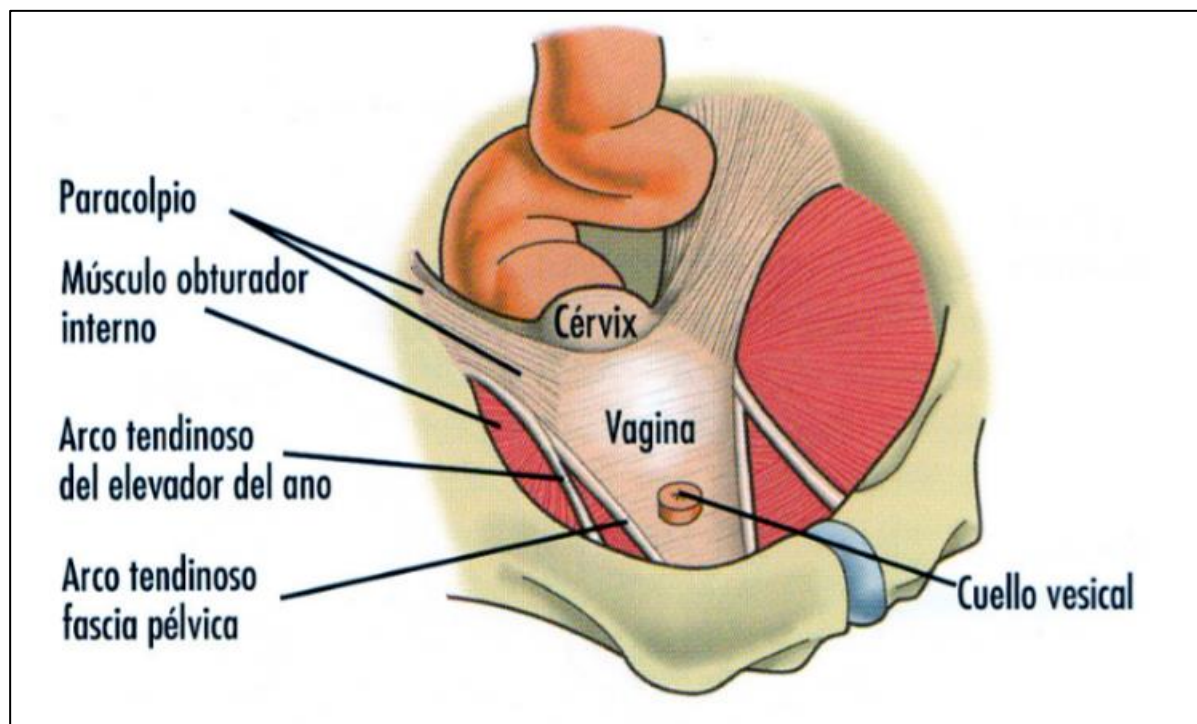
Su arquitectura puede resultar compleja, por lo que a continuación se ha realizado una descomposición anatómica en tres planos, ordenados de más profundo a más superficial sucesivamente, con el fin de simplificar su disposición.

### **Fascia Endopélvica**

La fascia endopélvica es el plano más profundo de los componentes del suelo pélvico. Está formada fundamentalmente por un tejido fibromuscular en forma de hamaca que sostiene los órganos pélvicos. Su objetivo principal consiste en estabilizar las vísceras abdominales. Presenta zonas de condensaciones: ligamentos, tabiques, arcos tendinosos y pilares.

Los ligamentos cardinales y uterosacros, condensaciones de la fascia endopélvica, mantienen en su lugar al útero, cérvix y tercio superior de la vagina.

Existe una condensación de la fascia endopélvica que discurre lateral al componente pubocervical hasta llegar al pubis, denominada **Arco Tendinoso de la Fascia Pélvica**. No se debe confundir con el arco tendinoso del Músculo Elevador del Ano (MEA), que discurre lateral al anterior, desde el pubis a la espina ciática, y sirve de origen para dicho músculo. (Figura 1).



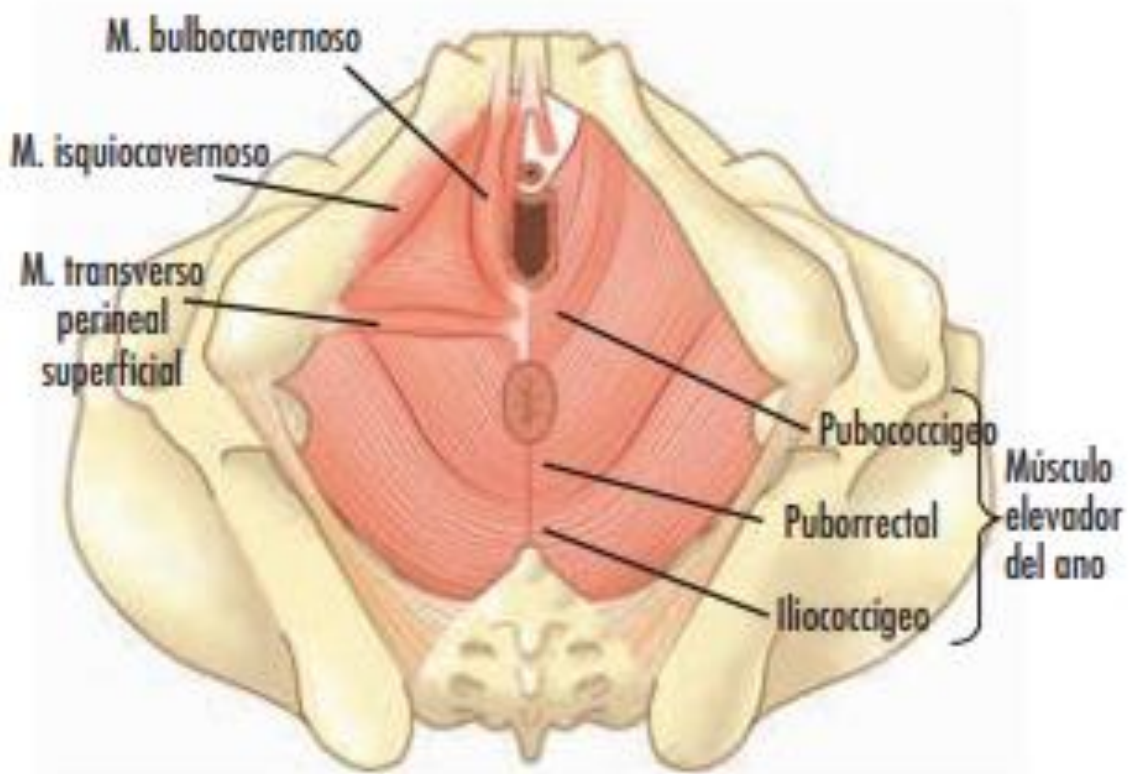
*FIGURA 1. ARCO TENDINOSO DE LA FASCIA ENDOPÉLVICA Y DEL MÚSCULO ELEVADOR DEL ANO. GRÁFICO TOMADO DE LA REVISTA ESPAÑOLA SOBRE MEDICINA DEL SUELO PÉLVICO DE LA MUJER Y CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA (1)*

En el tercio medio inferior vaginal la fascia endopélvica está constituida por dos condensaciones anteriores y posteriores respectivamente. El componente anterior se conoce como **Fascia Pubocervical** y el componente posterior como **Fascia Rectovaginal**.

### **Diafragma Pélvico**

El diafragma pélvico es el plano intermedio de las estructuras que componen el suelo pélvico. Se trata de un plano puramente muscular, constituido por los tres fascículos del MEA, el Músculo Isquiococcígeo y el Músculo Piriforme.

El suelo pélvico cuenta con una red aponeurótica que se refuerza gracias a la acción del diafragma pélvico. En ausencia de este refuerzo muscular, las vísceras abdominales podrían vencer la estructura de sostén y provocar su debilidad. El diafragma pélvico, conformado por un arco de fibras musculares que se extienden desde el pubis hasta el coxis, actúa como paso para la uretra, vagina (a través del hiato urogenital) y recto (a través del hiato rectal).



**FIGURA 2. DISPOSICIÓN ANATÓMICA DE LOS MÚSCULOS QUE COMPONEN EL DIAFRAGMA PÉLVICO REPRESENTADOS A LA DERECHA. ESQUEMA DE LOS MÚSCULOS QUE COMPONEN EL HIATO UROGENITAL A LA IZQUIERDA. GRÁFICO TOMADO DE LA REVISTA ESPAÑOLA SOBRE MEDICINA DEL SUELO PÉLVICO DE LA MUJER Y CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA (1)**

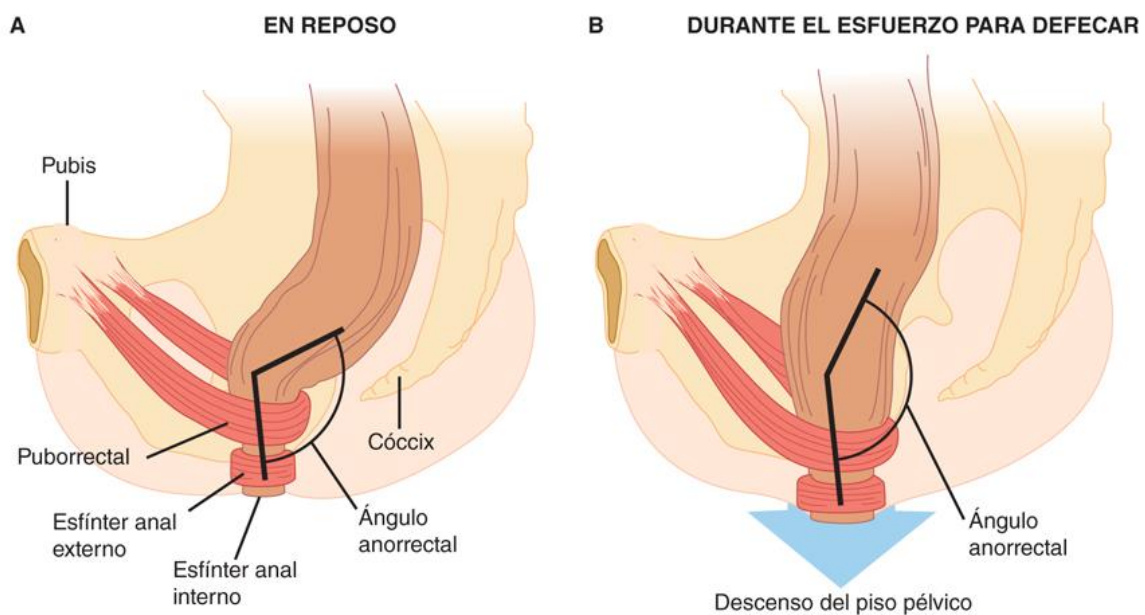
El MEA es el principal componente del diafragma pélvico y un músculo con especial relevancia en el suelo pélvico. Se expande desde la región anterolateral de la pelvis hasta la región del ano. El MEA se compone de tres fascículos musculares representados en la *Figura 2*:

- **Fascículo Puborrectal:** parte desde el pubis, y avanza hacia posterior, rodeando el recto a nivel de la unión anorrectal. Su trayecto es medial al haz Pubococcígeo.
- **Fascículo Pubococcígeo:** se dirige desde el pubis hacia el cóccix, sobrepasando el recto en su trayecto. Discurre en su recorrido lateral a las fibras del fascículo Puborrectal.
- **Fascículo Iliococcígeo:** se origina a nivel del arco tendinoso del elevador del ano, que se prolonga desde la sínfisis del pubis hasta la espina ciática. Desde ahí se dirige al cóccix y al ligamento anococcígeo.



La disposición de los haces musculares de dichos fascículos tiene forma de embudo en estado de reposo, pero al contraerse se horizontaliza. Esto provoca que las vísceras pélvicas se eleven y que la unión anorrectal (Fascículo Puborrectal) se desplace hacia anterior. Este último suceso genera un ángulo en la unión anorrectal que dificulta el paso de las heces y que desaparece con la relajación del músculo (*Figura 3*). De esta forma el MEA contribuye a la continencia fecal.

Del mismo modo, la elevación de la musculatura durante la contracción del MEA produce el desplazamiento hacia anterior de la vagina y al cierre de uretra. Por este mecanismo el MEA participa también en la continencia urinaria.



**FIGURA 3. TRAYECTO DEL FASCÍCULO PUBORRECTAL Y SU RECORRIDO RODEANDO LA UNIÓN ANORRECTAL. EN LA IMAGEN DE LA IZQUIERDA (A) SE OBSERVA EL ÁNGULO EN REPOSO. EN LA IMAGEN DE LA DERECHA (B) SE APRECIA UN ÁNGULO MÁS OBTUSO AL REALIZAR ESFUERZO PARA DEFECAR. IMAGEN TOMADA DE LA REVISTA ACIRCAL (2)**

## Membrana Perineal o Diafragma Urogenital

El diafragma urogenital es la región anatómica más externa y por tanto corresponde al plano más superficial del suelo pélvico. Está compuesto por músculos y tejido conectivo que adquieren conjuntamente una forma romboidal. Su recorrido va desde la sínfisis púbica hasta el coxis y lateralmente a ambas tuberosidades isquiáticas como se aprecia en la *Figura 2*. Está constituido por dos niveles:

- **Nivel profundo:** formado por el Músculo Transverso Profundo y el Núcleo Tendinoso del Periné o Membrana Perineal.
- **Nivel superficial:** formado por los Músculos Trasverso Superficial del Periné, Isquiocavernoso y Bulbocavernoso.

### *2.1.2. ANATOMÍA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR DE LA MUJER*

El tracto urinario inferior en la mujer es una unidad funcional compuesta por dos estructuras de vital importancia para el mantenimiento de la continencia urinaria: la vejiga y la uretra.

#### **Vejiga**

La vejiga urinaria es un órgano muscular hueco encargado de almacenar la orina proveniente de los uréteres durante la fase de llenado, y posteriormente vaciarla a través de la uretra durante la fase de vaciado.

Este órgano se caracteriza por tener una gran capacidad de distensión. En situaciones normales suele albergar entre 300 y 500 ml de orina. Sin embargo, ante situaciones patológicas esta capacidad puede aumentar considerablemente.

Su pared está compuesta por una capa de fibras musculares lisas dispuestas en diferentes direcciones, que en conjunto se denominan **Músculo Detrusor**. La capa muscular se extiende hacia el cuello vesical, finalizando en la parte más proximal de la uretra.

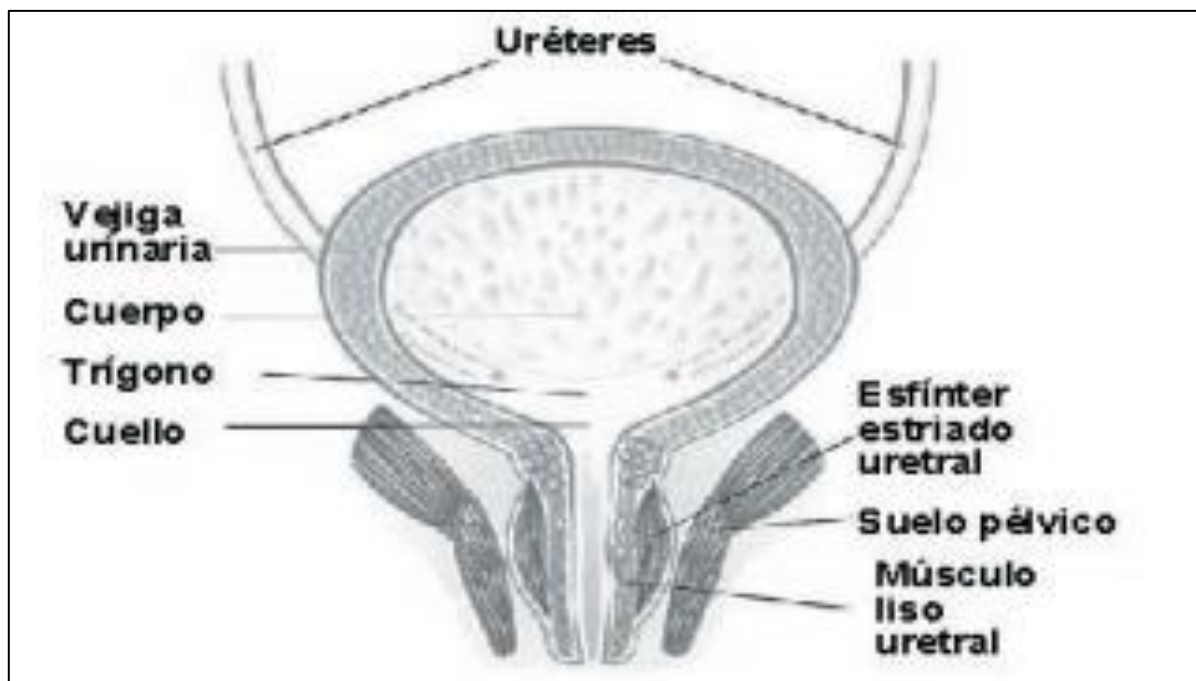
En la zona posteroinferior, en el espacio con forma de triángulo que se dibuja entre ambos meatos ureterales y el cuello vesical; se localiza el **Trígono Vesical**, que es la parte no distensible del órgano. El vértice inferior del triángulo está definido por el orificio interno de la uretra. La importancia de esta zona radica en que es el área por donde los uréteres entran a la vejiga.

## Uretra

La uretra es un conducto fibromuscular cuyo cometido es transportar la orina desde la vejiga hacia el exterior del organismo. Su longitud es muy variable en función del sexo. Así, las mujeres se caracterizan por tener una uretra más corta que puede medir entre 3 y 4 cm; mientras que en el caso de los hombres su longitud es mayor, de 6 cm aproximadamente.

La pared uretral está formada por dos capas musculares claramente diferenciadas. A nivel más profundo se encuentra la capa muscular interna, también denominada **musculatura intrínseca de la uretra**, que está formada por fibras de músculo liso. Estas fibras se disponen de manera longitudinal al trayecto uretral y se prolongan a lo largo de todo el recorrido de la uretra.

Más externamente se sitúa la capa muscular externa, también denominada **Esfínter Uretral Externo (EUE)**. Lo forman fibras de músculo estriado que se disponen de manera circular entorno a la luz uretral. Su disposición es irregular a lo largo del trayecto uretral, alcanzando su máximo grosor a nivel central como se aprecia en la Figura 4.



**FIGURA 4. COMPONENTES MUSCULARES DE LA PARED DE LA URETRA Y LA MUSCULATURA DEL SUELO PÉLVICO (MSP). IMAGEN TOMADA DE LA REVISTA MEXICANA DE UROLOGÍA (3)**

### 2.1.3. INERVACIÓN DE LA MICCIÓN

Para poder entender la fisiología de la micción es indispensable en primer lugar comprender las diferentes vías de inervación implicadas en los mecanismos de micción. Vejiga y uretra están inervadas tanto por el Sistema Nervioso Somático como por el Sistema Nervioso Vegetativo, compuesto a su vez por el Sistema Nervioso Simpático (SNS) y Sistema Nervioso Parasimpático (SNPS).

Ambos componentes del Sistema Vegetativo actúan de forma coordinada entre sí, pero con efectos antagónicos; y se encuentran regulados por sus respectivos centros medulares.

A continuación, serán descritos los principales componentes implicados en la inervación del tracto urinario inferior:

#### Sistema Nervioso Parasimpático (SNPS)

Las fibras parasimpáticas tienen su origen en el núcleo intermediolateral, a nivel de **S2-S4**. A este nivel se sitúa el Centro Sacro de la Micción. Las fibras parasimpáticas salen de la médula por las astas anteriores, formando los **Nervios Espláncnicos o Pélvicos**, que entran en la fosa pararrectal hasta alcanzar la parte más dorsal del parametrio. En este punto del recorrido confluyen con los Nervios Hipogástricos que transportan las fibras simpáticas, formando así el Plexo Hipogástrico Inferior.

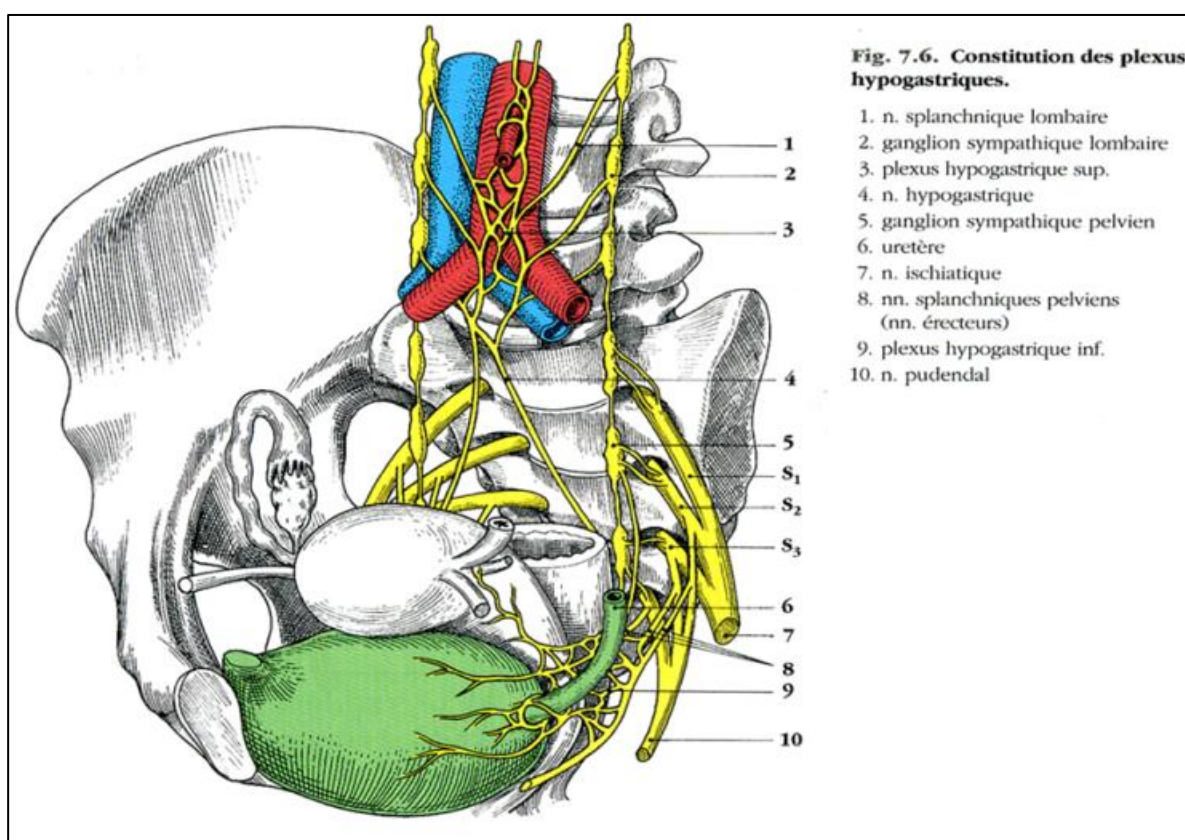
Las fibras parasimpáticas finalmente alcanzan la vejiga, estimulando los **receptores muscarínicos** situados a nivel del músculo detrusor. El efecto parasimpático a nivel vesical produce la contracción de dicho músculo, lo que condiciona que este sistema predomine durante la fase de vaciado. Existen dos tipos de receptores muscarínicos a nivel vesical:

- **Receptores M3:** responsables del 80% de la contracción del músculo detrusor.
- **Receptores M2:** su estimulación impide la relajación del detrusor.

## Sistema Nervioso Simpático (SNS)

Las fibras simpáticas nacen a nivel de **T10-L5** en el núcleo intermedio medular. Inmediatamente después de abandonar la médula forman el **Plexo Hipogástrico Superior** cuyas fibras se condensan hasta formar los nervios hipogástricos.

Los nervios hipogástricos descienden por la parte anterior del promontorio, entran en la pelvis atravesando la fosa pararrectal para unirse a nivel del parametrio dorsal con los Nervios Espláncnicos y formar el Plexo Hipogástrico Inferior. Sus ramas terminales alcanzan lateralmente la vejiga como se aprecia en la Figura 5.



**FIGURA 5. TRAYECTO DE LAS FIBRAS SIMPÁTICAS PÉLVICAS. IMAGEN OBTENIDA DE LA REVISTA ANNALES FRANÇAISES D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION (4)**

Tienen dos acciones en el tracto urinario inferior. A nivel vesical estimulan los **receptores adrenérgicos  $\beta_3$** , produciendo la relajación del detrusor. Por otro lado, en la uretra estimulan los **receptores adrenérgicos  $\alpha_1$** , localizados a nivel de la capa muscular interna uretral, lo que ocasiona la contracción del músculo liso uretral. De este modo, este sistema favorece la fase de llenado vesical.

## Sistema Nervioso Somático

A nivel del tracto urinario inferior, el sistema nervioso somático está vehiculizado por el **Nervio Pudendo** y sus ramas. Se trata de un nervio sensitivo y motor cuyas fibras tienen su origen a nivel de las raíces **S2-S4**.

Este nervio contribuye a la continencia urinaria mediante dos mecanismos. Por un lado, estimula los **receptores nicotínicos** localizados a nivel del EUE, formado por musculatura estriada, produciendo su contracción. Por otro lado, inerva los principales grupos musculares que forman el diafragma pélvico, principalmente el MEA. La contracción de estos músculos contribuye al mantenimiento de la continencia urinaria por el mecanismo explicado en el apartado 2.1.2.

Las diferentes vías de inervación implicadas en la fisiología de la micción se resumen en la *Tabla 1*.

	SNS	SNPS	Somático
Origen	T10-L5	S2-S4	S2-S4
Nervios	Hipogástricos	Espláncnicos o pélvicos	Pudendos
Receptores	Adrenérgicos: - $\beta 3$ : relajación detrusor - A1: contracción musculatura intrínseca	Muscarínicos: contracción detrusor	Nicotínicos: - Contracción EUE - Contracción MSP
Fase predominante	- Llenado vesical	Vaciado vesical	Llenado vesical

**TABLA 1. RESUMEN DE LAS TRES VÍAS DE INERVACIÓN IMPLICADAS EN LA MICCIÓN**

## Dermatomas perineales

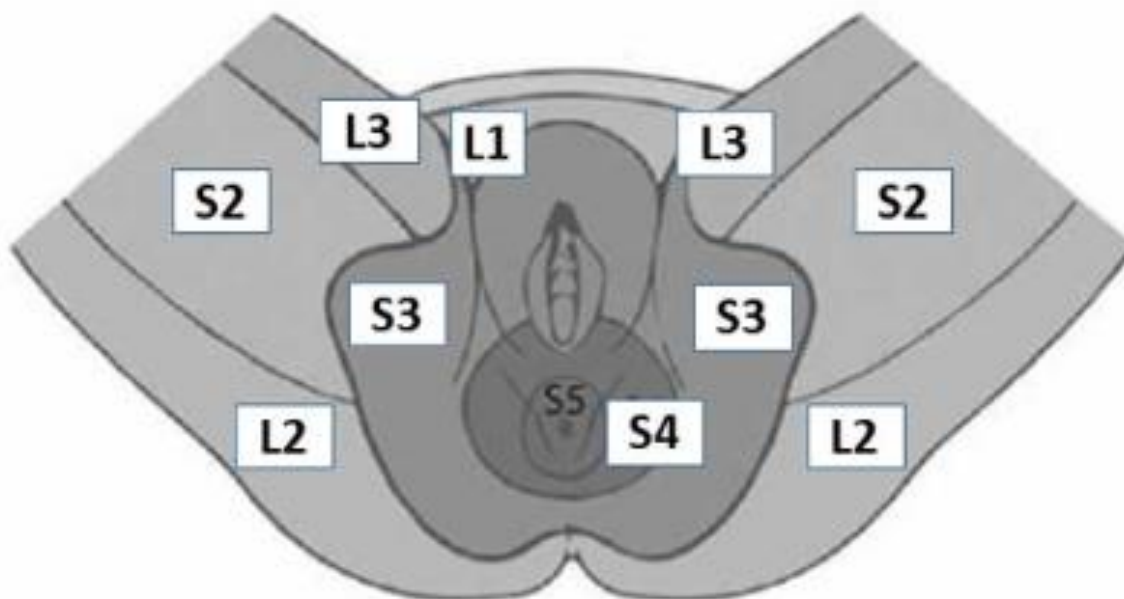
Por otro lado, resulta imprescindible para la comprensión de la hipótesis de neuromodulación que será descrita sucesivamente describir la distribución de los dermatomas a nivel perineal.

Se conoce como **dermatoma** a la región de la piel inervada por una raíz o nervio dorsal de la médula espinal. Dicho de otro modo, los nervios sensitivos cutáneos se distribuyen en una determinada zona de la piel, que recibe el nombre de dermatoma.

El área de la piel inervada por las raíces nerviosas S2, S3 y S4 se localiza a nivel perineal. La distribución de los dermatomas en la zona vulvoperineal queda reflejada en la *Figura 6*. Por tanto, los nervios sensitivos que transportan fibras aferentes que



recogen la sensibilidad de la zona vulvoperineal, viajan hasta la médula y llegan a nivel de las metámeras donde se localizan los centros sacros de la micción, a nivel de S2, S3 y S4.



*FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE LOS DERMATOMAS A NIVEL VULVOPERINEAL. IMAGEN TOMADA DEL LIBRO ANATOMÍA DE GREY (5)*

#### **2.1.4. FISIOLÓGÍA DE LA MICCIÓN**

El acto de orinar es un proceso complejo que puede dividirse en dos etapas para facilitar su comprensión: la fase de llenado y la fase de vaciado, que se alternan de manera continua. Ambas fases son esenciales para llevar a cabo el proceso completo de micción.

Durante la **fase de llenado** el Músculo Detrusor permanece relajado y la capa de musculatura lisa uretral y el EUE contraídos, mientras la vejiga se va progresivamente distendiendo con la entrada de orina a través de los uréteres. Durante este proceso predomina la acción del SNS, que activa los receptores  $\beta_3$  vesicales y los receptores  $\alpha_1$  uretrales, lo que produce relajación vesical y contracción uretral, respectivamente. Así mismo, en situaciones fisiológicas el SNPS permanece inhibido durante esta fase con el fin de evitar contracciones inadecuadas del Músculo Detrusor. Durante esta fase, el sistema somático, bajo control voluntario, produce la contracción de la musculatura pélvica y del EUE, con el fin de contribuir al llenado vesical.

La **fase de vaciado** se caracteriza por estar bajo la influencia del SNPS. Comienza en los receptores de la pared muscular vesical, sensibles a la distensión. Ante dicha situación estos receptores provocan un estímulo que viaja a través de las fibras parasimpáticas aferentes de los Nervios Esplácnicos hasta la médula sacra. Esta información viaja de forma ascendente hasta la protuberancia y la corteza cerebral, y es lo que conocemos como **deseo miccional**. Cuando la vejiga contiene 150-200 ml de orina se transmite la primera sensación de deseo miccional. A partir de los 500 ml el deseo miccional será más intenso.

La corteza cerebral tiene la capacidad de regular este proceso. Al final de la fase de llenado comienzan a llegar las primeras sensaciones de deseo miccional al cerebro. La micción en este punto puede inhibirse por varios centros encefálicos entre los que destacan el **Centro de la Micción Pontino** (PMC), localizado a nivel de la protuberancia.

En este momento, si el sujeto interpreta que la situación es adecuada para la micción, se estimularán las fibras parasimpáticas eferentes localizadas a nivel sacro, que viajan hasta el detrusor, produciendo su contracción. Paralelamente a la contracción del detrusor, se produce la inhibición del sistema simpático, lo que ocasiona la relajación de la musculatura lisa de la uretra.



---

## 2.2. NEUROMODULACIÓN Y TERAPIA NEUROADAPTATIVA MEDIANTE TECNOLOGÍA SCENAR

### 2.2.1. NEUROMODULACIÓN: DEFINICIÓN, TIPOS Y APLICACIONES

La neuromodulación se define como “la modificación de la actividad de circuitos neuronales específicos de características variables, sin causar lesión del sistema nervioso” (6).

La aplicación de estímulos eléctricos para el tratamiento de diferentes afecciones tiene una larga historia. Existen evidencias de que ya en la época de los antiguos egipcios se utilizaban las descargas producidas por un tipo determinado de pez para el tratamiento del dolor.

La neuromodulación, originaria de la medicina tradicional china, evoluciona a lo largo de la historia y en la actualidad engloba una extensa serie de diversas técnicas, invasivas o no, que buscan producir una alteración en la actividad neuronal. Esta técnica permite realizar cambios en el SN permanentes o al menos mantenidos en el tiempo.

Guillaume Duchenne (1806–1875), un importante neurólogo francés, es considerado actualmente como el padre de la electroterapia. Este médico aplicó con éxito corrientes alternas para el tratamiento de numerosas patologías.

En la actualidad se han descrito numerosas técnicas de neuromodulación con muy diversos campos de aplicación. Este tipo de terapia se puede aplicar tanto a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), lo que se conoce como neuromodulación central; como a nivel del SNP, lo que se denomina neuromodulación periférica.

Dentro de los procedimientos que se incluyen en la **neuromodulación central**, destaca la estimulación cerebral profunda, que se utiliza actualmente para el tratamiento de determinadas enfermedades neurológicas como la Enfermedad de Parkinson (7). Otros ejemplos de estimulación del SNC son la estimulación de la médula espinal, la estimulación de raíces sacras o la estimulación de la corteza motora.

La estimulación nerviosa periférica constituye el pilar fundamental de las técnicas de **neuromodulación periférica**. En la actualidad existen numerosas indicaciones para esta terapia, entre las que destacan tratamiento del dolor, las migrañas o la fibromialgia (8).

A pesar de lo que en un primer momento cabría pensar, la estimulación nerviosa periférica es hoy en día un campo relativamente desconocido en comparación con otras técnicas más desarrolladas como la estimulación cerebral profunda.

En el **campo de las disfunciones del suelo pélvico** el papel de la neuromodulación se contempla hoy en día para muy diversas indicaciones, reflejadas en la Tabla 2.

<b>Aplicaciones clínicas de la neuromodulación en patología de suelo pélvico</b>	
<b>Patología urológica</b>	Vejiga hiperactiva e IUU Retención urinaria no obstructiva Cistitis intersticial
<b>Patología intestinal</b>	Incontinencia fecal
<b>Patología partes blandas</b>	Dolor pélvico crónico Dispareunia

**TABLA 2. DIFERENTES INDICACIONES DE LA NEUROMODULACIÓN DENTRO DEL CAMPO DE LAS PATOLOGÍAS DEL SUELO PÉLVICO**

En el marco de las patologías del suelo pélvico, la neuromodulación fue redescubierta por grupos de investigación norteamericanos y de los Países Bajos en 1983. Estos investigadores fueron pioneros en utilizar con éxito la estimulación del nervio tibial posterior para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (VH) (9) y sentaron las bases de lo que más tarde se conocería como NMTP. Posteriormente Stoller publicó en 1999 un trabajo referente al tratamiento mediante NMTP con 99 pacientes, con resultados aceptables (10). Sin embargo, no fue hasta 2010 que se publicaron los resultados del ensayo SUMiT, confirmando así los efectos beneficiosos de esta terapia (11) para el tratamiento de la VH y la IUU.

Paralelamente en 1988 el grupo de investigadores liderado por Tanagho EA (12) publicaron los primeros resultados de la NMS en pacientes con IU y dolor pélvico crónico. El éxito de esta técnica, que sufrió numerosas modificaciones desde su origen, dio como resultado que en 1997 la F.D.A. (*Food and Drug Administration*) aprobara su uso para el tratamiento de la IUU. En la actualidad, tanto la NMTP como la NMS se consideran tratamientos de tercera línea en el manejo de la IUU y la VH (13).

En los últimos años se ha producido un aumento en la demanda de métodos efectivos para las diferentes patologías del suelo pélvico; puesto que la mayoría de ellas se asocian con un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes. En este escenario, la neuromodulación ha irrumpido con fuerza como una herramienta terapéutica capaz de aportar soluciones a las patologías ligadas al piso pélvico con unos efectos adversos relativamente aceptables.

### **2.2.2. TERAPIA NEUROADAPTATIVA: DEFINICIÓN Y ORIGEN**

La TNA aplicada mediante tecnología SCENAR es una novedosa técnica de neuromodulación que permite combinar el efecto de la neuromodulación central y de la neuromodulación periférica. Las siglas S.C.E.N.A.R. provienen del acrónimo “*Self Controlling Energo Neuro Adaptative Regulation*” como terapia, y de “*Self Controlling Energo Neuro Adaptative Regulator*” como dispositivo. Por este motivo, se hará mención a “SCENAR” como dispositivo, o bien como terapia, según el contexto.

Este dispositivo fue desarrollado en los años 70 por un grupo de científicos e ingenieros del Departamento de Electrónica Médica del Instituto de Radio-Tecnología de la antigua Unión Soviética. Este organismo situado en Taganrog, Rusia, fue una institución gubernamental cuyo cometido principal era la investigación médico-tecnológica espacial y militar.

Originalmente, el dispositivo estaba destinado a ser utilizado en el "Programa de Investigación Espacial", pero el proyecto se detuvo por la reestructuración económica iniciado por el gobierno de la URSS (Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas) a finales de los años 80.

Este grupo de científicos basó el desarrollo de esta técnica en la siguiente hipótesis: si una señal externa de alteración se transmite en el organismo en forma de impulsos eléctricos nerviosos, debería ser posible generar impulsos neurosimilares externos que se tradujesen en una acción biológica determinada.

En 1977 desarrollaron el primer neuro-estimulador (ENS-01). Durante los años 80 se incorporó al proyecto el neurólogo ruso Alexander Revenko, procedente del Centro Regional de Diagnóstico Sistémico, Biocorrección Funcional y Orgánica de Taganrog, Rusia. Este personaje resultó fundamental para el desarrollo de lo que hoy

conocemos como Terapia SCENAR y fue, posteriormente, el fundador de la *SCENAR Academy A. Revenko* (Moscú) en 2005.

En 1986, el Consejo Médico de la URSS aprobó la primera patente del dispositivo SCENAR para su aplicación en las instituciones clínicas-policlínicas y en los hogares. "SCENAR" es una marca comercial registrada en la lista estatal de marcas comerciales en la URSS desde el 23 de octubre de 1989.

En 1990 un grupo de científicos rusos (Yu.V.Gorfinkel, S.L.Dubashev, A.A.Karasev, L.N.Pahk), publican los primeros resultados evaluando la efectividad de la Terapia SCENAR sobre 5300 pacientes (14).

Como se ha descrito anteriormente, en 2005 se fundó la *SCENAR Academy A. Revenko* en Moscú, lo que permitió lanzar a escala internacional la tecnología SCENAR; así como sus correspondientes organizaciones formativas dependientes de la empresa inventora y fabricante, que tras la caída de la Unión Soviética se transformó en la sociedad Rhythm OKB ZAO (Taganrog, Rusia).

En la actualidad, OKB "*Rhythm*" Ltd produce series de los dispositivos "SCENAR -035", "SCENAR 97", "SCENAR 97.4" y según la licencia 30-03 / 1007 del 27 de diciembre de 1996, suplemento No1, No2, TU 9444 -010-05010925-97, TU9444-010-24225399-93).

Éstas se distribuyen en Europa, Australia y Norte América. En 2010 comenzó la introducción comercial y formativa en España, dirigida hacia la implementación como técnica de tratamiento del dolor y regulación neurofuncional.

### 2.2.3. *TECNOLOGÍA SCENAR*

Según el Manual de Instrucciones, SCENAR es un dispositivo neuroestimulador aprobado para el tratamiento no invasivo de patologías relacionadas con el dolor por vía cutánea (15). Se trata de un dispositivo portátil de tamaño reducido, que incorpora un electrodo empotrado en el propio dispositivo, una pantalla y botones selectores de ajustes (Figura 7) Asimismo, dispone de una gran variedad de electrodos externos accesorios con distintas funciones, que permiten una mejor accesibilidad en función de la zona de la piel a tratar (Figura 8 y Figura 9).



**FIGURA 7. DISPOSITIVO SCENAR. IMAGEN DEL DOSSIER INFORMATIVO SCENAR (15)**



**FIGURA 8. ELECTRODO EXTERNO "FACIAL". IMAGEN DEL DOSSIER INFORMATIVO SCENAR (15)**



**FIGURA 9. ELECTRODO EXTERNO "CAMPANAS". IMAGEN DEL DOSSIER INFORMATIVO SCENAR (15)**

El usuario puede ajustar diferentes parámetros básicos en el dispositivo, entre ellos:

- Energía (E): potencia de la corriente eléctrica medida en voltios. La amplitud del pulso está relacionada con esta energía y se percibe como una sensación en la piel al estimular el electrodo.
- Frecuencia (F): número de impulsos eléctricos por segundo expresado en Hercios (Hz). Puede ajustarse entre 15 y 350 Hz, siendo las frecuencias entre 60 y 90 Hz consideradas las más efectivas para la biorregulación del sistema neuro-adaptativo.

- Modulación de amplitud (AM): tiempo de estimulación respecto al tiempo de reposo, medido en segundos (1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1).
- Modulación de frecuencia: barridos de frecuencia variable entre 30 y 120 Hz, que cambian cada 7 segundos.

#### 2.2.4. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LA TERAPIA NEUROADAPTATIVA

La TNA es una técnica que no requiere cirugía ni procedimientos invasivos y actúa en el organismo normalizando los niveles de capacitancia cutánea para regular su respuesta.

En condiciones fisiológicas, los impulsos aferentes que llegan a nivel medular producen hiperexcitación y son sensibilizadores de las neuronas de segundo orden, que aumentan las descargas eléctricas, aumentando su actividad. Se produce lo que se denomina un **efecto sumatorio de estímulos**. En una respuesta normal a los impulsos, una vez que el impulso aferente periférico cesa, las neuronas de los haces espinales deberían cesar su excitación.

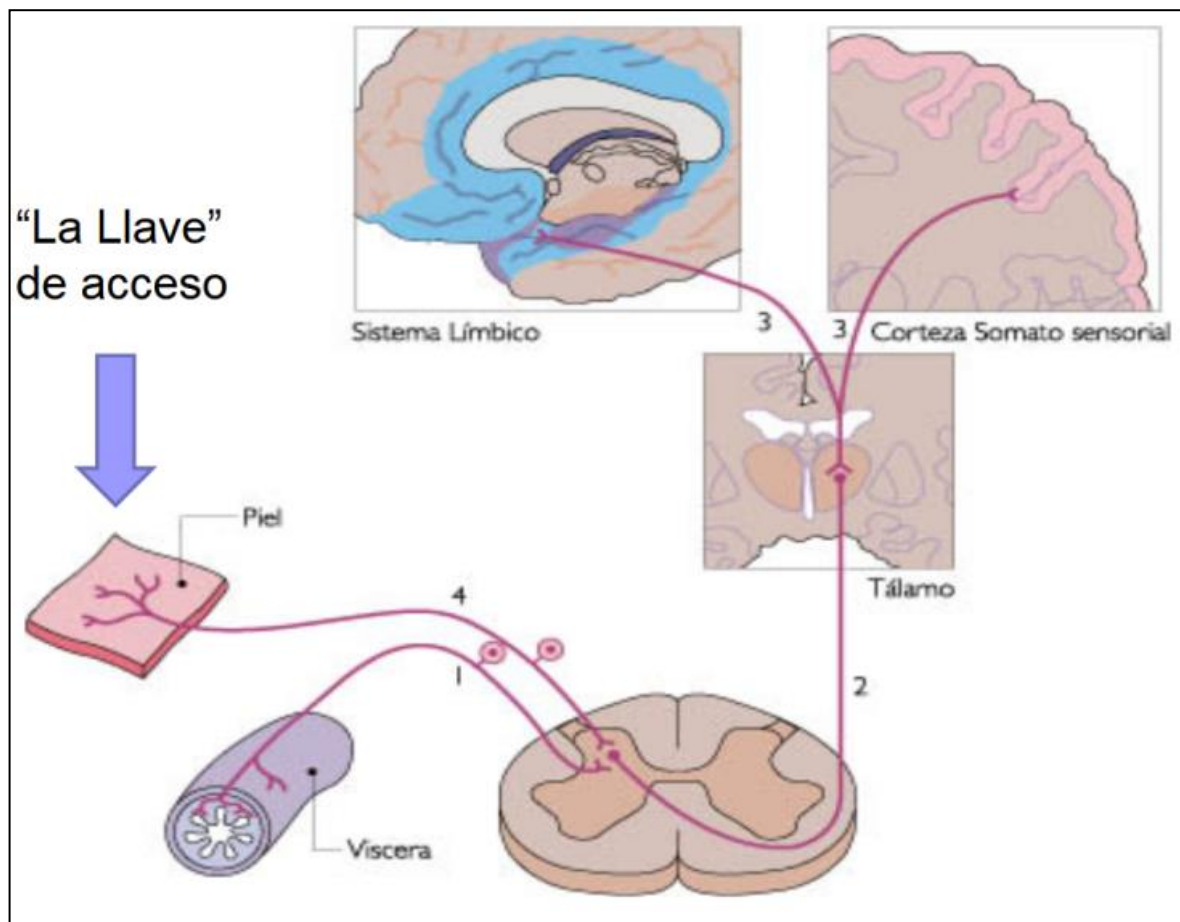
Sin embargo, si el sistema es excesivamente sensible en excitabilidad, puede persistir de forma prolongada, aunque los tejidos periféricos dejen de emitir señal. Si los estímulos aferentes persisten y el control descendente es deficitario, pueden aparecer cambios sinápticos de larga duración donde puede haber muerte de neuronas inhibitoras locales, aparición de nuevas sinapsis inadecuadas y cambios de membrana celulares que permiten que las células respondan a estímulos inocuos. Esto podría generar, entre otros, fenómenos como la **alodinia** o la **hiperactividad del músculo detrusor**.

El dispositivo tiene un "modo o fase de lectura" que permite evaluar eléctricamente los receptores sensitivos aferentes y los signos reflejos procedentes de la función interna en la piel, y utilizarlos como punto de partida para nuevas órdenes. Este modo permite detectar diferencias en los valores de capacitancia eléctrica en diferentes puntos de la piel. Las zonas patológicas a menudo se manifiestan como cambios en la actividad eléctrica en la piel, lo que permite la localización y estimulación in situ desde la piel al interior mediante la tecnología SCENAR.

Por tanto, mediante la **valoración de cambios en la impedancia de la piel**, este dispositivo permite detectar aquellos puntos convenientes de tratamiento, sobre los que posteriormente suministrará una dosis de impulsos adecuada.

La **fase del tratamiento** se realiza mediante la aplicación de estímulos eléctricos neuro-similares generados por el dispositivo sobre zonas específicas de la piel. Para poder realizar correctamente este proceso, es necesario el contacto con la piel para así poder convertirse en el tipo de onda oscilatoria que se asemeja a las señales propias de los impulsos nerviosos del organismo. Se aplicará el tratamiento sobre puntos de la piel seleccionados previamente durante la fase de lectura.

La señal emitida por el dispositivo sobre los puntos de piel seleccionados viaja a través de las vías aferentes sensitivas hasta alcanzar el asta posterior de la médula, donde hace sinapsis con las fibras eferentes, estimulándolas y transmitiendo el impulso. De esta forma, según el punto inicial donde se aplique el estímulo, el dispositivo actúa modulando la respuesta en el órgano diana como se describe en el esquema de la Figura 10.



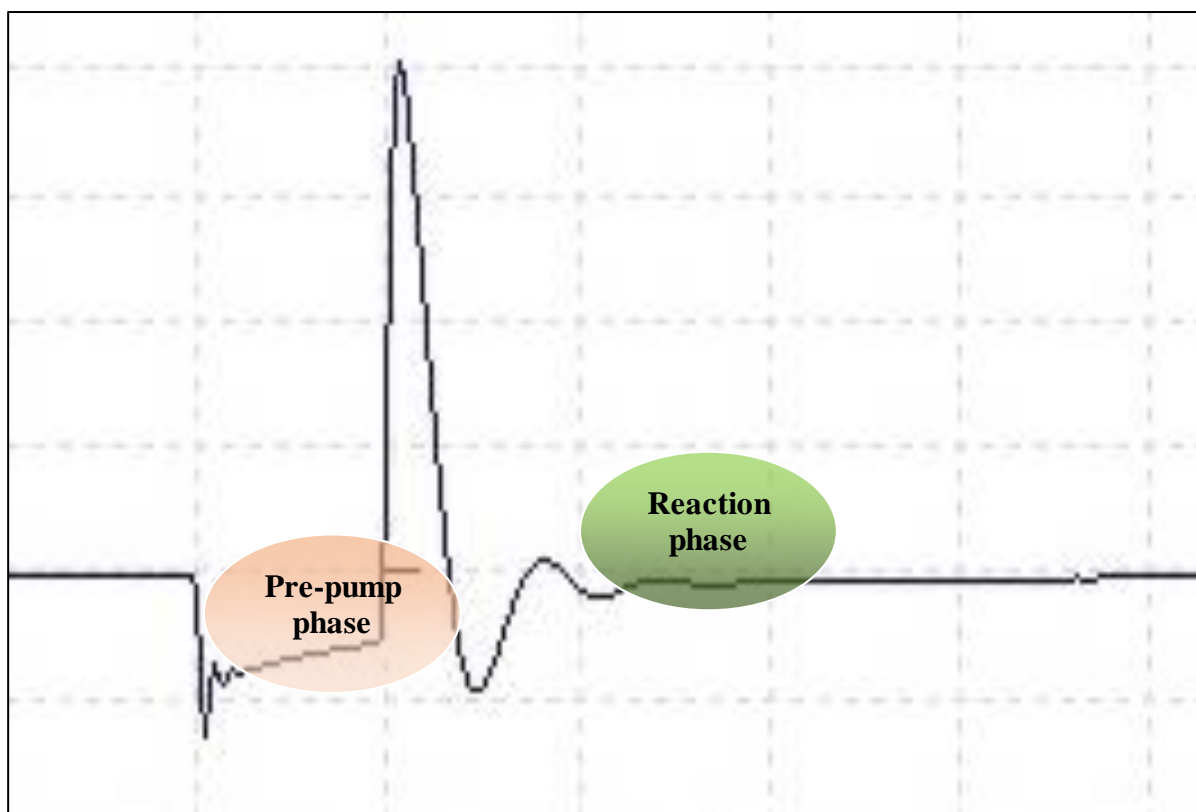
**FIGURA 10. ESQUEMA DE FUNCIONAMIENTO DE LA TERAPIA NEUROADAPTATIVA SCENAR. IMAGEN TOMADA DEL DOSSIER INFORMATIVO SCENAR (15).**



## 2.2.5. FUNDAMENTOS TÉCNICOS DE LA TERAPIA NEUROADAPTATIVA

El dispositivo SCENAR con el que se aplica la TNA es una tecnología de electroestimulación muy específica que permite la regulación neurovegetativa. Dicho dispositivo está dotado de un sistema de regulación neuronal por biofeedback y capacidad de valoración de impedancia en puntos de la piel. El modelo que será empleado durante el desarrollo del estudio será el **SCENAR 1NT-02.2**, dispositivo médico clase IIa, con marcado CE para tratamiento del dolor (15) (Anexo XI).

El dispositivo SCENAR genera un tipo de impulso eléctrico específico que consiste en una corriente alterna bipolar de bajo voltaje, baja intensidad y muy corta duración. Estos impulsos se generan durante la ventana de respuesta neural, utilizando una onda de inicio cuadrática negativa llamada "pre-pump phase" seguida de una onda positiva oscilatoria conocida como "reaction phase" (15). La *Figura 11* muestra una representación gráfica de este proceso.

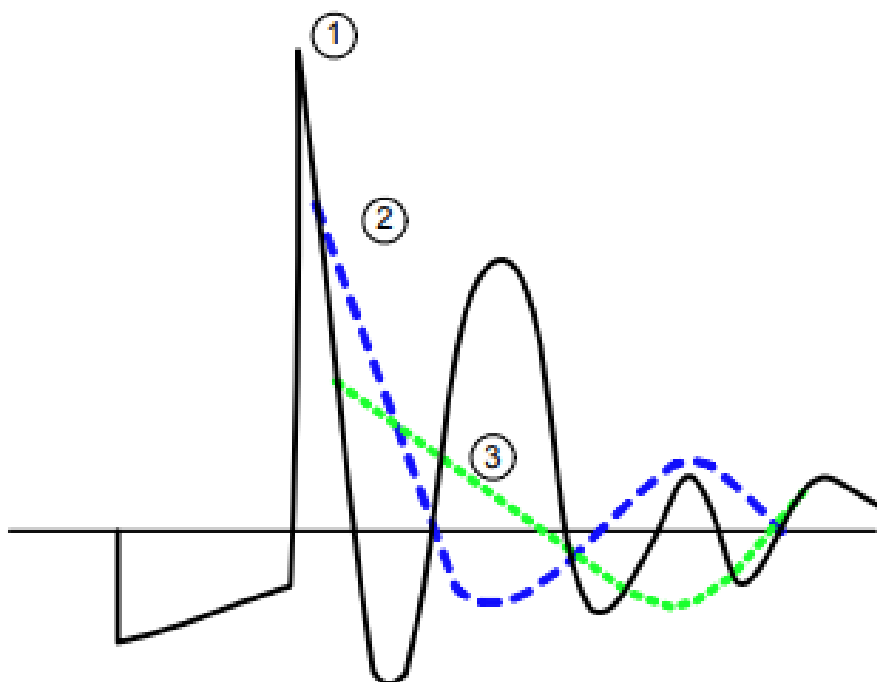


**FIGURA 11. ESQUEMA DE LA ONDA GENERADA POR EL DISPOSITIVO SCENAR. IMAGEN OBTENIDA DEL DOSSIER INFORMATIVO SCENAR (15).**



Al entrar en contacto con la piel el dispositivo envía una señal en forma de impulsos eléctricos bipolares. En ese momento se constituye una señal similar a los impulsos biológicos que genera el organismo de forma fisiológica. Por esta razón, se denominan **impulsos neuro-similares** (15).

La forma de dicha onda cambiante a lo largo del tiempo permite evitar el **fenómeno de acomodación** del sistema nervioso, que sí aparece al emplear otras técnicas de neuromodulación, como la NMTP y la NMS (Figura 12). Además, la adaptación a los cambios de impedancia cutánea que se van registrando permite que el dispositivo genere una **respuesta máxima** en cada punto (15).



**FIGURA 12. REPRESENTACIÓN DE LA FORMA CAMBIANTE DEL ESTÍMULO SCENAR EN FUNCIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA IMPEDANCIA DE LA PIEL. LA CURVA 1 DE TRAZO NEGRO CONTINUO, REPRESENTA UNA PRIMERA ONDA. LA CURVA 2, DE TRAZO AZUL DISCONTINUO REPRESENTA UNA SEGUNDA ONDA. LA CURVA 3, DE TRAZO VERDE DISCONTINUO REPRESENTA UNA TERCERA ONDA. IMAGEN TOMADA DEL DOSSIER INFORMATIVO SCENAR (15).**

Se pueden generar señales eléctricas en forma de impulsos de corta duración y polaridad bipolar, con una amplitud amplia y progresiva que se adapta a la impedancia de la piel en el modo diagnóstico y al tiempo en el modo continuo. Estos estímulos tienen una duración de 50-70 microsegundos. El intervalo temporal entre

cada impulso sucesivo es de 16-17 microsegundos, lo que permite la respuesta adecuada de los receptores y evita los periodos refractarios. Sus componentes son energía (julios), tensión (voltios), intensidad (amperios) y frecuencia (hercios). La energía determina el nivel de percepción por parte del paciente y la frecuencia determina la indicación y el tipo de tratamiento. Ambos parámetros pueden ser ajustados por el operario (15).

El dispositivo combina dos modos operativos, el modo continuo, que funciona como un estimulador continuo, de acuerdo con los parámetros ajustados por el operario; y el modo autodosificado, donde el dispositivo funciona valorando la impedancia de puntos en piel y aplicando el modelo de neuro-feed-back propio de la tecnología para regular la información neural del punto tratado (15).

En resumen, el dispositivo SCENAR tiene una serie de características específicas recogidas en la Tabla 3 que lo diferencian de otras técnicas de neuromodulación.

<b>Características específicas del dispositivo SCENAR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valoración de los cambios en la <b>impedancia cutánea</b> como signo indicador de alteración o patología subyacente.</li> <li>- Producción de un tipo de <b>estímulo semejante</b> a la transmisión nerviosa.</li> <li>- Forma de <b>onda cambiante</b> para evitar la acomodación del sistema nervioso periférico.</li> <li>- Biocontrol de la estimulación organismo-dispositivo. Cada cambio de pulso provoca una <b>respuesta máxima</b>.</li> </ul>

**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL DISPOSITIVO SCENAR**

### **2.2.6. APLICACIÓN DE LA TERAPIA NEUROADAPTATIVA**

La estimulación cutánea puede aplicarse en dos modos complementarios, el modo continuo o el autodosificado:

- **Modo continuo:** el ajuste del dispositivo en este modo consiste en la aplicación como un estimulador constante, en modo dinámico (deslizando el electrodo), o en modo estático (sobre un punto concreto). Funciona como un estimulador continuo, de acuerdo con parámetros ajustados por el operario.

La aplicación dinámica consiste en el empleo de movimientos, buscando deslizamiento sobre las zonas a tratar. Una vez localizadas, se insiste sobre ellas con movimientos repetitivos a modo de “cepillado” hasta que cede la asimetría. Si se opta por la aplicación estática, se apoyará el dispositivo sobre puntos concretos que corresponderán con aquellas zonas con una asimetría más marcada.

- **Modo autodosificado:** la aplicación en modo autodosificado es el modo de trabajo que permite aplicar el modelo de *neurofeedback* propio de esta tecnología. Consta de tres etapas, la primera se basa en la medición de cambios en la impedancia de la piel. La segunda consiste en la valoración de la respuesta eferente del sistema nervioso. Finalmente, la tercera etapa se basa en la aplicación de estimulación hasta que queda modulada la respuesta del punto o puntos seleccionados.

La aplicación de SCENAR se basa en la información que recibe de la lectura de los cambios en la impedancia de la piel. Mediante esta medición se podrán determinar aquellos lugares preferentes de tratamiento. Asimismo, una vez aplicado el tratamiento, aparecerán signos secundarios que nos van a indicar la necesidad de continuar con el tratamiento, como son: aumento de adhesión del electrodo a la piel, enrojecimiento de la piel en la zona tratada o variación en el sonido vibratorio del dispositivo.

### **2.2.7. INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA TERAPIA SCENAR**

La tecnología SCENAR actualmente está considerada como un dispositivo médico clase IIa, con marcado CE para tratamiento del dolor (15) (Anexo XI). Según las especificaciones de la legislación europea de dispositivos médicos clase 2ª, directiva 93/42/EEC, recogidas en el Manual de Instrucciones, el dispositivo está destinado a realizar tratamiento no invasivo de los sistemas fisiológicos del organismo para aliviar y controlar estados patológicos dolorosos (15). Este dispositivo puede ser empleado por profesionales de la salud, así como en autotratamiento domiciliario de acuerdo con la prescripción profesional (15).

Sin embargo, dada su versatilidad e inocuidad, en la actualidad se está utilizando en múltiples y muy diversos campos. A continuación, se enumeran los principales (15):

- Síndromes asociados a dolor crónico (síndromes dolorosos espinales, síndromes de sensibilización central, dolor miofascial, radiculitis, dolor articular, etc...) (16).
- Dolores musculoesqueléticos, biomecánica y posturología (escoliosis) (17) (18).
- Efecto antioxidante y antiinflamatorio a nivel sanguíneo (19).
- Reparación acelerada de lesiones musculoesqueléticas (edema, inflamación, degeneración, rotura fibrilar, contracturas, etc...) (20).
- Alivio de la neuralgia de trigémino y de la neuralgia post-herpética (21).
- Aceleración de los procesos de cicatrización y tratamiento de trastornos cicatriciales como la úlcera duodenal (22).
- Tratamiento de lesiones osteoarticulares y aceleración-mejoría de procesos de rehabilitación (23).

---

## 2.3. CONCEPTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA

### 2.3.1. CAMPO DE ESTUDIO: INCONTINENCIA URINARIA EN LA MUJER

La primera definición de incontinencia urinaria (IU) data de 1988 y definía la incontinencia como la “emisión involuntaria de orina objetivamente demostrable y que origina un problema higiénico y social”. Esta definición ha ido evolucionando progresivamente hasta la vigente en la actualidad. El último documento de estandarización publicado por la *International Continence Society (ICS)* define la IU como “la manifestación por parte de la paciente de cualquier pérdida involuntaria de orina” (24).

Esta nueva definición resulta útil especialmente en lo referente a estudios epidemiológicos, puesto que no precisa de la objetivación clínica para determinar el diagnóstico. Esto facilita la aplicación clínica a la hora de realizar estudios epidemiológicos.

Se puede clasificar la IU en función de diferentes factores como la severidad de los síntomas o las características del síntoma predominante.

### Clasificación de la IU en función de los síntomas

La clasificación de la IU en función del síntoma predominante es probablemente la más importante, puesto que permite definir los diferentes tipos de IU. Estos son los principales tipos de IU según la última actualización de la ICS:

- **Incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE):** pérdida involuntaria de orina coincidiendo con un aumento de la presión abdominal, desencadenada por la actividad física (andar, toser, reír...). Se caracteriza por no estar acompañada de una contracción del músculo detrusor, verificable mediante cistomanometría de llenado durante el estudio urodinámico. Es el tipo de IU más frecuente en mujeres jóvenes.

La causa más frecuente de IUE es la hipermovilidad uretral, secundaria a una debilidad de los tejidos de sostén de la MSP y de los tejidos conectivos. En estas pacientes, un aumento de la presión intraabdominal genera un descenso de la uretra, impidiendo su coaptación contra el pubis, ocasionando un escape de orina. Esta pérdida del tono de la MSP puede ser debida a aumentos

continuados en la presión intraabdominal secundarios a enfermedades que produzcan tos crónica o por ejemplo a la obesidad. También puede ser debido a traumatismos durante el parto. Las lesiones producidas durante el proceso del parto vaginal pueden ser secundarias a daño directo sobre la MSP, o bien daños neurológicos en diferentes nervios que ocasionen disfunción de dicha musculatura (25).

Otra causa menos frecuente de IUE es la disfunción de la musculatura intrínseca uretral, definida como la pérdida del tono del esfínter uretral interno que habitualmente mantiene la uretra cerrada, ocasionando un defecto en el cierre de la pared uretral. Esta disfunción puede estar causada por denervación o lesión muscular del EUE, y es frecuente en mujeres que han sido sometidas a múltiples cirugías pélvicas.

- **Incontinencia urinaria de urgencia (IUU):** se define como la pérdida involuntaria de orina asociada a un fuerte deseo de orinar. Ese deseo repentino e imperioso de orinar no demorable en el tiempo por la paciente es lo que se conoce como urgencia miccional (24). Cuando esta situación se asocia a la aparición de escapes secundarios a dicha urgencia se establece el diagnóstico de IUU. Lo más característico es encontrar contracciones involuntarias del músculo detrusor acompañadas de escapes de orina involuntarios durante la fase de llenado en la cistomanometría, al realizar un estudio urodinámico.

Este tipo de IU es más frecuente en mujeres de mayor edad y se cree que pueda estar asociada a comorbilidades relacionadas con la edad.

La causa subyacente es una hiperactividad del músculo detrusor que ocasiona contracciones involuntarias de éste durante la fase de llenado vesical. Lo más frecuente es que el origen de dicha hiperactividad sea idiopático; sin embargo, esta situación puede deberse a otros factores. Uno de ellos es el origen neurógeno, cuando el aumento de la actividad contráctil del detrusor es secundario a una patología neurológica como por ejemplo la Enfermedad de Parkinson. Otro factor menos frecuente es que sea secundaria a una obstrucción uretral (estenosis, hipercorrección quirúrgica, etc...) (25).

- **Incontinencia mixta (IM):** consiste en la combinación de los elementos de urgencia y los derivados del componente de esfuerzo. Son pacientes con pérdidas de orina asociadas a episodios de urgencia, así como a esfuerzos tales

como estornudos, tos o ejercicios. En estos casos puede ser necesario un tratamiento secuencial de ambas etiologías.

- **Eneuresis nocturna:** pérdida involuntaria de orina que ocurre durante el sueño.
- **Goteo postmiccional:** pérdida de orina que se produce inmediatamente después de realizar una micción. Generalmente asociada a la presencia de residuo postmiccional (RPM).
- **Incontinencia continua:** pérdida involuntaria de orina de forma continuada. Las principales causas son: fístula vesicovaginal, uréter ectópico y déficit de la musculatura intrínseca de cierre uretral muy severo.

## Complejo sintomático Vejiga Hiperactiva

En ocasiones pueden solaparse los términos de IUU y **VH**. El concepto de VH fue definido por primera vez en 1997 (26), aunque no fue hasta el año 2002 que la ICS estandarizó el término **complejo sintomático VH** definiéndolo de la siguiente manera: la presencia de urgencia miccional, con o sin pérdida de orina asociada, y que frecuentemente presenta de manera conjunta un aumento de la frecuencia de micción diurna y/o nicturia (27). Asimismo, la ICS puntualizó que esta combinación de síntomas era sugestiva de un detrusor hiperactivo y que sólo podría utilizarse este término cuando no existiese infección y otra patología obvia.

Secundariamente a esta puntualización se creó cierta polémica en torno a lo qué debería considerarse como “patología obvia”. Esta controversia surgió fundamentalmente por el hecho de considerar o no el prolapso de órganos pélvicos como una patología obvia, en cuyo caso no se podría diagnosticar de VH a las pacientes con prolapso de órganos pélvicos. En la actualidad, aunque no existe un consenso total por parte de determinados autores, se considera que el prolapso de órganos pélvicos no es una patología obvia.

Clásicamente se ha considerado que una paciente presentaba un **aumento de la frecuencia miccional** cuando el número de micciones diarias excedían de un determinado número. En la actualidad, desde el año 2002, no es necesario objetivar un número concreto de micciones diarias para poder realizar este diagnóstico, puesto que la definición aceptada es “aquella situación en la que la paciente manifieste micciones muy frecuentes” (27). El aumento de la frecuencia miccional es un síntoma

que se asocia a la VH pero que debe ser valorado cuidadosamente, puesto que puede aparecer en situaciones fisiológicas u otras patologías. Las pacientes con un aumento de la ingesta de líquidos también pueden presentar este síntoma sin que esto conlleve un proceso patológico subyacente.

La **nicturia** en la actualidad se describe como aquella situación en la que el paciente “precisa levantarse una vez o más durante la noche para orinar” (27). Existen algunos autores que consideran demasiado rígido considerar una única micción nocturna como patológica, pero actualmente es la definición aceptada.

Por las implicaciones que tendrá posteriormente en la selección de sujetos de esta Tesis Doctoral, es importante profundizar en la definición actual de la VH. La descripción aceptada en la actualidad, y expuesta anteriormente en este apartado, puede llevar a error en la medida en que no especifica si debe o no asociarse a escapes. Por esta razón, numerosos autores hablan de **VH Seca** cuando no hay escapes asociados; y **VH Húmeda**, cuando sí están presentes. Asimismo, según esta definición, podemos afirmar que la situación de VH asociada a escapes, es decir la VH Húmeda, se solapa con el diagnóstico de IUU y por tanto ambas situaciones son equivalentes en términos clínicos.

Por todo ello, y para evitar posibles confusiones a lo largo de esta Tesis Doctoral; el complejo sintomático VH Húmeda (VH asociada a escapes) será denominado como IUU; mientras que la patología denominada VH Seca (VH sin escapes) será simplemente nombrada como VH, y no será objetivo principal de este trabajo.

Esta Tesis Doctoral se centrará en valorar la eficacia de la TNA en pacientes que presenten IUU e IM con predominio de urgencia. A pesar de que es muy probable que las pacientes con VH sin escapes podrían beneficiarse también de este tipo de terapia, no serán objeto de este estudio. La razón principal es que se utilizará como principal indicador de eficacia la evolución del número de escapes asociados a urgencia miccional, no cuantificable en este grupo de pacientes.

## **Clasificación de la IU en función de la severidad**

La IU también puede **evaluarse en función de la severidad**, lo que nos permite determinar la intensidad de los síntomas y de esta manera planear un tratamiento más adecuado.



En la actualidad no existe una clasificación estandarizada de la severidad de la IU. Para determinar el grado de intensidad de la IU habitualmente se recurre a la medición de dos factores, la frecuencia de los escapes y el volumen de dichas pérdidas. Existen numerosos cuestionarios estandarizados y validados al castellano por diferentes ensayos. Dos de los más importantes y que serán utilizados a lo largo de esta Tesis Doctoral son el Test de severidad de Sandvik (Anexo I), también conocido como *Incontinence Severity Index* (ISI) y el *International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form* (ICIQ-SF) (Anexo II). Ambos cuestionarios valoran de forma numérica la frecuencia y el volumen de las pérdidas, aumentando la puntuación a medida que lo hace la intensidad de los síntomas. Su diferencia principal es que el cuestionario ICIQ-SF añade una pregunta sobre la repercusión de los escapes en la calidad de vida del paciente.

En lo referente a la urgencia miccional, en la actualidad existe cierta controversia sobre si es posible la clasificación de la urgencia miccional según su severidad. Existen autores como Chapple CR que defienden que la urgencia miccional es un deseo súbito de orinar cuya severidad no puede medirse (28). Otros autores por el contrario discrepan sobre este concepto y han desarrollado diversas escalas para la medición de la severidad de la urgencia miccional. Una de las más utilizadas sea probablemente la *Indevus Urgency Severity Scale* (IUSS), validada durante un ensayo clínico con Cloruro de Trosipio para el tratamiento de la VH. Esta escala puntúa los sucesivos grados de urgencia miccional del 0 al 4, donde “0” correspondería con la ausencia de urgencia, y “4” representaría la máxima urgencia (29).

## Epidemiología de la IU

Existen múltiples estudios publicados sobre la prevalencia de la IU a nivel global en nuestro medio. Algunos de estos estudios reportan tasas de IU que pueden llegar a oscilar entre un 5% y un 69%. A pesar de estas variaciones tan importantes, la mayoría de los resultados publicados sobre las tasas de prevalencia de IU en nuestro medio se sitúan entre el **25 y el 45%** (30).

Todos ellos asumen que la variabilidad en los resultados puede obedecer a múltiples factores, entre los que destaca la ausencia de definiciones estandarizadas para las condiciones revisadas y las diferencias metodológicas empleadas en cada

estudio. Además, esta enorme variación entre los estudios se observa tanto en los datos reportados por cada país, como entre los diferentes países, lo cual podría justificarse por las diferencias culturales entre las poblaciones a estudio. Por otro lado, existen pocos estudios que informen sobre tasas estandarizadas por edad (30).

En la bibliografía se pueden encontrar publicados tres estudios multicéntricos que hayan utilizado herramientas metodológicas similares para la evaluación de la prevalencia de IU en países occidentales. Uno de ellos es el estudio EpiLUTS (31), publicado por el grupo de Coyne et al en 2008; que recoge datos de 30.000 pacientes de EEUU, Reino Unido y Suecia. Entre sus resultados destaca que un 24,6% de las mujeres y un 20,5% de los hombres presentaban algún síntoma de IU de forma global.

Otro estudio importante fue el publicado por Hunskaar et al en 2003, que recogía datos de mujeres de Reino Unido, Francia, Alemania y España. Entre sus resultados destacaba que el 35% de las pacientes reportaban pérdidas de orina involuntarias en los últimos 30 días. El análisis por subgrupos de países demostró que en España la tasa era inferior, del 23%; mientras que Alemania presentaba la mayor prevalencia (44%) (32).

Como ocurre de forma global con la IU, la determinación de la **prevalencia de la VH** es muy variable según la literatura. Existen numerosos estudios internacionales y nacionales que han tratado de determinar esta cuestión. Probablemente uno de los más representativos sea el estudio SIFO publicado en el año 2001 por Milson y cols (33). Se trata de un estudio global que incluyó 16.776 pacientes de más de seis países europeos, entre ellos España. Los resultados fueron los siguientes: la prevalencia global de VH fue de 16,6%, similar entre hombres (15,6%) y mujeres (17,4%). Este estudio si detectó diferencias en la prevalencia en función de la edad, con un aumento gradual de la prevalencia en ambos sexos con la edad.

En el estudio multicéntrico de Coyne publicado en 2008 reportaron que el 22% de los hombres y el 35,7% de las mujeres sufrían episodios de urgencia miccional con una frecuencia “esporádica”. Cuando la frecuencia de los episodios ascendía a “frecuentemente” la prevalencia era de 4,9% en hombres y de 11% en mujeres (31). Los datos sobre IUU de este estudio mantuvieron esas diferencias en la prevalencia entre ambos sexos. Así, los hombres presentaban IUU de forma “ocasional” en el

9,3% de los casos y las mujeres en el 24,4%; y de forma “frecuente” en el 4,5% y 13,1%, respectivamente (31)

Mención especial merece la **afectación de la IU sobre la calidad de vida** de las pacientes. La evaluación por parte de los especialistas de este punto debe contemplar tanto la dimensión objetiva como subjetiva de la patología. Por esta razón, se recomienda la realización de cuestionarios estandarizados que analicen los diferentes aspectos de la calidad de vida sobre los que la IU puede afectar (34). Uno de estos ítems a analizar es el efecto que la IU tiene sobre la autoimagen en estas pacientes. Un estudio publicado en el año 2019 (35) que analizaba el impacto de la IU en la calidad de vida de 218 pacientes, concluyó que la mayoría de las mujeres con IU tenían una imagen corporal negativa sobre sí mismas y que más de la mitad de ellas tenía moderada o baja autoestima.

Por otro lado, independientemente de su naturaleza, la IU tiene un impacto negativo en la función sexual (36). Dentro de los subgrupos, las pacientes con IUU e IM han demostrado tener mayor disfunción sexual, y en particular menor deseo sexual, en comparación con las pacientes con IUE (36).

Varios estudios han concluido que todos los subtipos de IU pueden tener graves consecuencias sobre la calidad de vida de las pacientes, pero en comparación, se ha observado un deterioro significativamente mayor en la percepción de la calidad de vida en las pacientes con IUU e IM (36), con respecto a otros tipos de IU. En un estudio publicado en 2002 (37) se analizó el efecto de los diferentes tipos de IU en mujeres jóvenes (20-45 años) mediante cuestionarios estandarizados en los que se analizaban las siguientes variables: afección social, movilidad, afección emocional, función física y sensación de vergüenza. Los resultados demostraron que los efectos que producen los síntomas de la VH en mujeres jóvenes son equivalentes a los que producen los síntomas de la IUU, y mucho más intensos que los efectos producidos por los síntomas de la IUE. Las mujeres con VH destacaron su afección sobre la variable movilidad, mientras que en las pacientes con IUU la variable con mayor repercusión fue la sensación de vergüenza.

### 2.3.2. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA

El **tratamiento de la IUU** tiene como objetivo la mejoría de los síntomas. La ICS en su 4º reunión de consenso acordó la siguiente escala de tratamiento para esta patología (24):

#### Medidas terapéuticas de 1º nivel

La terapia conservadora debe ser considerada la primera línea de actuación por varias razones, entre las que destacan su efectividad, ausencia de efectos adversos y sólido respaldo científico (38). Dentro de las técnicas que componen la terapia conservadora, se incluyen:

##### *Cambios del estilo de vida*

Entre los que destaca la pérdida de peso (grado de recomendación A), disminución de la ingesta de líquidos en mujeres con el hábito de beber mucho (grado de recomendación B), reducción de la ingesta de cafeína (grado de recomendación B) y abandono del hábito tabáquico (grado de recomendación C) (24). Estas medidas están recomendadas para pacientes con IUE, IUU o IM (24).

##### *Rehabilitación-entrenamiento de la musculatura del suelo pélvico*

Estas técnicas presentan un grado de recomendación A (24). Deben realizarse preferiblemente supervisadas por un profesional. Permiten mejorar la percepción cinestésica de la contracción/relajación de la MSP. Incluyen ejercicios de Kegel y técnicas de bio-feedback. Ha demostrado ser superior a la electroestimulación y los conos vaginales (grado de recomendación B) (24). Estas medidas están recomendadas para pacientes con IUE, IUU o IM (24).

##### *Reeducación vesical*

Presenta un grado de recomendación A (24) y deben realizarse preferiblemente supervisada por un profesional. Permite aprender a realizar micciones programadas, mejora los resultados de la rehabilitación de la MSP, y entrena al SNC y al suelo pélvico para inhibir la sensación de urgencia miccional. El

objetivo principal es espaciar el intervalo entre micciones a 3-4 horas (24). Está recomendada para pacientes con IUU y VH (24).

El tratamiento conservador que incluye todas estas medidas debe mantenerse al menos 8-12 semanas antes de realizar una reevaluación con el fin de poder verificar su eficacia (24). Si no hay mejoría tras este periodo de tiempo se recomienda derivar a un especialista.

## Medidas terapéuticas de 2º nivel

Si fracasa lo anterior, el siguiente escalón terapéutico está formado por dos grupos de fármacos que constituyen en la actualidad el **pilar fundamental del tratamiento de la IUU**. Los dos grupos farmacológicos aprobados para el tratamiento de la IUU en España son los fármacos antimuscarínicos y los  $\beta_3$ -adrenérgicos. La elección deberá individualizarse y dependerá los diferentes factores de riesgo, el grado de tolerancia de cada paciente y las contraindicaciones que presente el paciente (39).

Lo ideal es esperar entre 4 y 8 semanas desde el inicio del tratamiento oral antes de determinar la respuesta a éste. En caso de falta de respuesta o intolerancia, no es necesario haber probado los diferentes tipos de tratamientos farmacológicos existentes para progresar a terapias más avanzadas (39).

### *Fármacos antimuscarínicos*

Los **fármacos antimuscarínicos** actúan sobre los receptores muscarínicos localizados a nivel vesical, bloqueándolos de forma competitiva y de esta forma inhibiendo las contracciones involuntarias del músculo detrusor mediadas por el SNPS. Dado que los principales receptores muscarínicos presentes en la vejiga son de tipo M2 y M3, la investigación se ha centrado en desarrollar fármacos con una mayor especificidad hacia estos subtipos de receptores, con el objetivo de minimizar los efectos secundarios.

Estos fármacos han demostrado ser eficaces en estudios clínicos aleatorizados en comparación con el placebo para reducir los síntomas de urgencia, frecuencia miccional, episodios de IUU y mejorar la calidad de vida de los pacientes (40). Esto ha sido comprobado también en metaanálisis donde se objetivó mejoría de la

continencia y de la calidad de vida de las pacientes tratadas con antimuscarínicos (41).

Los fármacos antimuscarínicos comercializados en la actualidad en España para el tratamiento de la IUU y la VH, se exponen en la Tabla 4.

Fármaco	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Darifenacina	1	A
Fesoterodina	1	A
Solifenacina	1	A
Oxybutinina	1	A
Tolterodina	1	A
Cloruro de trospio	1	A

**TABLA 4. AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS EMPLEADOS EN LA VH Y LA IUU EN ESPAÑA Y NIVEL DE EVIDENCIA DE LA RECOMENDACIÓN DE SU USO**

En la actualidad, no existe evidencia científica suficiente para afirmar que un antimuscarínico es superior a otro en el tratamiento de la IUU (39) (13). Sí existe evidencia científica para afirmar que el aumento de la dosis de los antimuscarínicos puede aportar mayor eficacia (13). Sin embargo, dosis más elevadas de estos medicamentos se asocian a mayor riesgo de efectos secundarios (42).

Los fármacos antimuscarínicos producen efectos periféricos anticolinérgicos no deseados, que pueden limitar su tolerabilidad y generalmente condicionan un obstáculo para su uso (39). El síntoma más frecuente descrito en pacientes a las que se les administró este tratamiento fue la sequedad bucal. Aproximadamente una de cada tres pacientes bajo tratamiento farmacológico informó de sequedad bucal (43). Otros efectos adversos frecuentemente asociados a estos fármacos en frecuencia de aparición son: estreñimiento, cefalea, somnolencia, visión borrosa y taquicardia.

Por esta razón estos fármacos están contraindicados en pacientes con miastenia gravis, glaucoma de ángulo estrecho, retención u obstrucción urinaria, trastornos gastrointestinales obstructivos, insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal grave (39). Además, se aconseja su administración con precaución en aquellos

pacientes que presenten un QT prolongado, así como en aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva.

Se ha comprobado que las formulaciones con liberación prolongada, en las que se administra una única dosis al día, son mejor toleradas. Del mismo modo, las formulaciones transdérmicas, como ocurre actualmente con la Oxibutinina, evitan el metabolismo hepático de primer paso y reducen la incidencia de determinados efectos adversos.

### *Fármacos $\beta_3$ -Adrenérgicos*

El otro grupo farmacológico son los **fármacos beta-miméticos**, dentro de los cuales el Mirabegrón es el único fármaco comercializado hasta la fecha con esta indicación. Su mecanismo de acción consiste en actuar como agonistas de los receptores  $\beta_3$  localizados a nivel del músculo detrusor, produciendo relajación del músculo mediado por el SNS y facilitando así el llenado vesical e impidiendo la aparición de contracciones involuntarias del detrusor.

Los efectos beneficiosos del Mirabegrón en pacientes con IUU han sido validados en ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo (44), demostrando disminución del número de episodios de urgencia, de IUU y del número de micciones. Por otro lado, a pesar de no existir estudios randomizados que comparen ambos tratamientos, parece que Mirabegrón tiene una eficacia similar a los fármacos antimuscarínicos, pero generalmente con mejor grado de tolerancia (45).

Por este motivo, es una opción razonable para aquellos pacientes que no respondan o no toleren los fármacos antimuscarínicos, o bien en aquellos casos en los que éstos estén contraindicados.

Se han registrado efectos adversos frecuentes asociados al uso de Mirabegrón (entre 1 y 10% de los pacientes): infección del tracto urinario inferior (ITU), taquicardia, náuseas, estreñimiento, diarrea, cefalea y mareo (46). A pesar de ser menos frecuente, el principal efecto adverso de este grupo farmacológico es el aumento de la tensión arterial. La tasa de abandono de estos fármacos secundaria a la aparición de efectos adversos es del 10% (47).

Este medicamento está actualmente contraindicado en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada, pacientes con insuficiencia hepática o renal graves. También es necesario extremar la precaución en pacientes con prolongación

del intervalo QT y en pacientes con antecedentes de retención urinaria (46). En pacientes con hipertensión arterial controlada deberá valorarse relación beneficio/riesgo (46).

### *Terapia Combinada*

A pesar de no estar todavía aprobada con esta indicación, la combinación de ambos grupos farmacológicos es aceptada en pacientes resistentes en monoterapia, porque ha demostrado mayor efectividad en el tratamiento de la VH y la IUU frente a placebo (48). Sin embargo, el riesgo de aparición de reacciones adversas aumenta cuando ambos fármacos se utilizan de forma conjunta (45) (48).

### **Medidas terapéuticas de 3º nivel**

Existen una serie de técnicas más avanzadas y complejas, que se pueden aplicar para el tratamiento de pacientes con IUU o VH. Dentro de este escalón terapéutico encontramos fundamentalmente tres grandes grupos terapéuticos: la neuromodulación, la toxina botulínica y las técnicas quirúrgicas más invasivas. Cada una de ellas tiene su propio perfil riesgo/beneficio, lo que hace indispensable una adecuada selección de los pacientes (39).

Están indicadas y en general suelen usarse en los casos de fracaso del tratamiento farmacológico o abandono del tratamiento por intolerancia a los efectos adversos (24). Sin embargo, un grupo creciente de autores describen la relación costo-efectiva de estas terapias en comparación con los tratamientos de segunda línea; y actualmente existe un debate sobre si incluso se pudiera justificar su uso como terapia de segunda línea en determinados casos (49).

Cuando el análisis se centra en la comparación de coste-efectividad entre las diferentes técnicas de tercera línea la literatura es mucho menos clara. Las conclusiones de los estudios varían en función de los diferentes modelos de análisis que se realicen (49) y son necesarios más estudios prospectivos que determinen si existen diferencias de coste-eficacia entre dichas técnicas.



---

## Neuromodulación del Nervio Tibial Posterior

En la actualidad existen dos técnicas de neuromodulación aprobadas para el tratamiento de la IU, la **neuromodulación de raíces nerviosas sacras (NMS)** y la **neuromodulación del tibial posterior (NMTP)**; que constituyen técnicas de neuromodulación central y periférica respectivamente (24).

La **NMTP** fue aprobada por la F.D.A. en 2010 para el tratamiento de la IUU y la VH refractarias a tratamientos convencionales. Esta terapia consiste en la estimulación eléctrica del nervio tibial posterior mediante una aguja de acupuntura que se sitúa a 5 cm superior al maléolo interno de la tibia, en la cara interna de la pierna, medialmente y detrás del tobillo. Los impulsos eléctricos viajan a través del nervio tibial posterior hasta alcanzar el plexo sacro pélvico a nivel de S3, modulando a este nivel los reflejos miccionales (39).

Esta técnica suele realizarse de la forma anteriormente descrita, mediante una inyección transcutánea, a pesar de que existen autores que han descrito la misma técnica mediante estimulación percutánea no invasiva. Un estudio randomizado publicado recientemente (50) demostró que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas de tratamiento.

Cada sesión dura en torno a 30 minutos, y la frecuencia de administración es de una o dos sesiones semanales durante 12 semanas. Posteriormente se puede plantear una sesión mensual de mantenimiento si el paciente lo desea.

La NMTP ha demostrado ser una técnica segura y eficaz para el tratamiento de la IUU (11). Múltiples revisiones sobre esta terapia han concluido que la NMTP es una técnica que aporta un beneficio a las pacientes con IUU y VH, con una tasa de eficacia aproximada del 60% (38). Dentro de las contraindicaciones de esta terapia se incluyen pacientes con alteraciones de la coagulación, neuropatía periférica y gestantes (39). En general, la neuromodulación del nervio tibial posterior es una terapia segura y bien tolerada. Los efectos secundarios más comunes incluyen dolor o molestias en el lugar de la estimulación, entumecimiento en el pie o en la pierna, y en raras ocasiones, reacciones alérgicas a los electrodos o infecciones en el sitio de la estimulación. Sin embargo, estos efectos secundarios son generalmente leves y temporales, y suelen desaparecer después de unas pocas sesiones de tratamiento (51).

---

## Neuromodulación de Raíces Nerviosas Sacras

Esta terapia fue aprobada por la F.D.A. para el tratamiento de la IUU en 1997 y para el tratamiento del Síndrome de VH en 2002 (49). Se trata de una técnica de electroestimulación mínimamente invasiva que requiere la implantación definitiva de un electrodo a nivel del foramen S3, conectado a un dispositivo de estimulación. Mediante este electrodo situado a nivel S3 se consigue modular los nervios aferentes sacros que transportan las fibras parasimpáticas encargadas de la inervación del músculo detrusor (39).

En el momento actual el único dispositivo aprobado para la estimulación de raíces sacras es el Dispositivo Interstim (Medtronic, Minneapolis, MN). Existen otros dispositivos que actualmente están siendo sometidos a evaluación.

El procedimiento consta de dos fases, la primera es la fase de prueba y la segunda la fase de implantación definitiva. La fase de prueba puede realizarse mediante estimulación percutánea, pero dado que esta se asocia a un mayor riesgo de migración del electrodo, generalmente se prefiere la implantación temporal del electrodo en el quirófano durante la fase de prueba. Posteriormente se pide al paciente que complete una serie de diarios miccionales. Si durante la fase de prueba la mejoría objetivada mediante dichos diarios es mayor del 50% se pasa a la fase de implantación definitiva del electrodo (39).

Esta terapia ha demostrado en estudios randomizados prospectivos mayor proporción de mejoría de los síntomas a los 6 meses desde el inicio de la terapia, en comparación con los fármacos anticolinérgicos (76% frente 49%) (52). Asimismo, esta misma cohorte de pacientes fue estudiada de forma prospectiva durante 5 años, donde se demostró la duración del efecto beneficioso de este tratamiento durante este periodo de tiempo (52). Otros estudios presentan unas tasas de mejoría de los síntomas del 60 al 90% y unas tasas de curación del 30 al 50% (53).

### *Inyección intravesical de toxina botulínica*

Otra opción terapéutica que considerar en este punto es la inyección intravesical de toxina botulínica, aprobada por la F.D.A. para el tratamiento de la IUU en 2013 (49). Esta terapia puede resultar útil para pacientes con IUU o IM con predominio de urgencia que no hayan respondido o no toleren los tratamientos farmacológicos (nivel de evidencia 1a).

La toxina botulínica es producida por la bacteria Gram positiva *Clostridium Botulinum*. Esta toxina actúa inhibiendo la liberación de Acetilcolina por parte de las terminaciones nerviosas de los nervios parasimpáticos que estimulan el detrusor para que se contraiga. Esto produce una parálisis de este, lo que ocasiona una disminución en las contracciones involuntarias que se producen en estas pacientes.

El tratamiento consiste en la inyección periódica de toxina botulínica en el músculo detrusor mediante cistoscopia. Puede realizarse bajo anestesia local de forma ambulatoria o bajo sedación (39). En cada sesión se realizan en torno a 20 punciones de toxina botulínica a nivel del músculo detrusor.

Se han publicado múltiples estudios evaluando la eficacia y seguridad de esta técnica para el tratamiento de pacientes con IUU. La última revisión Cochrane (54) confirmó la superioridad de la toxina botulínica frente a placebo para el tratamiento de los síntomas de la VH, mayor eficacia de la terapia con dosis mayores (300U) de toxina, así como mayor riesgo de aparición de efectos adversos con dosis mayores. Asimismo, se comprobó que el efecto de la toxina botulínica puede durar varios meses y que éste es dosis-dependiente.

Al comparar esta técnica frente a las otras técnicas de 3º nivel descritas para el tratamiento de la IUU, como la NMTP o la NMS, la tasa de efectos secundarios es mayor en pacientes tratadas mediante inyección intravesical de toxina botulínica (55).

### *Técnicas Quirúrgicas*

Por último, existen **técnicas quirúrgicas** más invasivas que se pueden plantear como última opción para pacientes con síntomas severos. Se han descrito muy diversas técnicas quirúrgicas a lo largo de la historia como la cistodistensión (Lloyd et al. 1992), inyecciones subtrigonales de Phenol (Ramsay et al. 1992), denervación vesical o miomectomía del detrusor (Mundy et al. 1983; Allousi et al. 1984).

Sin embargo, la técnica que mejores resultados ha obtenido es la cistoplastia de aumento. Mediante esta cirugía se han descrito altas tasas de curación, hasta del 83% en algunas series (56), sin embargo, su uso se ve limitado por la aparición de efectos secundarios potencialmente graves, como la dehiscencia de anastomosis o la aparición de cálculos vesicales.

---

## 2.4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

### 2.4.1. RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA

La IUU ha sido una patología infradiagnosticada e infratratada a lo largo de la historia, con especial afección a las mujeres de mayor edad. En los últimos años se ha producido un aumento en la demanda de tratamientos eficaces por parte de las pacientes que sufren patologías del suelo pélvico y, más concretamente, IUU y VH. Las razones que pueden explicar este interés creciente por encontrar una solución a esta patología son múltiples y de muy diversa índole. Por ello, existen numerosas razones que justifican la investigación sobre nuevas terapias para la IUU en mujeres y que serán desarrolladas a continuación.

Con total seguridad, una de estas razones más importantes es el hecho de que se trata de una enfermedad con una **prevalencia importante** en la sociedad, especialmente en mujeres a partir de una determinada edad. Los estudios coinciden en que la prevalencia global de VH es similar entre hombres y mujeres (33). Sin embargo, sí existen diferencias entre sexos según grupos de edad y severidad de los síntomas. En las mujeres la prevalencia de la VH aumenta drásticamente a partir de los 44 años y es más frecuente la aparición de IUU (57). Trabajos actuales revelan una prevalencia de IUU del 20% en mujeres mayores de 65 años, con una incidencia del doble en mujeres respecto a los hombres en esta franja de edad (57). Todo ello justifica que los esfuerzos de investigación se centren sobre aquellos grupos más vulnerables, en este caso, las mujeres de mayor edad.

Uno de los factores que dificulta la realización de estudios fiables que determinen la prevalencia de la VH es que se trata un **problema infradiagnosticado**. Tanto la VH como la IU son dos patologías que a menudo pasan inadvertidas en las consultas de ginecología general. Un estudio publicado en 2017 por un equipo español realizó una encuesta a las mujeres que acudieron a las consultas de ginecología general por cualquier motivo ginecológico salvo IU. Este estudio observó que el 42% de estas pacientes presentaban síntomas de IU (58).

Este problema se acentúa por el hecho de que es una patología a la **que no se le confiere la misma importancia** que a otras por parte de los profesionales sanitarios. Según una encuesta, tan solo el 60% de las pacientes que solicitaron

atención por escapes con una frecuencia de al menos una vez por semana recordaron haber recibido algún tratamiento para su incontinencia (47).

Esto resulta paradójico si atendemos a los resultados descritos en la literatura acerca del **impacto negativo sobre la calidad de vida** que la IU produce en las pacientes. La IU, y más concretamente la IUU, genera un impacto negativo sobre diferentes aspectos de la vida cotidiana como el sueño, la actividad sexual, la salud mental, la productividad, etc... A pesar de que todos los tipos de IU pueden repercutir negativamente sobre la calidad de vida en estas pacientes; la IUU es el subtipo que produce un deterioro significativamente mayor de la percepción de calidad de vida (36) (37). Por esta razón, es esencial que se continúe investigando nuevas líneas de tratamiento que permitan mejorar las diferentes esferas afectadas por esta patología.

En lo referente a la cuestión económica, se trata de una enfermedad que genera unos **costes elevados**, tanto directos como indirectos, al sistema sanitario. Una revisión de 2014 sobre el impacto económico de la IUU en Estados Unidos estimó que el gasto nacional anual debido a esta patología era de \$65.9 billones (1 billón = 1000 millones). Este estudio también proyectó un incremento progresivo en el gasto en los años sucesivos de \$76.2 billones en 2015 y \$82.6 billones en 2020 (59).

#### *2.4.2. LIMITACIONES DE LOS TRATAMIENTOS EXISTENTES*

Asimismo, merece una mención especial el hecho de que, en el momento actual, existe una insuficiencia de opciones terapéuticas capaces de aportar una solución fehaciente sobre la IUU.

En lo referente a las **medidas terapéuticas de primer nivel**, los cambios en el estilo de vida han demostrado mejoría de los síntomas en numerosos trabajos de investigación y deben ser considerados como la primera opción en estas pacientes (24). Sin embargo, estas técnicas no están exentas de limitaciones.

La pérdida de peso se presenta como uno de los principales factores modificables. Sin embargo, la disminución de peso corporal ha demostrado mayores beneficios en las pacientes con IUE que en aquellas con IUU. Además, dichos estudios se basan en una disminución de al menos 7.8 kg para obtener los resultados descritos (60), con las dificultades que esto puede suponer para las pacientes.

Los ejercicios para fortalecer la musculatura pélvica han demostrado ser beneficiosos para las pacientes con IUU. El régimen básico consiste en tres series de repeticiones de 8 a 12 contracciones, que la paciente deberá realizar al menos una vez al día, durante 15-20 semanas. Los beneficios se ven condicionados no sólo por la falta de continuidad, sino por la dificultad en la ejecución de una técnica adecuada (60). Por todo esto, la discontinuidad y el abandono suponen un obstáculo frecuente en este tratamiento.

Las **medidas terapéuticas de segundo nivel** son actualmente el pilar fundamental del tratamiento de esta patología. Aunque la farmacología existente es muy amplia, ésta se ve frecuentemente condicionada por diversos factores como la aparición de efectos adversos o la falta de eficacia.

Los **fármacos antimuscarínicos** son el grupo farmacológico más empleado para el tratamiento de esta patología, a pesar de que su beneficio terapéutico es discreto (13). Este grupo de fármacos presentan fundamentalmente tres limitaciones cuando se utilizan para el tratamiento de la IUU: eficacia moderada, frecuente aparición de efectos secundarios y altas tasas de abandono.

Una revisión sistemática que incluyó 72 ensayos aleatorizados en mujeres con incontinencia encontró que los antimuscarínicos tienen un beneficio modesto sobre el placebo para reducir la IUU (61). Las tasas de curación media para los medicamentos anticolinérgicos son bajas, del 49% (62). Asimismo, en la actualidad existen ciertas controversias en torno a la duración del efecto de estos medicamentos a largo plazo o después de terminar el tratamiento (63).

En cuanto a la aparición de efectos secundarios no deseados, como se detalló en el apartado 2.3.2; los fármacos antimuscarínicos producen frecuentemente efectos anticolinérgicos sistémicos que limitan su aplicación en la práctica clínica por falta de tolerabilidad (39). Además, este hecho produce que su uso este contraindicado cuando se presentan otras patologías concomitantes como la miastenia gravis, lo cual también limita su uso (39).

Su asociación con efectos adversos no condiciona únicamente la falta de adherencia al tratamiento; también, supone un obstáculo para su uso en determinados grupos de pacientes, como aquellos de avanzada edad. Estudios recientes han demostrado la asociación entre el uso continuado de fármacos antimuscarínicos y el riesgo de deterioro cognitivo, demencia y Alzheimer (64). También se han publicado estudios que describen un aumento del riesgo de caídas y

fracturas en personas de avanzada edad con el uso de anticolinérgicos (65). Esto, asociado al hecho de que producen disminución de la conciencia; hace que sean fármacos poco recomendables para pacientes “frágiles” (ancianos, pacientes con déficit nutricional o limitación de la movilidad, pacientes con demencia, etc...). La publicación de estos estudios ha generado cierta polémica y ha ocasionado que la mayor parte de guías internacionales desaconsejen su uso en este tipo de pacientes (13). Deberán administrarse en este tipo de pacientes únicamente cuando la relación beneficio/riesgo resulte favorable. Esto supone un importante inconveniente para la práctica habitual puesto que, como se ha explicado anteriormente, la IUU es más frecuente precisamente en edades más avanzadas.

Por otro lado, estos fármacos presentan altas tasas de abandono, habitualmente asociadas a la aparición de efectos secundarios no deseados, pero también apoyadas por un efecto terapéutico menor al esperado. Las revisiones sistemáticas de diferentes ensayos demostraron que la tasa de interrupción del tratamiento con antimuscarínicos debido a efectos adversos fue mayor en comparación con placebo (61). En 2008 se publicó un estudio que situaba la tasa de abandono en más del 22% a los 6 meses y más del 50% al año (62). Otra revisión de 2009 que estudiaba la adherencia al tratamiento con antimuscarínicos observó que menos del 50 y del 36% de los pacientes continúan la medicación más allá de seis meses y un año, respectivamente (66). Finalmente, un estudio publicado en 2010 presentó cifras de adherencia al tratamiento de 28-58% a los tres meses y tan sólo de 14-35% a los 12 meses (67).

Para aquellas situaciones en las que los antimuscarínicos estén contraindicados, o bien en pacientes que no toleren/no respondan a dichos fármacos, la alternativa es el **Mirabegrón**, un fármaco  $\beta$ 3-adrenérgico. Existen actualmente varias revisiones sistemáticas que han concluido que el Mirabegrón tiene una eficacia clínica similar a los fármacos antimuscarínicos (47) y por tanto limitada. Las tasas de curación media de este fármaco en pacientes con IUU son bajas, aproximadamente del 47.1% a los tres meses; de forma similar a lo que sucedía con los fármacos antimuscarínicos (62).

El Mirabegrón tiene una adherencia terapéutica a 12 meses superior a la de los fármacos antimuscarínicos orales. A pesar de ello, más del 50% de los pacientes abandonarán el tratamiento a los 6 meses (39). Un estudio prospectivo con una serie de 354 pacientes estudió la persistencia con Mirabegrón y predictores de

perseverancia durante un año. Los resultados fueron los siguientes: a las 6 semanas de iniciar el estudio 85 pacientes habían abandonado el tratamiento por falta de eficacia y 23 por la aparición de efectos adversos. Del total de pacientes que respondieron (196) tan sólo 90 continuaron con el tratamiento al año, lo que supone un 25% del total de pacientes inicial. Por lo tanto, dos tercios de los pacientes habían interrumpido el tratamiento al cabo de un año por diversos motivos (68).

El principal efecto adverso del Mirabegrón es una de sus principales limitaciones en la práctica clínica. Produce descompensación en pacientes con hipertensión arterial (HTA) no controlada, lo que condiciona que esté contraindicado en dichos pacientes (46).

Las **medidas terapéuticas de tercer nivel** son menos frecuentemente empleadas en la práctica habitual y suelen quedar reservadas para aquellos casos con una clínica moderada-severa que no hayan respondido/tolerado las opciones terapéuticas previas. Esto suele ser debido a que se trata de técnicas invasivas y a que clásicamente han sido considerados tratamientos más costosos. Sin embargo, varios estudios han demostrado que estos tratamientos son coste-efectivos cuando se comparan con los tratamientos farmacológicos de segunda línea (49) a pesar de su elevado coste inicial.

La **NMTP** se considera en general una técnica mínimamente invasiva, segura y eficaz. La mayor parte de trabajos publicados no reportan efectos adversos más allá del dolor en el lugar de inserción de la aguja. Diferentes estudios publican unos resultados prometedores, con tasas de mejoría del 60-81% en pacientes refractarias a otros tratamientos (56). Asimismo, la NMTP ha demostrado en ensayos aleatorizados presentar significativamente mayor eficacia para la mejoría de los síntomas en comparación con los fármacos anticolinérgicos (11). En comparación con la NMS se trata de una técnica menos invasiva y más segura. Además, la adherencia global al tratamiento por parte de los pacientes sometidos a esta terapia es alta, aproximadamente del 90% (50).

Sin embargo, en la actualidad no existe evidencia científica suficiente para recomendar este tratamiento como primera línea fundamentalmente por tres razones: el desconocimiento de sobre sus efectos a largo plazo, la necesidad de un número alto de sesiones terapéuticas, y un coste elevado en material y en recursos humanos (\$20/semana vs \$27/mes para el tratamiento con anticolinérgicos) (56).



La **NMS** por el contrario es un procedimiento complejo, por lo que su uso se restringe a procesos graves refractarios a tratamientos previos. Esta técnica presenta numerosas limitaciones. La primera y más importante es que se trata de una técnica compleja y mínimamente invasiva para el paciente que requiere la colocación de electrodos en las raíces sacras. En la mayor parte de los casos el proceso suele requerir mínimo dos intervenciones quirúrgicas.

En segundo lugar, a pesar de que la NMS presenta unas tasas de mejoría sintomática elevadas (entre el 60 y el 90%) (53), las tasas de curación reportadas son aproximadamente del 38,6% a los 6 meses (62), y en cualquier caso no superiores al 50% en los estudios publicados (53).

Por otro lado, existe cierta discrepancia sobre la duración del efecto de esta técnica a largo plazo. A pesar de que la durabilidad del beneficio terapéutico ha sido validada en diversos estudios (53), existen otras series que describen que esta eficacia disminuye a lo largo del tiempo, situándose en torno al 15% a los 5 años (62).

Por último, esta técnica, al igual que ocurre en la NMTP, presenta un mecanismo de actuación que desencadena un fenómeno de acomodación sobre el sistema nervioso periférico (SNP), lo que implica la necesidad de aumentar progresivamente la intensidad para conseguir el mismo resultado.

El tratamiento con **inyecciones intravesicales de toxina botulínica** presenta como inconveniente que su efecto terapéutico es transitorio y por tanto requiere de la inyección periódica de toxina. Asimismo, para realizar dicha inyección es necesario realizar una cistoscopia, convirtiéndose así en un procedimiento relativamente invasivo.

Otro de los problemas de este tratamiento es el desconocimiento sobre la duración del efecto terapéutico. Existen muy pocos estudios que analicen el efecto terapéutico a largo plazo de esta técnica. Muchos estudios no reportan datos sobre la duración del efecto porque únicamente realizan seguimientos a corto plazo (54). De hecho, la mayoría de los periodos de seguimiento publicados en la literatura son de apenas 12 semanas (38). La mayor parte de los estudios que analizan este parámetro han reportado datos de duración entre 3 y 12 meses (54); sin embargo, se han publicado algunos estudios que demuestran que este efecto podría ser considerablemente menor (69).

Por otra parte, las tasas de curación con este tipo de tratamiento son menores que las encontradas con los tratamientos farmacológicos y se ven condicionadas en

gran parte por la dosis de toxina A empleada: 15.9% con 50 UI y 50.9% con 300 UI a los tres meses de tratamiento, y 31.1% con 200 UI a los 6 meses de tratamiento (62). La mayor parte de estudios utilizan dosis de entre 100 y 300 UI. Sin embargo, en la actualidad no existe consenso sobre cuál es la dosis más adecuada. Tampoco existe consenso sobre la frecuencia con la que debe administrarse una dosis repetida, la mayoría de los autores la realizan cada 6 ó 12 meses (39).

Un estudio randomizado publicado en 2014 demostró que cuando se compara a corto plazo (12 semanas) el efecto terapéutico de esta técnica frente a NMTP y NMS los resultados son similares en los tres grupos. Sin embargo, a largo plazo (24 semanas) el efecto beneficioso de la inyección intravesical de toxina botulínica era significativamente menor en comparación con los grupos tratados con NMTP y NMS (70).

Probablemente la mayor limitación para la recomendación de esta terapia sea el riesgo de desarrollo de una retención urinaria aguda. Este efecto adverso condiciona que los pacientes sometidos a este tratamiento deban acudir periódicamente para valoración del RPM, deban aprender a realizarse auto sondajes (38) y que esta terapia esté contraindicada en pacientes con ITUs de repetición. Se calcula que aproximadamente el 25% de los pacientes con este tratamiento desarrollarán una retención urinaria aguda sintomática que requerirá cateterización intermitente (71).

### *2.4.3. PERTINENCIA*

Esta Tesis Doctoral, pretende aportar unos conocimientos específicos a la comunidad científica y unos beneficios determinados a futuros potenciales pacientes, como se explicará a continuación. Adicionalmente, al orientarse dentro del marco de un Ensayo Clínico, es necesario hacer un balance exhaustivo de los riesgos y beneficios de dicho estudio para la población participante.

En relación con los conocimientos actuales, este trabajo tiene como objetivo valorar la eficacia de una nueva opción terapéutica para un perfil determinado de paciente. En concreto, los sujetos potencialmente beneficiados serían aquellas mujeres con síntomas de IUU, que no hayan respondido o tolerado los tratamientos de primera y segunda línea existentes en la actualidad; o bien no sean candidatas a

dichos tratamientos por diversas razones. Se espera de este proyecto que pueda mejorar la calidad de vida en este grupo determinado de población.

Una de las razones por las que esta Tesis se ha desarrollado es la firme creencia de que son necesarios más estudios que evalúen el efecto de la neuromodulación en el tratamiento de la IUU.

Asimismo, merece ser destacado el hecho de que se trataría de la primera terapia de neuromodulación no invasiva e indolora para pacientes con esta patología, puesto que en la actualidad no existe ninguna opción terapéutica de estas características aprobada para el tratamiento de la IUU.

Finalmente, dentro del marco de un ensayo clínico, resulta imprescindible determinar los potenciales riesgos o efectos adversos esperables de la terapia a estudio. En este caso en concreto, uno de los factores más favorecedores y facilitadores del ensayo es el hecho de que no se esperan efectos terapéuticos adversos con esta terapia.



### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### 3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las técnicas de neuromodulación existentes actualmente para el tratamiento de la IUU se basan en procedimientos invasivos en mayor o menor medida, que buscan la estimulación de los plexos sacros mediante la aplicación de estímulos de forma periférica vehiculizados a través del nervio tibial posterior (NMTP) o directamente en las raíces sacras mediante la colocación de electrodos (NMS).

Se plantea la hipótesis de que la **TNA** puede tener un efecto beneficioso para el tratamiento de la IUU y la IM con predominio de urgencia. Se considera que esta terapia debería ser capaz de realizar un neuro-feedback selectivo sobre las fibras nerviosas relacionadas con la fisiopatología de la urgencia miccional, mediante **electroestimulación transcutánea no invasiva** aplicada a través de electrodos tópicos no invasivos, y promover una cascada que corrija la contracción involuntaria del detrusor.

Se combinará la acción de la **neuromodulación periférica**, mediante la aplicación de impulsos eléctricos sobre los dermatomas S2-S4 localizados a nivel de la región vulvoperineal; junto con la acción de la **neuromodulación central**, al aplicar los electrodos sobre las raíces de los plexos sacros, que se corresponden anatómicamente con los forámenes sacros.

De esta forma se busca un efecto neuromodulador sinérgico de ambos sistemas, combinando la acción a nivel periférico a través del **Plexo Hipogástrico Inferior** y de las terminaciones del **Nervio Pudendo**, que se corresponden con la zona vulvoperineal; con la acción a nivel central sobre la zona sacra, donde se sitúa el **Centro Sacro de la Micción**. De esta forma esta técnica aplicaría modulación a nivel periférico y central, integrando de este modo las otras técnicas de neuromodulación actualmente existentes del tibial posterior y la de las raíces sacras.

Para demostrar esta hipótesis se realizará un ensayo clínico. Se seleccionará a pacientes diagnosticadas de **IUU o IM con predominio de urgencia**, que hayan sido previamente tratadas con medidas terapéuticas de 1º y 2º nivel sin éxito (por falta de eficacia o por mala tolerancia), o en las que los tratamientos farmacológicos estén contraindicados por algún motivo médico.

A continuación, serán distribuidas de forma aleatoria en dos grupos, un grupo control en el que se aplicará tratamiento mediante TNA; y un grupo placebo en el que la terapia se realizará con el dispositivo apagado.

Se confeccionará un ciclo de sesiones determinado con una frecuencia de una sesión semanal y una duración mínima de dos sesiones y máxima de ocho sesiones, en función de la respuesta al tratamiento.

Para determinar el grado de respuesta se establecerán previo al inicio del estudio los criterios para considerar una RP, RC y un fracaso del tratamiento. Para la medición de dicha respuesta serán utilizados test estandarizados de severidad de IUU. Dichas pruebas están basadas en la combinación de la frecuencia de escapes y la severidad de éstos.

Adicionalmente, durante el seguimiento se registrará la progresión de los episodios de urgencia miccional asociados o no a escapes y la evolución del impacto de los escapes en la calidad de vida de las pacientes. Asimismo, el proyecto permitirá estudiar el tiempo medio de respuesta a la terapia en caso de RC o RP, así como el número de sesiones necesarias u óptimas para el mantenimiento de dicha respuesta en el tiempo. Finalmente, se comprobará si los parámetros epidemiológicos del estudio actúan como factores pronósticos de la respuesta a dicha terapia.

En caso de poder demostrar esta hipótesis, la TNA se convertiría en una prometedora opción terapéutica para las pacientes con IUU e IM con predominio de urgencia refractaria a tratamientos convencionales.

## 3.2. OBJETIVOS

### 3.2.1. OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es analizar la eficacia de la TNA aplicada mediante el dispositivo SCENAR frente a placebo, para regular **el número y severidad de los episodios de escapes asociados a urgencia miccional** de las pacientes incluidas en el estudio que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión detallados más adelante.

Para realizar dicho estudio por un lado se registrarán en forma de variables cualitativas el **porcentaje de pacientes que presenten respuesta** (RP o RC) al tratamiento o placebo, según los criterios de respuesta definidos en el apartado 4.2.6.

Por otro lado, se realizará un análisis mediante variables cuantitativas que permitan valorar adecuadamente los resultados. Para este fin se utilizarán dos cuestionarios estandarizados. El primero es el **Cuestionario Sandvik** (Anexo: I), cuyos valores van del 0 al 12; donde se evalúan la frecuencia y severidad de los episodios de escape asociados a urgencia miccional, atendiendo únicamente a parámetros objetivos autorregistrados en los diarios de micciones y miccional. El segundo es el **Cuestionario ICIQ-SF** (Anexo: II), con un rango de puntuación de 0 a 21, donde 11 puntos se obtienen de parámetros objetivos equivalentes al Sandvik, y 10 puntos dependen de la repercusión sobre la calidad de vida del paciente. De esta forma, se realizará una valoración objetiva y otra subjetiva de la eficacia del tratamiento.

### 3.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios fijados para esta Tesis son los siguientes:

- Evaluar la capacidad de la TNA aplicada mediante tecnología SCENAR para regular el número de **Episodios de urgencia miccional no asociados a escapes, la Intensidad de estos, Nicturia y el Tiempo entre micciones**.
- Analizar la capacidad de la terapia SCENAR para reducir el impacto en la calidad de vida que esta patología produce en las pacientes. Evaluado



mediante la aplicación del **Cuestionario Potenziani-14-CI-IO-QOL-2000** (Anexo: **III**).

- Valorar el grado de **Satisfacción** de la paciente mediante escala de valoración analógica (0-10), donde “0” es ninguna satisfacción y “10” es máxima.
- **Número de sesiones necesarias** para obtener RP y RC, y con ello optimizar el procedimiento a efectos de eficacia y eficiencia.
- Evaluar la eficacia de la TNA en comparación con placebo para mantener la respuesta inicial tras finalizar el tratamiento durante un **periodo de seguimiento** determinado: 1, 3 y 6 meses. Para este objetivo se utilizarán por un lado variables cualitativas como la variable Respuesta global (respuesta, fracaso, abandono) y la variable tipo de Respuesta (RC, RP, fracaso o abandono). Por otro lado, se utilizarán como variables cuantitativas los valores obtenidos en los mismos cuestionarios estandarizados que se emplearon para el objetivo principal (ICIQ-SF y Sandvik).
- Analizar la capacidad de la TNA frente a placebo para mantener a lo largo del seguimiento (1, 3 y 6 meses) otras variables secundarias como los Episodios de urgencia diarios, Nicturia, Satisfacción, Tiempo entre micciones y puntuación en el cuestionario Potenziani.
- Evaluar si alguna de las variables epidemiológicas se comporta como un **valor predictivo de respuesta** a la TNA.
- Estudiar la aparición de posibles **reacciones adversas** y, en caso de detectarse, determinar la severidad y naturaleza de éstas.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

## 4.1. TIPO DE ESTUDIO

Para realizar este proyecto de investigación se ha diseñado un ensayo clínico randomizado, prospectivo, controlado con placebo, simple ciego, con evaluación ciega por terceros. Este ensayo clínico está aprobado por una junta de revisión institucional y por el comité de bioética del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA) de Alcalá de Henares (Anexo **XII**), Madrid, España. Será llevado a cabo entre febrero 2019 y mayo 2021 en la Unidad de Suelo Pélvico perteneciente al Servicio de Ginecología y Obstetricia de dicho hospital. El número de registro del ensayo clínico es NCT04164589.

La TNA se aplicará utilizando un dispositivo específico llamado SCENAR® 1NT-01.C versión Urogyne (Rhythm OKB ZAO, Taganrog, Russia). Las características propias de la terapia sometida a estudio condicionan que no pueda realizarse un estudio doble ciego, dado que resulta imposible que el clínico encargado de aplicar la terapia desconozca si el dispositivo está encendido o apagado durante su aplicación. Sin embargo, para prevenir posibles sesgos conscientes o inconscientes en el diseño, desarrollo y recopilación de datos, el personal investigador encargado de recoger y evaluar los datos no tendrá acceso al tratamiento ni a la secuencia de aleatorización que reciben los pacientes. Para ello, el tratamiento será administrado por un tercer miembro del equipo investigador que en ningún caso participará en la recopilación de datos ni en la evaluación ni análisis de éstos.

La aleatorización del ensayo se realizará por bloques permutados a cargo de la Unidad de Farmacología Clínica del HUPA. El diseño será clásico, con un tamaño muestral previamente establecido, que se dividirá en dos grupos paralelos a los que se les administrará placebo o tratamiento, en función de dicha aleatorización. Se realizará el análisis de los datos por intención de tratar.

## 4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

### 4.2.1. SELECCIÓN DE SUJETOS

Se preseleccionará a pacientes previamente diagnosticadas de IUU o IM con predominio de urgencia por la Unidad de Suelo Pélvico del HUPA. Para la participación en el estudio se aplicarán los siguientes criterios.

#### Criterios de inclusión

Las pacientes que sean incluidas en el ensayo clínico deberán cumplir **todos** los siguientes criterios.

- Mujeres con edad comprendida entre 18 y 80 años.
- Diagnóstico de IUU o IM con predominio de urgencia, en las que previamente se haya descartado hipermovilidad uretral susceptible de tratamiento quirúrgico. En aquellos casos de IM donde existan dudas sobre el componente de urgencia se realizará un estudio urodinámico previo al inicio del tratamiento (que será opcional en el resto de las pacientes), y tan sólo se incluirán en el ensayo si se demuestra predominio del competente de urgencia.
- Valor en el cuestionario ICIQ-SF (Anexo: II) superior a 5 tras fracaso de tratamiento conservador con rehabilitación del suelo pélvico y fracaso, intolerancia o abandono del tratamiento farmacológico basado en anticolinérgicos o betamiméticos o ambos. Tan sólo se aceptarán pacientes que no hayan realizado tratamiento farmacológico previo si está contraindicado por algún motivo. En caso de pacientes que hayan abandonado el tratamiento farmacológico deberá establecerse un periodo de 4 semanas entre la finalización de dicho tratamiento y la inclusión en el ensayo clínico.
- Más de tres meses de evolución de su patología.
- Capacitadas para otorgar su consentimiento.
- Capacitadas para utilizar el baño de forma independiente.

## Criterios de exclusión

La aparición de **al menos uno** de los siguientes criterios condicionará que las pacientes no puedan ser incluidas en el ensayo clínico.

- Limitaciones físicas graves que dificulten la aplicación de tratamiento (ej: secuelas postraumáticas).
- Desórdenes psíquicos que conlleven tratamientos farmacológicos que puedan influir en el funcionamiento de la respuesta neuronal (ej: antipsicóticos).
- Patología neuronal grave (ej: neuropatía diabética) o cirugía previa de la columna o el sacro que pueda interferir con la conducción neuronal.
- Procesos oncológicos abdomino-pélvicos que hayan precisado cirugía radical.
- Vejiga neurógena.
- Pacientes con componente obstructivo.
- Infección vaginal o urinaria activa o alteración en la función renal.
- Tratamiento con bótox intravesical o a nivel de otros órganos pélvicos hace menos de un año.
- Tratamiento previo mediante NMTP o NMS.
- IUE por hipermovilidad uretral susceptible de cirugía.
- Embarazadas.
- Pacientes con marcapasos.

### 4.2.2. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO DE APLICACIÓN

La técnica de aplicación de la TNA mediante tecnología SCENAR para IUU está basada en los principios de funcionamiento del propio dispositivo. A partir de éstos, se ha diseñado un método de terapia específico para el tratamiento de pacientes con IUU sencillo y fácilmente reproducible, cuya duración suele ser de 15-20 minutos.

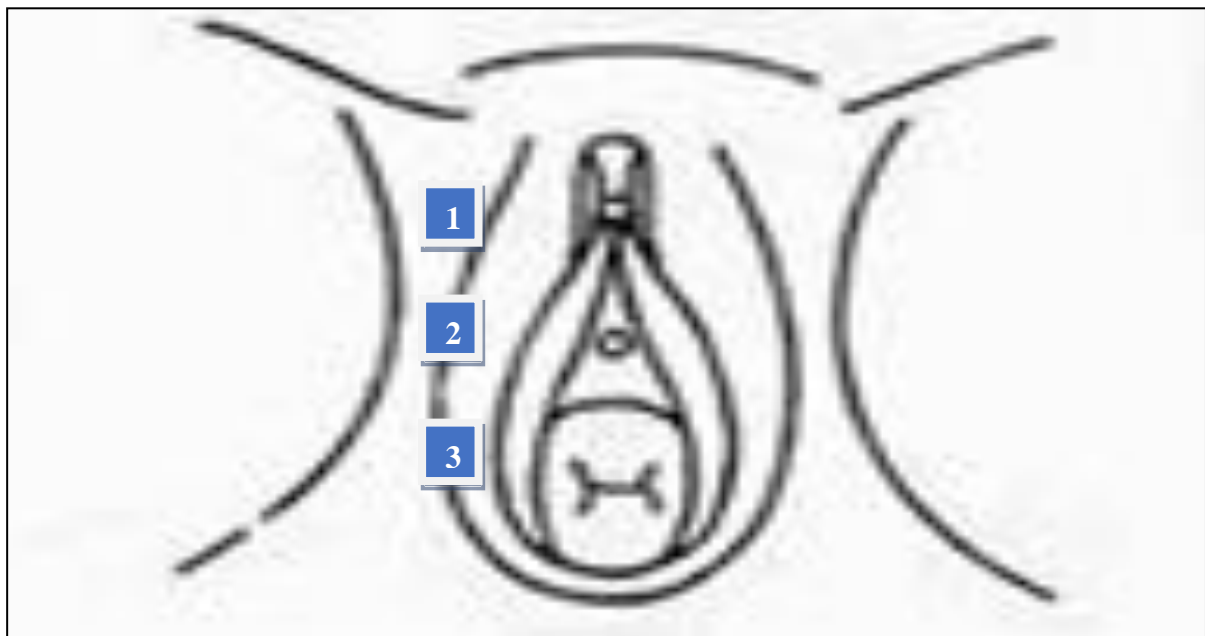
A continuación, se realizará una descripción detallada del protocolo desarrollado para modular las contracciones involuntarias del detrusor en las pacientes con IUU mediante tecnología SCENAR. La técnica consta de dos fases. Durante la **primera fase** se realiza neuromodulación periférica mediante la aplicación del dispositivo en la zona vulvoperineal, donde se sitúan los dermatomas coincidentes con las metámeras S2-S4. En una **segunda fase**, se procede a realizar neuromodulación central, en la zona sacra, a nivel de S2-S4 igualmente. Es

importante recordar que a este nivel se encuentra el centro parasimpático medular de la micción desde donde parten las fibras eferentes parasimpáticas que alcanzan la vejiga e inervan el detrusor.

### Fase de neuromodulación periférica

Comienza con la fase de lectura. Se programa el dispositivo en el “modo digital autosuficiente” y a continuación se realiza la valoración de la impedancia de la piel en los puntos situados en el recorrido de proyección cutánea de S2-S4 situados a nivel de la zona vulvoperineal utilizando el electrodo externo “facial” (Figura 8).

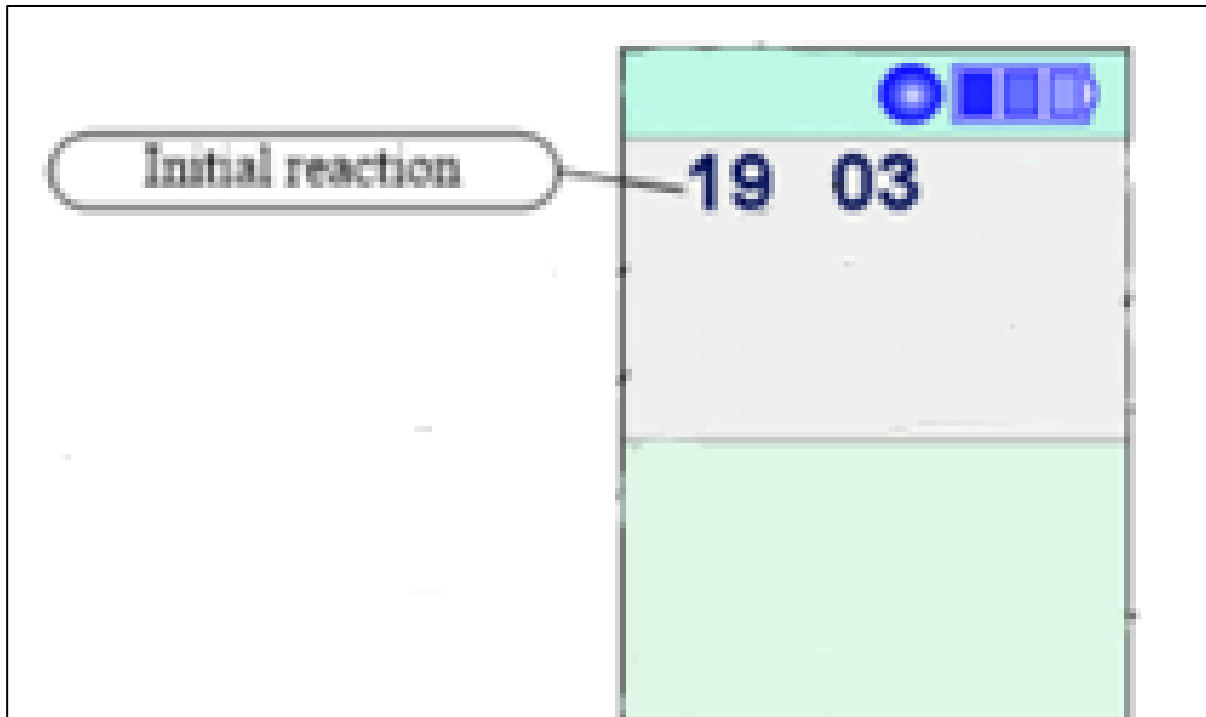
El mapeo vulvar de las proyecciones metaméricas S2-S4 se realizará siguiendo un orden determinado. Se comenzará en primer lugar por el lado derecho, tomando mediciones en tres puntos a este nivel, comenzando desde el más craneal al más caudal, del modo que muestra la Figura 13. Cada una de las tres lecturas realizadas a cada lado se tomará por tanto sobre el área de los dermatomas S2, S3 y S4, respectivamente.



**FIGURA 13. ESQUEMA DE LOS PUNTOS DE MEDICIÓN EN LA ZONA VULVOPERINEAL.**

Al realizar la medición del primer punto de lectura, en la pantalla del dispositivo aparecerá un **valor de reacción inicial** que es el parámetro que determina la impedancia de la piel en este punto (Figura 14). Este parámetro, así como los sucesivos parámetros de lectura obtenidos durante la sesión, serán

registrados por parte del investigador encargado de aplicar el tratamiento en la Hoja de Lecturas (Anexo: IX).



**FIGURA 14. PANTALLA DEL DISPOSITIVO SCENAR EN LA QUE SE MUESTRA EL VALOR DE REACCIÓN INICIAL.**

Tras realizar la medición del segundo punto a nivel perineal se aplicará neuromodulación hasta alcanzar “Dose” como aparece reflejado en la Figura 15, en el punto con un valor de reacción inicial más alto de los dos, es decir, en aquel que presenta mayor impedancia. En resumen, si el valor de reacción inicial es menor en el segundo punto, se aplicará modulación hasta alcanzar “Dose” en el primer punto. Si el valor es mayor en el segundo punto, se aplicará “Dose” en dicho punto.

Tanto el valor de “Dose” como el del “Timer”, que corresponde al tiempo empleado hasta alcanzar la modulación, serán igualmente registrados en la Hoja de Lecturas (Anexo: IX).



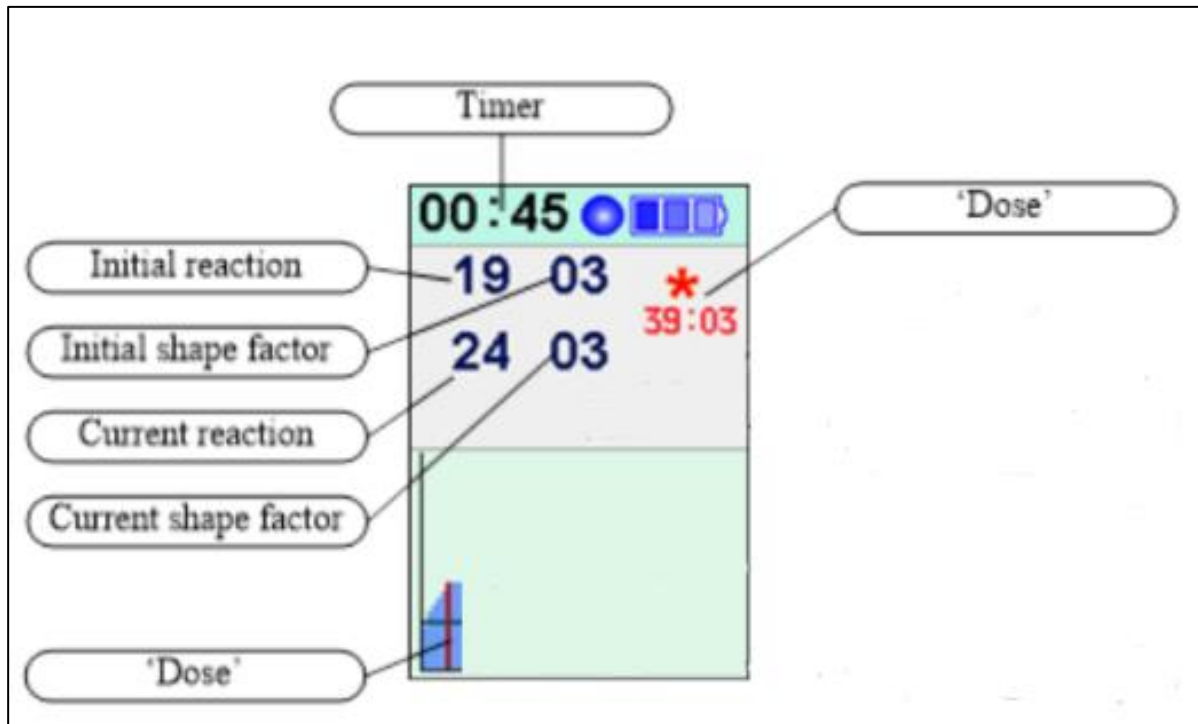


FIGURA 15. PANTALLA DEL DISPOSITIVO SCENAR EN LA QUE SE MUESTRA EL VALOR DE DOSE Y EL TIEMPO.

A continuación, se realizará la medición del tercer punto, el más caudal en el lado derecho, y se procederá del mismo modo. Se realizará modulación hasta alcanzar “Dose” en el punto con valor de reacción inicial más alto entre el actual y el anterior punto de lectura.

Finalmente se realizará un refuerzo modulador aplicando la **modulación completa (“Zero”)** en el punto de máximo valor de reacción inicial de los tres puntos de lectura como se describe en la Figura 16. Los datos del valor “Zero” y del “Timer” también deberán ser recogidos en la Hoja de Lecturas (Anexo: **IX**).

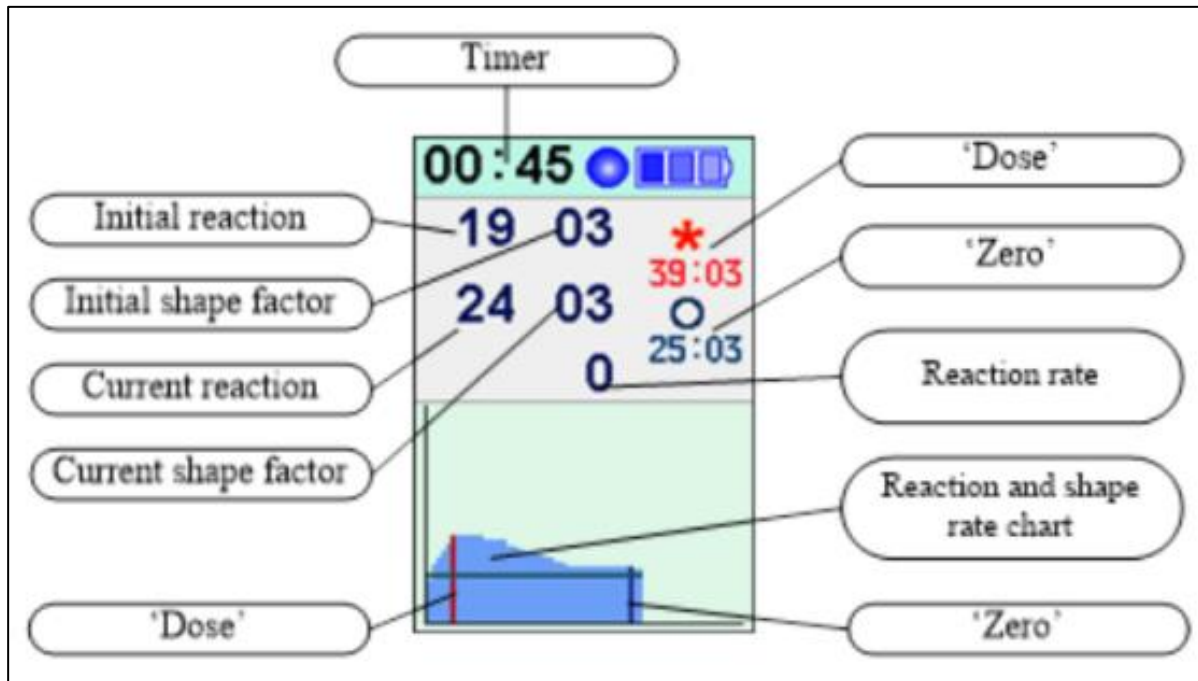


FIGURA 16. PANTALLA DEL DISPOSITIVO SCENAR EN LA QUE SE MUESTRA EL VALOR DE “ZERO” Y EL TIEMPO.

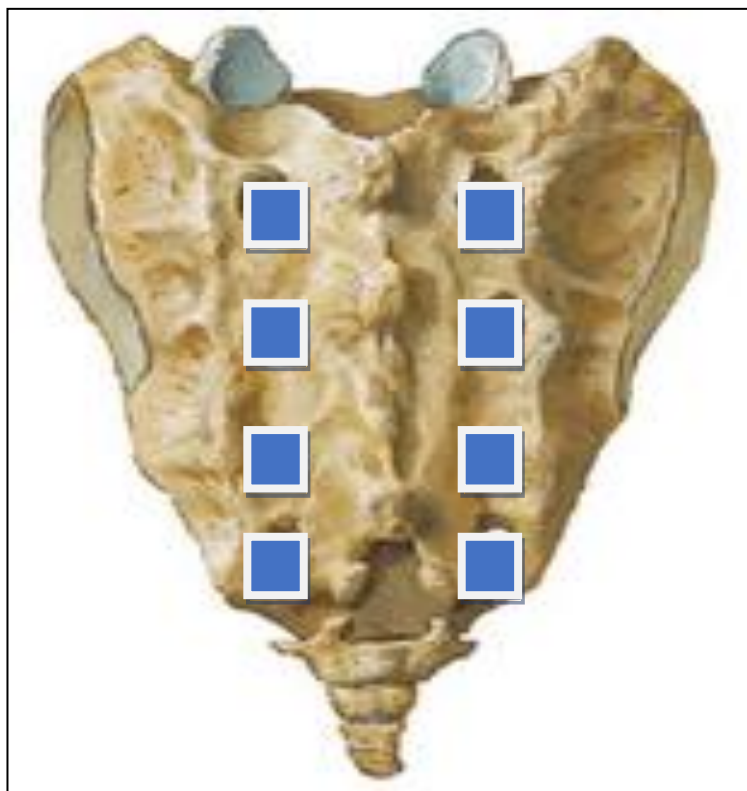
Se repetirá el mismo proceso en el lado izquierdo. Finalmente se realizará modulación prioritaria adicional con el **modo FMVar** en el punto de lectura con un valor de reacción inicial más alto de los seis puntos medidos en total, durante 2 minutos.

El tiempo invertido en esta fase puede variar ligeramente de una paciente a otra, pero generalmente oscila en torno a los 10-15 minutos.

## Fase de neuromodulación central

Esta parte del tratamiento no tiene fase de lectura, se basa únicamente en la aplicación de tratamiento por parte del dispositivo a nivel de los forámenes sacros mediante el uso del electrodo externo “campanas” (ver Figura 9).

Se aplican en la zona sacra los terminales en forma de campana que se deben situar inicialmente a la altura de S1, uno a cada lado. Se realizará neuromodulación a nivel central con el **modo SW1** en los cuatro forámenes sacros durante 1 min en cada par de forámenes, comenzando por la parte más craneal y hacia caudal como se esquematiza en la Figura 17. Esto representa un tiempo de 4-5 minutos.



*FIGURA 17. ESQUEMA DE LOCALIZACIÓN DE LOS TERMINALES DEL DISPOSITIVO DURANTE LA FASE DE NEUROMODULACIÓN CENTRAL.*

### *4.2.3. ALEATORIZACIÓN*

Las pacientes que cumplan los criterios de selección y que acepten participar en el ensayo, serán asignadas aleatoriamente al grupo experimental o al control 1:1 en la primera visita de intervención. La aleatorización se realizará por bloques permutados a cargo de la Unidad de Farmacología Clínica del HUPA. Con este tipo de sistema de aleatorización se espera obtener dos grupos homogéneos de pacientes.

A cada paciente le será asignado un código de identificación numérico, diferente del número de historia clínica. Cada código será un número consecutivo según su número de entrada en el ensayo y servirá a los investigadores para identificar a las pacientes dentro de la base de datos del ensayo clínico.

De esta forma, los investigadores encargados de la recogida de datos no tendrán acceso a la lista de aleatorización. El colaborador encargado de aplicar el tratamiento a las pacientes será el único miembro del equipo investigador que tenga acceso y conozca a qué grupo se encuentra asignada cada paciente.

#### 4.2.4. GRUPOS DE TRATAMIENTO

Se dividirá a las pacientes en grupo experimental y grupo control en función del sistema de aleatorización llevado a cabo por la Unidad de Farmacología del HUPA.

Al grupo experimental se le realizará estimulación cutánea según la técnica descrita en apartado 4.2.2. En el grupo control deberán realizarse una serie de ajustes. Durante la primera fase se tomarán mediciones de impedancia de la piel igual que en el grupo experimental, con el aparato conectado, pero con energía a valor mínimo. Posteriormente, la fase de tratamiento se realizará con el dispositivo desconectado. De este modo la paciente no podrá diferenciar a qué grupo de tratamiento pertenece. Este proceso será llevado a cabo por un miembro del equipo de investigación que no participará en ningún caso en la recogida de datos ni en la evaluación de éstos.

Todas las mujeres que participen en el ensayo continuarán realizando ejercicios de reeducación vesical y/o rehabilitación con entrenamiento de la MSP con la misma frecuencia con la que los realizasen previamente a ser ingresadas en el ensayo.

El calendario de visitas, la recogida de datos y la duración de las sesiones no diferirán en ningún caso entre aquellas pacientes pertenecientes al grupo control y las que pertenezcan al grupo experimental. De este modo se garantiza que la paciente no sepa en ningún momento a qué grupo está asignada, ni tampoco el investigador encargado de la recogida de datos. El calendario de seguimiento en el caso de pacientes con RP o completa será exactamente igual en ambos grupos.

#### 4.2.5. CALENDARIO DE VISITAS

El calendario de visitas durante el desarrollo del estudio consta de dos fases. Una **primera fase o fase de tratamiento**, destinada a todas las pacientes participantes del estudio, que incluye todas las visitas semanales en las que se aplicará el tratamiento. La duración de esta fase puede variar entre unas pacientes y otras en función de la respuesta obtenida desde un mínimo de 2 sesiones hasta un máximo de 8 sesiones.

Y una **segunda fase o fase de seguimiento**, que se realizará en aquellas pacientes que hayan alcanzado RP o RC durante la fase de tratamiento. Durante esta fase se realizarán las visitas derivadas del seguimiento, con una frecuencia determinada y una duración igual entre todas las pacientes.

## Fase de tratamiento

### *Visita 0. Reclutamiento de pacientes*

En esta visita se comprobará que las pacientes efectivamente cumplen los criterios de selección especificados en la sección 3.2.1. En caso afirmativo se ofrecerá a las candidatas la posibilidad de entrar en el ensayo clínico.

Para este fin se realizará una exploración ginecológica completa, para excluir factores ginecológicos tales como un prolapso de órganos pélvicos grave (III-IV) que pudieran condicionar un factor obstructivo. Asimismo, durante la exploración ginecológica se evaluará la capacidad contráctil del suelo pélvico mediante Escala Oxford (Anexo: **VI**) y prueba de esfuerzo (tos y esfuerzo) para detectar posibles fugas probablemente debidas a una IUE. Asimismo, se realizará un cultivo de orina para descartar posibles infecciones de orina activas; y una ecografía ginecológica para descartar infección, origen obstructivo y para evaluar la ausencia de RPM. Las pruebas urodinámicas sólo se realizarán en aquellos casos de IM donde existe una duda razonable sobre el tipo de incontinencia predominante.

Las pacientes que cumplan los criterios de selección serán informadas verbalmente acerca de los posibles beneficios y riesgos del proyecto. Asimismo, se facilitará un documento en el que viene resumida la información de su interés sobre el ensayo clínico, la Hoja de información para la paciente (Anexo: **VII**). En el caso de que acepten participar en el ensayo se les entregará el Consentimiento Informado del Ensayo Clínico (Anexo: **VIII**) y se les citará para una próxima visita.

Junto con los documentos citados anteriormente, en esta visita se les entregará también un diario miccional (Anexo: **IV**) y un diario de micciones (Anexo: **V**) que deberán cumplimentar durante 7 días y traer rellenos en la próxima visita. Se trata de formularios diseñados específicamente para registrar parámetros imprescindibles para la evaluación de la respuesta al tratamiento, incluyendo Número de micciones diarias, Episodios de urgencia diarios, Episodios de escapes diarios, Nicturia y Severidad de las pérdidas.

### *Visita 1. Primera sesión*

El objetivo principal de esta visita es la recogida del consentimiento informado y la adjudicación del código del ensayo clínico. En esta visita la paciente deberá traer firmado el Consentimiento Informado (Anexo: **VIII**) facilitado en la Vista o. Asimismo, habrá cumplimentado a lo largo de 7 días el diario miccional y el de micciones (Anexos: **IV** y **V**). Será considerado imprescindible para poder entrar en el ensayo que la paciente haya registrado de forma correcta durante los 7 días previos dichos diarios, puesto que son la herramienta de trabajo fundamental para poder registrar de una forma objetiva y fehaciente la situación previa al tratamiento y la posterior respuesta a éste.

Una vez comprobados todos estos factores, se asignará un código numérico de identificación en función del orden en que vayan entrando en el Ensayo. Cada participante tendrá un código numérico diferente de la historia clínica.

A continuación, se realizará un estudio completo sobre la severidad y el impacto de la IUU en cada paciente con los datos obtenidos del registro del diario miccional y de micciones, así como de la anamnesis de la paciente. Dicho estudio incluirá escalas del grado de incontinencia (Cuestionario ICIQ-SF, Anexo: **II**), severidad (Cuestionario Sandvik, Anexo: **I**), e impacto en calidad de vida Potenziani (Anexo: **III**).

Se realizará una valoración del diario miccional (Anexo: **IV**), diario de micciones (Anexo: **V**), así como cuantificación de Episodios de urgencia miccional no acompañados de escapes, Número de micciones diarias, Tiempo entre micción y Nicturia. La Intensidad de los episodios de urgencia será evaluada mediante una escala analógica de 0 a 10.

Todas estas variables quedarán registradas en el Cuaderno de Recogida de Datos el Ensayo (Anexo **X**). Esta recogida de datos se llevará a cabo por uno de los miembros investigadores médicos del equipo que en ningún caso tendrá acceso al proceso de aleatorización.

Una vez completada la evaluación inicial y firmados los consentimientos, según el resultado de la aleatorización, el colaborador encargado de aplicar el tratamiento y ajeno a la evaluación, realizará la primera sesión de tratamiento según la técnica descrita en las secciones 3.2.2.

Cada vez que se realice una sesión se recogerán las lecturas de la impedancia cutánea obtenidas mediante el dispositivo SCENAR en la Hoja de Lecturas (Anexo **IX**) de cada paciente por parte del colaborador encargado de aplicar el tratamiento.

Tras aplicar la primera sesión se entregará a la paciente un nuevo diario de micciones (Anexo: **V**) que deberá rellenar a lo largo de los siguientes 7 días. Se citará a la paciente para dentro de una semana.

### *Visitas 2-8. Sesiones sucesivas*

A la semana de la visita anterior se volverán a citar a las pacientes para nueva sesión de tratamiento en función del grupo al que pertenezcan (control o experimental). Las pacientes, por tanto, deberán acudir semanalmente a la Unidad de Suelo Pélvico del HUPA.

Al inicio de cada visita, previo a la administración del tratamiento, se valorará la eficacia de la última sesión de la TNA. Esto será realizado a través de escalas del grado de incontinencia (Cuestionario ICIQ-SF, Anexo: **II**) y severidad (Cuestionario Sandvik, Anexo: **I**). Para poder cumplimentar de una forma objetiva dichos cuestionarios, en cada visita la paciente deberá traer debidamente cumplimentado el diario de micciones (Anexo: **V**) que recoja los datos de las micciones transcurridas a lo largo de la semana desde la última visita.

Con esta información se completarán también los datos sobre el Número de micciones diarias, el Tiempo entre micciones, los Nicturia y de Urgencia miccional.

Asimismo, antes de cada sesión se preguntará a la paciente por la Intensidad de los episodios de urgencia y sobre el grado de Satisfacción con el tratamiento. Ambos ítems serán evaluados con una escala analógica de 0 a 10.

Del mismo modo que ocurría en la primera sesión, todos estos datos serán recogidos por los miembros investigadores médicos del equipo, que en ningún caso tendrá acceso al proceso de aleatorización. Estos datos serán recopilados en el Cuaderno de Recogida de Datos el Ensayo (Anexo **X**).

El número máximo de sesiones son ocho. Sin embargo, según la respuesta de cada paciente este número es variable. Los criterios de respuesta y el número de sesiones que se realizarán en cada paciente se explicarán a continuación en el apartado 4.2.6.



## Fase de seguimiento

Una vez finalizado el tratamiento, en aquellas pacientes que hayan obtenido un resultado de RP o RC se realizará un seguimiento completo durante 6 meses. La frecuencia de dichas visitas será la siguiente: 1, 3 y 6 meses tras finalizar el tratamiento.

En cada visita, la paciente deberá traer cumplimentado un diario de micciones (Anexo: V) de los 7 días previos a la visita. Durante estas visitas se realizará una valoración de la durabilidad de la respuesta. Para ello, en cada consulta se cumplimentarán de nuevo las escalas del grado de incontinencia (Cuestionario ICIQ-SF, Anexo: II), severidad (Cuestionario Sandvik, Anexo: I), e impacto en calidad de vida Potenziani (Anexo: III).

Asimismo, se completarán los datos sobre el Número de micciones diarias, el Tiempo entre micciones, los Nicturia y de Urgencia miccional. También se cumplimentará la Intensidad de los episodios de urgencia y el grado de Satisfacción de la paciente, evaluado mediante escala analógica (0-10).

### 4.2.6. CRITERIOS DE RESPUESTA

Para valorar la eficacia del tratamiento se han establecido los siguientes criterios de respuesta:

- **Fracaso de la Técnica:** se considerará fracaso cuando no se produzca mejoría tras 3 sesiones de tratamiento.
- **Respuesta Parcial (RP):** se definirá como RP aquella en la que el valor de la Escala Sandvik y/o del cuestionario ICIQ-SF (Anexo: II) haya descendido al menos un 50% con respecto al valor de inicio previo a la primera sesión. En caso de que durante el seguimiento se alcance RP, se continuará hasta obtener RC o hasta un máximo de 8 sesiones.
- **Respuesta Completa (RC):** se definirá como RC aquella en la que el valor de la Escala Sandvik sea 0, o bien cuando el valor del cuestionario ICIQ-SF (Anexo: II) haya descendido un 90% o más con respecto al valor de inicio previo a la primera sesión. Asimismo, para considerar RC en una paciente será necesario que dicha respuesta se mantenga durante al menos 2 semanas consecutivas. Si una paciente permanece una segunda semana consecutiva en RC se administrará una última sesión y pasará al calendario de visitas de



seguimiento. Si en la segunda semana tras una RC la paciente presenta RP se continuará el tratamiento hasta completar 8 sesiones.

Las pacientes que hayan terminado las sesiones con resultado de RP o RC posteriormente serán evaluadas mediante un calendario de visitas con la siguiente frecuencia: 1, 3 y 6 meses desde la última sesión de tratamiento o placebo.

#### 4.2.7. CRITERIOS DE RETIRADA

Se procederá a la retirada de una paciente del estudio siempre que se cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

- Cuando cumpla criterios de fracaso de la técnica.
- La paciente exprese su voluntad de abandonar el ensayo.
- Cuando se detecte una reacción adversa grave.
- Cuando, a criterio del investigador, el riesgo para la paciente sea mayor de la práctica clínica habitual.
- Cuando una paciente no acuda a las visitas siguientes o bien no cumplimente los cuestionarios necesarios para garantizar la adecuada recogida de dato.
- Si, tras la aleatorización, se descubre que la paciente no cumple con alguno de los criterios de elegibilidad.

#### 4.2.8. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se ha estimado utilizando como variable principal de eficacia el porcentaje de mujeres con RC (valorada con el cuestionario ICIQ-SF, Anexo: II).

Se desconoce el porcentaje de mujeres que van a presentar una RC una vez que han sido declaradas refractarias y/o intolerantes a los tratamientos farmacológicos; pero de acuerdo con estudios publicados, aproximadamente el 40% de las pacientes con incontinencia que realizan reeducación vesical o rehabilitación con entrenamiento presentan RC a los 6 meses (63). Por ello, para calcular el tamaño muestral se ha asumido que el grupo control va a tener como máximo este porcentaje de RC (40%).

Adicionalmente, para determinar el tamaño muestral se han tenido en cuenta una serie de parámetros estadísticos determinantes para el estudio. Entre ellos

destaca el porcentaje de pérdidas previstas durante el ensayo clínico, que ha sido situado en un 10%. Asimismo, se ha establecido un error alfa del 5% y por tanto un nivel de significación estadístico de 0.05. Finalmente, se ha establecido la potencia para encontrar diferencias en un 80%.

Para cumplir con todos estos criterios, y teniendo en cuenta la necesidad de crear dos grupos para el desarrollo del estudio, se estima que serán necesarios al menos **31 pacientes por grupo** para poder realizar este ensayo clínico correctamente. Es decir, un mínimo total de 62 pacientes.

#### 4.2.9. VARIABLES

Las variables por analizar se corresponden con el objetivo primario y los objetivos secundarios que se persiguen en este estudio. Estas valoraciones se realizarán de forma sistemática durante varias fases del Ensayo: previas al tratamiento neuromodulador, durante el transcurso de las sesiones y durante las visitas de seguimiento postratamiento al mes, 3 y 6 meses.

#### VARIABLES PRINCIPALES

Las variables principales que serán valoradas en esta Tesis de acuerdo con el objetivo primario detallado en el apartado 3.2.1. son las siguientes:

- **Variables cualitativas:** serán valoradas mediante la determinación del porcentaje de pacientes que presenten respuesta al tratamiento o placebo en cada uno de los grupos estudiados. En función de estos resultados se diferenciarán dos variables:
  - **Respuesta global al finalizar el tratamiento:** con tres posibles resultados, respuesta, fracaso o abandono del tratamiento.
  - **Tipo de respuesta al finalizar el tratamiento:** donde se diferenciará entre RP o RC, según los criterios de respuesta definidos en el apartado 4.2.6.
- **Variables cuantitativas:** mediante el análisis de los valores obtenidos directamente con la aplicación de cuestionarios estandarizados.
  - **Cuestionario ICIQ-SF (Anexo II):** permite valorar la frecuencia, la cantidad de pérdida y su repercusión sobre la calidad de vida. Sus

valores oscilan de 0 a 21, donde 11 puntos se obtienen del análisis mediante diarios de micciones del número y severidad de los escapes; y los 10 puntos restantes de la valoración de la repercusión en la calidad de vida de la paciente. Por tanto, se considera un cuestionario de tipo mixto, en el que se combinan factores objetivos y factores subjetivos. Se aplicará previo al tratamiento en cada sesión terapéutica durante la fase de tratamiento, y posteriormente durante la fase de seguimiento, al mes, a los 3 y a los 6 meses.

- **Cuestionario Sandvik** (Anexo I): se trata de un cuestionario puramente objetivo, que combina los valores obtenidos de la medición de la frecuencia de escapes y cantidad de estos. Se aplicará previo al tratamiento en cada sesión terapéutica durante la fase de tratamiento, y posteriormente durante la fase de seguimiento, al mes, a los 3 y a los 6 meses.

## Variables secundarias

Las variables secundarias que serán valoradas en esta Tesis Doctoral de acuerdo con los objetivos secundarios detallados en el apartado 3.2.2. son las siguientes:

- **Nicturia:** este dato será fácilmente objetivable en el diario de micciones (Anexo IV). Al igual que en los casos anteriores, se cumplimentará este dato previo al tratamiento en cada sesión terapéutica durante la fase de tratamiento, y posteriormente durante la fase de seguimiento, al mes, a los 3 y a los 6 meses.
- **Episodios de urgencia diarios no asociados a escapes:** de forma similar a los casos previos, este dato podrá obtenerse del diario de micciones (Anexo IV). Igualmente, se cumplimentará este dato previo al tratamiento en cada sesión terapéutica durante la fase de tratamiento, y posteriormente durante la fase de seguimiento, al mes, a los 3 y a los 6 meses.
- **Intensidad de los episodios de urgencia miccional:** valorada mediante escala analógica de 0 a 10, donde 0 se corresponde con nada de intensidad y 10 con la máxima intensidad experimentada por la paciente.

- **Tiempo entre micciones:** para este cálculo se realizará un promedio del número de micciones diarias entre las horas que la paciente está despierta al día. Para poder rellenar este dato son imprescindibles los datos registrados por la paciente en el diario de micciones (Anexo IV). Se cumplimentará este dato previo al tratamiento en cada sesión terapéutica durante la fase de tratamiento, y posteriormente durante la fase de seguimiento, al mes, a los 3 y a los 6 meses.
- **Satisfacción:** para este fin se preguntará mediante una escala analógica de 0 a 10, siendo 0 la mínima y 10 la máxima. Se cumplimentará este dato previo al tratamiento en cada sesión terapéutica durante la fase de tratamiento, y posteriormente durante la fase de seguimiento, al mes, a los 3 y a los 6 meses.
- **Cuestionario de impacto de calidad de vida Potenziani-14-CI-IO-QOL-2000** (Anexo III): se trata de un cuestionario específico y autoadministrado cuya finalidad es conocer el impacto de la incontinencia en la vida cotidiana de la paciente. Consta de 14 preguntas con tres posibles respuestas (nunca, a veces, siempre) puntuadas del 0 al 2 siendo 0=nunca, 1=a veces y 2= siempre. Aborda 3 dimensiones: tipo de incontinencia que presenta la paciente (6 preguntas), repercusión en su vida diaria (5 preguntas) y necesidad de pañales o tratamiento (3 preguntas). Aquellas pacientes con una puntuación final entre 0 y 14 se considera que presentan una IU con una repercusión LIGERA - MODERADA sobre su calidad de vida y por encima de 15 puntos el impacto sobre la calidad de vida se considera alto (intensa repercusión). Se aplicará previo al tratamiento en cada sesión terapéutica durante la fase de tratamiento, y posteriormente durante la fase de seguimiento, al mes, a los 3 y a los 6 meses.
- **Número de sesiones necesarias para alcanzar RP y RC:** para obtener estos datos se realizará una cuantificación del número de pacientes con mejoría parcial y con mejoría completa respectivamente y se analizará el número de sesiones empleado en cada grupo.
- **Seguimiento de la respuesta:** esta información se obtendrá a partir de un programa de visitas de seguimiento al mes, 3 y 6 meses desde la finalización de la terapia. De forma similar a la valoración que se realizó para el objetivo primario, se tendrán en cuenta variables cualitativas y cuantitativas.

- **VARIABLES CUALITATIVAS:**
  - **Respuesta global del seguimiento:** permite valorar el tipo de respuesta simplificado durante el seguimiento, con tres posibles escenarios: respuesta, fracaso o abandono.
  - **Tipo de respuesta durante el seguimiento:** mediante esta variable se pretende profundizar más en el tipo de respuesta mantenida durante el seguimiento, distinguiendo entre RP y RC, de acuerdo con los criterios expuestos en el apartado 4.2.6.
- **VARIABLES CUANTITATIVAS PRINCIPALES DE SEGUIMIENTO:** se utilizarán los mismos cuestionarios estandarizados que se emplearon para el objetivo principal (ICIQ-SF y Sandvik).
- **VARIABLES CUANTITATIVAS SECUNDARIAS DE SEGUIMIENTO:** Episodios de urgencia diarios, Nicturia, Satisfacción, Tiempo entre micciones y puntuación en el cuestionario Potenziani.

### 4.3. MÉTODOS Y TÉCNICAS DE RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos recogidos a lo largo del estudio en cada visita serán registrados en el Cuaderno de Recogida de Datos (Anexo X) por parte de los investigadores. Para que los investigadores puedan identificar a las pacientes en dicho documento se utilizará el código numérico correlativo asignado a cada paciente. La conexión entre la identidad del paciente y el código correspondiente solo estará accesible al investigador principal del proyecto y se mantendrá bajo su custodia.

A lo largo del estudio se recogerán todos los documentos cumplimentados de forma manual por las pacientes y serán guardados en una carpeta con su código numérico con el fin de garantizar un registro de los datos originales. Estos documentos incluyen: cuestionarios Sandvik (Anexo: I) e ICIQ-SF (Anexo: II), cuestionario de impacto en calidad de vida Potenziani (Anexo: III), diario miccional (Anexo: IV), diarios de micciones (Anexo: V) y Consentimiento Informado del Ensayo Clínico (Anexo: VIII) copia para el investigador.

Asimismo, después de cada sesión, se recogerán las lecturas de la impedancia cutánea obtenidas mediante el dispositivo SCENAR en la Hoja de Lecturas (Anexo IX) de cada paciente y se archivarán en otra carpeta diferente a la anterior, utilizando también su código de identificación numérico con el fin de garantizar el anonimato de las pacientes.

La información obtenida durante la investigación solo se utilizará para los fines previstos en este estudio y no se empleará para ningún otro propósito sin la autorización expresa del paciente. Será responsabilidad del investigador principal asegurar la veracidad de los datos que sean recogidos. Tanto el investigador como el promotor conservarán el archivo maestro de los datos hasta 25 años después de finalizar el ensayo clínico. Durante el mismo se garantizará que se cumple el principio de minimización de los datos.

## 4.4. ANÁLISIS DE DATOS

### 4.4.1. ANÁLISIS PREVIO AL ESTUDIO

Se espera que la aleatorización de las pacientes produzca grupos homogéneos en sus características, incluyendo los posibles factores de confusión. Si es así, los análisis bivariantes darán resultados válidos y no habrá que realizar ningún ajuste posterior.

No obstante, si se detectase alguna heterogeneidad relevante en uno o varios factores de confusión entre los grupos de tratamiento se ajustará por dicho factor mediante la aplicación de modelos de regresión múltiple:

- Modelo de regresión lineal múltiple para la variable dependiente “índice obtenido por el cuestionario ICIQ-SF” al mes, 3, 6 y 12 meses
- Modelo de regresión logística para la variable cualitativa dicotómica “respuesta completa” “y respuesta parcial” al mes, 3, 6 y 12 meses.

La significación estadística se fijará en una **p<0.05**. Para el análisis de los resultados se tendrán en cuenta todas las pacientes que iniciaron el EC, incluyendo aquellas que, por motivos diversos, puedan terminar abandonando el estudio durante su desarrollo. Por tanto, se realizará un **análisis por intención de tratar**.

### 4.4.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis estadístico se realizó con el programa R Ver.3.5.1. (*R Foundation for Statistical Computing, Institute for Statistics and Mathematics, Welthandelsplatz 1, 1020 Vienna, Austria*).

Los datos perdidos en las variables de resultado se analizaron por intención de tratar. El nivel de significación se estableció en  $p<0.05$ .

La prueba de Shapiro-Wilk se utilizó para analizar la distribución normal de las variables cuantitativas, mediante la cual se evidenció la ausencia de normalidad. Los datos cuantitativos que no sigan una distribución normal se tratarán mediante test no paramétricos.

Se testó la presencia de diferencias basales significativas entre ambos grupos mediante la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

La representación de las variables cuantitativas se muestra con media  $\pm$  desviación estándar (DE); la representación de las variables cualitativas con valores absolutos y relativos (%).

- **Variabes cuantitativas:** se analizaron utilizando un modelo robusto de medidas repetidas con dos factores, between (grupo) y within (mediciones); y medias truncadas al 20%, debido a su distribución no normal. Las pruebas omnibus reportan una ANOVA robusta con su nivel de significación. Para los análisis post-hoc se aplicaron, por un lado, la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon intragrupos; y, por otro lado, la prueba U de Mann-Whitney entre grupos, aplicándose en ambos casos una corrección de Bonferroni. El análisis de sensibilidad se realizó mediante curva ROC (*Receive Operating Curve*) determinándose la sensibilidad, especificidad y el AUC (*Area Under Curve*) tomando como valores de corte los superiores a 0.5.
- **Variabes cualitativas:** se analizaron con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel previo cumplimiento del supuesto de homogeneidad de las odds ratio mediante el test de Wolf. Para los análisis post-hoc se aplicó la prueba exacta de Fisher con corrección de Bonferroni.

Se analizó mediante el método de Kaplan-Meier la aparición de fracasos o recidivas durante el seguimiento, utilizándose los test de Log-Rank y Wilcoxon-Peto para comprobar la presencia de diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de ambos grupos.

El tamaño del efecto se calculó en las variables cuantitativas con el estadístico  $\eta^2_{pnp2}$  obtenido mediante bootstrap debido a su distribución no normal, definiéndose como pequeño ( $<0.06$ ), moderado ( $0.06-0.14$ ) y grande ( $>0.14$ ). En el caso de las variables cualitativas se usó la V de Cramer entre ambos grupos durante la última sesión, definiéndose como pequeño ( $<0.212$ ), moderado ( $0.212-0.354$ ) y grande ( $>0.354$ ).

Se aplicó un modelo de regresión logística entre las variables dependientes “respuesta” (sí, no) con un modelo binomial, y “resultado a 6 meses” con un modelo multinomial (fracaso, respuesta, abandono), y binomial (recodificando “abandono” como “fracaso”), y las variables explicativas “edad”, “índice de masa corporal”, “cirugía o patología pélvica previa”, “Sandvik pre-tratamiento”, “episodios de



urgencia al día pre-tratamiento”. Se utilizó el método de pasos hacia atrás para seleccionar el modelo con el menor Akaike *Information Criterion* (AIC) tras eliminar las variables con un *Variance Inflation Factor* (VIF) superior a 5. Del modelo final se calcularon los coeficientes y odds ratio con los correspondientes intervalos de confianza (IC 95%) así como el nivel de significación. El modelo final fue evaluado mediante calibración bootstrap. La bondad de ajuste se determinó mediante los estadísticos  $X^2$  y de Hosmer-Lemeshow. La variabilidad explicada se calculó con la pseudo  $R^2$  de Nagelkerke. Se realizó un análisis de los valores atípicos e influyentes, así como de los residuos.

Sobre el modelo final se aplicaron técnicas de clasificación basadas en machine learning: regresión logística, árboles de clasificación y decisión, random forest, *Generalized Boosted Models*, *Support Vector Machines*, kernel linear y radial básico y redes neurales (en este último se seleccionó el número de neuronas en función del menor *Standardized Root Mean Square Error*. Se evaluó el F1 score, sensibilidad, especificidad y la precisión los modelos al ser aplicados sobre datos nuevos.

## 4.5. ÉTICA

Este ensayo clínico se ha diseñado según los principios éticos del Informe Belmont, que incluyen el respeto por las personas, la justicia, la no maleficencia y la beneficencia, así como la Declaración de Helsinki actualizada en 2013 (72).

El estudio clínico se llevará a cabo de manera que se garantice la fiabilidad de los datos y se protejan los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos. Se solicitará el consentimiento informado (Anexo VIII) a todas las pacientes para su participación en este estudio después de haber leído la Hoja de Información para la Paciente (Anexo VII) y haber tenido suficiente tiempo para reflexionar sobre su decisión. Se les informará que pueden retirar el consentimiento otorgado en cualquier momento, sin necesidad de dar ninguna explicación.

En el ensayo clínico no se incluirán menores ni personas incapaces de otorgar el consentimiento informado. Las pacientes solo estarán expuestas a riesgos mínimos inherentes a la práctica asistencial habitual, ya que se trata de una técnica no invasiva e indolora, y no se espera la aparición de efectos adversos asociados a esta terapia. Los pacientes no se verán privados de los medicamentos y tratamientos que necesiten debido a su participación en el ensayo. No se ofrecerá ninguna compensación económica ni al grupo investigador ni a los pacientes.

Se protegerá la privacidad de los pacientes durante todo el proceso asistencial y en el Cuaderno de Recogida de Datos (Anexo X) se utilizará solo un código numérico correlativo que no incluirá datos de carácter personal. La correspondencia entre el código y la identidad del paciente será conocida solo por el investigador principal del proyecto y será mantenida en secreto. La información obtenida en el curso de la investigación solo se utilizará para los propósitos de este estudio y no se utilizará para ningún otro fin sin el consentimiento expreso de la paciente.

Se les informará a los participantes sobre los derechos que les corresponden en cuanto a la protección de sus datos personales, según la Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre y el Reglamento de la Unión Europea (UE) 2016/679 de Protección de Datos, que entró en plena aplicación a partir del 25 de mayo de 2018. Se les informará sobre sus derechos según el nuevo reglamento y se les proporcionará información sobre cómo ejercerlos, en la hoja de información correspondiente.

La investigación clínica permitirá la monitorización, auditorías, revisiones del Comité de Ética en Investigación Médica (CEIm) e inspecciones reguladoras relacionadas con el ensayo, facilitando el acceso directo a los documentos y datos originales. El promotor de la investigación garantiza que el investigador o la institución permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, auditoría, revisión por el CEIm y la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias.

No habrá costos adicionales para las instituciones involucradas en este estudio, ya que las intervenciones se realizarán dentro de la práctica clínica habitual. Los investigadores declaran no tener conflictos de interés.

El PROMOTOR se compromete, de acuerdo con el RD 1090/2015, a publicar los resultados del estudio, independientemente de si son positivos o negativos. Todas las publicaciones derivadas del estudio deben incluir la contribución del investigador y del personal del PROMOTOR, que se reflejará en la autoría de la publicación. Antes de llevar a cabo el estudio, se establecerá un acuerdo preliminar sobre la estrategia para el orden de los nombres de los autores, siempre que sea posible.

Se requerirá que el PROMOTOR tenga la posibilidad de revisar con anticipación de 60 días cualquier resumen, manuscrito o presentación relacionados con este estudio, antes de su envío para su publicación o presentación.

## 4.6. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD

Durante el transcurso del ensayo clínico se realizará una recopilación de todos los acontecimientos adversos que ocurran durante el estudio, y así quedará registrado en el Cuaderno de Recogida de Datos el Ensayo (Anexo X).

La responsabilidad de manejar los eventos desfavorables recae en los médicos investigadores del estudio, quienes deberán diagnosticar y tratar cualquier patología que surja en paralelo y pueda estar relacionada tanto con la enfermedad subyacente como con la terapia de neuroestimulación.

Para el registro de los acontecimientos adversos, en cada consulta se le preguntará a la participante sobre cualquier efecto secundario no deseado que haya acontecido relacionado o no con el ensayo clínico. En caso de reportar alguno, éste deberá quedar inmediatamente registrado correctamente en el Cuaderno de Recogida de Datos el Ensayo (Anexo X).

No es esperable la aparición de ninguna reacción adversa por el uso de la terapia SCENAR en las pacientes, por lo que cualquier acontecimiento que pudiera sospecharse tuviese relación con dicha tecnología será notificada a las Autoridades Sanitarias. Asimismo, será obligación del equipo investigador el registro y la notificación de cualquier evento adverso acontecido al promotor y al CEIm.

## 4.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata del primer ensayo clínico en el que se prueba la TNA aplicada mediante tecnología SCENAR para el tratamiento de la IUU. No existen precedentes del uso de esta terapia para esta indicación; por tanto, es inevitable que existan importantes limitaciones intrínsecas al propio estudio.

En primer lugar, los conocimientos obtenidos con este estudio están limitados a las particularidades y duración temporal del mismo. Será preciso realizar más estudios a largo plazo para poder confirmar los datos obtenidos.

En segundo lugar, a pesar de que no se han registrado eventos adversos durante el transcurso del ensayo, es importante continuar la vigilancia activa de estas pacientes para que, en el caso de que aparezcan efectos adversos en el futuro, estos puedan ser registrados correctamente.

Otra de las limitaciones de este estudio es que los datos obtenidos se han limitado a una muestra poblacional muy heterogénea (mujeres con diagnóstico de IUU o IM con predominio de urgencia, con edades comprendidas entre 18 y 80 años). Son necesarios estudios más exhaustivos que analicen por separado las posibles respuestas en diferentes subgrupos de pacientes con IUU, como aquellas pacientes con IM, pacientes con VH sin escapes, grupos de edad específicos y también para la población masculina.

En lo referente a la muestra, existe otra posible limitación. La gran mayoría de pacientes incluidas tenían antecedentes de fracaso o falta de adherencia a los tratamientos de 2º línea empleados para la IUU. Esto teóricamente podría traducirse en una respuesta diferente (probablemente menor) a la TNA. Son necesarios más estudios que analicen la eficacia de la TNA en 1º línea de tratamiento.

En cuanto al diseño del estudio, el tamaño muestral ha sido adecuado para obtener los resultados principales. Sin embargo, este ha resultado limitado para poder realizar un seguimiento adecuado y registrar las recidivas satisfactoriamente.

Finalmente, el protocolo de aplicación mediante tecnología SCENAR para IUU ha sido diseñado exclusivamente para este ensayo clínico. Por tanto, a pesar de su sencillez, son necesarios más estudios que permitan estandarizar el método de aplicación y perfeccionarlo en términos de eficacia y eficiencia.



## 5. PLANIFICACIÓN OPERATIVA

## 5.1. DURACIÓN DEL PROYECTO

La duración del plan de investigación tiene como objetivo ajustarse al máximo de 3 años que establece el programa de doctorando seleccionado.

Las diferentes fases del proyecto son las siguientes:

- **Primera fase:** diseño del protocolo del ensayo clínico y aprobación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y por el CEIm del HUPA (Anexo XII).
- **Segunda fase:** reclutamiento de pacientes que se ajusten a los criterios de selección y obtención de resultados siguiendo el calendario de visitas establecido. Se considerará finalizado el ensayo clínico cuando se realice la última visita del último paciente reclutado.
- **Tercera fase:** análisis estadístico de los datos, redacción de la Tesis Doctoral, publicación de los resultados y presentación definitiva.

Se espera que la segunda fase, durante la cual se desarrollará el ensayo clínico, tenga una duración aproximada de 36 meses hasta completar el reclutamiento de todas las pacientes, su tratamiento y posterior seguimiento. Sin embargo, a diferencia del ensayo clínico en el que el seguimiento se ha fijado en 24 meses; esta Tesis Doctoral se fijará como objetivo el seguimiento a 6 meses. Por este motivo, la duración aproximada de la segunda fase del ensayo pertinente a esta Tesis Doctoral será de 24 meses. De esta forma, se contaría posteriormente con un año adicional para la tercera fase del proyecto, el análisis de los datos y la publicación de los resultados.



## 5.2. EMPLAZAMIENTO

La Unidad de Suelo Pélvico será el punto de reclutamiento de las pacientes que formarán parte del ensayo. La consulta se ubica en la 6ª planta sección B del HUPA y consta de los siguientes elementos:

- Sala de espera
- Recepción
- Salas de consulta-exploración
- Sala de técnicas especiales, con el equipo necesario para realizar un estudio urodinámico en caso de ser necesario
- Esta unidad dispone de un dispositivo SCENAR para su utilización

### 5.3. EQUIPO DE TRABAJO

El equipo de trabajo estará formado por:

- **Personal médico:** formado por un facultativo especialista (Dr A. Zapico Goñi) y un residente de la especialidad (Dra J. Ercilla). Encargados de la recepción de las pacientes, entrega de consentimientos informados, recogida de datos a lo largo del ensayo y posterior evaluación de la evolución en las consultas de seguimiento una vez finalizada la terapia. Como evaluadores de la eficacia de la técnica ninguno de los dos tendrá conocimiento sobre la distribución aleatoria de las pacientes al grupo control o al grupo placebo.
- **Personal de enfermería cualificado:** un enfermero especialista en técnicas de suelo pélvico con amplia experiencia en dicha especialidad y conocimientos para realizar un estudio urodinámico. Esta persona será la encargada de aplicar la terapia en las pacientes seleccionadas. Por este motivo, será el único integrante del estudio con acceso a la lista de aleatorización facilitada por la Unidad de Farmacología Clínica del HUPA, donde se distribuye de forma aleatoria a las pacientes en grupo control y grupo placebo.
- **Personal captador:** todos los facultativos especialistas integrantes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUPA, y en especial aquellos pertenecientes a la Unidad de Suelo Pélvico, tendrán un papel esencial en la captación de las pacientes para el ensayo clínico. Desde las diferentes consultas externas se identificará a aquellas pacientes que pudieran ser candidatas, y se les citará en una primera consulta con el equipo médico integrante del ensayo clínico en el caso de que así lo deseen.

## 5.4. PLAN DE RECURSOS

El ensayo clínico propuesto será realizado con un producto sanitario ya autorizado en el Estado español, y con marcado CE para su empleo como TENS (Anexo **XI**). Se utilizará en la misma vía de administración para la que fue autorizado y su uso se encuentra respaldado por datos científicos publicados y de seguridad y eficacia de dicho producto.

Por otra parte, hay un protocolo de actuación terapéutica en el HUPA que contempla la utilización de técnicas de neuroestimulación del tibial para el tratamiento de la IU o el suelo pélvico.

Tal como se especifica, el objetivo principal del ensayo clínico es conocer si el empleo de la tecnología neuromoduladora SCENAR aporta beneficio para las pacientes con IUU o IM con predominio de urgencia. Por tanto, las intervenciones se inscriben dentro de la práctica clínica habitual.

Los procedimientos de diagnóstico del problema a estudiar en las pacientes y su seguimiento no entrañan un riesgo para la seguridad de éstas comparado con la práctica clínica habitual. Por ello se considera que este ensayo clínico se enmarcaría en la definición de “ensayo clínico de bajo nivel de intervención”, concepto introducido tras la publicación del Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, no siendo necesaria la contratación de ningún seguro específico.

Los posibles daños provocados por el ensayo clínico en las participantes del estudio serían cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo. La tasa de la AEMPS será financiada por el promotor del estudio.



## 6. RESULTADOS

## 6.1. ALGORITMO DE PARTICIPANTES

Durante la fase de reclutamiento se identificaron 102 pacientes candidatas a selección, de las cuales se reclutaron un total de 66 pacientes que cumplieren los criterios de inclusión detallados anteriormente y ningún criterio de exclusión. De las 36 pacientes excluidas, 9 fueron descartadas porque no cumplían con los criterios de inclusión, 15 rechazaron participar, y las otras 12 no fueron incluidas por diferentes motivos (incapacidad para completar los formularios, falta de compromiso con las visitas, etc...).

La fase dos del ensayo se desarrolló entre febrero 2019 y mayo 2021. El tiempo medio de duración de la segunda fase se alargó unos meses más de lo previsto debido a la pandemia por COVID19. Del total de 66 pacientes, 33 fueron asignadas aleatoriamente al grupo tratamiento y 33 al grupo control.

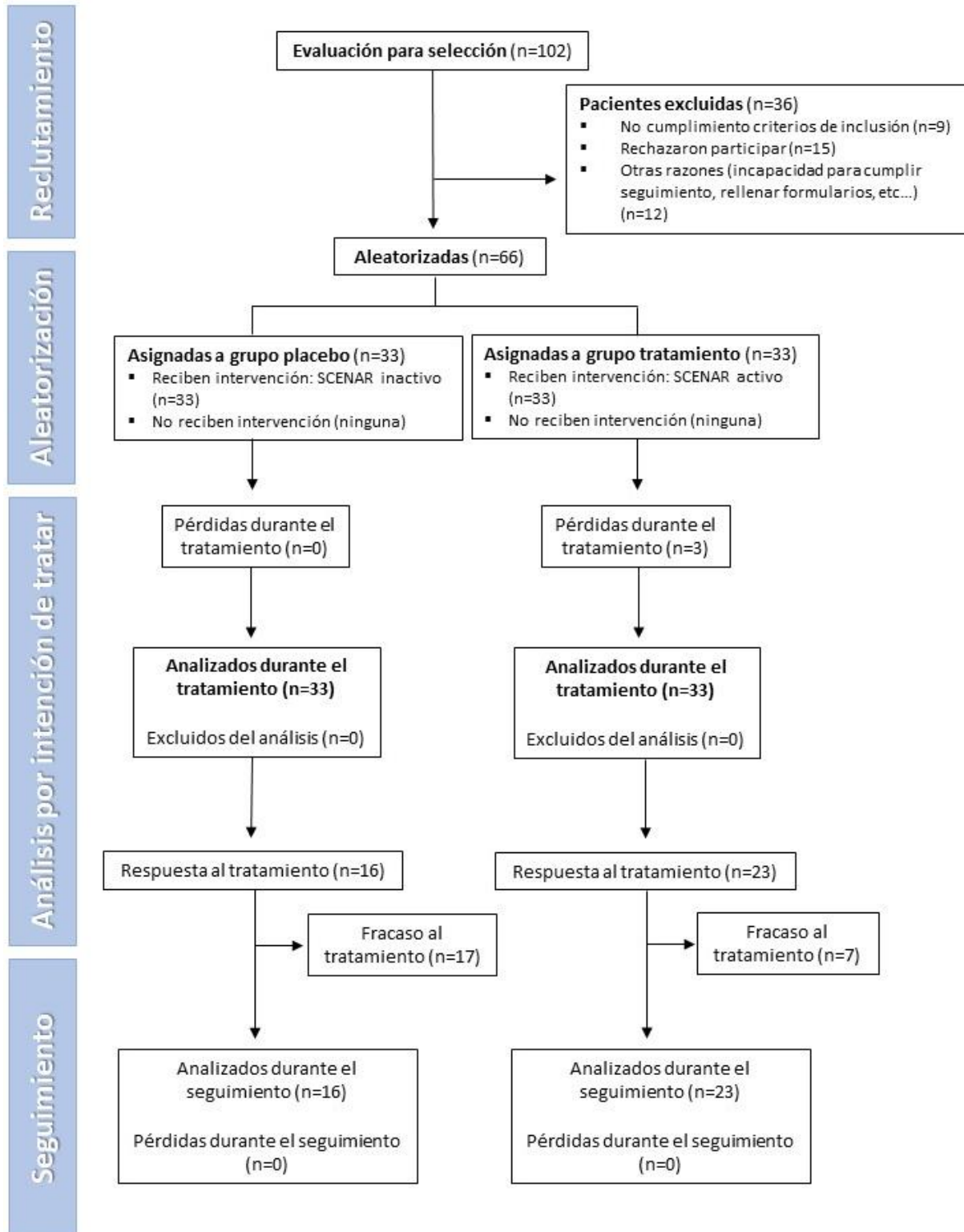
Durante la fase de tratamiento se produjo el abandono de 3 pacientes, todas ellas pertenecientes al grupo tratamiento. Una de ellas abandonó por falta injustificada a las sesiones de tratamiento. Otra por incapacidad para rellenar de forma fiable el diario de micciones necesario para la evaluación del tratamiento. La última abandonó por miedo a acudir al hospital tras la pandemia mundial por COVID 19. No hubo ningún efecto secundario adverso registrado durante el transcurso del ensayo clínico. En total, las tres pérdidas registradas durante el desarrollo del estudio suponen una tasa de abandono del 4,5% en términos porcentuales.

A las pacientes aleatorizadas se les aplicó el protocolo diseñado. Finalmente, 39 pacientes alcanzaron algún tipo de respuesta y por tanto completaron el protocolo, 23 en el grupo tratamiento y 16 en el grupo control.

A estas 39 pacientes se les realizó un seguimiento al mes, 3 y 6 meses desde la aplicación de la última sesión de tratamiento. No hubo pérdidas adicionales durante el seguimiento, que se prolongó hasta noviembre 2021, fecha en la que se realizó el seguimiento a los 6 meses de la última paciente.

De las 23 pacientes que respondieron en el grupo tratamiento, 18 mantuvieron dicha repuesta al finalizar los 6 meses. En el grupo control, de las 16 pacientes que mejoraron con el tratamiento, 11 mantuvieron la respuesta.

En la Figura 18 se muestra el diagrama de flujo del reclutamiento de los pacientes y los abandonos que hubo a lo largo del ensayo clínico, según los criterios Consort (73).



**FIGURA 18. DIAGRAMA DE FLUJO DE RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES Y ABANDONOS DURANTE EL ENSAYO CLÍNICO SEGÚN LOS CRITERIOS CONSORT PUBLICADOS EN 2001 (73).**

## 6.2. PRUEBAS DE NORMALIDAD

Se puede comprobar como la práctica totalidad de las variables (la totalidad en el caso de las variables de resultado) tiene una distribución no normal en alguno de los momentos de medición, como se expone en la Tabla 5.

	Grupo tratamiento		Grupo control	
	w	p	w	p
Edad	0,959	0,238	0,951	0,281
Peso	0,919	0,017	0,963	0,309
Talla	0,982	0,846	0,987	0,961
IMC	0,906	0,008	0,918	0,016
Número de escapes diarios	0,684	0,000	0,606	0,000
ICIQ-SF Pretratamiento	0,914	0,012	0,946	0,102
Episodios urgencia diarios pretratamiento	0,703	0,000	0,782	0,000
Tiempo entre micciones pretratamiento	0,980	0,791	0,893	0,004
Sandvik pretratamiento	0,932	0,045	0,944	0,091
ICIQ-SF Mes 1	0,672	0,000	0,843	0,000
Sandvik Mes 1	0,627	0,000	0,881	0,002
Nicturia Mes 1	0,860	0,001	0,933	0,0442
Episodios de urgencia diarios Mes 1	0,565	0,000	0,815	0,000
Tiempo entre micciones Mes 1	0,940	0,091	0,939	0,063
Satisfacción Mes 1	0,669	0,000	0,923	0,023
ICIQ-SF Mes 3	0,797	0,000	0,843	0,000
Sandvik Mes 3	0,750	0,000	0,892	0,003
Nicturia Mes 3	0,852	0,001	0,927	0,028
Episodios de urgencia diarios Mes 3	0,719	0,000	0,818	0,000
Tiempo entre micciones Mes 3	0,954	0,221	0,941	0,072
Satisfacción Mes 3	0,803	0,000	0,912	0,011
ICIQ-SF Mes 6	0,869	0,002	0,854	0,000
Sandvik Mes 6	0,845	0,000	0,923	0,022
Nicturia Mes 6	0,895	0,006	0,941	0,074
Episodios de urgencia diarios Mes 6	0,763	0,000	0,857	0,000
Tiempo entre micciones Mes 6	0,911	0,016	0,939	0,063
Satisfacción Mes 6	0,928	0,042	0,944	0,090
Número de sesiones para RP	0,869	0,008	0,817	0,006
Número de sesiones para RC	0,917	0,087	0,950	0,491
Número de sesiones totales	0,932	0,039	0,884	0,002

**TABLA 5. PRUEBAS DE NORMALIDAD. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE NORMALIDAD EN LAS DIFERENTES VARIABLES ESTUDIADAS EN AMBOS GRUPOS**



### 6.3. ESTUDIO DE HOMOGENEIDAD

La muestra estuvo compuesta por un total de **66 pacientes** (33 en cada grupo). Se analizaron las siguientes variables epidemiológicas, con el fin de estudiar posibles diferencias entre ambos grupos:

- Edad
- Peso
- Índice de masa corporal (IMC)
- Cirugía o Patología pélvica previa
- Diagnóstico de IUU o IM con predominio de urgencia
- Tipo de tratamiento previo (1<sup>o</sup> línea o 1<sup>o</sup> + 2<sup>o</sup> línea)

Las características iniciales de las pacientes se resumen en la Tabla 6. Los grupos de tratamiento estaban equilibrados con respecto a las características iniciales. El **análisis de homogeneidad no encontró diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables estudiadas.**

La Edad media fue de  $61 \pm 11$  y el Peso de  $71 \pm 12$ . El Índice de Masa Corporal promedio fue de  $27 \pm 4$ . La mayoría de las pacientes, un total de 50 (76%), no presentaban antecedentes de Cirugía o Patología pélvica previa; 25 en el grupo control y otras 25 en el grupo tratamiento. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la distribución de estas variables.

Del total de 66 pacientes incluidas en el estudio, 55 (83%) presentaban Diagnóstico de IUU pura previo al inicio del tratamiento. Las otras 11 pacientes (16%) ingresaron al ensayo con Diagnóstico de IM con predominio de urgencia. En la distribución de estas variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo tratamiento.

		Grupo tratamiento	Grupo control	p valor
Edad		61.4±11.4	60.88±12	0.893
Peso		73.3±14.5	69.8±10.6	0.411
Talla		160.2±6.1	161.7±4.9	0.210
IMC		28.5±5.3	26.3±3.8	0.080
Cirugía pélvica o patología pélvica previa, n(%)	No	25 (76)	25 (76)	> 0.999
	Sí	8 (24)	8 (24)	
Diagnóstico previo, n (%)	IUU	29 (88)	26 (79)	0.509
	IM	4 (12)	7 (21)	
Total, n		33	33	

**TABLA 6. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS 1. EN LA COLUMNA IZQUIERDA SE MUESTRA LA MEDIA Y DE EN EL GRUPO TRATAMIENTO. EN LA COLUMNA CENTRAL LOS DATOS EQUIVALENTES PARA EL GRUPO CONTROL. LA COLUMNA DERECHA MUESTRA LOS P VALORES DE LA COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS PARA CADA VARIABLE.**

Todas las pacientes realizaron tratamiento con medidas de 1º y 2º nivel sin éxito antes de ser incluidas en el ensayo. Tan sólo se aceptaron pacientes que no hubiesen realizado tratamiento farmacológico previo si éste estuviera contraindicado por algún motivo. Por ello, en ambos grupos hubo un claro predominio de pacientes que habían sido previamente tratadas con farmacoterapia sin éxito; un total de 29 (87%) en el grupo placebo y 24 (72%) en el grupo tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, como se expone en la *Tabla 7*.

Tipo de tratamiento	Grupo tratamiento, n(%)	Grupo control, n(%)	p valor
Tratamiento conservador	9 (28)	4 (12)	0.108
Tratamiento conservador + Farmacoterapia	24 (72)	29 (88)	
Total, n	33	33	

**TABLA 7. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS 2.0. LA COLUMNA IZQUIERDA MUESTRA LOS DIFERENTES TIPOS DE TRATAMIENTOS PREVIOS AL INGRESO EN EL GRUPO TRATAMIENTO. LA COLUMNA CENTRAL LOS DATOS EQUIVALENTES EN EL GRUPO CONTROL. EN LA COLUMNA**

---

*DERECHA LOS P VALORES DE LA COMPARACIÓN DE LA VARIABLE “TIPO DE TRATAMIENTO” ENTRE AMBOS GRUPOS.*

## 6.4. EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD PRE-TRATAMIENTO

Para evaluar el grado de gravedad de la IU de las pacientes que ingresaron en el estudio se analizaron los valores las siguientes variables previo al inicio del ensayo clínico:

- Número de escapes diarios
- Episodios de urgencia diarios
- Tiempo entre micciones
- Escala Oxford
- Escala Sandvik
- Escala ICIQ-SF
- Cuestionario Potenziani

El estudio de homogeneidad de estas variables **no encontró diferencias estadísticamente significativas al comparar la distribución de estas variables entre el grupo tratamiento y el grupo control; con excepción de la variable de Tiempo entre micciones**. La distribución de estas variables puede observarse con detalle en la Tabla 8.

En el grupo tratamiento la puntuación media antes del inicio del ensayo en la Escala ICIQ-SF fue de  $14.3 \pm 3$  y en la Escala Sandvik de  $5.2 \pm 3.1$ . En el grupo control la puntuación media en la Escala ICIQ-SF fue de  $14.9 \pm 3.2$  y en la Escala Sandvik de  $4.6 \pm 2.7$ . En ninguna de estas variables se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

La media de Escapes diarios previos al inicio del estudio fue de  $1.7 \pm 1.7$  en el grupo tratamiento, y de  $1.6 \pm 1.9$  en el grupo control. La media de Episodios de urgencia diarios en el grupo tratamiento fue de  $2.1 \pm 1.9$ , y en el grupo control de  $2.3 \pm 2$ . No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estas variables entre ambos grupos.

El Tiempo entre micciones medio en el grupo tratamiento antes de comenzar el estudio fue de  $136.6 \pm 41.7$  minutos, y en el grupo control de  $120.1 \pm 43.3$ ; siendo esta la única variable en la que se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

La puntuación media en la Escala Oxford en el grupo tratamiento antes del estudio fue de  $2.2 \pm 1.2$  y en el grupo control de  $2.5 \pm 1.2$ . La puntuación media en el cuestionario Potenziani fue de  $13.1 \pm 3.7$  en el grupo tratamiento, y de  $13.7 \pm 4.1$ . No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estas variables entre ambos grupos.

	Grupo tratamiento	Grupo control	p valor
Número de escapes diarios	1.66±1.75	1.59±1.99	0.453
Oxford pretratamiento	2.12±1.24	2.54±1.17	0.141
ICIQ-SF pretratamiento	14.36±3	14.93±3.2	0.684
Potenziani pretratamiento	13.12±3.66	13.72±4.09	0.514
Episodios urgencia diarios pretratamiento	2.12±1.92	2.34±1.97	0.664
Tiempo entre micciones pretratamiento	136.57±41.67	120.12±43.31	0.049
Sandvik pretratamiento	5.21±3.12	4.57±2.75	0.456

**TABLA 8. VARIABLES PRE-TRATAMIENTO. EN LA COLUMNA DE LA IZQUIERDA SE MUESTRA LA MEDIA Y DE EN EL GRUPO TRATAMIENTO. EN LA COLUMNA CENTRAL LOS DATOS EQUIVALENTES PARA EL GRUPO CONTROL. LA COLUMNA DE LA DERECHA MUESTRA LOS P VALORES DE LA COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS PARA CADA VARIABLE.**

---

## 6.5. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

### 6.5.1. VARIABLES CUALITATIVAS

Se estudiaron las diferencias encontradas entre ambos grupos al analizar las siguientes variables cualitativas:

- Resultado global al finalizar el tratamiento: en el que se analiza la respuesta, el fracaso o el abandono inmediatamente tras finalizar el tratamiento.
- Tipos de respuestas al finalizar el tratamiento: en este grupo de pacientes se analizó más en profundidad el tipo de respuesta (RC o RP), así como los fracasos y abandonos.

**Los resultados del análisis de la variable Resultado global al finalizar el tratamiento mostraron diferencias significativas en la comparación entre ambos grupos ( $p= 0.015$ ), como queda resumido en la Tabla 9.**

Del total de 33 pacientes iniciales que conformaban el grupo tratamiento, 23 pacientes (70%) alcanzaron respuesta, 7 pacientes (21%) obtuvieron fracaso en el tratamiento y 3 pacientes (9%) abandonaron el tratamiento. En el grupo control, de las 33 pacientes iniciales, 16 casos (48%) obtuvieron respuesta y 17 casos (52%) fracasaron. No hubo abandonos en este grupo.

A continuación, se realizó un análisis más exhaustivo de las pacientes respondedoras, distinguiendo entre RP y RC. **Los resultados de los posibles Tipos de respuesta demostraron diferencias significativas al comparar ambos grupos ( $p= 0.014$ ), como se expone en la Tabla 10.**

En el grupo tratamiento de las 23 pacientes (70%) que alcanzaron algún tipo de respuesta, 3 casos (9%) presentaron RP y 20 casos (63%) RC. En el grupo control las 16 pacientes (48%) que presentaron respuesta fue completa. No hubo RP en este grupo ni abandonos.

Respuesta postratamiento	Grupo tratamiento, n (%)	Grupo control, n (%)	p valor
No	7 (21)	17 (52)	0.015
Sí	23 (70)	16 (48)	
Abandonos	3 (9)	0 (0)	
Total, n	33	33	

**TABLA 9. VARIABLES CUALITATIVAS. RESULTADOS GLOBAL AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO.**

Tipo de respuesta postratamiento	Grupo tratamiento, n (%)	Grupo control, n (%)	p valor
Fracaso	7 (21)	17 (52)	0.014
Respuesta completa	20 (63)	16 (48)	
Respuesta parcial	3 (9)	0 (0)	
Abandonos	3 (9)	0 (0)	
Total, n	33	33	

**TABLA 10. VARIABLES CUALITATIVAS 2.0. TIPOS DE RESPUESTA AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO.**

### 6.5.2. VARIABLES CUANTITATIVAS PRINCIPALES

Se estudiaron las diferencias encontradas entre ambos grupos al analizar los valores de las siguientes variables cuantitativas en el momento de finalizar el tratamiento, resumidas en la Tabla 11:

- ICIQ-SF
- Sandvik

**Los resultados de la evaluación de la variable ICIQ-SF al finalizar el tratamiento demuestran diferencias significativas postratamiento inmediato al comparar ambos grupos (p=0.029).** El ICIQ-SF medio final en el grupo tratamiento fue de  $3.6 \pm 5.7$  y en el grupo control  $6.7 \pm 7$ .

Los resultados del análisis de la variable Sandvik al final del tratamiento mostraron diferencias estadísticamente significativas postratamiento inmediato al comparar los dos grupos ( $p=0.048$ ). El Sandvik medio al finalizar el tratamiento en el grupo tratamiento fue de  $1.67\pm 2.7$  y en el grupo control  $2.97\pm 3.4$ .

	Grupo tratamiento	Grupo control	p valor
ICIQ-SF postratamiento	$3.6\pm 5.7$	$6.7\pm 7$	0.029
Sandvik postratamiento	$1.67\pm 2.7$	$2.97\pm 3.4$	0.048

**TABLA 11. VARIABLES CUANTITATIVAS PRINCIPALES. RESUMEN DE LA COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES CUANTITATIVAS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO: ICIQ-SF Y SANDVIK.**

### 6.5.3. VARIABLES CUANTITATIVAS SECUNDARIAS

Asimismo, se analizaron otra serie de variables cuantitativas secundarias no codificadas mediante cuestionarios estandarizados, pero también útiles para la valoración de la respuesta entre ambos grupos al finalizar el tratamiento:

- Nicturia
- Episodios de urgencia diarios
- Intensidad de los episodios de urgencia miccional
- Tiempo entre micciones
- Satisfacción

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas al realizar la comparación entre ambos grupos para ninguna de las anteriores variables, a excepción de la variable Satisfacción, en la que sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.029$ ).

Al finalizar el tratamiento el número de episodios de Nicturia medios en el grupo placebo era de  $1.4 \pm 1.1$  y en el grupo tratamiento de  $1.6 \pm 1.3$ .

La media de Episodios de urgencia diarios al finalizar el tratamiento era de  $0.6 \pm 0.8$  en el grupo placebo y de  $0.9 \pm 1.7$  en el grupo tratamiento. En cuanto a la Intensidad de dichos episodios, la media en el grupo placebo tras el fin del tratamiento era de  $3.8 \pm 3.5$  y en el grupo tratamiento de  $2.5 \pm 2.9$ .

En cuanto al Tiempo entre micciones final en el grupo placebo fue de  $114 \pm 52$  minutos y en el grupo tratamiento de  $129 \pm 50$  minutos. Finalmente, la variable Satisfacción obtuvo de media al finalizar el tratamiento un resultado de  $7.6 \pm 2.8$  en el grupo placebo, y de  $8.8 \pm 2$  en el grupo tratamiento; siendo esta última la única variable que alcanzó la significación estadística al comparar ambos grupos.

Los datos del análisis de las anteriores variables al finalizar el tratamiento se resumen en la siguiente Tabla 12:

Resultados	Grupo tratamiento	Grupo control	p valor
<b>postratamiento</b>			
Nicturia	$1.6 \pm 1.3$	$1.4 \pm 1.1$	0.358
Episodios de urgencia diarios	$0.9 \pm 1.7$	$0.6 \pm 0.8$	0.162
Intensidad de los episodios de urgencia	$2.5 \pm 2.9$	$3.8 \pm 3.5$	0.061
Tiempo entre micciones	$129 \pm 50$	$114 \pm 52$	0.129
Satisfacción	$8.8 \pm 2$	$7.6 \pm 2.8$	<b>0.029</b>

**TABLA 12. VARIABLES CUANTITATIVAS SECUNDARIAS. COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS ACCESORIAS ANALIZADAS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO.**



#### 6.5.4. ANÁLISIS DE LOS RESPONDEDORES

Se analizaron las variables asociadas a la respuesta que se consideraron de interés para el estudio:

- Número de sesiones para RP
- Número de sesiones para RC
- Número de sesiones totales

**No se detectan diferencias significativas entre grupos en ninguna de las variables analizadas en las pacientes con respuesta positiva**, como muestra la Tabla 13.

En total, fueron precisas una media de  $5.7 \pm 1.4$  sesiones. En el grupo tratamiento el número de sesiones totales fue de  $6 \pm 1.5$ , y en el grupo control fue de  $5.4 \pm 1.4$  sesiones. De media, fueron necesarias  $2.2 \pm 1$  sesiones para alcanzar la RP y  $4.1 \pm 1.9$  sesiones para alcanzar la RC.

El Número de sesiones para RP fue de  $2.4 \pm 1.3$  en el grupo tratamiento y  $1.9 \pm 0.8$  en el grupo control. El Número de sesiones para RC fue de  $4.3 \pm 1.9$  en el grupo tratamiento y de  $3.9 \pm 1.8$  en el grupo control. El análisis de ninguna de estas dos variables demostró diferencias significativas entre ambos grupos.

	Grupo tratamiento	Grupo control	p valor
Número de sesiones para RP	$2.45 \pm 1.26$	$1.93 \pm 0.79$	0.207
Número de sesiones para RC	$4.35 \pm 1.92$	$3.93 \pm 1.8$	0.572
Número de sesiones totales	$6 \pm 1.5$	$5.37 \pm 1.4$	0.221
Total pacientes, n	23	16	

**TABLA 13. ANÁLISIS DE RESPONDEDORES. VARIABLES DE INTERÉS ANALIZADAS EN LAS PACIENTES RESPONDEDORAS. EN LA COLUMNA DE LA DERECHA SE MUESTRAN LOS VALORES RECOPIADOS POR EL GRUPO TRATAMIENTO Y EN LA COLUMNA CENTRAL LOS VALORES RECOPIADOS POR EL GRUPO CONTROL. EN LA COLUMNA DE LA DERECHA SE MUESTRAN LOS VALORES DE SIGNIFICACIÓN OBTENIDOS AL COMPARAR AMBOS GRUPOS.**

## 6.6. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO

### 6.6.1. VARIABLES CUALITATIVAS

Se analizaron las siguientes variables cualitativas con sus posibles resultados a lo largo del seguimiento al mes, 3 y 6 meses:

- Resultado global del seguimiento: pudiendo clasificarse en respuesta, fracaso o abandono.
- Tipos de respuestas durante el seguimiento: dentro de las pacientes que presentaron respuesta, se evaluó los diferentes tipos de respuesta (RC o RP) durante el seguimiento, así como los fracasos y abandonos.

**El análisis estadístico del Resultado global del seguimiento demostró diferencias significativas en la interacción grupo-tiempo del resultado global entre ambos grupos**, en todos los momentos de medición ( $p=0.014$  al mes,  $p<0.001$  a los 3 meses,  $p=0.022$  a los 6 meses).

Los datos obtenidos del estudio de esta variable una vez finalizado el seguimiento durante 6 meses fueron los siguientes: en el grupo tratamiento no se observaron más abandonos durante los 6 meses de seguimiento (3 casos desde el inicio de seguimiento, 9%). En cuanto a la duración de la respuesta, de las 23 pacientes (70%) que habían respondido al final del tratamiento, todas ellas lo mantuvieron al mes de seguimiento, 19 casos (58%) a los 3 meses, y 18 casos (55%) a los 6 meses de seguimiento. En cuanto al grupo control, no hubo abandonos ni antes ni durante el seguimiento. Del total de 16 pacientes (48%) que habían presentado respuesta al finalizar el tratamiento, al mes 15 casos (45%) mantenían dicha respuesta, a los 3 meses 14 casos (42%), y a los 6 meses 11 casos (33%).

Por otro lado, se analizaron los diferentes Tipos de respuestas durante el seguimiento en este grupo de pacientes. De las 23 pacientes respondedoras en el grupo tratamiento; 21 de ellas (61%) presentaron RC al mes y 2 (6%) RP. A los 3 meses, 15 pacientes (45%) mantenían RC y 4 pacientes (12%) RP. A los 6 meses, 9 pacientes (27%) mantenían RC y otras 9 (27%) RP.

En el grupo control, del total de 16 pacientes (48%) que terminaron el tratamiento con RC, 12 casos (36%) mantenían dicha respuesta al mes; mientras que 3 casos (9%) presentaron RP. A los 3 meses, 11 pacientes (33%) continuaban en RC y

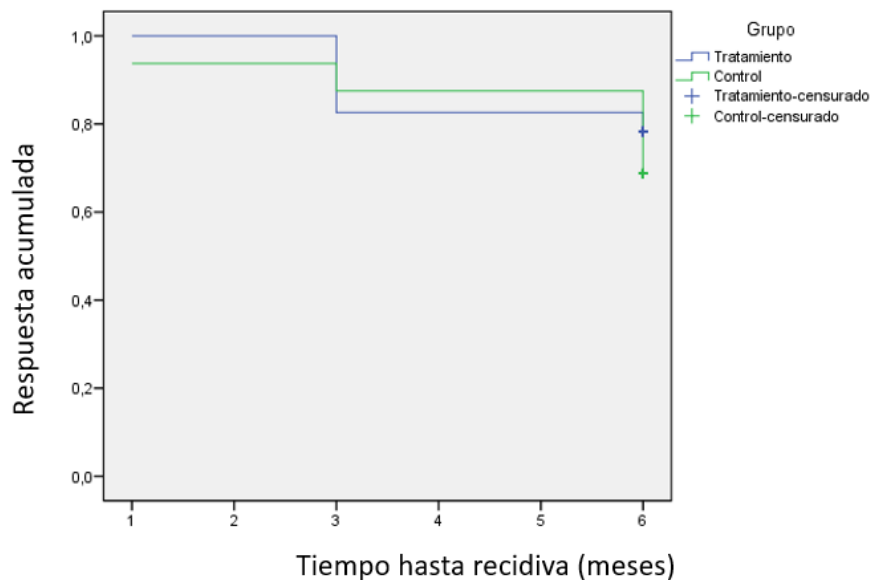
3 pacientes (9%) en RP. A los 6 meses, 8 pacientes (24%) mantenían la RC, mientras que 3 pacientes (9%) presentaban RP.

Los resultados resumidos de estos análisis se exponen más detalladamente en la Tabla 14 que se muestra a continuación.

Resultado	Grupo tratamiento, n (%)			Grupo control, n (%)			p valor
	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 1	Mes 3	Mes 6	
Respuesta	23 (70)*	19 (58)**	18(55)***	15 (45)*	14 (42)**	11 (33)***	*p=0.014 **p<0.001 ***p=0.022
RC	21	15	9	12	11	8	
RP	2	4	9	3	3	3	
Fracaso	7 (21)	11 (33)	12 (36)	18 (54)	19 (58)	22 (67)	
Abandono	3 (9)	3 (9)	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0(0)	
Total, n		33			33		

**TABLA 14. RESULTADO DEL SEGUIMIENTO DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS DURANTE 6 MESES**

A continuación, se realizó una evaluación del tiempo hasta recidiva durante los 6 meses de seguimiento, mediante un análisis con curvas de Kaplan-Meier (Figura 19). Se codificó como eventos las recidivas completas, basándose en los datos obtenidos de la variable Resultado global del seguimiento.



**FIGURA 19. ANÁLISIS DE KAPLAN MEIER. MUESTRA EL TIEMPO HASTA RECIDIVA EN CADA GRUPO.**

El modelo Log-Rank no mostró diferencias entre los dos grupos ( $p=0,535$ ). Sin embargo, sí se puede observar cómo la mayor parte de recidivas en el grupo tratamiento se produjeron a los 3 meses desde la última sesión como se muestra en la Tabla 15.

	Meses de seguimiento	Número de eventos (recidivas o abandonos)
<b>Grupo control</b>	Mes 1	1
	Mes 3	1
	Mes 6	3
	No abandonos ni recidiva	11
<b>Grupo tratamiento</b>	Mes 1	0
	Mes 3	4
	Mes 6	1
	No abandonos ni recidivas	18

**TABLA 15. FRECUENCIA DE EVENTOS (RECIDIVAS/ABANDONOS) DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO EN AMBOS GRUPOS**

### 6.6.2. VARIABLES CUANTITATIVAS PRINCIPALES

Se analizó la evolución a lo largo de 6 meses de seguimiento de las dos principales variables cuantitativas estudiadas:

- ICIQ
- Sandvik

El estudio de la variable ICIQ-SF no logró significación estadística al comparar ambos grupos en la interacción grupo-tiempo ( $p=0,062$ ). Sin embargo, **sí se evidencia diferencias significativas en el efecto principal grupo ( $p=0,002$ ) y en el efecto principal tiempo ( $p<0.001$ ) al comparar los resultados de 1, 3 y 6 meses entre el grupo tratamiento y el grupo control.**

El análisis de la variable Sandvik mostró diferencias significativas desde el inicio en el efecto principal tiempo ( $p<0.001$ ). Asimismo, se observó una **mejoría**

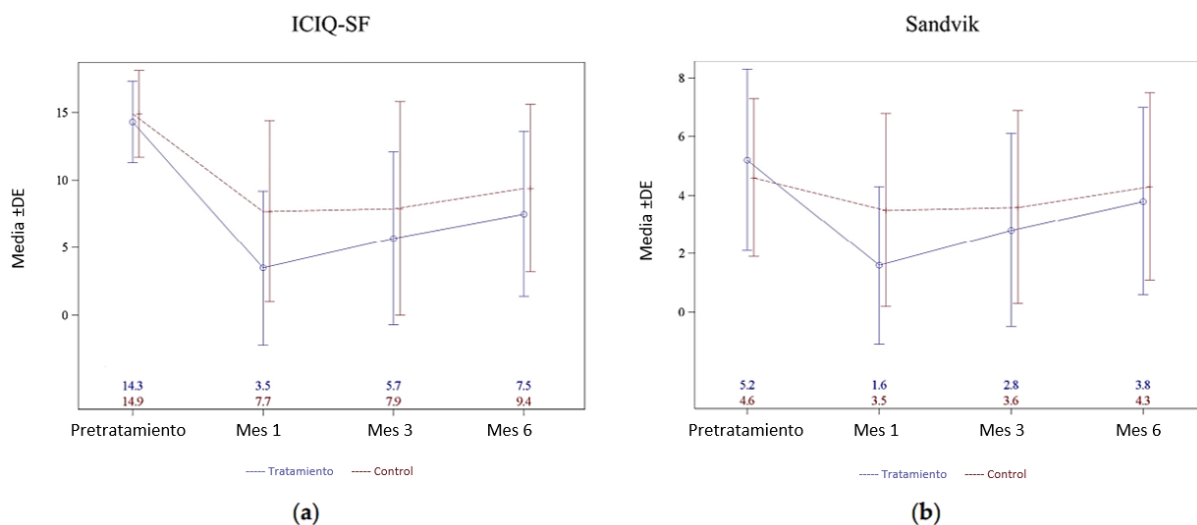
significativa en el grupo tratamiento en comparación con el grupo control en la interacción grupo-tiempo en la variable Sandvik ( $p=0.049$ ) con una diferencia a los 6 meses entre grupos de 2.2 (-0.585, 5.009) puntos, menor en el grupo de tratamiento que en el de control.

Todos estos datos quedan resumidos en la Tabla 16 expuesta a continuación, donde también se muestran la evolución de las puntuaciones obtenidas en ambos cuestionarios durante el estudio:

	Grupo tratamiento				Grupo control				Diferencia entre grupos 6 meses (95% CI)	p valor tiempo	p valor grupo	p valor grupo-tiempo	Tamaño del efecto (95% CI)
	Pretratamiento	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Pretratamiento	Mes 1	Mes 3	Mes 6					
ICIQ-SF	14.36±3	3.5±5.7	5.7±6.4	7.5±6.1	14.9±3.2	7.7±6.7	7.9±6.7	9.4±6.2	2.2 (-0.585, 5.009)	<0.001	0.002	0.062	0.015 (0.0002, 0.069)
Sandvik	5.2±3.1	1.6±2.7	2.8±3.3	3.8±3.2	4.6±2.7	3.5±3.3	3.6±3.2	4.3±3.2	0.606 (-0.888, 2.1)	<0.001	0.072	0.049	0.007 (0.004, 0.08)

**TABLA 16. PUNTUACIONES ICIQ-SF Y SANDIVCK DURANTE 6 MESES. EN LAS COLUMNAS DE LA IZQUIERDA SE MUESTRAN LOS VALORES PERTENECIENTES AL GRUPO TRATAMIENTO. EN LAS COLUMNAS CENTRALES LOS VALORES CORRESPONDIENTES AL GRUPO CONTROL. EN LAS COLUMNAS DE LA DERECHA SE MUESTRAN LA DIFERENCIA ENTRE GRUPOS A LOS 6 MESES, P VALOR PARA EL EFECTO TIEMPO, P VALOR PARA EL EFECTO GRUPO, P VALOR PARA LA INTERACCIÓN GRUPO TIEMPO Y TAMAÑO DEL EFECTO.**

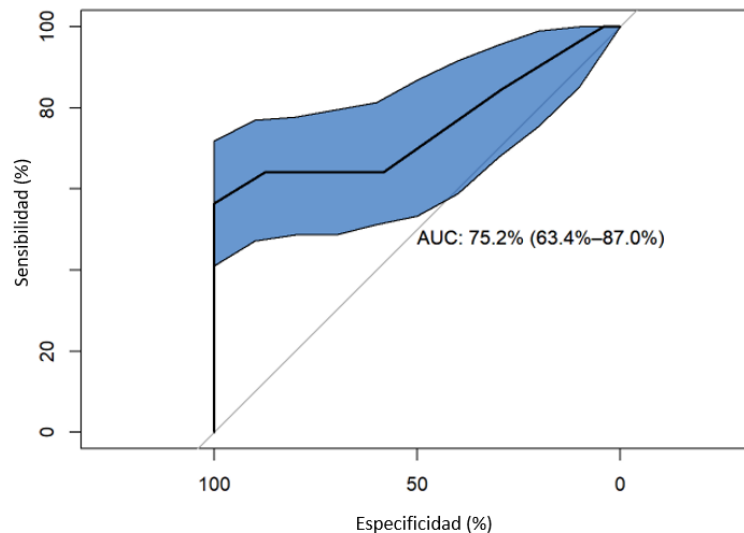
La Figura 20 representa la evolución de los valores obtenidos en el cuestionario ICIQ-SF y Sandvik en el grupo tratamiento (azul) y control (rojo) en el momento pre-tratamiento; y una al mes, 3 y 6 meses de seguimiento.



**FIGURA 20. EVOLUCIÓN ICIQ-SF Y SANDVIK. LA FIGURA MUESTRA LOS VALORES DEL ICIQ-SF (A) Y SANDVIK (B) PRE-TRATAMIENTO, AL MES, A LOS 3 Y 6 MESES.**

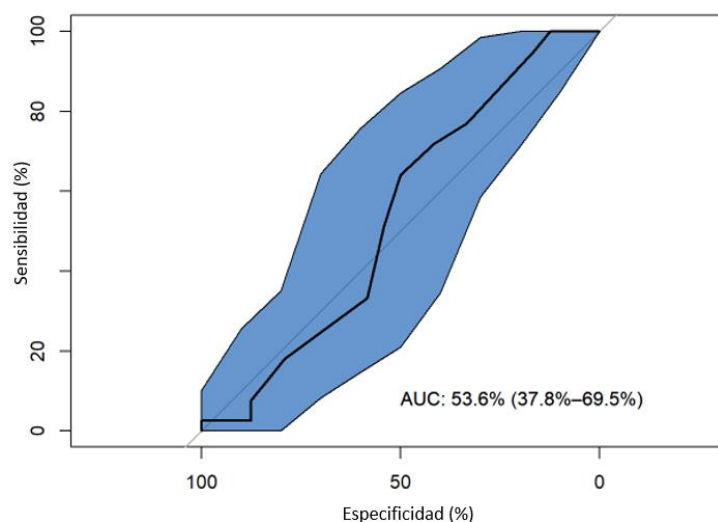
Se realizó un análisis mediante curvas ROC de la evolución a los 6 meses de las dos principales variables cuantitativas analizadas, el cuestionario Sandvik y el ICIQ-SF.

La **curva ROC para el análisis de la variable Sandvik** a los 6 meses presenta un AUC significativo del 75.16% con un 95% CI (63.353%-75.16%). La sensibilidad y especificidad se encuentran en torno al 38.782%. La representación de este análisis se muestra en la Figura 21.



**FIGURA 21. ANÁLISIS ROC DE LA VARIABLE SANDVIK A LOS 6 MESES.**

La **curva ROC para el análisis de la variable ICIQ-SF** a los 6 meses presenta un AUC significativo del 53.6% con un 95% de CI (37.8%-69.5%). La sensibilidad y especificidad se encuentran en torno al 42.628%. Los resultados se muestran en la Figura 22.



**FIGURA 22. ANÁLISIS ROC DE LA VARIABLE ICIQ-SF A LOS 6 MESES.**

### 6.6.3. VARIABLES CUANTITATIVAS SECUNDARIAS

Se analizó la interacción grupo-tiempo entre ambos grupos de las siguientes variables cuantitativas secundarias:

- Episodios de urgencia diarios
- Nicturia
- Satisfacción
- Tiempo entre micciones
- Potenziani

El resumen de las diferencias observadas en la interacción grupo-tiempo de dichas variables se expone más detalladamente en la Tabla 17.

En el caso de la variable Episodios de urgencia diarios, **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, ni en la interacción grupo-tiempo ( $p=0.291$ )**. Sí se aprecian diferencias significativas en ambos grupos en el efecto principal tiempo ( $p<0.001$ ).

La comparación entre ambos grupos de los valores obtenidos en la variable Nicturia **no mostró diferencias en la interacción grupo-tiempo ( $p=0.275$ ) ni en los efectos principales grupo ( $p=0.067$ ) o tiempo ( $p=0.425$ )**.

El análisis de la variable Satisfacción **mostró diferencias significativas en la interacción grupo-tiempo ( $p=0.01$ )**, con una diferencia de 1 punto a los 6 meses mayor en el grupo de tratamiento que en el control. También se encontraron diferencias significativas en la comparación entre ambos grupos ( $p<0.001$ ), así como en el efecto principal tiempo ( $p=0.016$ )

El estudio de la variable Tiempo entre micciones mostró **diferencias significativas en el efecto principal grupo ( $p=0,006$ )**, con una diferencia a los 6 meses de 13 puntos menos en el grupo control que en el grupo tratamiento. No se objetivaron diferencias significativas en la interacción grupo tiempo entre ambos grupos ni en el efecto principal tiempo.

Finalmente, el análisis de la variable Potenziani **no encontró diferencias significativas en la interacción grupo tiempo ( $p=0.141$ ) ni entre ambos grupos ( $p=0.37$ )**. Sí se observaron diferencias significativas en el efecto principal tiempo ( $p<0,001$ ), de modo similar a lo descrito con la variable Episodios de urgencia diarios.

	Grupo Tratamiento				Grupo Control				Diferencia entre grupos a los 6 meses (95%, CI)	p valor tiempo	P valor grupo	p valor grupo-tiempo	Tamaño del efecto (95%, CI)
	Pre-tratamiento	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Pre-tratamiento	Mes 1	Mes 3	Mes 6					
Episodios de urgencia diarios	2.1±1.9	0.8±1.7	1.2±1.7	1.4±1.6	2.3±2	0.8±0.9	0.8±0.9	0.9±0.9	-0.479 (-1.012, 0.054)	<0.001	0.951	0.291	0.018 (0.002, 0.07)
Nicturia		1.2±1.3	1.2±1.3	1.4±1.3		1.5±1.1	1.4±1.1	1.5±1.1	0.036 (-0.532, 0.604)	0.425	0.067	0.275	0.027 (0, 0.045)
Satisfacción		8.4±2.5	7.2±3.1	6.5±2.8		5.8±3.1	6.1±3.2	5.5±2.8	-1 (-2.159, 0.159)	0.016	<0.001	0.01	0.012 (0.001, 0.075)
Tiempo entre micciones	137±42	139±32	141±34	142±34	120±43	130±30	131±31	129±29	-13.333 (-27.427, 0.76)	0.802	0.006	0.865	0.027 (0.001, 0.046)
Potenziani	13.1±3.7	2.9±2.2	5.7±4.6	5.8±3.9	13.8±4.1	3.3±4.2	3±3.2	5.1±4.9	-0.303 (-2.548, 1.942)	<0.001	0.37	0.141	0.013 (0.011, 0.137)

**TABLA 17. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SECUNDARIAS. TABLA RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA INTERACCIÓN GRUPO-TIEMPO DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SECUNDARIAS. EN LAS COLUMNAS DE LA IZQUIERDA SE MUESTRAN LOS VALORES PERTENECIENTES AL GRUPO TRATAMIENTO. EN LAS COLUMNAS CENTRALES LOS VALORES CORRESPONDIENTES AL GRUPO CONTROL. EN LAS COLUMNAS DE LA DERECHA SE MUESTRAN LA DIFERENCIA ENTRE GRUPOS A LOS 6 MESES, P VALOR PARA EL EFECTO TIEMPO, P VALOR PARA EL EFECTO GRUPO, P VALOR PARA LA INTERACCIÓN GRUPO TIEMPO Y TAMAÑO DEL EFECTO.**

#### 6.6.4. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Se seleccionaron una serie de variables para estudiar si se comportaban como factores predictivos en la respuesta inmediata y a los 6 meses de tratamiento. Para ello se empleó un modelo logístico de respuesta con las siguientes variables:

- Edad
- Índice de masa corporal (IMC)
- Cirugía o Patología pélvica previa
- Episodios de urgencia miccional al día pre-tratamiento
- Sandvik pre-tratamiento

En primer lugar, se aplicó un modelo multinomial, comprobando que sólo la edad era significativa. A continuación, se eliminaron aquellas variables que presentan problemas de multicolinealidad con un VIF > 5. Ninguna de las anteriores variables predice significativamente la respuesta al tratamiento.

En el caso de la respuesta a 6 meses, se seleccionó finalmente el modelo binario ya que presenta un AIC de 88.454 menor que el del modelo multinomial de 97.446; seleccionando la variable Edad como predictora. Se comprobó que la variable Edad era significativa.



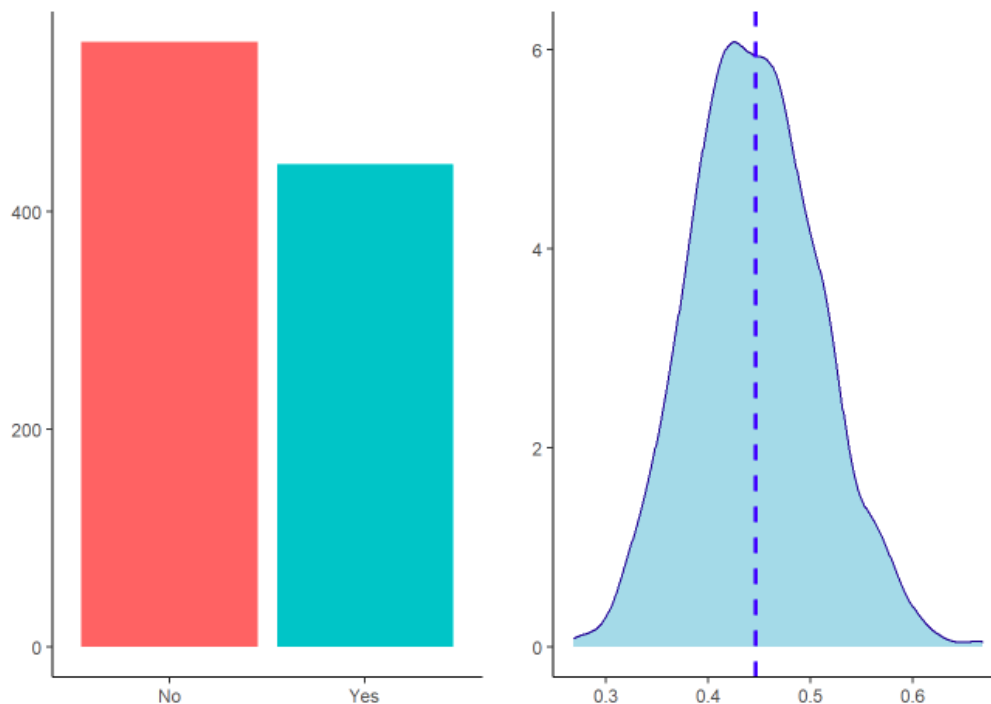
La odds ratio de 0.95 (0.906, 0.994) indica que por cada año de aumento en la variable Edad la probabilidad de respuesta positiva al tratamiento a los 6 meses disminuye. Estos resultados se recogen detalladamente en la *Tabla 18*.

	Odds ratio (95%, CI)	Coefficiente (SE*)	95%, CI	Z valor	p valor
<b>Edad</b>	0.952 (0.906, 0.994)	-0.05 (0.023)	-0.098, - 0.006	-2.125	<b>0.034</b>

\*SE: Error estándar

**TABLA 18. MODELO RESUMEN DEL MODELO FINAL. SE VISUALIZA EL EFECTO DE LA VARIABLE EDAD A LOS 6 MESES CON LA ODDS RATIO EN LA COLUMNA DE LA IZQUIERDA Y EL P VALOR EN LA COLUMNA DE LA DERECHA.**

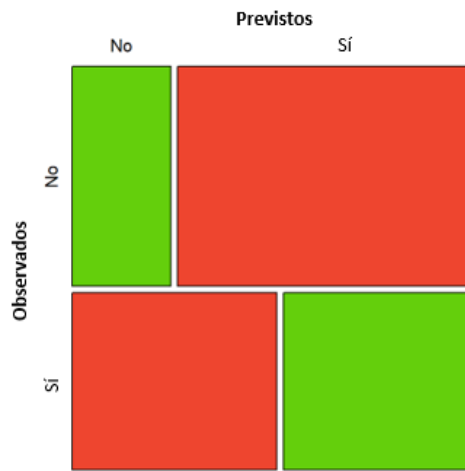
Las predicciones del modelo muestran una menor probabilidad para que se produzca una respuesta positiva a los 6 meses (44.4% vs 55.6%), y unos valores esperados con una distribución normal de  $0.446 \pm 0.062$ , según se observa en los gráficos de la *Figura 23*.



**FIGURA 23. GRÁFICA DE LA IZQUIERDA: MENOR PROBABILIDAD DE RESPUESTA POSITIVA A LOS 6 MESES. GRÁFICA DE LA DERECHA: DISTRIBUCIÓN NORMAL DE LOS VALORES ESPERADOS.**

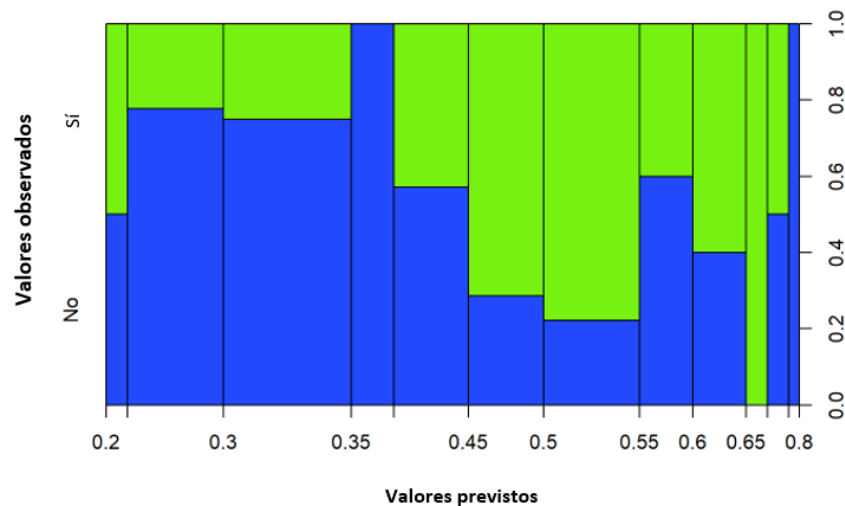
La tabla de clasificaciones indica que con punto de corte en 0,5 el modelo clasifica correctamente al 35.38% de los sujetos. La matriz de confusión muestra una baja tasa de clasificación correcta del modelo tanto en las respuestas positivas como en las negativas (Figura 24).

Se calculan las probabilidades predichas del modelo para cada grupo. Los valores predichos corroboran una mayor probabilidad de que se produzca una respuesta negativa a los 6 meses.



**FIGURA 24. MATRIZ DE CONFUSIÓN. REPRESENTA LA TASA DE PREDICCIÓN CORRECTA DEL MODELO LOGÍSTICO**

En la Figura 25 a continuación se muestra el gráfico con los valores predichos sobre los valores observados, cuyos valores explican los resultados de la matriz de confusión.



**FIGURA 25. GRÁFICO DE LOS VALORES PREDICHOS. SE APRECIA CÓMO CUANDO LOS VALORES DE LAS PREDICIONES SON BAJAS LOS VALORES OBSERVADOS NO SE CORRESPONDEN CON LOS PREDICHOS.**

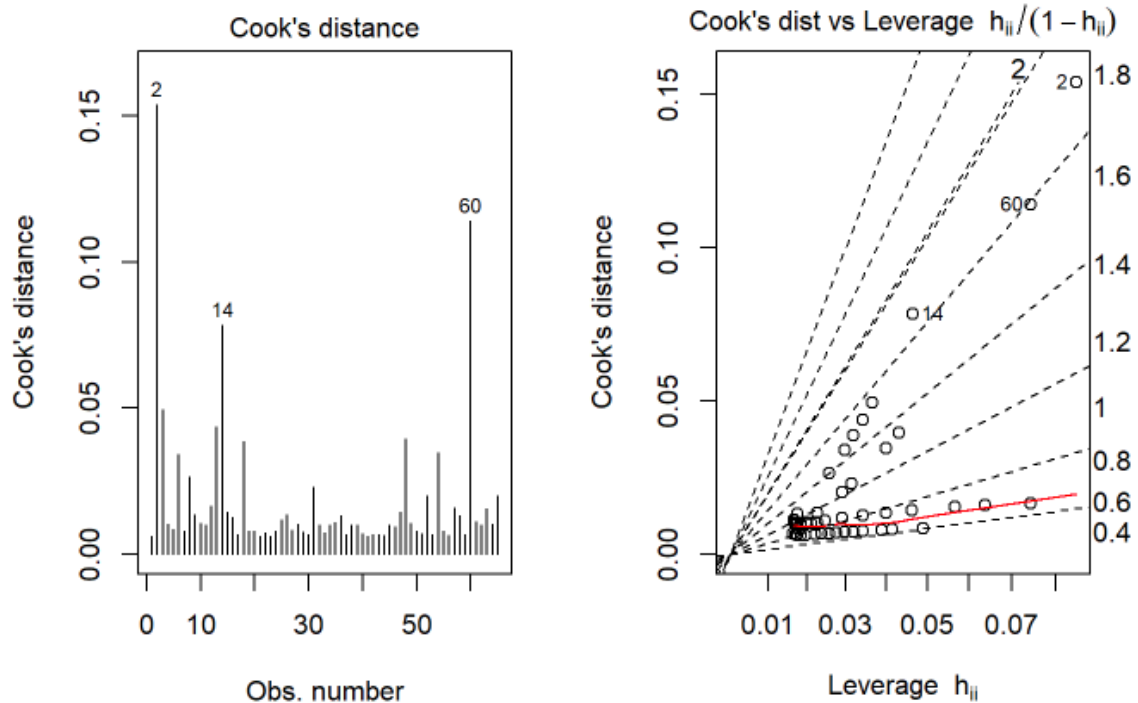
La devianza del modelo es de 84.45 menor que la nula de 89.35 lo que indica que el modelo predice de manera eficaz el resultado a los 6 meses. La eficiencia del modelo es significativa ( $p=0,027$ ), lo que indica que el modelo predice significativamente el resultado a los 6 meses.

La prueba de residuos (equivalente a Hosmer-Lemeshow) ( $p=0.298$ ) no significativa indica un buen ajuste del modelo general. La prueba no significativa de Hosmer-Lemeshow ( $p=0,055$ ) confirma lo anterior. Se calculan las Pseudo  $R^2$  comprobándose que son muy bajas, muy por debajo de 0,8 ( $R^2_{Nagelkerke}=0,097$ ), como se visualiza en la Tabla 19.

Pseudo $R^2$ .	
McFadden	0.055
Adjusted McFadden	0.010
Cox-Snell	0.073
Nagelkerke	0.097
McKelvey-Zavoina	0.022
Efron	0.076

**TABLA 19. BONDAD DE AJUSTE. SE COMPRUEBA QUE LAS PSEUDO  $R^2$  SON MUY BAJAS, MENORES AL 0,8%**

Se realizó un análisis de los valores influyentes y atípicos. Todos los valores presentan una distancia de Cook menor a 1 lo que queda confirmado en los gráficos, tanto frente a los valores observados como frente a los leverages (influencia a priori). Los resultados muestran la ausencia de valores influyentes fuera de límites normales, aunque si de algunos atípicos. Los detalles del análisis se exponen en la Figura 26.



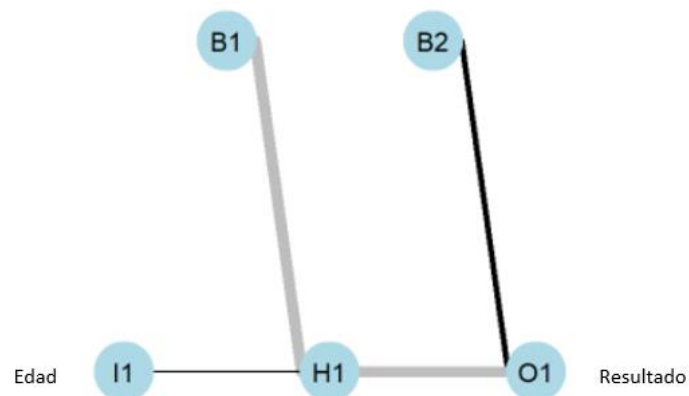
**FIGURA 26. ANÁLISIS DE LOS VALORES ATÍPICOS E INFLUYENTES. SE MUESTRA LA AUSENCIA DE VALORES INFLUYENTES, AUNQUE SÍ DE ALGUNOS ATÍPICOS, TANTO FRENTE A LOS VALORES OBSERVADOS (GRÁFICA IZQUIERDA) COMO FRENTE A LOS LEVERAGES (GRÁFICA DERECHA)**

Se realizó un análisis de la calidad de los modelos Machine Learning de las variables del modelo final seleccionado en el análisis de regresión logística, cuyos resultados se resumen en la Tabla 20. En el caso de la red neural seleccionamos el “model with 1 neuron”, ya que presenta un SRMSE de 0.497 menor que el “model with 2 neurons” con un valor de 0.527.

	Puntuación F1	AUC	Sensibilidad	Especificidad	Precisión (95%, CI)	Precisión (p valor)	Kappa	McNemar (p valor)
Red Neuronal	0.667	0.532	0.286	0.778	0.562 (0.299, 0.802)	0.603	0.067	0.450
Regresión logística	0.556	0.492	0.429	0.556	0.5 (0.247, 0.753)	0.776	-0.016	1.000
Bosques aleatorios	0.500	0.508	0.571	0.444	0.5 (0.247, 0.753)	0.776	0.015	0.724
Máquinas de vectores de soporte	0.471	0.563	0.571	0.556	0.438 (0.198, 0.701)	0.896	-0.125	1.000
Kernel Lineal	0.471	0.563	0.571	0.556	0.438 (0.198, 0.701)	0.896	-0.125	1.000
Árbol de clasificación	0.429	0.524	0.714	0.333	0.5 (0.247, 0.753)	0.776	0.045	0.289
Árbol de decisión	0.429	0.524	0.714	0.333	0.5 (0.247, 0.753)	0.776	0.045	0.289
Modelo de refuerzo generalizado	0.429	0.524	0.714	0.333	0.5 (0.247, 0.753)	0.776	0.045	0.289
Función de base radial	0.429	0.524	0.714	0.333	0.5 (0.247, 0.753)	0.776	0.045	0.289

**TABLA 20. CALIDAD DE LOS MODELOS MACHINE LEARNING. EN LA PRIMERA FILA SE EXPONE EL MODELO "NEURAL NETWORK" REPRESENTADO EN LA SIGUIENTE FIGURA**

El modelo con un mejor F1 score es el Neural network con un F1 score de 0.667, expuesto en la siguiente figura.



**FIGURA 27. ILUSTRACIÓN DEL MODELO "NEURAL NETWORK"**

### 6.6.5. COMPARACIÓN POR PARES ENTRE GRUPOS

Se realizó una comparación entre grupos de la evolución pre-tratamiento y hasta los 6 meses postratamiento de las siguientes variables:

- ICIQ-SF
- Sandvik
- Episodios de urgencia diarios
- Resultado global del seguimiento
- Tipo de respuesta al finalizar el seguimiento

Los resultados completos de la comparación entre grupos se exponen con detalle en la Tabla 21.

Con respecto a la variable ICIQ-SF, se observaron diferencias significativas en las siguientes comparaciones:

- ICIQ-SF 1º mes - ICIQ-SF pre-tratamiento
- ICIQ-SF 3º meses – ICIQ-SF pre-tratamiento
- ICIQ-SF 6º meses - ICIQSF pre-tratamiento
- ICIQSF 6º meses - ICIQSF 1º mes

El análisis de la variable Episodios de urgencia diarios mostró diferencias significativas en las siguientes comparaciones:

- Episodios de urgencia por día 1º mes – Episodios de urgencia por día pre-tratamiento
- Episodios de urgencia por día 3º mes – Episodios de urgencia por día pre-tratamiento
- Episodios de urgencia por día 6º mes – Episodios de urgencia por día pre-tratamiento
- Episodios de urgencia por día 6º mes – Episodios de urgencia por día 1º mes

La evaluación de la variable Sandvik presentó diferencias en los siguientes pares de comparaciones:

- Sandvik 1º mes- Sandvik pre-tratamiento
- Sandvik 3º mes- Sandvik pre-tratamiento
- Sandvik 6º mes- Sandvik 1º mes
- Sandvik 6º mes- Sandvik 3º mes

El análisis de la variable Resultado global no mostró diferencias significativas en la comparación por grupos. Finalmente, el análisis de la variable Tipo de respuesta mostró diferencias en la comparación Revisión 6 meses- Revisión 1 mes.

Comparación	Grupo Tratamiento	Grupo Control
ICIQ-SF Mes 1- ICIQ-SF Pretratamiento	<0.001	<0.001
ICIQ-SF Mes 3 - ICIQ-SF Pretratamiento	<0.001	<0.001
ICIQ-SF Mes 6 - ICIQ-SF Pretratamiento	<0.001	<0.001
ICIQ-SF Mes 3 - ICIQ-SF Mes 1	0.21	0.21
ICIQ-SF Mes 6 - ICIQ-SF Mes 1	0.012	0.012
ICIQ-SF Mes 6 - ICIQ-SF Mes 3	0.054	0.054
Episodios de urgencia diarios Mes 1 – Episodios de urgencia diarios pretratamiento	<0.001	<0.001
Episodios de urgencia diarios Mes 3 – Episodios de urgencia diarios pretratamiento	0.007	0.007
Episodios de urgencia diarios Mes 6 – Episodios de urgencia diarios pretratamiento	0.01	0.01
Episodios de urgencia diarios Mes 3 – Episodios de urgencia diarios Mes 1	0.273	0.273
Episodios de urgencia diarios Mes 6 – Episodios de urgencia diarios Mes 1	0.047	0.047
Episodios de urgencia diarios Mes 6 – Episodios de urgencia diarios Mes 3	0.391	0.391
Sandvik Mes 1 – Sandvik pretratamiento	0.001	0.001
Sandvik Mes 3 – Sandvik pretratamiento	0.034	0.034
Sandvik Mes 6 – Sandvik pretratamiento	0.806	0.806
Sandvik Mes 3 - Sandvik Mes 1	0.218	0.218
Sandvik Mes 6 – Sandvik Mes 1	0.013	0.013
Sandvik Mes 6 – Sandvik Mes 3	0.032	0.032
Resultado global Mes 3 – Resultado global Mes 1	>0.999	>0.999
Resultado global Mes 6 – Resultado global Mes 1	>0.999	>0.999
Resultado global Mes 6 – Resultado global Mes 3	>0.999	>0.999
Tipo de respuesta Mes 3 – Tipo de respuesta Mes 1	0.87	0.87
Tipo de respuesta Mes 6 – Tipo de respuesta Mes 1	0.011	0.011
Tipo de respuesta Mes 6 – Tipo de respuesta Mes 3	>0.999	>0.999

**TABLA 21. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS. ANÁLISIS ENTRE GRUPOS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DEL ESTUDIO: ICIQ-SF, NÚMERO DE EPISODIOS DE URGENCIA AL DÍA, SANDVIK, RESULTADOS Y REVISIÓN**

### 6.6.6. COMPARACIÓN POR PARES EN EL TIEMPO

Se realizó un análisis de comparación por pares basal, al mes, 3 meses y 6 meses de inicio del tratamiento, valorando las siguientes variables:

- ICIQ-SF
- Episodios de urgencia diarios
- Sandvik
- Nicturia
- Satisfacción
- Tiempo entre micciones
- Resultado global del seguimiento
- Tipo de respuesta al finalizar el seguimiento

El análisis de comparación por pares entre ambos grupos al mes, 3 meses y 6 meses de seguimiento se resume detalladamente en la Tabla 22.

**Se evidencian diferencias significativas al mes de seguimiento entre ambos grupos en las variables Sandvik, Resultado global y Tipo de respuesta al finalizar el seguimiento. En el caso de la variable Satisfacción se producen diferencias significativas a los 6 meses de seguimiento.** En el resto de las variables (ICIQ-SF, Episodios de urgencia al día, Nicturia y Tiempo entre micciones) no se observaron diferencias significativas en el análisis de comparación por pares.

	Pretratamiento	Mes 1	Mes 3	Mes 6
ICIQ-SF	>0.999	0.063	0.663	0.903
Episodios de urgencia diarios	>0.999	0.62	>0.999	>0.999
Sandvik	>0.999	0.039	>0.999	>0.999
Nicturia		0.831	>0.999	0.821
Satisfacción		0.274	0.504	0.001
Tiempo entre micciones	0.197	>0.999	>0.999	0.788
Resultado global del seguimiento		0.018	0.15	0.057
Tipo de respuesta al final del seguimiento		0.024	0.21	0.14

**TABLA 22. COMPARACIÓN POR PARES. TABLA RESUMEN DE LA COMPARACIÓN POR PARES ENTRE AMBOS GRUPOS DURANTE EL SEGUIMIENTO**



## 7. DISCUSIÓN

---

En este ensayo clínico prospectivo aleatorizado, **las pacientes que fueron sometidas a TNA presentaron mejores resultados en respuesta global, que aquellas pacientes que fueron sometidas a placebo.** Nuestros hallazgos sugieren que la TNA aplicada mediante tecnología SCENAR podría suponer una nueva línea de tratamiento para aquellas pacientes con IUU o IM con predominio de urgencia resistentes a tratamientos de primera y segunda línea, o bien no candidatas a estos por diversas cuestiones.

El proceso de aleatorización dio lugar a dos grupos de tratamiento bien equilibrados formados por 33 pacientes, respectivamente. **El estudio de los datos epidemiológicos demuestra la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos en las variables estudiadas.**

Asimismo, se realizó un estudio exhaustivo de la severidad de la incontinencia de las pacientes previo al inicio del tratamiento. Para este fin, se emplearon diferentes tipos de cuestionarios estandarizados: algunos puramente objetivos, como es el cuestionario Sandvik o la Escala Oxford; otros mixtos que combinan variables objetivas y subjetivas, como el cuestionario ICIQ-SF; y finalmente cuestionarios que evalúan aspectos puramente subjetivos relacionados con el impacto en la calidad de vida, como el cuestionario Potenziani. Igualmente, para completar la evaluación de la severidad pre-tratamiento, se analizaron otra serie de variables de posible interés no estandarizadas, como el Número de escapes diarios, los Episodios de urgencia diarios o el Tiempo entre micciones. **El análisis de todas estas variables demostró la distribución homogénea de pacientes entre ambos grupos en cuanto a severidad de la IU pre-tratamiento.** Sólo se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la distribución de la variable Tiempo entre micciones, que obtuvo una puntuación sustancialmente menor en el grupo control. Puesto que no se trata de una de las variables más importantes en la valoración de la severidad pre-tratamiento, se consideró que ambos grupos estaban equilibrados en este aspecto.

Este análisis, además permitió demostrar que **las pacientes que ingresaron en el estudio presentaban diagnóstico de IU moderada-grave,** con una media en el cuestionario Sandvik de 4.89 y en el cuestionario ICIQ-SF de 14.64. Estos datos no sorprendieron, teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes que ingresaron en el estudio eran resistentes a tratamientos convencionales

(tratamiento conservador y farmacológico), lo que podría presumir una situación de gravedad mayor.

**El objetivo principal del ensayo, determinar la eficacia de la TNA frente a placebo; queda demostrado con una tasa de mejoría inmediata del 70% y de curación completa del 63% en el grupo de tratamiento.** Al comparar con el grupo placebo se alcanzó la significación estadística, a pesar de que la tasa de respuesta en este último grupo fue más alta (48%) de la que en un principio se esperaba según los datos de estudios publicados sobre IU, que suelen rondar el 40% de respuesta a placebo (63). Además, otra de las peculiaridades de esta muestra fue que estaba en su gran mayoría compuesta por pacientes refractarias o intolerantes a tratamientos farmacológicos (72% en el grupo control y 88% en el grupo tratamiento). Por ello, cabría esperar, al menos teóricamente, una respuesta más limitada. A pesar de ello, se alcanzaron los objetivos planteados satisfactoriamente.

Estos datos de respuesta fueron obtenidos a partir del análisis de los cuestionarios estandarizados Sandvik e ICIQ-SF. La elección de estas pruebas como método de evaluación no fue casual, puesto que se pretendía analizar, por un lado, valores objetivos como el número y severidad de los escapes (Sandvik); y, por otro lado, aspectos subjetivos como el impacto en la calidad de vida (ICIQ-SF). El resultado cuantitativo de dichas pruebas fue considerado asimismo como objetivo principal del estudio. Los resultados del análisis de estos cuestionarios demostraron diferencias significativas postratamiento entre ambos grupos en los dos casos. El grupo placebo partía al inicio del ensayo de media con un ICIQ-SF de 14.9 y un Sandvik de 4.6; y finalizó con un ICIQ-SF de 6.7 y un Sandvik de 2.97. En el caso del grupo tratamiento las diferencias fueron aún mayores. Partía de media con un ICIQ-SF de 14.3 y un Sandvik de 5.2, y finalizó con un ICIQ-SF de 3.6 y un Sandvik de 1.6. Los resultados del análisis de ambas variables al final del tratamiento mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos. **Por tanto, es posible aseverar que el tratamiento mediante TNA no sólo fue eficaz en la reducción del número y severidad de los escapes, sino que tuvo un impacto positivo sobre la calidad de vida de las pacientes tratadas.**

También se analizaron una serie de variables cuantitativas secundarias. En relación con los datos previamente expuestos, no es de extrañar que al evaluar la variable Satisfacción se encontrasen también diferencias estadísticamente

significativas entre ambos grupos con una puntuación de 8.8 en el grupo tratamiento y de 7.6 en el grupo placebo al finalizar el tratamiento.

El resto de las variables cuantitativas secundarias analizadas (Episodios de urgencia diarios, Intensidad de éstos, Nicturia y Tiempo entre micciones) no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos en el momento de finalizar la intervención terapéutica, puesto que, a pesar de que se observó una mejoría a lo largo del tratamiento en todas ellas, la respuesta entre ambos grupos fue similar.

Por otro lado, de media fueron necesarias 2.4 sesiones semanales para alcanzar la RP en el grupo tratamiento y 4.3 para alcanzar la RC. En este sentido, **el Número de sesiones para alcanzar una respuesta fue considerablemente menor que en el caso de la NMTP**, donde pueden ser necesarias hasta una o dos sesiones semanales durante 12-13 semanas (11) para alcanzar una mejoría clínica.

Otro de los objetivos secundarios de esta Tesis era valorar la duración del efecto de la TNA. En este sentido, se puede ver cómo **la mejoría clínica observada en el 70% de las pacientes del grupo tratamiento se mantiene a los 6 meses en el 55% de éstas, frente a tan sólo el 33% del grupo control**. Asimismo, el análisis estadístico demostró diferencias significativas entre ambos grupos en la interacción grupo-tiempo, con un mayor porcentaje de respuestas en todos los momentos de medición en el grupo tratamiento.

Sin embargo, el análisis de Kaplan-Meier no mostró diferencias entre ambos grupos en el evento “recidiva”. No obstante, la evidencia está limitada por el reducido tamaño muestral y el escaso número de eventos (recidiva o abandono). En dicho análisis se puede apreciar cómo **la mayor parte de las recidivas en el grupo tratamiento se produjeron al tercer mes**. Por tanto, sería interesante en el futuro estudiar la posibilidad de realizar sesiones de refuerzo antes de que se produjesen dichas recidivas.

En cuanto a la evolución del ICIQ-SF y el Sandvik; **todos los valores obtenidos durante el 1º, 3º y 6º mes de seguimiento obtuvieron resultados más bajos en el grupo tratamiento que en el control**. En el caso del ICIQ-SF se alcanzó la significación estadística en la comparación entre ambos grupos, con una diferencia de 2.2 puntos menos en el grupo tratamiento frente al grupo control a los 6 meses. En el caso del Sandvik se alcanzó la significación estadística en la interacción grupo-tiempo.

En el análisis del seguimiento de las variables cuantitativas secundarias **la única que mostró diferencias significativas en la interacción grupo-tiempo y en la comparación entre ambos grupos fue la variable Satisfacción, con una diferencia de 1 punto mayor en el grupo tratamiento al cabo de 6 meses.** Este dato va en consonancia con los resultados obtenidos al finalizar el tratamiento, donde la Satisfacción fue la única variable donde se apreciaron diferencias significativas.

Tanto la variable Episodios de urgencia diarios como el cuestionario Potenziani presentaron mejorías considerables a lo largo del seguimiento, sin embargo, la evolución entre ambos grupos fue similar, no pudiendo demostrar por tanto la influencia del tratamiento en estos casos.

Paradójicamente, el análisis de la evolución de la variable Tiempo entre micciones arrojó diferencias significativas al finalizar el seguimiento en la comparación entre ambos grupos, pero con **una diferencia de 13 puntos menor en el grupo placebo con respecto al grupo tratamiento.** Este dato probablemente sea debido a la falta de equilibrio en la distribución entre ambos grupos de esta variable ya detectada en los análisis de homogeneidad, donde el grupo control partía previo al ensayo de una media de 120 minutos entre micciones; mientras que en el grupo tratamiento la media era de 137 minutos.

Finalmente, en el caso de la variable Nicturia no se observaron mejorías a lo largo de los 6 meses en ninguno de los dos grupos.

No fue posible identificar más factores predictivos de respuesta al tratamiento con TNA que la edad. **Se demostró que a mayor edad menor probabilidad de respuesta al tratamiento.** Esto es lógico teniendo en cuenta que las pacientes de mayor edad puedan tener, teóricamente, otras patologías concomitantes que puedan afectar negativamente a la IU y sobre las que la TNA no es capaz de actuar.

A la vista de estos resultados, se plantea la hipótesis de que la TNA podría ser similar en cuanto a efectividad a los tratamientos de neuromodulación empleados en este campo, cuyas tasas de respuesta rondan el 60-90% tanto en el caso de la NMTP como de la NMS (38) (53). Ambos tratamientos se consideran actualmente efectivos y seguros para el tratamiento de la IUU. Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre los que se basa su eficacia utilizan terapias farmacológicas en el grupo control y pocos de ellos se basan en la estimulación simulada como técnica de control (11) (74); un

método más apropiado para evaluar adecuadamente la eficacia de la intervención. Además, en este tipo de estudios no puede evaluarse eficazmente la influencia del efecto placebo sobre el efecto terapéutico. **En este sentido, el ensayo propuesto por esta Tesis Doctoral sí compara la TNA frente a placebo.**

Asimismo, cabe señalar que, según estos resultados, la TNA podría ser superior a los fármacos anticolinérgicos y el Mirabegrón, cuyas tasas de respuesta oscilan en torno al 50% en ambos casos (62) (60).

La IUU es una patología que afecta considerablemente a la calidad de vida de los pacientes, pero no repercute en su supervivencia. Por este motivo, **es muy importante sopesar siempre los riesgos/beneficios de cualquier potencial tratamiento.** En base a ello, las alternativas de tratamiento se clasifican en tres niveles o líneas terapéuticas (38). Los fármacos aprobados para el tratamiento de la IUU que constituyen las medidas de 2ª línea presentan múltiples efectos secundarios que justifican la escasa adherencia de las pacientes a estos tratamientos. La mediana de tiempo hasta la suspensión del tratamiento es bastante corta en la población española, de 56 a 90 días tanto para fármacos antimuscarínicos como para Mirabegrón. A los 12 meses, la adherencia al tratamiento se sitúa entre el 20.2% y el 10.2% (75). Estudios sobre la IUU refractaria a tratamientos de 1º y 2º línea han demostrado eficacia para tratamientos de 3º línea como la NMS o las inyecciones intravesicales de toxina botulínica (76). Sin embargo, estos tratamientos se han relacionado con múltiples efectos adversos (infecciones urinarias, retenciones urinarias, necesidad de extraer el dispositivo de la NMS, etc...).

En el caso de la TNA mediante tecnología SCENAR, **no se ha registrado ningún efecto adverso ni complicación durante el desarrollo del ensayo clínico**, lo cual posiciona a esta terapia en un lugar privilegiado si se compara con otros tratamientos convencionales frente a la IUU como los fármacos anticolinérgicos o el Mirabegrón; o bien frente a terapias de 3º nivel. En este sentido, el único tratamiento que podría competir con la TNA por la falta de efectos secundarios registrados sería la NMTP y, sin embargo, cabe recordar que se trata de una técnica que precisa de la inyección transdérmica de agujas. El electrodo integrado en el dispositivo SCENAR se aplica de forma transcutánea, mediante una técnica muy simple en comparación con los protocolos de NMTP.

Asimismo, el hecho de que se aplique mediante un procedimiento no invasivo, indoloro, que no precisa material específico, y con una curva de aprendizaje muy

---

corta, pueden favorecer la difusión de esta técnica en diferentes niveles asistenciales. Sería posible su aplicación por parte de personal de enfermería o fisioterapia, así como en atención primaria. **Todo ello favorecería que estas pacientes pudiesen tener más fácil acceso a este tipo de tratamientos específicos, sin tener que esperar para ser derivadas a un especialista.**

La terapia mediante el dispositivo SCENAR se aplica mediante electrodos transcutáneos reutilizables. Por este motivo y todos los anteriormente descritos se concluye que **se trata de un procedimiento con un bajo coste sanitario**. Su aplicación rutinaria como tratamiento frente a la IUU podría suponer una reducción considerable de los costes que actualmente suponen los tratamientos farmacológicos.

Por todo ello, **teniendo en cuenta la sencillez del procedimiento terapéutico, así como los resultados previamente expuestos; sería interesante considerar realizar más estudios en el futuro que investigasen la TNA como primera línea de tratamiento**, especialmente para pacientes que no deseen someterse a tratamientos médicos crónicos, tengan baja adherencia o bien no sean candidatas a éstos. Asimismo, **sería recomendable realizar estudios que comparasen la TNA frente a otras técnicas de neuromodulación aprobadas para el tratamiento de la IUU**, como la NMTP o la NMS.

La TNA mediante tecnología SCENAR se ha evaluado recientemente para el tratamiento de osteoartritis y fibromialgia (77) (8). A pesar de existir una creciente evidencia de la capacidad de la TNA para regular los impulsos nerviosos, la experiencia con este tipo de tecnología es todavía limitada. Este estudio supone, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, el primer ensayo clínico realizado con indicación de IUU. No hay experiencias previas del uso de esta técnica para el tratamiento de la VH y la IUU.

**Nuestra experiencia piloto presenta resultados prometedores, sin embargo, es importante reconocer importantes limitaciones en este ensayo.** Es preciso realizar más estudios que confirmen estos resultados y evalúen la eficacia y seguridad a largo plazo de la TNA para este uso terapéutico. Asimismo, sería conveniente realizar más investigaciones para evaluar la acción de la TNA sobre diferentes subgrupos de pacientes con IUU, como aquellas pacientes con IM, pacientes con VH sin escapes, grupos de edad específicos y también para la población

masculina. Finalmente, a pesar de la sencillez del procedimiento, son necesarios más estudios que permitan estandarizar y reproducir su aplicación.



## 8. CONCLUSIONES

Las conclusiones extraídas de este ensayo clínico y basadas tanto en los objetivos primarios como secundarios planteados han sido:

1. La aplicación de la TNA mediante tecnología SCENAR ha demostrado ser eficaz frente a placebo en la reducción del número y severidad de los escapes diarios asociados a urgencia miccional; así como en la mejora de la calidad de vida de las pacientes con IUU o IM con predominio de urgencia y, por tanto, cumpliendo de forma satisfactoria el objetivo principal de este estudio.
2. Las pacientes que recibieron TNA han demostrado mejores puntuaciones en la variable secundaria Satisfacción en comparación con el grupo control, tanto al finalizar el tratamiento como a los 6 meses de seguimiento. La TNA no ha mostrado superioridad frente a placebo para regular el resto de las variables secundarias (Episodios de urgencia diarios, Nicturia, Tiempo entre micciones, Potenziani) postratamiento ni durante el seguimiento.
3. Las pacientes que recibieron TNA precisaron de media 2.4 sesiones para obtener RP y 3.9 sesiones para obtener RC.
4. El tratamiento mediante TNA ha demostrado una mejora a los 6 meses de seguimiento, con un mayor porcentaje de respuestas y puntuaciones más bajas en los cuestionarios ICIQ-SF y Sandvik en todos los momentos de medición (al mes, 3 y 6 meses) en el grupo experimental frente al placebo.
5. La edad fue el único factor predictivo de respuesta, demostrando que, a mayor edad, menor probabilidad de respuesta a la TNA.
6. No se ha registrado ningún efecto adverso ni complicación asociados a la aplicación de la TNA mediante el dispositivo SCENAR durante el desarrollo del ensayo clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Junta Directiva de la Sección de Suelo Pélvico de la SEGO (2008-2016). Bases anatómicas de la cirugía vaginal del prolapso de los órganos pélvicos. *Revista Española sobre Medicina del Suelo Pélvico de la Mujer y Cirugía Reconstructiva*. 2016; 12(1): 5-9.
2. Trébol López, J.; Carabias Orgaz, A.; Marijuán Martín, J.L. INCONTINENCIA FECAL (I). *Revista ACIRCAL*. 2017; 4 (2): 12.
3. Leñero, E.; Castro, R.; Viktrup, L.; Bump, R.C. Neurofisiología del tracto urinario inferior y de la continencia urinaria. *Revista Mexicana de Urología*. 2007; 67(3): 154-159.
4. Bolandard, F.; Bonnin, M.; Duband, P.; Mission, J-P.; Bazin, J-E. Techniques d'anesthésie locorégionale du périnée: indications en gynécologie, en proctologie et en obstétrique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2006; 25 (11-12): 1127-1133.
5. Mitchell, A.W.M.; Drake, R.; Vogl, W. *Gray's Anatomy for Students*: Elsevier.
6. Láinez Andrés JM. In Valenciana RAdMdIC, editor. *Neuromodulación: una alternativa en las enfermedades neurológicas*. Valencia; 2015.
7. Prieto Mateos, J.; Alcalde Ibáñez, M.T.; López Manzanares, L.; Pérez Libroero, P.; Martín Gutiérrez, L. *Guía de actuación sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia comunitaria España: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*; 2019.
8. Udina-Cortés, C.; Fernández-Carnero, J.; Romano, A.A.; Cuenca-Zaldívar, J.N.; Villafañe, J.H.; Castro-Marrero, J.; Alguacil-Diego I.M. I.M. Effects of neuro-adaptive electrostimulation therapy on pain and disability in fibromyalgia: A prospective, randomized, double-blind study. *Medicine*. 2020; 18;99(51):e23785.
9. McGuire, E.J.; Zhang, S.C.; Horwinski, E.R.; Lytton, B. Treatment of motor and sensory detrusor instability. *The Journal of Urology*. 1983; 129(1):78-9.
10. Stoller ML. Afferent nerve stimulation for pelvic floor dysfunction. *Eur Urol*. 1999; 35 (132).

11. Peters, K.M.; Carrico, D.J.; Perez-Marrero, R.A.; Khan, A.U.; Wooldridge, L.S.; Davis, G.L.; Macdiarmid, S.A. Randomized Trial of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Versus Sham Efficacy in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: Results From the SUmiT Trial. *The Journal of Urology*. 2010; 183(4):1438-43.
12. Tanagho, E.A.; Schmidt, R.A. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *The Journal of Urology*. 1988; 140(6):1331-9.
13. Burkhard, F.C.; Bosch, J.L.H.R.; Cruz, F.; Lemack, G.E.; Nambiar, A.K.; Thiruchelvam, N.; Tubaro, A. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology. 2020; Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam. ISBN 978-94-92671-07-3.
14. Gorfinkel, Y.V.; Dubashev, S.L.; Karasev, A.A.; Pahk, L.N. Using SCENAR device in diagnostics and treatment. *Medical Information Systems. Interdepartmental Scientific Subject Collection*. 1990; 2: 152-154.
15. Udina-Cortés C. Dossier informativo Terapia Scenar. Madrid: Academia Ibérica de Terapia Scenar, Instituto Neurolife; 2017.
16. Udina-Cortés, C.; Fernández-Carnero, J.; Romano, A.A.; Cuenca-Zaldívar, J.N.; Villafañe, J.H.; Castro-Marrero, J.; Alguacil-Diego I.M. Effects of neuroadaptive electrostimulation therapy on pain and disability in fibromyalgia: A prospective, randomized, double-blind study. *Medicine*. 2020; 18;99(51):e23785.
17. Michel-Cherqui, M.; Guirimand, A.; Szekely, B.; Kennel, T.; Fischler, M.; Le Guen, M. Effects of a Single Application of Scenar™, a Low-Frequency Modulated Electric Current Therapy, for Pain Relief in Patients with Low Back and Neck Pain: A Randomized Single Blinded Trial. *J Clin Med*. 2021; 26;10(23):5570.
18. Tarakanov, A.V.; Tarakanov, A.A.; Kharybina, T.; Goryanin, I.. Treatment and Companion Diagnostics of Lower Back Pain Using Self-Controlled Energo-Neuroadaptive Regulator (SCENAR) and Passive Microwave Radiometry (MWR).. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(5):1220.

19. Varakanov, T.A.; Luspikayan, S.Kh.; Milyutina, N.P.; Rozhkov, A.V. Effect of arthrofoon and SCENAR therapy on parameters of LPO and antioxidant system of the blood in patients with peritonitis in postoperative period. *Bull Exp Biol Med.* 2009; 148(3):497-500.
20. Lazik, D.; Luther, S.; Tiedje, H.; Kittel, R.; Badtke, G.. Use of SCENAR in musculo-skeletal problems in heavy athletics. *Biologische Medizin.* 2006; 35:2 (67-71).
21. Ing MR. The use of electronic biofeedback for the management of post-herpetic neuralgia--a report of 3 cases. *Hawaii Med J.* 2007; 66(9):232, 234.
22. Tsimmerman, S.; Kochurova, I.A.; Vladimirkü, E.V.. The effectiveness of SCENAR therapy in complex treatment of duodenal ulcer, and the mechanisms of its action. *Klin Med.* 2006; 84(7):35-41.
23. Barbaeva, S.N.; Kulishova, T.V.; Eliseev, V.V.; Radchenko, N.V. The comparative effectiveness of the application of various methods for electrical muscle stimulation in the patients presenting with juvenile cerebral palsy. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* ; 201.
24. Abrams, P.; Anderson, K.E.; Birder, L. Fourth International Consultation on Incontinence, recommendation of the international scientific committee evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapsed and fecal incontinence. *Neurourologic Urodynamics.* 2010; 29(1):213-40.
25. Lukacz, S.E. UpToDate. (s. f.). Female urinary incontinence: Evaluation. Recuperado el 4 de abril de 2023, de <https://www-uptodate-com.m-hupa.a17.csinet.es/contents/female-urinary-incontinence-evaluation>
26. Abrams, P.; Wein, A.J. The Overactive Bladder: From Basic Science to Clinical Management Consensus Conference. *Proceedings. Urology.* 1997; 50(6A Suppl):1-114.
27. Abrams, P.; Cardozo, L.; Fall, M.; Griffiths, D.; Rosier, P.; Ulmsten, U.; et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report. *Neurourol Urodyn.* 2002; 61(1):37-49.

- 
28. Chapple, C.R.; Artibani, W.; Cardozo, L.D.; Castro-Díaz, D.; Craggs, M.; Haab, F.; Khullar, V.; Versi, E. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int.* 2005; 95(3):335-40.
29. Bowden, A.; Colman, S.; Sabounjian, L.; Sandage, B.; Schwiderski, U.; Zayed, H. Psychometric validation of an Urgency Severity Scale (IUSS) for patients with overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics.* 2003; 22(5): 119-119.
30. Altman, D.; Cartwright, R.; Lapitan, M. C.; Milsom, I.; Nelson, R.; Sjöström, S.; & Tikkinen, K. A. O. Epidemiology of urinary incontinence and other lower urinary tract symptoms, pelvic organ prolapse and anal incontinence. In P. Abrams LCAW&AJW, editor. *Incontinence: 6th International Consultation on Incontinence*; 2017; Tokyo: International Continence Society. p. 1-141.
31. Karin, S.; Coyne, Sexton, C.C.; Thompson L.C.; Milsom, I. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results of the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU International.* 2008; 104(3):348-351.
32. Hunskaar, S.; Lose, G.; Sykes, D<sup>†</sup>; Voss, S<sup>†</sup>. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU International.* 2003; 93(3): 324-330.
33. Milsom, I.; Abrams, P.; Cardozo, L.; Roberts, R.G.; Thüroff, J.; Wein, A.J. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population based. *BJU Int.* 2001; 87(9):760-6.
34. Hewison, A.; McCaughan, D.; Watt, I. An evaluative review of questionnaires recommended for the assessment of quality of life and symptom severity in women urinary incontinence. *Journal of clinical Nursing.* 2014; 23(21-22): 2998-3011.
35. Gümüşsoy, S.; Kavlak, O.; Dönmez, S. Investigation of body image, self-esteem, and quality of life in women with urinary incontinence. *International Journal of Nursing Practice.* 2019; 25(5): e12762.

- 
36. Caruso, S.; Brescia, R.; Matarazzo, M. G.; Giunta, G.; Rapisarda, A. M. C.; Cianci, A. Effects of urinary incontinence subtypes on women's sexual function and quality of life. *Urology*. 2017; 108:59-64.
37. Van der Vaart, C.H.; de Leeuw, J.R.; Roovers, J.P.; Heintz, A.P. The effect of urinary incontinence and overactive bladder symptoms on quality of life in young women. *BJU international*. 2002; 90(6):544-9.
38. Gormley, E.A.; Lightner, D.J.; Faraday, M.; Vasavada, S.P. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults. AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol*. 2015; 193(5):1572-80.
39. Raju, R.; Linder, B. J. Evaluation and Treatment of Overactive Bladder in Women. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020; 95(2):370-377.
40. Andersson, K.E.; Cardozo, L.; Cruz, F.; Lee, K.S.; Sahai, A.; Wein, A.J. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Paul Abrams LCAAWAW, editor. *International Consultation on Incontinence 6th edition*; 2016; Tokyo. p. 805-959.
41. Chapple, C.; Khullar, V.; Gabriel, Z. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2005; 54(3):543-62.
42. Chapple, C.; Schneider, T.; Haab, F.; Sun, F.; Whelan, L.; Scholfield, D.; Dragon, E.; Mangan, E. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int*. 2014; 114(3):418-26.
43. Nabi, G.; Cody, J.D.; Ellis, G.; Hay-Smith, J.; Herbison, G.P. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; 18 (4):CD003781. DOI: 10.1002/14651858.CD003781.
44. Nitti, V.; Auerbach, S.; Martin, N.; et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *The Journal of Urology*. 2013; 189(4): 1388-1395.

- 
45. Kelleher, C.; Hakimi, Z.; Zur, R.; et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *European Association of Urology*. 2018; 74(3):324-333.
46. Astellas Pharma Europe Ltd. (2022). Mirabegron 25 mg, 50 mg and 100 mg prolonged-release tablets: Summary of Product Characteristics. Recuperado el 4 de abril de 2023, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betmiga#product-information-section>
47. Lukacz, S.E.; Brubaker, L.; Schmader, K.E. Urgency urinary incontinence/overactive bladder (OAB) in females: Treatment. UpToDate. Recuperado el 4 de abril de 2023, de <https://www-uptodate-com.m-hupa.a17.csinet.es/contents/urgency-urinary-incontinence-overactive-bladder-oab-in-females-treatment>
48. Abrams, P.; Kelleher, C.; Staskin, D.; Rechberger, T.; Kay, R.; Martina, R.; Newgreen, D.; Pairedy, A.; Van Maanen, R.; Ridder, A. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, dose-ranging, Phase 2 study. *European Association of Urology*. 2014; 67(3):577-88.
49. Mayr, C. A.; Shepherd, J. P. Cost-effectiveness of novel therapies for overactive bladder. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014; 14(4):527-35.
50. Ramírez-García, I.; Blanco-Ratto, L.; Kauffmann, S.; Carralero-Martínez, A.; Sánchez, E. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. *Neurourol Urodyn*. 2019; 38(1):261-268.
51. Peters, K.M.; MacDiarmid, S.A.; Wooldridge, L.S.; et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol*. 2013; 189(6):2194-2201. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.166.



- 
52. Siegel, S.; Noblett, K.; Mangel, J.; et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2015; 34 (3): 224-230.
53. Yamanishi, T.; Kaga, K.; Fuse, M.; et al. Neuromodulation for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms. *Low Urin Tract Symptoms.* 2015; 7(3):121-32.
54. Duthie, J.B.; Vincent, M.; Herbison, G.P.; et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; 7,(12):CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.
55. Lo, C.W.; Wu, M.Y.; Yang, S.S.; Jaw, F.S.; Chang, S.J.. Comparing the Efficacy of OnabotulinumtoxinA, Sacral Neuromodulation, and Peripheral Tibial Nerve Stimulation as Third Line Treatment for the Management of Overactive Bladder Symptoms in Adults: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Toxins (Basel).* 2020; 18;12(2):128.
56. Ridout, A.E.; Yoong, W. Tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome unresponsive to medical therapy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2010; 30(2):111–114.
57. Stewart, W.F.; Van Rooyen, J.B.; Cundiff, G.W.; et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urology.* 2003; 20(6):327-36.
58. Espuña-Pons, M.; Ros, C.; Ortega, J.A.; Aliaga, F.; Pérez-González, A.; Palau, M.J. Prevalence, incidence, and remission rates of urinary incontinence in women attended in gynecological practice. *Neurourol Urodyn.* 2017; 36(4):1081-5.
59. Coyne, K.S.; Wein, A.; Nicholson, S.; Kvasz, M.; Chen, C.I.; Milsom, I. Economic burden of urgency urinary incontinence in the United States: a systematic review. *Journal of managed care pharmacy.* 2014; 20(2):130-40.
60. Lukacz, S.E. UpToDate. (s. f.). Female urinary incontinence: Treatment. Recuperado el 4 de abril de 2023, de <https://www-uptodate-com.m-hupa.a17.csinet.es/contents/female-urinary-incontinence-treatment>

- 
61. Shamliyan, T.; Wyman, J.F.; Ramakrishnan, R.; et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 156(12):861-74.
  62. Riemsma, R.; Hagen, S.; Kirschner-Hermanns, R.; et al. Can incontinence be cured? A systematic review of cure rates. *BMC Med.* 2017; 15(1):63.
  63. Rai, B.P.; Cody, J.D.; Alhasso, A.; Stewart, L. Fármacos anticolinérgicos versus tratamientos activos no farmacológicos para el síndrome de vejiga hiperactiva no neurogénica en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; Issue 12. Art. No.: CD003193. DOI: 10.1002/14651858.CD003193 93.pub4.
  64. Thomas, T.N.; Walters, M.D. AUGS consensus statement: association of anticholinergic medication use and cognition in women with overactive bladder. *American Urogynecologic Society Guidelines Committee.* 2017; 23(3):177-178.
  65. Suehs, B.T.; Caplan, E.O.; Hayden, J.; Ng, D.B.; Gaddy, R.R. The relationship between anticholinergic exposure and falls, fractures, and mortality in patients with overactive bladder. *Drugs & Aging.* 2019; 36 (10): 957-967.
  66. Broström, S.; Hallas, J. Persistence of antimuscarinic drug use. *European Journal of Clinical.* 2008; 65(3): 309-314.
  67. Wagg, A.; Compion, G.; Fahey, A.; Siddiqui, E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int.* 2010; 110(11):1767-74.
  68. Duckett, J.; Balachandran, A. Tolerability and persistence in a large, prospective case series of women prescribed mirabegron. *Int Urogynecol J.* 2016; 27(8):1163-7.
  69. Ghei, M.; Maraj, B.H.; Miller, R.; et al. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol.* 2005; 174(5):1873-7.
  70. Souto, S.C.; Reis, L.O.; Palma, T.; et al. Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome. *World J Urol.* 2013; 32(1):179-84.

- 
71. Sahai, A.; Khan, M.S.; Dasgupta, P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2007; 177(6):2231-6.
72. (AMM) AMM. Declaración de Helsinki-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. In 64<sup>a</sup> Asamblea General; Octubre 2013; Fortaleza, Brasil.
73. Moher, D.; Schulz, K. F.; Altman, D. G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *BMC Med Res Methodol.* 2001; 1:2. DOI: 10.1186/1471-2288-1-2.
74. Finazzi-Agro, E.; Petta, F.; Sciobica, F.; Pasquletti, P.; Musco, S.; Bove, P. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor. *J. Urol.* 2010; 184(5):2001-6.
75. Nazir, J.; Hakimi, Z.; Guelfucci, F.; Khemiri, A.; Fatoye, F.; Blázquez, A.M.M.; González, M.H. A retrospective study of treatment persistence and adherence to mirabegron versus antimuscarinics, for the treatment of overactive bladder in Spain. *BMC Urol.* 2018; 18, 76–86.
76. Amundsen, C.L.; Richter, H.E.; Menefee, S.A.; Komesu, Y.M.; Arya, L.A.; Gregory, W.T.; Myers, D.L.; Zyczynski, H.M.; Vasavada. OnabotulinumtoxinA vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women. *JAMA.* 2016; 4, 316(13):1366-1374.
77. Krusche-Mandl, I.; Kaider, A.; Starlinger, J.; Preschitz, M.; Schuster, R.; Kefurt, R.; Marhofer, P.; Kasperek, M.; Hajdu, S.; Sator-Katzenschlager, S. Implementation of Electrical Auricular Acupuncture and Low Frequency Modulated Electric Current Therapy in Pain Management of Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Pilot Trial. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 15,8(8):1229.
78. Herschorn, S.; Chapple, C.R.; Abrams, P.; Arlandis, S.; Mitcheson, D.; Lee, K.S.; Ridder, A.; Stoelzel, M.; Paireddy, A.; Van Maanen, R.; Robinson, D. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder. *BJU International.* 2017; 120(4):562-575.

79. Drake, M.J.; Chapple, C.; Esen, A.A.; Athanasiou, S.; Cambroner, J.; Mitcheson, D.; Herschorn, S.; Saleem, T.; Huang, M.; Siddiqui, E.; Stölzel, M.; Herholdt, C.; MacDiarmid, S. 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. *The European Association of Urology*. 2016; 70(1):136-145.
80. Tutolo, M.; Ammirati, E.; Heesakkers, J.; et al. Efficacy and safety of sacral and percutaneous tibial neuromodulation in nonneurogenic lower urinary tract dysfunction and chronic pelvic pain: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2018; 73(3):406-418.

## ANEXOS

### ANEXO I. CUESTIONARIO SANDVIK

<b>¿Con qué frecuencia se le escapa la orina?</b>
1. Menos de una vez al mes
2. Algunas veces al mes
3. Algunas veces a la semana
4. Todos los días y / o noches
<b>¿Qué cantidad de orina se le escapa cada vez?</b>
1. Gotas (muy poca cantidad)
2. Chorro pequeño (una cantidad moderada)
3. Mucha cantidad

## ANEXO II. CUESTIONARIO ICIQ-SF

**SERVICIO DE OBSTETRICA Y GINECOLOGÍA  
UNIDAD DE SUELO PELVICO**

**Cuestionario de incontinencia urinaria ICIQ-SF**

El ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) es un cuestionario autoadministrado que identifica a las personas con incontinencia de orina y el impacto en la calidad de vida.

<b>1</b>	<b>¿Con qué frecuencia pierde orina? (Marque sólo una respuesta)</b>		
A	Nunca	0	puntos
B	Una vez a la semana	1	
C	2-3 veces / semana	2	
D	Una vez al día	3	
E	Varias veces al día	4	
F	Continuamente	5	

<b>2</b>	<b>Indique su opinión acerca de la cantidad de orina que usted cree que se le escapa, es decir, la cantidad de orina que pierde habitualmente (tanto si lleva protección como si no). Marque sólo una respuesta.</b>		
A	No se me escapa nada	0	puntos
B	Muy poca cantidad	2	
C	Una cantidad moderada	4	
D	Mucha cantidad	6	

<b>3</b>	<b>¿En qué medida estos escapes de orina que tiene han afectado su vida diaria?</b>									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>Nada</b>										<b>Mucho</b>

<b>4</b>	<b>¿Cuándo pierde orina? (Señale todo lo que le pase a Ud.)</b>
	Nunca
	Antes de llegar al servicio
	Al toser o estornudar
	Mientras duerme
	Al realizar esfuerzos físicos / ejercicio
	Cuando termina de orinar y ya se ha vestido
	Sin motivo evidente
	De forma continua

Puntuación: suma de 1+2+3. Se considera diagnóstico cualquier puntuación superior a 0



## ANEXO III. CUESTIONARIO POTENZIANI

## Cuestionario de impacto de la incontinencia urinaria en la calidad de vida de la mujer (Potenziani-14-CI-IO-QOL-2000)

Sencillo cuestionario autoadministrado que informa sobre el impacto de la incontinencia en la vida cotidiana de la paciente.

Es específico para la incontinencia urinaria en mujeres.

### Puntuación final:

Repercusión LIGERA - MODERADA sobre su calidad de vida = 0-14 PUNTOS

Repercusión INTENSA sobre su calidad de vida = 15-28 PUNTOS

### 1. ¿PRESENTA INCONTINENCIA URINARIA EN REPOSO, ACOSTADA O SENTADA?

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

### 2. ¿PRESENTA INCONTINENCIA URINARIA MIENTRAS TOSE, ESTORNUDA O SE RÍE?

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

### 3. ¿PRESENTA INCONTINENCIA URINARIA MIENTRAS HACE ESFUERZOS, EJERCICIOS AEROBICOS O CON MULTIFUERZA?

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

### 4. ¿PRESENTA INCONTINENCIA URINARIA MIENTRAS REALIZA SU ACTIVIDAD SEXUAL?

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

### 5. ¿PRESENTA INCONTINENCIA URINARIA RELACIONADA CON MOMENTOS DE URGENCIA URINARIA?

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

### 6. ¿PRESENTA INCONTINENCIA URINARIA CON LA VEJIGA LLENA O INCLUSIVE CON LA VEJIGA CON POCA ORINA?

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

### 7. ¿LA INCONTINENCIA URINARIA REPERCUTE NEGATIVAMENTE EN SU ACTIVIDAD SEXUAL?

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

**8. ¿LA INCONTINENCIA URINARIA LA HA LIMITADO EN SU VIDA SOCIAL (RECREACIÓN, REUNIONES)?**

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

**9. ¿LA INCONTINENCIA URINARIA LA HA LIMITADO Y AFECTADO NEGATIVAMENTE EN SU TRABAJO?**

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

**10. ¿LA INCONTINENCIA URINARIA LA HA CONVERTIDO EN UNA PERSONA SOLITARIA Y APARTADA?**

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

**11. ¿LA INCONTINENCIA URINARIA HA PROVOCADO EN USTED CRISIS DEPRESIVAS O DE ANGUSTIA?**

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

**12. ¿NECESITA USTED USAR PAÑALES O TOALLAS DIARIAMENTE POR SU INCONTINENCIA URINARIA?**

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

**13. ¿CREE USTED QUE LA INCONTINENCIA URINARIA TIENE TRATAMIENTO?**

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.

**14. ¿SE SOMETERÍA USTED A ALGUNA MODALIDAD DE TRATAMIENTO PARA MEJORAR Y/O CURAR SU INCONTINENCIA URINARIA?**

- a) Nunca = 0 puntos.
- b) A veces = 1 punto.
- c) Siempre = 2 puntos.



## ANEXO IV. DIARIO MICCIONAL



Hospital Universitario  
Príncipe de Asturias  
Comunidad de Madrid

1º Apellido \_\_\_\_\_  
2º Apellido \_\_\_\_\_  
Nombre \_\_\_\_\_  
Nº Historia \_\_\_\_\_

**SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA.  
UNIDAD DE SUELO PELVICO**

DIARIO MICCIONAL

Hora	Líquido ingerido y cantidad	Volumen orinado (ml)	Incontinencia (1-3)	Urgencia si/no
00:00				
01:00				
02:00				
03:00				
04:00				
05:00				
06:00				
07:00				
08:00				
09:00				
10:00				
11:00				
12:00				
13:00				
14:00				
15:00				
16:00				
17:00				
18:00				
19:00				
20:00				
21:00				
22:00				
23:00				
24:00				
<b>Total</b>				

- Hora: anotar a que hora se levanta y a que hora se acuesta.
- Líquido ingerido: por ejemplo 1 taza de café, 1 lata de cerveza, 1 vaso de agua.
- Líquido orinado: anotar los mililitros orinados usando un vaso medidor.
- Incontinencia: anotar 1 para escapes leves (gotas); 2 para moderados (chorro pequeño); 3 graves (vaciado completo de vejiga).
- Urgencia: deseo imperioso de orinar con dificultad o imposibilidad para demorar la micción.



## ANEXO VI. ESCALA OXFORD

**ESCALA DE OXFORD:**  
Valoración de la capacidad contráctil de los músculos del Suelo Pélvico

<b>ESCALA DE OXFORD PARA LA VALORACIÓN DE LA CONTRACTIBILIDAD DE LA MUSCULATURA DEL SUELO PÉLVICO (Laycok 2002)</b>	
<b>0/5</b>	Ausencia de contracción.
<b>1/5</b>	Contracción muy débil.
<b>2/5</b>	Contracción débil.
<b>3/5</b>	Contracción moderada, con tensión y mantenida.
<b>4/5</b>	Contracción buena. Mantenimiento de la tensión con resistencia.
<b>5/5</b>	Contracción fuerte. Mantenimiento de la tensión con fuerte resistencia.

\*Laycock J. Patient assesment In Therapeutic Management of Incontinence and Pelvic Pain. Laycock J and J Haslam (Eds). ISBN1-85233-224-7 Springer. Verlag London Limited 2002:45-54.

---

## ANEXO VII. HOJA DE INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE



SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018.

### ANEXO VII

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

##### PROYECTO DE INVESTIGACION

##### EFFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA DE REGULACIÓN NEUROADAPTATIVA DE ELECTROESTIMULACIÓN PARA TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA, DE LA URGENCIA MICCIONAL Y DE LA INCONTINENCIA MIXTA

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Álvaro Zapico Goñi. Servicio de Ginecología y Obstetricia  
**CENTRO:** Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid).

---

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo a la legislación vigente.

No es necesario que dé una respuesta en este momento, puede llevarse esta información que le proporcionamos y valorarla con calma. Puede consultarlo con sus familiares, amigos o su médico de cabecera, si así lo desea. Puede hacer cuantas preguntas necesite. El Dr. Zapico o cualquier miembro de su equipo le contestarán y resolverán todas las dudas que respecto al estudio puedan surgirle.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento actual o que pueda recibir en un futuro.

#### **¿POR QUÉ SE REALIZA ESTE ESTUDIO?**

La incontinencia urinaria puede clasificarse en 3 tipos básicos que son: 1) La incontinencia de esfuerzo, aquella en la que el esfuerzo (Tos, risa, estomudo etc...) provoca la pérdida de orina; 2) La incontinencia de urgencia, en la que la paciente sufre sin motivo aparente, un deseo brusco y no controlable de orinar; y 3) la incontinencia mixta que conjuga las dos causas con mayor o menor predominio de una de ellas.

Los conocimientos actuales revelan que hasta un 30 % de las mujeres presentan trastornos de la micción relacionados con la incontinencia urinaria, siendo una patología con significativo impacto negativo en la calidad de vida en diferentes aspectos: sueño, actividad sexual, salud mental, productividad y altos costes sanitarios entre otros.

Aunque existen medicamentos para tratar la incontinencia, cerca de un 70% de los pacientes los abandonan por sus efectos secundarios. La terapia física (ejercicios del suelo pélvico) ha demostrado ser una buena ayuda, pero de nuevo, es muy frecuente que las afectadas dejen de hacer los ejercicios. Respecto a las técnicas de neuromodulación existentes, son procedimientos mini-invasivos, costosos en tiempo, personal y equipamiento por lo que su aplicación no siempre es posible.



SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018.

#### ¿CÚAL ES EL OBJETIVO DEL ESTUDIO?

Con este estudio deseamos analizar el papel de una nueva técnica neuroadaptativa no invasiva, ni molesta para usted, capaz de realizar una reeducación selectiva sobre fibras nerviosas relacionadas con la neurofisiopatología de la vejiga. Con este estudio queremos conocer si esta técnica es eficaz o no para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

#### ¿CÓMO SE VA A REALIZAR EL ESTUDIO?

Para la realización de este ensayo clínico se van a formar dos grupos de pacientes que presentan como usted un problema de incontinencia. Uno de los grupos recibirá el tratamiento experimental, y el otro grupo realizará el mismo procedimiento pero el equipo a emplear solo se utilizará como procedimiento diagnóstico y no terapéutico. La asignación a uno u otro grupo se realizará al azar, es decir, como si lanzáramos una moneda al aire. Esto se hace así para asegurarnos de que las pacientes de ambos grupos son similares. Ni usted ni el médico que evalúa la respuesta al tratamiento sabrán a qué grupo se le ha asignado. Esto forma parte del método científico y se considera imprescindible para mantener la objetividad en la evaluación del tratamiento. Usted podrá seguir realizando los ejercicios de suelo pélvico que le hemos recomendado.

Durante el estudio se realizarán hasta 8 sesiones (una sesión semanal) con la técnica neuroadaptativa en la Unidad de Suelo Pélvico del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. A su vez se realizarán consultas de valoración y seguimiento al mes y a los 3, 6, 12 y 24 meses de finalizar la técnica neuroadaptativa. Para las consultas de valoración es importante que usted complete los cuestionarios que le entregaremos en cada visita.

#### BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Con este estudio se pretende obtener una información que a día de hoy no tenemos. Es decir, obtener una línea de tratamiento que demuestre ser más eficaz y segura sobre el resto de alternativas. Si dicho tratamiento experimental demostrara eficacia y usted fuera asignada a dicho grupo podría tener un beneficio directo por su participación en este estudio, pero dicho beneficio no está demostrado y es lo que se quiere conocer. Por otro lado, este tratamiento (la técnica neuroadaptativa) no tiene efectos perjudiciales, y en el peor de los casos no tendrá efecto alguno. No podemos precisar en la actualidad cuanto tiempo durará el efecto beneficioso del procedimiento. En cualquier caso, a día de hoy, no podemos asegurarle que usted vaya a recibir este beneficio por su participación en el estudio. Pero es importante que sepa que con su participación en el mismo, con independencia del tratamiento que reciba, puede contribuir a un avance científico que sirva para descubrir una técnica alternativa y bien tolerada para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Si este estudio demuestra la eficacia del tratamiento que está investigando y a usted le ha correspondido estar en el grupo control (que no recibe dicho tratamiento), debe saber que se considerará como candidata prioritaria para recibirlo, una vez finalice el estudio (que es cuando se sabrá si es o no eficaz).

#### TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Los tratamientos alternativos son de tipo físico (rehabilitación de suelo pélvico, ejercicios de Kegel, reeducación vesical, etc...) o medicamentosos, mediante fármacos que ayudan a controlar las contracciones no deseadas de la vejiga CRONOGRAMA

SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018.

#### **¿QUÉ DATOS SE VAN A RECOGER?**

Para la realización de estudio se requieren recoger datos sobre su edad, anamnesis y datos sobre su exploración clínica uroginecológica y ecográfica. Se realizarán sesiones semanales con la terapia neuroadaptativa propuesta y que complete una serie de cuestionarios. En cada sesión, a partir de la segunda, se evaluará la respuesta, por un observador diferente al que aplique el tratamiento

#### **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal que de usted se recojan se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 y el Reglamento 2016/676 de protección de datos. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación (de los datos que sean incorrectos o incompletos), oposición, cancelación (puede solicitar que se bloqueen los datos que se han recogido de usted), limitación (puede solicitar que se limite el uso de sus datos incorrectos) copia y portabilidad de sus datos (que los datos recogidos de usted se transmitan a un tercero), para lo cual deberá dirigirse al médico investigador del estudio.

Los datos que se recojan para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Recordarle que los datos que se recojan para este ensayo clínico no pueden ser suprimidos y deben ser custodiados por el investigador y el promotor hasta 25 años después de su finalización para así cumplir con los requisitos legales y administrativos de todo ensayo clínico de acuerdo con la legislación vigente. Durante la conservación de sus datos se garantizará que ninguna persona ajena al estudio pueda acceder a los mismos a través de contraseñas y archivos restringidos.

#### **¿ME PUEDO RETIRAR DEL ESTUDIO?**

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Usted podrá retirarse en cualquier momento si lo desea, sin tener que dar explicaciones y sin que por ello se produzca perjuicio alguno en la relación con su médico ni en los cuidados que se le deban administrar.

Al mismo tiempo, el equipo de investigadores puede decidir interrumpir el estudio en cualquier momento si así fuese necesario por razones de seguridad o falta de eficacia o así lo exigieran las autoridades sanitarias.

#### **¿QUIÉN SUPERVISA EL ESTUDIO?**

El Comité de Ética de Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, que es el organismo encargado de evaluar la seguridad de los pacientes y los



SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018.

aspectos éticos y metodológicos de este estudio, ha aprobado el estudio, así como la presente hoja de información y el formulario de consentimiento informado. A su vez ha sido aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, entidad reguladora que podrá realizar labores de inspección del citado ensayo clínico.

#### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Ni los investigadores ni usted recibirá compensación económica alguna por su participación en el estudio. Asimismo, usted no tendrá que pagar por los procedimientos que se realicen en el estudio.

#### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información referente a los tratamientos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

#### **¿CON QUIÉN PUEDO CONTACTAR EN CASO DE DUDA?**

Los siguientes investigadores serán los responsables del ensayo y de informar y contestar a sus dudas y preguntas:

Dr. Álvaro Zapico. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Teléfono: 918878100 ext: 2599

## ANEXO VIII. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ENSAYO CLÍNICO



SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Título del ensayo clínico: **“EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA DE REGULACIÓN NEUROADAPTATIVA DE ELECTROESTIMULACIÓN PARA TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA, DE LA URGENCIA MICCIONAL Y DE LA INCONTINENCIA MIXTA .**

Investigadores: Dr. Zapico Goñi, Servicio de Ginecología y obstetricia del HUPA.

Yo \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos)

- He leído la Hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con \_\_\_\_\_ (nombre del investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme el estudio: cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y si que ello repercute en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

**Firma del participante:**

Nombre:

Fecha

**Firma del médico que informa**

Nombre:

Fecha:

EJEMPLAR PARA EL INVESTIGADOR



SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Título del ensayo clínico: **“EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA DE REGULACIÓN NEUROADAPTATIVA DE ELECTROESTIMULACIÓN PARA TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA, DE LA URGENCIA MICCIONAL Y DE LA INCONTINENCIA MIXTA .**

Investigadores: Dr. Zapico Goñi, Servicio de Ginecología y obstetricia del HUPA.

Yo \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos)

- He leído la Hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con \_\_\_\_\_ (nombre del investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme el estudio: cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y si que ello repercute en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

**Firma del participante:**

Nombre:

Fecha

**Firma del médico que informa**

Nombre:

Fecha:

EJEMPLAR PARA EL PARTICIPANTE.

ANEXO IX. HOJA DE LECTURAS

**FICHA DE RECOGIDA DE LECTURAS**

Nombre.....
Apellidos.....
.....
Nº Historia.....

FECHA DE PRIMERA SESIÓN					
LECTURA DERECHO	(*)	(0)	LECTURA IZQUIERDO	(*)	(0)
	T (seg)	T (seg)		T (seg)	T (seg)

FECHA DE SEGUNDA SESIÓN					
LECTURA DERECHO	(*)	(0)	LECTURA IZQUIERDO	(*)	(0)
	T (seg)	T (seg)		T (seg)	T (seg)

FECHA DE TERCERA SESIÓN					
LECTURA DERECHO	(*)	(0)	LECTURA IZQUIERDO	(*)	(0)
	T (seg)	T (seg)		T (seg)	T (seg)

FECHA DE CUARTA SESIÓN					
LECTURA DERECHO	(*)	(0)	LECTURA IZQUIERDO	(*)	(0)
	T (seg)	T (seg)		T (seg)	T (seg)

FECHA DE QUINTA SESIÓN					
LECTURA DERECHO	(*)	(0)	LECTURA IZQUIERDO	(*)	(0)
	T (seg)	T (seg)		T (seg)	T (seg)

FECHA DE SEXTA SESIÓN					
LECTURA DERECHO	(*)	(0)	LECTURA IZQUIERDO	(*)	(0)
	T (seg)	T (seg)		T (seg)	T (seg)

FECHA DE SEPTIMA SESIÓN					
LECTURA DERECHO	(*)	(0)	LECTURA IZQUIERDO	(*)	(0)
	T (seg)	T (seg)		T (seg)	T (seg)

FECHA DE OCTAVA SESIÓN					
LECTURA DERECHO	(*)	(0)	LECTURA IZQUIERDO	(*)	(0)
	T (seg)	T (seg)		T (seg)	T (seg)

## ANEXO X. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS EL ENSAYO



SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018

**UNIDAD DE SUELO PÉLVICO****SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA****ANEXO IX: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.****HOJA DE RECOGIDA DE DATOS TERAPIA NEUROADAPTATIVA SCENAR**

Código de la participante:

PRETRATAMIENTO:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick	VOLUMEN INGERIDO
VOLUMEN ORINADO	POTENZIANI			
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE		
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)			
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION		

VISITA 1:	FECHA
-----------	-------

VISITA 2:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	

VISITA 3:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	

VISITA 4:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	

SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018

VISITA 5:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	

VISITA 6:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	

VISITA 7:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	

VISITA 8:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	

**RESUMEN PROCEDIMIETO**

Respuesta (Si/No)

Respuesta componente de esfuerzo (Si/No)

Nº de sesiones para respuesta parcial IUU

Nº de sesiones para respuesta completa IUU

Nº de sesiones para respuesta componente de esfuerzo

Potenziani (Fracaso, respuesta parcial o respuesta completa)

Puntuación Potenziani

SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018

**UNIDAD DE SUELO PÉLVICO****SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA****RECOGIDA DE DATOS HOJA DE SEGUIMIENTO POST TERAPIA NEUROADAPTATIVA SCENAR****Código de la participante:**

MES 1:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	
POTENZIANI	RESULTADO GLOBAL (CURACIÓN, RECIDIVA PARCIAL O COMPLETA)		

MES 3:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	
POTENZIANI	RESULTADO GLOBAL (CURACIÓN, RECIDIVA PARCIAL O COMPLETA)		

MES 6:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	
POTENZIANI	RESULTADO GLOBAL (CURACIÓN, RECIDIVA PARCIAL O COMPLETA)		

MES 12:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA	Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE	
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA	INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)		
Nº DE ESCAPES	TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION	
POTENZIANI	RESULTADO GLOBAL (CURACIÓN, RECIDIVA PARCIAL O COMPLETA)		

SCENAR-EC, versión 4, 18 de septiembre de 2018

MES 24:	FECHA	ICIQ-SF	Sandvick
Nº MICCIONES MAÑANA		Nº MICCIONES TARDE	Nº DE MICCIONES NOCHE
Nº EPIDOSIOS DE URGENCIA		INTENSIDAD DE LA URGENCIA (0-10)	
Nº DE ESCAPES		TIEMPO MEDIO ENTRE MICCIONES (MIN)	SATISFACCION
POTENZIANI		RESULTADO GLOBAL (CURACIÓN, RECIDIVA PARCIAL O COMPLETA)	



## ANEXO XI. MERCADO CE DE LOS DISPOSITIVOS SCENAR

  
**3EC International a.s., Hraničná 18, 821 05 Bratislava, Slovakia**  
 Notified Body No. 2265

**EC CERTIFICATE**  
**No. 2015-MDD/QS-013**

issued in compliance with the Council Directive 93/42/EEC as amended by 2007/47/EC, which is implemented by the Slovak Government Decree No. 582/2008 Coll. as amended by 215/2013 Coll. certifies that the medical device of Class IIa,

**Impulse Therapy Device (SCENAR/SCELAP):**  
**CHANS-SCENAR, CHANS-01-SCENAR, CHANS-02-SCENAR, CHANS-SCENAR-M,**  
**CHANS-01-SCENAR-M, CHANS-02-SCENAR-M, SCELAP, SCELAP-01, SCELAP-02,**  
**SCELAP-M, SCELAP-01-M, SCELAP-02-M, SCENAR-1-NT (ver. 01),**  
**SCENAR-1-NT (ver. 02.1), SCENAR-1-NT (ver. 02.2), SCENAR-1-NT (ver. 02.3),**  
**SCENAR-1-NT (ver. 03), SCENAR-3-NT, SCENAR-1 (ver. 01), SCENAR-1 (ver. 02.1),**  
**SCENAR-1 (ver. 02.2), SCENAR-1 (ver. 02.3), SCENAR-1 (ver. 03), SCENAR-2,**  
**SCENAR-3 (ver. 01), Add-on electrodes**

manufactured by company

**RITM OKB ZAO**  
 99, Petrovskaya str., Taganrog, Rostov region, 347900, Russia

is manufactured under conditions fulfilling the quality system requirements of Annex II, excluding (4), of the Directive 93/42/EEC as amended by 2007/47/EC.

The Notified Body No. 2265 has performed an audit of the above device quality system. The full quality assurance system has been assessed and found that it meets the requirements above. The quality system is subject to continuous surveillance according to Annex II, Sections 3.3. and 5. of the Directive 93/42/EEC as amended by 2007/47/EC. The detailed description of the system, requirements and measures applied by the manufacturer are presented in the Audit Report No. 310199, and the Final protocol No. 310199/2015 that is enclosed to this certificate.

*This certificate is issued under the following conditions:*

It applies only to the quality system maintained in the manufacture of the above referenced model of medical device and it does not substitute the design or type-examination procedures, if requested. The certificate remains valid until the manufacturing conditions or the quality system are changed but until June 29th, 2020 at the latest. The certificate validity is conditional upon positive results of regular surveillance audits and fulfilment of relevant legal and other requirements by manufacturer.



In Bratislava, on June 30th, 2015

  
 Dr. Katarina Srdošová  
 Responsible to act on behalf of NB 2265

Whitelabel certifičársky list, L. 3. vydanie, 15. 04. 14



---

**ANEXO XII. CERTIFICADO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA****CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO**

**D. José Luis Gallego Lago**, como Director Médico del **Hospital Universitario PRÍNCIPE DE ASTURIAS**, y vista la documentación aportada

**CERTIFICA**

Que ha tomado en consideración la propuesta realizada por **La Fundación para la investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias e Instituto Neurolife-Carlos Udina S.L.**, para que sea realizado en este Centro el Estudio Observacional titulado: **“EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA DE REGULACIÓN NEUROADAPTATIVA DE ELECTROESTIMULACIÓN PARA TRATAMIENTO DE LA URGENCIA MICCIONAL Y DE LA INCONTINENCIA MIXTA”**


**CÓDIGO del protocolo: SCENAR-EC**

Que será realizado por el Dr. Zapico Goñi del Servicio de Ginecología y Obstetricia como Investigador Principal en el HUPA.

Que acepta la realización de dicho estudio observacional en este Centro, siempre que se cumpla la legislación vigente sobre estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano.

Lo que firmo en Alcalá de Henares a 27 de Septiembre de 2018.

**EL DIRECTOR MÉDICO**

 Hospital Universitario  
Príncipe de Asturias  
Dirección Médica

**Fdo. Dr. Gallego Lago**



## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. VÍAS DE INERVACIÓN IMPLICADAS EN LA MICCIÓN	20
TABLA 2. DIFERENTES INDICACIONES DE LA NEUROMODULACIÓN DENTRO DEL CAMPO DE LAS PATOLOGÍAS DEL SUELO PÉLVICO	24
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL DISPOSITIVO SCENAR	32
TABLA 4. AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS EMPLEADOS EN LA VH Y LA IUU EN ESPAÑA	44
TABLA 5. PRUEBAS DE NORMALIDAD	102
TABLA 6. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS 1.o.	104
TABLA 7. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS 2.o.	104
TABLA 8. VARIABLES PRE-TRATAMIENTO	106
TABLA 9. VARIABLES CUALITATIVAS	108
TABLA 10. VARIABLES CUALITATIVAS 2.o.	108
TABLA 11. VARIABLES CUANTITATIVAS PRINCIPALES	109
TABLA 12. VARIABLES CUANTITATIVAS SECUNDARIAS	110
TABLA 13. ANÁLISIS DE RESPONDEDORES	111
TABLA 14. RESULTADO DEL SEGUIMIENTO DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS DURANTE 6 MESES	113
TABLA 15. FRECUENCIA DE EVENTOS	114
TABLA 16. PUNTUACIONES ICIQ-SF Y SANDIVCK DURANTE 6 MESES	115
TABLA 17. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SECUNDARIAS	118
TABLA 18. MODELO RESUMEN DEL MODELO FINAL	119
TABLA 19. BONDAD DE AJUSTE	121
TABLA 20. CALIDAD DE LOS MODELOS MACHINE LEARNING	123
TABLA 21. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS	125
TABLA 22. COMPARACIÓN POR PARES	126

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ARCO TENDINOSO DE LA FASCIA ENDOPÉLVICA Y DEL MÚSCULO ELEVADOR DEL ANO	13
FIGURA 2. DISPOSICIÓN ANATÓMICA DE LOS MÚSCULOS QUE COMPONEN EL DIAFRAGMA PÉLVICO Y EL HIATO UROGENITAL A LA IZQUIERDA	14
FIGURA 3. TRAYECTO DEL FASCÍCULO PUBORRECTAL Y SU RECORRIDO RODEANDO LA UNIÓN ANORRECTAL	15
FIGURA 4. COMPONENTES MUSCULARES DE LA PARED DE LA URETRA	17
FIGURA 5. TRAYECTO DE LAS FIBRAS SIMPÁTICAS PÉLVICAS	19
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE LOS DERMATOMAS A NIVEL VULVOPERINEAL	21
FIGURA 7. DISPOSITIVO SCENAR	27
FIGURA 8. ELECTRODO EXTERNO "FACIAL"	27
FIGURA 9. ELECTRODO EXTERNO "CAMPANAS"	27
FIGURA 10. ESQUEMA DE FUNCIONAMIENTO DE LA TERAPIA SCENAR	29
FIGURA 11. ESQUEMA DE LA ONDA GENERADA POR EL DISPOSITIVO SCENAR	30
FIGURA 12. REPRESENTACIÓN DE LA FORMA CAMBIANTE DEL ESTÍMULO SCENAR	31
FIGURA 13. ESQUEMA DE LOS PUNTOS DE MEDICIÓN EN LA ZONA VULVOPERINEAL	69
FIGURA 14. PANTALLA DEL DISPOSITIVO SCENAR EN LA QUE SE MUESTRA EL VALOR DE REACCIÓN INICIAL	70
FIGURA 15. PANTALLA DEL DISPOSITIVO SCENAR EN LA QUE SE MUESTRA EL VALOR DE DOSE Y EL TIEMPO	71
FIGURA 16. PANTALLA DEL DISPOSITIVO SCENAR EN LA QUE SE MUESTRA EL VALOR DE "ZERO" Y EL TIEMPO	72
FIGURA 17. ESQUEMA DE LOCALIZACIÓN DE LOS TERMINALES DEL DISPOSITIVO DURANTE LA FASE DE NEUROMODULACIÓN CENTRAL	73
FIGURA 18. DIAGRAMA DE FLUJO	101
FIGURA 19. ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER	113
FIGURA 20. EVOLUCIÓN DEL ICIQ-SF Y SANDVIK	115
FIGURA 21. ANÁLISIS ROC DE LA VARIABLE SANDVIK A LOS 6 MESES	116
FIGURA 22. ANÁLISIS ROC DE LA VARIABLE ICIQ-SF A LOS 6 MESES	116
FIGURA 23. GRÁFICA DE LA IZQUIERDA/DERECHA	119
FIGURA 24. MATRIZ DE CONFUSIÓN.	120
FIGURA 25. GRÁFICO DE LOS VALORES PREDICHOS.	121
FIGURA 26. ANÁLISIS DE VALORES ATÍPICOS E INFLUYENTES	122
FIGURA 27. ILUSTRACIÓN DEL MODELO "NEURAL NETWORK"	123

