

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
ESCUELA DE POSGRADO



**EFFECTIVIDAD DEL TADALAFILO COMPARADO CON
TAMSULOSINA EN PACIENTES CON HIPERTROFIA
PROSTÁTICA BENIGNA CON SÍNTOMAS MODERADOS
TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO
EN MEDICINA, MENCIÓN EN CIRUGÍA**

AUTOR:

Terrones Deza Juan Manuel

ASESOR:

Caballero Alvarado José Antonio

**Trujillo – Perú
2020**

ÍNDICE

Resumen

Introducción.....1

Material y Método.....10

Resultados.....16

Discusión.....19

Conclusiones.....25

Recomendaciones.....25

Referencias bibliográficas.....26

Anexos

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo observacional en 60 pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo durante los meses de Octubre a Diciembre de 2019, se estudiaron 2 grupos, el primero con 30 pacientes que tomaron tamsulosina 0,4 mg al día durante 4 semanas (Edad $67,50 \pm 6,96$ años, volumen prostático $67,30 \pm 84,23$ cc, PSA $2,37 \pm 1,20$ ng/ml, residuo postmiccional inicial $57,80 \pm 33,69$ ml) y el segundo grupo con 30 pacientes que tomaron tadalafilo 5 mg al día durante 4 semanas (Edad $67,53 \pm 6,30$ años, volumen prostático $48,40 \pm 14,48$ cc, PSA $2,04 \pm 1,21$ ng/ml, residuo postmiccional inicial $56,70 \pm 29,44$ ml), no hubieron diferencias estadísticas en relación a las características clínicas de ambos grupos ($p > 0,05$).

Ambos grupos mostraron disminución de la severidad de síntomas evaluado mediante el IPSS, en el grupo de Tamsulosina disminuyó de $11,87 \pm 2,81$ a $6,90 \pm 3,06$ y en el grupo de Tadalafilo disminuyó de $11,97 \pm 2,68$ a $7,57 \pm 2,73$, no se encontró diferencia estadística significativa luego del tratamiento de 4 semanas entre ambos grupos ($p > 0,05$). Se concluye que la efectividad de tadalafilo comparada con la de tamsulosina es similar en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.

Palabras clave: Hipertrofia prostática benigna, tadalafilo, tamsulosina

SUMMARY

A prospective observational study was carried out in 60 patients with benign prostatic hypertrophy with moderate symptoms at the Hospital de Belén de Trujillo during the months of October to December 2019, 2 groups were studied, the first with 30 patients who took tamsulosin 0.4 mg daily for 4 weeks (Age 67.50 ± 6.96 years, prostate volume 67.30 ± 84.23 cc, PSA 2.37 ± 1.20 ng/ml, initial postvoid residue 57.80 ± 33.69 ml), and the second group with 30 patients who took tadalafil 5 mg daily for 4 weeks (Age 67.53 ± 6.30 years, prostate volume 48.40 ± 14.48 cc, PSA 2.04 ± 1.21 ng/ml, initial postvoid residue 56.70 ± 29.44 ml), there were no statistical differences in relation to the clinical characteristics of both groups ($p > 0.05$).

Both groups showed a decrease in the severity of symptoms evaluated by IPSS, in the Tamsulosin group it decreased from 11.87 ± 2.81 to 6.90 ± 3.06 and in the Tadalafil group it decreased from 11.97 ± 2.68 to 7.57 ± 2.73 , no statistically significant difference was found after 4-week treatment between both groups ($p > 0.05$). It is concluded that the effectiveness of tadalafil compared to that of tamsulosin is similar in patients with benign prostatic hypertrophy with moderate symptoms at the Hospital Belén de Trujillo.

Key words: Benign prostatic hypertrophy, tadalafil, tamsulosin

INTRODUCCIÓN

La hipertrofia prostática benigna (HPB) es el aumento del volumen de la glándula prostática no asociado a malignidad, esta enfermedad es relativamente común en los varones mayores de 50 años, y se debe a un crecimiento progresivo de la parte glandular y estromal de la zona de transición de la próstata y su expresión clínica es a través de la aparición de síntomas del tracto urinario inferior (STUI)¹⁻³.

La HPB probablemente represente el motivo principal por el cual los varones mayores acuden al consultorio de urología, se afirma que la mitad de los hombres de 60 años y hasta el 90% de los pacientes de 85 años tienen HPB: pero sólo el 50% tendrá manifestaciones clínicas. A la edad de 70 años un hombre tiene entre 10 a 30% de probabilidades de tener STUI debido a HPB, en tanto que a los 60 años se calcula que se aproxime al 10%, pero que a los 80 años se acerque más al 30%. Esto hace que la primera posibilidad diagnóstica a plantear en un paciente varón por encima de los 50 años con STUI que tengan un tiempo de enfermedad de meses de evolución sea la HPB⁴.

La HPB es considerada como un proceso normal asociado a la edad, depende de múltiples factores y no se puede precisar su etiología, sin embargo, la edad y la presencia de andrógenos están asociadas como condiciones necesarias. Dentro de los pacientes con manifestaciones clínicas, algunos requerirán tratamiento con fármacos y otros necesitarán tratamiento quirúrgico, siendo la obstrucción severa y

la presencia de complicaciones secundarias a HPB lo que determina la indicación quirúrgica⁵.

Los STUI se presentan de manera gradual y tienden a progresar de manera lenta durante un periodo de años. En la actualidad la tendencia es prestarle atención a los síntomas por los cuales el paciente acude a la consulta y a su relación con las fases de la micción. A los síntomas obstructivos también se les conoce como síntomas de vaciamiento (hesitación o duda miccional, disminución del calibre del chorro miccional, micción prolongada, chorro intermitente y esfuerzo durante la micción) y a los síntomas de tipo irritativo también se les llama síntomas de almacenamiento o llenado (nocturia, incontinencia de urgencia, polaquiuria y disuria). Además, hay síntomas post miccionales y aquellos asociados con el volumen de micción (vaciado incompleto y goteo terminal)⁶.

No hay correlación directa entre la severidad de los síntomas y el tamaño de la próstata evidenciado mediante la evaluación con el tacto rectal o a través de ecografía. Esta discrepancia probablemente se debe a los cambios ocurridos en la vejiga como producto del envejecimiento y del crecimiento de la zona transicional de la próstata hacia el piso de la vejiga^{3,7}.

Durante la evaluación inicial del paciente con probable HPB es importante realizar una buena anamnesis que permita precisar y conocer la severidad de los STUI. Para

ello se usa como instrumento de evaluación el International Prostate Symptom Score (IPSS). Obtener una historia completa del paciente es un elemento clave, se deben investigar los antecedentes en la familia respecto a enfermedades de la próstata y los antecedentes del paciente relacionados con enfermedades neurológicas, cirugía previa, uso de medicamentos y traumatismos que puedan haber influenciado en la micción. En relación al examen físico del paciente, este debe ser minucioso buscando encontrar signos de infección del tracto urinario, retención urinaria, signos neurológicos, retención de líquidos, alteraciones en los genitales externos y obviamente realizar el tacto rectal para precisar las características de la próstata (Tamaño, consistencia, simetría, sensibilidad y movilidad). Además se solicitará un estudio ecográfico de las vías urinarias con medición del residuo posmiccional, examen de orina, urea, creatinina y antígeno prostático específico (PSA)⁶.

Actualmente la HPB ya no es considerada como una entidad cuyas manifestaciones clínicas dependen sólo de la próstata, sino que se asumen que todas las vías urinarias bajas están involucradas en la fisiopatología. En relación a su tratamiento, se sigue investigando en tanto se van conociendo mejor los mecanismos a nivel molecular, los cambios anatómicos producto del crecimiento de la próstata y la fisiopatología de la enfermedad. Se está estudiando el rol que puede jugar la inflamación en la HPB, la vía de señalización de la vitamina D y la actividad de los receptores adrenérgicos β_3 . Se sigue investigando con la finalidad de incrementar el arsenal terapéutico para el manejo de los STUI secundarios a HPB con el objetivo de

desacelerar la progresión de la enfermedad e incrementar la calidad de vida de los pacientes. Hay nuevos medicamentos con aprobación para el tratamiento de la HPB, es importante conocer su farmacodinamia y farmacocinética⁸⁻¹⁰.

Para elegir el tratamiento a indicar en un paciente con HPB se deben considerar la severidad de los STUI, la calidad de vida del paciente y la presencia de complicaciones secundarias a HPB, la elección del tratamiento puede ser desde la observación hasta tratamiento con fármacos o cirugía. Dentro de la opción de tratamiento farmacológico tenemos los α -bloqueadores y los inhibidores de la 5- α -reductasa que actúan en los componentes dinámico y estático respectivamente. Además existen otros medicamentos como son los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, los antimuscarínicos y los β 3 agonistas. Dependiendo de cada caso se puede optar por monoterapia o terapia combinada. Para elegir la opción de tratamiento médico se debe considerar: No tener indicación quirúrgica, severidad de síntomas y compromiso de la calidad de vida, posibilidad de retención aguda de orina y la elección del propio paciente^{10,11}.

El tratamiento inicial para la HPB sintomática es con un antagonista α -1-adrenérgico en la mayoría de pacientes. Estos medicamentos son la medicación más prescrita para la HPB, estos actúan relajando al músculo liso de la próstata, la uretra prostática y del cuello de la vejiga, de esta manera disminuyen la obstrucción de salida de la orina desde la vejiga¹¹⁻¹⁴.

Dentro de los alfabloqueadores se cuenta con: Terazosina, doxazosina, tamsulosina, alfuzosina y silodosina, que son alfa-1-antagonistas de acción prolongada. De estos los más uroselectivos son: Alfuzosina, tamsulosina y silodosina, ya que tienen menos hipotensión asociada a su uso. La tamsulosina es un alfabloqueador selectivo de los receptores α_{1A} , estos últimos son los responsables de la contracción del músculo liso de la próstata y del cuello vesical, sin afectar el sistema cardiovascular. Tamsulosina facilita el vaciado vesical, mejorando los síntomas en por lo menos 25%, aumenta el flujo máximo y disminuye el residuo post miccional. Se pueden presentar cefalea, cansancio, mareo y síndrome tipo influenza como efectos colaterales. Se reporta eyaculación seca o retrógrada entre 4,5 a 14% de pacientes. Se sugiere 0,4 mg al día como dosis habitual^{2,15}.

Respecto a los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, se sabe que evitan el catabolismo del monofosfato de adenosina cíclico y del monofosfato de guanosina cíclico aumentando los niveles intracelulares, esto conlleva a relajación del músculo liso y la disminución de los STUI. Tadalafilo es un representante de este grupo y cuenta con aprobación para ser utilizado en el manejo de los STUI por HPB y en la disfunción eréctil. Su eficacia ha sido demostrada en un estudio internacional con una muestra de 1000 varones con STUI que tomaron tadalafilo a diferentes dosis (2,5; 5; 10 y 20 mg/día). Los efectos colaterales reportados incluyen cefalea, vértigo,

dispepsia, hipotensión y sofocos. No está indicado en pacientes que consumen nitratos².

Singh et al¹⁶ en un estudio clínico prospectivo randomizado en 133 pacientes con STUI secundarios a HPB, comparan la efectividad y seguridad del tadalafilo y la tamsulosina. Los pacientes están agrupados en tres grupos, 45 pacientes con tamsulosina 0,4 mg al día (Grupo A), 44 pacientes con tadalafilo 10 mg al día (Grupo B) y 44 pacientes con la combinación de ambos fármacos (Grupo C). Luego de tres meses de tratamiento, encuentra una disminución del IPSS en los tres grupos (-50.90%, $P < 0.05$; -33.50%, $P < 0.05$; and -53.90%, $P < 0.05$, respectivamente), mejoría en el flujo máximo, disminución del residuo posmiccional e incremento de la calidad de vida en todos los grupos. También mejoría en la función eréctil de los pacientes.

Oelke et al¹⁷ estudian de manera aleatorizada, a doble ciego, controlado contra placebo el efecto de tadalafilo 5 mg dosis diaria y tamsulosina 0,4 mg al día en 511 pacientes con STUI por HPB. El IPSS mejora significativamente versus placebo luego de 12 semanas de tratamiento con tadalafilo (-2.1; $p = 0.001$) y tamsulosina (-1.5; $p = 0.023$). La monoterapia con tadalafilo y tamsulosina mejora de manera significativa y numéricamente similar comparada contra placebo.

Porst et al¹⁸ analizan los datos de 4 estudios internacionales, randomizados, contra placebo en 1500 pacientes con STUI secundarios a HPB, que recibieron tadalafilo

5 mg al día durante 12 semanas, la mejoría del IPSS fue de -2.7 para placebo y -5 para tadalafilo ($P < .001$ vs placebo).

Amorone et al¹⁹ en un estudio aleatorizado al azar, a doble ciego controlado con placebo, en 140 hombres con STUI por HPB mayores de 60 años, quienes durante 24 semanas tomaron tadalafilo 5 mg/día. Tadalafilo contra placebo demuestra una disminución en el IPSS de 2,8 ($p < 0,00001$). Concluyen que el tadalafilo debería ser tomado en cuenta como una opción de tratamiento de la HPB en geriatría en pacientes que tengan HPB sintomática y disfunción eréctil.

En un estudio para conocer el tiempo en que tadalafilo provee una mejoría rápida y clínicamente significativa de los STUI, se analizan los datos de cuatro estudios doble ciego controlados contra placebo en 742 pacientes que toman tadalafilo 5 mg al día y 735 hombres del grupo placebo en varones de 45 años o más de edad. Más de la mitad de respondedores logran mejoría clínica significativa después de la primera semana y más del 70% lo hacen dentro de las cuatro semanas²⁰.

El tratamiento de la HPB está cambiando gracias a que se tiene un mejor conocimiento de esta enfermedad y al enfoque funcional de los STUI. Tomando en cuenta que la HPB es una patología frecuente en los varones y su prevalencia se incrementa con la edad, y si consideramos que actualmente los hombres viven más años, es de esperarse que se incremente la demanda de los pacientes que consultan

por STUI. Por otro lado sabiendo que en la fisiopatología de la HPB participan no sólo los componentes mecánico y dinámico de la hipertrofia prostática sino que están involucrados todos los componentes del tracto urinario inferior lo que ha permitido descubrir otras opciones de tratamiento para esta patología, se plantea este trabajo con la intención de obtener información relevante en relación a la efectividad del tadalafilo comparado con el tratamiento tradicional con tamsulosina en el manejo de los pacientes con HPB en nuestra región, de esta manera lo tendríamos como una alternativa de tratamiento como lo consideran las guías clínicas internacionales.

Se planteó como problema: ¿Es la efectividad de tadalafilo comparable a la de tamsulosina para disminuir los síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo?.

Objetivo General:

Demostrar si la efectividad de tadalafilo es comparable a la de tamsulosina para disminuir los síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.

Objetivos Específicos:

- Precisar la efectividad de tadalafilo para disminuir los síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.
- Determinar la efectividad de la tamsulosina para disminuir los síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.
- Comparar la efectividad de tadalafilo con la de tamsulosina para disminuir los síntomas del tracto urinario inferior en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.

Hipótesis:

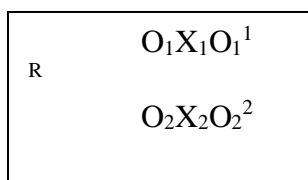
- **Hipótesis Nula:** La efectividad de tadalafilo no es similar a la de tamsulosina en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.
- **Hipótesis Alternativa:** La efectividad de tadalafilo es similar a la de tamsulosina en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de Estudio: Cuantitativo, prospectivo, longitudinal.

Diseño de Estudio: Cohorte, observacional y analítico.

Diseño Empírico: Clásico con grupo pre y posttest (Dos grupos de estudio).



O_1 : Severidad de síntomas antes del tratamiento con tamsulosina.

X_1 : Pacientes que tomarán tamsulosina.

O_1^1 : Severidad de síntomas después del tratamiento con tamsulosina.

O_2 : Severidad de síntomas antes del tratamiento con tadalafilo.

X_2 : Pacientes que tomarán tadalafilo.

O_2^2 : Severidad de síntomas después del tratamiento con tadalafilo.

Población, muestra y muestreo:

Población de estudio: Estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico clínico de HPB con síntomas moderados (IPSS entre 8-19) que acudieron a la consulta

externa de la especialidad de Urología del Hospital de Belén de Trujillo, durante el periodo de estudio (Octubre a diciembre de 2019).

Población Muestral: Se consideró una población muestral de 60 pacientes con diagnóstico clínico de HPB con síntomas moderados atendidos en la consulta externa de la especialidad de urología del Hospital de Belén de Trujillo durante el periodo de estudio. Se asignaron 30 pacientes en cada grupo de tratamiento.

Por tratarse de un trabajo prospectivo y al considerarse una población muestral mínima y estadísticamente representativa, no fue necesario el uso de fórmula para calcular la muestra motivo de estudio.

Muestreo: Asignación aleatoria simple hasta completar la muestra. Los pacientes fueron asignados de manera alterna el primero por sorteo correspondió al grupo Tadalafilo y el siguiente al grupo Tamsulosina, y de manera sucesiva se fueron asignando los pacientes hasta completar los 30 pacientes en cada grupo.

Características Generales:

a.- Criterios de Inclusión:

- Edad mayor o igual a 50 años.
- Diagnóstico clínico de HPB por tacto rectal y ecografía.
- IPSS moderado.
- Volumen prostático > 30 cc.
- No tener indicación absoluta para tratamiento quirúrgico.

- Antígeno prostático específico dentro de valores normales.

b.- Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 50 años de edad.
- Falla en el tratamiento previo para HPB.
- Uso de sonda Foley.
- Antecedente de cirugía prostática o vesical.
- Diabetes mellitus mal controlada con neuropatía diabética.
- Historia clínica de enfermedad neurológica.
- Antecedente de traumatismo o cirugía pélvica.
- Tener indicación absoluta para tratamiento quirúrgico de la HPB: retención urinaria, hematuria macroscópica, insuficiencia renal, litiasis vesical, infección urinaria a repetición, divertículo vesical.
- Antecedente de afección vesical o prostática diferente a HPB (cáncer, cirugía de cuello vesical, vejiga neurogénica).
- Sospecha de cáncer de próstata en el tacto rectal.
- Residuo posmiccional > 150 ml.
- Tratamiento en los 3 meses precedentes con antiandrógenos o con medicamentos que actúan sobre los receptores adrenérgicos.

c.- Criterios de Eliminación:

- Abandono voluntario del tratamiento.

- Pacientes que durante el ensayo presentaron efectos colaterales por la terapia recibida.

Definición Operacional de Variables

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	INSTRUMENTO
Tipo de tratamiento	Independiente	Pacientes que toman: -Tadalafilo -Tamsulosina	Consumo de tadalafilo 5 mg al día o tamsulosina 0,4 mg al día	Cumple con el tratamiento	Encuesta
Mejoría de los STUI	Dependiente	Reducción de síntomas	Valoración del IPSS	Variación en la escala IPSS	IPSS
Edad	Interviniente	Tiempo de vida	Rango de edad en décadas	Años cumplidos	Ficha de recolección de datos
Residuo post miccional	Interviniente	Volumen residual de orina luego de miccionar	Valoración del residuo miccional	Volumen residual en mililitros	Ecografía
Volumen prostático	Interviniente	Tamaño calculado de la próstata	Valoración del volumen de la próstata	Tamaño prostático en gramos	Ecografía

International Prostate Symptom Score (IPSS)

Cuestionario Internacional de Síntomas Prostáticos (I-PSS).- Basado en la respuesta a siete preguntas en relación a la severidad de los síntomas urinarios.

El cuestionario fue respondido por el paciente. Se asigna puntuaciones de 0 a 5 a cada respuesta. Cada pregunta permite escoger entre 6 respuestas que indican la severidad de cada síntoma. La puntuación final oscila de 0 (asintomática) a 35 (con muchos síntomas).

Los pacientes se pueden clasificar según la severidad como:

- 0 a 7 puntos: Síntomas leves.
- 8 a 19 puntos: Síntomas moderados.
- 20 a 35 puntos: Síntomas severos.

Tratamiento con Tamsulosina: Los pacientes asignados a este grupo tomaron tamsulosina 0,4 mg al día durante 4 semanas.

Tratamiento con Tadalafilo: Los pacientes asignados a este grupo tomaron Tadalafilo 5 mg al día durante 4 semanas.

Procedimientos y Técnicas:

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria alterna a cada grupo de tratamiento hasta completar la muestra (Grupo con tadalafilo y Grupo con tamsulosina), ambos grupos tomaron el tratamiento indicado durante 4semanas.

El primer paciente fue asignado por sorteo y los siguientes de manera alterna.

Se aplicó el cuestionario IPSS antes del inicio y al terminar el tratamiento con la finalidad de evaluar la severidad de los STUI.

Plan de Análisis de Datos:

Los resultados de la aplicación del cuestionario IPSS fueron procesados a través del software estadístico IBM SPSS v.25.0. Se realizó un análisis de la distribución de frecuencias y medias para describir las características de los pacientes.

Se utilizó la prueba t de student para comparar la efectividad de los tratamientos, luego de evaluar la normalidad de la distribución de los datos a través la prueba de Shapiro-Wilk.

Aspectos éticos:

El proyecto de investigación fué aprobado por el Comité de Bioética en Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego mediante Resolución N° 301-2019-UPAO. Se siguieron las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)²¹ sobre la investigación médica en seres humanos, se realizó el trabajo con los pacientes que en pleno uso de sus facultades, de manera voluntaria y luego de estar bien informados del procedimiento a seguir aceptaron participar en el estudio (Anexo 3). Se guardó en todo momento la confidencialidad de la información y la identidad de los pacientes.

RESULTADOS

TABLA 1

Distribución de pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados según características clínicas y grupos de estudio. Hospital de Belén de Trujillo - 2019

Características clínicas	Grupos de estudio		Valor p
	Tadalafilo (n = 30)	Tamsulosina (n = 30)	
Edad (años)	67,53 ± 6,30	67,50 ± 6,96	0,985
Volumen prostático	48,40 ± 14,48	67,30 ± 84,23	0,231
PSA	2,04 ± 1,21	2,37 ± 1,20	0,292
Residuo Post miccional Inicial	56,70 ± 29,44	57,80 ± 33,69	0,893

t student

TABLA 2

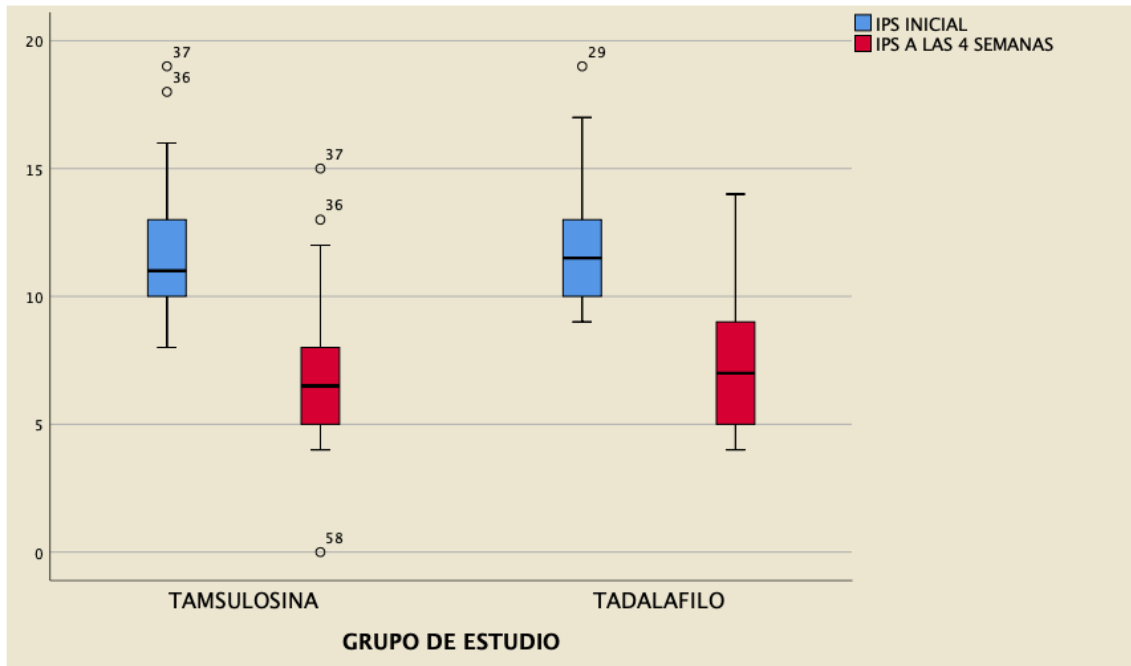
Distribución de pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados según características clínicas y grupos de estudio. Hospital de Belén de Trujillo - 2019

IPPS	Grupos de estudio		Valor p
	Tadalafilo (n = 30)	Tamsulosina (n = 30)	
Inicial	11,97 ± 2,68	11,87 ± 2,81	0,888
A las 4 semanas	7,57 ± 2,73	6,90 ± 3,06	0,376

t student

Gráfico 1

Distribución de pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados según grupo de estudio y valores de IPSS. Hospital de Belén de Trujillo - 2019



DISCUSIÓN

Los STUI secundarios a HPB son considerados como una condición crónica que se incrementan en frecuencia y severidad con la edad. En hombres de 50 años o más, el 41% reportan síntomas moderados a severos, el 14% de estos hombres empeorarán la severidad de sus síntomas en los próximos 5 años y un 6% de ellos presentará retención urinaria aguda o requerirá tratamiento quirúrgico³.

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la HPB ha permitido desarrollar nuevas alternativas de tratamiento farmacológico para hombres con STUI²².

En este estudio se encontró una mejoría clínica significativa de la severidad de los STUI con una disminución de 4,4 puntos en promedio del IPSS en el grupo que completó 4 semanas de tratamiento con tadalafilo 5 mg, estos hallazgos coinciden con lo reportado por Albisinni et al⁸, Rahman¹⁰, Singh et al¹⁶, Oelke et al¹⁷ y Porst et al¹⁸.

En este contexto los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa demuestran ser una alternativa de tratamiento para mejorar los STUI, hecho que coincide con nuestros hallazgos del presente trabajo y la disminución significativa del IPSS, con mejoría tanto de los síntomas obstructivos como irritativos reportados por Amorone et al¹⁹.

Pérez-Guerra et al²³ señalan que tadalafilo es un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa que produce una mejora significativa de los STUI en pacientes con y sin disfunción eréctil. La presente serie no consideró la variable de disfunción eréctil, sin embargo, coinciden nuestros hallazgos en relación a la mejoría de los STUI.

Homma et al²⁴ reportan que los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa reducen entre 2,35 a 4,21 puntos el IPSS de los pacientes con STUI secundarios a HPB. Tadalafilo es el único medicamento de este grupo con aprobación en Japón para el tratamiento de la HPB. Nuestros hallazgos son comparables respecto a la disminución del IPSS reportado por este trabajo.

Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil y tadalafil) no sólo mejoran la disfunción eréctil, sino que mejoran los STUI, disminuyendo en promedio 2,8 puntos en el IPSS. Tadalafilo 5 mg al día es el único inhibidor de la 5-fosfodiesterasa licenciado para el tratamiento de los STUI desde el año 2013 en las guías de la Asociación Europea de Urología²⁵. El presente estudio corrobora la disminución del IPSS con el uso de tadalafilo 5 mg toma diaria respecto a lo reportado en las guías clínicas y de esta manera confirma su uso dentro de las posibilidades de tratamiento médico de los pacientes con HPB.

Tadalafilo es un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para su uso en pacientes con STUI secundarios a HPB, su eficacia ha sido demostrada en varios estudios, su vida

media prolongada lo hace superior a otros miembros de este grupo²⁶. En nuestra serie se comprueba que la toma diaria de tadalafilo 5 mg logra reducir los STUI evidenciado con un IPSS menor luego del tratamiento de cuatro semanas.

Yokoyama et al²⁷ señalan que tadalafilo 5 mg al día es bien tolerado y eficaz en el tratamiento de los STUI secundarios a HPB en pacientes asiáticos, disminuye de manera significativa el IPSS comparado contra placebo. Nuestros resultados son comparables con este estudio al reducir la severidad de los STUI en los pacientes que tomaron tadalafilo.

En relación a la mejoría clínica de los pacientes que tomaron tamsulosina 0,4 mg, se evidenció una disminución significativa del IPSS, disminuyendo en promedio 4.97 puntos, este hallazgo coincide por lo reportado por Pérez et al², Rahman¹⁰, López et al¹¹ y Vita et al¹⁵.

López et al¹¹ refieren que los alfabloqueadores tienen una eficacia similar en las dosis apropiadas, reducen el IPSS entre un 35 a 40%, la eficacia es similar en pacientes con síntomas leves, moderados o severos. Son considerados la primera línea de tratamiento en pacientes con síntomas moderados a severos. Estos hallazgos coinciden con nuestra serie ya que los pacientes que tomaron tamsulosina lograron mejoría de sus síntomas respecto del IPSS de inicio.

Vita et al¹⁵ afirman que los alfabloqueadores son la primera línea de tratamiento de los STUI secundarios a HPB. Reducen en promedio entre 30-40% (4 a 6 puntos) el IPSS en pacientes con síntomas moderados a severos logrando una mejoría clínica significativa. La disminución del IPSS de los pacientes de la presente serie coinciden con el rango reportado en el estudio citado.

Este estudio encontró mejoría de los STUI en ambos grupos de tratamiento, pero la comparación de la respuesta terapéutica no es estadísticamente significativa, siendo la respuesta clínica comparable tanto en los pacientes que tomaron tadalafilo 5 mg al día como en aquellos que tomaron tamsulosina 0,4 mg al día.

Karami et al²⁸ realizaron un estudio en 183 pacientes con HPB y disfunción eréctil divididos en tres grupos de 61 cada uno a quienes se les administra, tadalafilo 20 mg/día, tamsulosina 0,4 mg/día o la combinación tadalafilo 20 mg más tamsulosina 0,4 mg / día, reportaron que la combinación tamsulosina-tadalafilo mejoró significativamente el IPSS, la función eréctil y el flujo máximo en comparación con los grupos de terapia sola, demostrando un efecto sinérgico entre ambos medicamentos. Nuestra serie coincide con este trabajo respecto a la disminución de los síntomas en ambos grupos.

El presente estudio coincide respecto a lo reportado por Oelke et al¹⁷, quienes en un estudio internacional a doble ciego controlado contra placebo estudiaron a tadalafilo 5 mg al día o tamsulosina 0,4 mg al día comparado contra placebo,

encontraron que el IPSS mejoró de manera significativa en ambos grupos y no se encuentra diferencia significativa entre ambos tratamientos.

López et al¹¹ plantean que existe una equivalencia entre la acción de los alfabloqueadores y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa en la mejoría de los STUI secundarios a HPB. Los efectos son significativos y similares para tamsulosina comparado con tadalafilo en la disminución del IPSS, hallazgos similares a los encontrados en nuestro estudio.

La tendencia actual es utilizar a los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como una alternativa en el tratamiento de los STUI secundarios a HPB, solos o en combinación con los alfabloqueadores.

Zhang et al²⁹ afirman que la terapia de combinación de alfabloqueadores con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa es mejor que el tratamiento individual en mejorar los STUI secundarios a HPB, evidenciado mediante la disminución del IPSS, reportan que ambos tratamientos de manera individual lograron disminuir los síntomas lo que coincide con el presente trabajo.

Gacci et al³⁰ concluyen que los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa son efectivos en mejorar los STUI secundarios a HPB evidenciado mediante disminución del IPSS, esta mejoría se logra ya sea que se tomen solos o en combinación con alfabloqueadores. Este hallazgo concuerda respecto a la efectividad lograda con el

tratamiento con tadalafilo en el presente estudio y deja la posibilidad de una investigación futura en donde podamos comparar la asociación tamsulosina-tadalafilo en comparación con las terapias individuales como es el caso del presente estudio.

CONCLUSIONES

- Tadalafilo 5 mg al día demostró ser efectivo en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.
- Tamsulosina 0,4 mg al día demostró ser efectiva en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.
- La efectividad de tadalafilo comparada con la de tamsulosina es similar en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados en el Hospital de Belén de Trujillo.

RECOMENDACIONES

El presente estudio abre como posibilidades de investigación futura, el poder comparar la efectividad de las terapias individuales de tamsulosina y tadalafilo con la terapia de combinación, así como investigar si los pacientes con STUI más disfunción eréctil responden mejor a la terapia con tadalafilo en comparación con tamsulosina.

Referencias Bibliográficas

1. Dhingra N, Bhagwat D. Benign prostatic hyperplasia: An overview of existing treatment. *Indian J Pharm.* 2011; 43:6-12.
2. Pérez Y, Molina V, Oyarzábal A, Mas R. Tratamiento farmacológico en la hiperplasia prostática benigna. *Revista Cubana de Farmacia.* 2011;45(1):109-126.
3. Wilt TJ, N'Dow J. Benign prostatic hyperplasia. Part 1-Diagnosis. *BMJ* 2008;336:146-9 doi:10.1136/bmj.39421.685023.AE
4. Rubinstein E, Gueglio G, Giudice C, Tesolín P. Hiperplasia prostática benigna. *Evid Act Pract Ambul.* Oct-Dic 2013; 16(4):143-151.
5. Inzunza J. Manejo Quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna y evaluación de eventos adversos según Clavien. Experiencia en Hospital de Villarrica. *Revista Chilena de Urología.* 2014;79(4).
6. Carrero V, Cózar J, Miñana B. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. A review of current evidence. *Actas Urol Esp.* 2016;40(5):288-294.
7. Madersbacher S, Pycha A, Klingler CH, et al. La puntuación internacional de síntomas prostáticos en ambos sexos: una comparación basada en la urodinámica. *Neurourol Urodyn.* 1999; 18: 173.
8. Albisinni S, Biau I, Marcelis Q, Aoun F, de Nunzio C, Roumeguère T. New medical treatments for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia and future perspectives. *BMCUrol.* 2016;16:58.3.

9. Schalken J. Inflammation in the Pathophysiology of Benign Prostatic Hypertrophy. *Eur Urol Suppl.* 2015; 14:1455–1458.
10. Rahman T. Benign Prostatic Hyperplasia: Review and Update on Etiopathogenesis and Treatment Modalities. *J Urol Res.* 2016; 3(5): 1063.
11. López H, Gómez P, Moreno M, Patino G, Rasch P. et al. Guía de manejo de la hiperplasia prostática benigna. *Urol Colomb.* 2015; 24(3): 187.e1-187.e32.
12. Roehrborn CG, Nuckolls JG, Wei JT, et al. El registro de la hiperplasia prostática benigna y la encuesta de pacientes: diseño del estudio, los métodos y las características basales de los pacientes. *BJU Int.* 2007; 100: 813.
13. Alcántara A. Silodosina en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior en el varón por hiperplasia benigna de próstata: enfoque estándar y uso en la «vida real». *Rev Mex Urol.* 2016;76(6):352-359.
14. Sarma A, Wei J. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms. *N Engl J Med.* 2012;367:248-57.
15. Vita R, Manzano J, Truzzi J, Nardi A, Silvinato A, Marques W. Treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras.* 2017; 63(2):95-99.
16. Singh DV, Mete UK, Mandal AK, and Singh SK. A comparative randomized prospective study to evaluate efficacy and safety of combination of tamsulosin and tadalafil vs. tamsulosin or tadalafil alone in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med.* 2014;11:187–196.
17. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin Similarly Improved Lower Urinary Tract Symptoms

- Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in an International, Randomised, Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Eur Urol.* 2012; 61:917- 925.
18. Porst H, Oelke M, Goldfischer E, Cox D, Watts S, Dey D, Viktrup L. Efficacy and Safety of Tadalafil 5mg Once Daily for Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: Subgroup Analyses of Pooled Data From 4 Multinational, Randomized, Placebo-controlled Clinical Studies. *Urol.* 2013; 82: 667-673.
 19. Amorone J, Albornoz I, Caballero C, Carzoglio N, Revelo N, Puscinski S, Puscinski A. Tadalafilo en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata sintomática con o sin disfunción eréctil. *Rev Arg de Gerontología y Geriatria.* 2017; 31(1):14-19.
 20. Oelke M, Shinghal R, Sontag A, Baygani S, Donatucci C. Time to Onset of Clinically Meaningful Improvement with Tadalafil 5 mg Once Daily or Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic yperplasia: Analysis of Data Pooled from 4 Pivotal, Double-Blind,Placebo Controlled Studies. *J Urol.*2015; 193: 1581-1589.
 21. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS):2016.

22. Soler R, Andersson KE, Chancellor MB, Chapple CR, Groat WC, Drake MJ, Gratzke, C, Lee R, Cruz F. Future Direction in Pharmacotherapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. *EUROPEAN UROLOGY* 64 (2013) 610–621.
23. Pérez-Guerra Y, Molina-Cuevas V, Oyarzábal-Yera A, Mas-Ferreiro R. Tratamiento farmacológico en la hiperplasia prostática Benigna. *Revista Cubana de Farmacia* 2011;45(1):109-126.
24. Homma Y, Gotoh M, Kawauchi A, Kojima Y, Masumori N, Nagai A, Saitoh T, Sakai H, Takahashi S, Ukimura O, Yamanishi T, Yokoyama O, Yoshida M, Maeda K. Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Urology* (2017) 24, 716—729.
25. Rees J, Bultitude M, Challacombe B. The management of lower urinary tract symptoms in men. *BMJ* 2014;348:g3861 doi: 10.1136/bmj.g3861 (Published 24 June 2014).
26. Cantrell M, Baye J, Vouri S. Tadalafil: A Phosphodiesterase-5 Inhibitor for Benign Prostatic Hyperplasia. (*Pharmacotherapy* 2013;33(6):639–649) doi: 10.1002/phar.1243
27. Yokoyama O, Igawa Y, Takeda M, Yamaguchi T, Murakami M, Viktrup L. Tadalafil for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a review of clinical data in Asian men and an update on the mechanism of action. *Ther Adv Urol* 2015, Vol. 7(5) 249–264.

28. Karami H, Hassanzadeh-Hadad A, Fallah-Karkan M. Comparing Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin and Their Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Clinical Trial. *Miscellaneous* Vol 13 No 06 November-December 2016: 2920-2916.
29. Zhang J, Li X, Yang B, Wu C, Fan Y, Li H. Alpha-blockers with or without phosphodiesterase type 5 inhibitor for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Urology* <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2370-z>
30. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary K, Kaplan S, Roehrborn C, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A Systematic Review and Meta-analysis on the Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with α -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *EUROPEAN UROLOGY* 61 (2012) 994 – 1003

Anexos

Anexo 1: International Prostate Symptom Score (IPSS)

A. SÍNTOMAS URINARIOS (CRITERIOS PARA CLASIFICACIÓN DE SÍNTOMAS)	NUNCA	MENOS DE 1 POR CADA CINCO VECES	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	ALREDEDOR DE LA MITAD DE LAS VECES	MÁS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE	
1. Vaciamiento incompleto Durante el mes pasado, ¿cuántas veces tuvo la sensación de no poder vaciar la vejiga por completo después de terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5	
2. Frecuencia Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que orinar de nuevo en menos de 2 horas después de la micción anterior?	0	1	2	3	4	5	
3. Intermittencia Durante el último mes, ¿cuántas veces le pareció que acababa la micción y volvía a empezar varias veces?	0	1	2	3	4	5	
4. Urgencia Durante el último mes, ¿cuántas veces le ha sido difícil posponer la micción?	0	1	2	3	4	5	
5. Chorro débil Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido disminución en el chorro de la orina?	0	1	2	3	4	5	
6. Esfuerzo Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que esforzarse o empujar para iniciar la micción?	0	1	2	3	4	5	
	Para nada	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces	
7. Nicturia Durante el último mes, ¿cuántas veces va habitualmente al baño entre que se acuesta y se levanta?	0	1	2	3	4	5	
Puntuación total del I-PSS,S.							
Estimación de la calidad de vida producida por los síntomas urinarios							
	AGRADABLE	PLACENTERO	ACEPTABLE	ENTRE ACEPTABLE E INACEPTABLE	INACEPTABLE	DESGRACIADO	TERRIBLE
Si tuviera que pasar el resto de su vida con los problemas urinarios que ahora tiene, ¿cómo se sentiría?	0	1	2	3	4	5	6
Índice de calidad de vida,L.							

Anexo 2: Ficha de Recolección de Datos

Nombres y Apellidos:

Historia Clínica:

Fecha:

Grupo de Tratamiento:

Número de Caso:

Edad:

Volumen Prostático:

Residuo post miccional Inicial:

Residuo post miccional Final:

IPSS	INICIO	A LAS 4 SEMANAS
1.Vaciamiento incompleto		
2.Frecuencia		
3.Intermitencia		
4.Urgencia		
5.Chorro débil		
6.Esfuerzo		
7.Nocturia		
TOTAL		

Anexo 3: Consentimiento Informado

Yo.....
.....con DNI.....

luego de haber sido debidamente informado en relación al tratamiento que voy a recibir para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna, doy mi consentimiento para participar en el presente trabajo de investigación: Efectividad del tadalafilo comparado con tamsulosina en pacientes con hipertrofia prostática benigna con síntomas moderados.

Trujillo,

Firma