

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



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

**Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis
crónica/síndrome de dolor pélvico crónico.**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Agurto Merino, Anais del Rosario

Asesor:

Castro Cueva, Fiorella Liseth

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4928-2152>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis crónica síndrome de dolor pélvico crónico

INFORME DE ORIGINALIDAD

2%	2%	1%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, Fiorella Liseth Castro Cueva, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico", autor Anais del ROSARIO Agurto Merino, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 02%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 05 de Enero del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 27 de Marzo del 2024



Dra. Fiorella Castro Cueva
CIRUJANA UROLOGA
COSP: 63962 RNE: 41130

CASTRO CUEVA FIORELLA LISETH

DNI: 46012444

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4928-2152>



AGURTO MERINO ANAIS DEL ROSARIO

DNI: 70761265

I. DATOS GENERALIDADES

1. TITULO Y NOMBRES DEL PROYECTO

Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo con la orientación o finalidad: Experimental

3.2. De acuerdo con la técnica de contrastación: Analítico

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad, Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Anais del Rosario Agurto Merino

5.2. Asesora: Fiorella Liseth Castro Cueva

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Hospital Regional Docente de Trujillo.

7. DURACIÓN

7.1. Fecha de inicio: 01 de diciembre del 2023

7.2. Fecha de término: 01 de abril del 2024

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia del uso de amitriptilina para el manejo de prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (PC/SDPC) no inflamatorio en pacientes varones comparado con placebo.

Métodos: Se realizará un ensayo clínico, de tipo aleatorio, con doble cegamiento y controlado mediante placebo, de amitriptilina en participantes con diagnóstico de PC/SDPC previamente no tratados. Se realizó un cálculo muestral de 200 participantes, 100 en cada grupo de intervención (amitriptilina vs placebo). El resultado primario a evaluar fue los síntomas de prostatitis crónica, dolor asociado a prostatitis, síntomas urinarios y calidad de vida, evaluados mediante el Índice de síntomas de prostatitis crónica del NIH (NIH-CPSI). Se realizará reclutamiento de los pacientes elegibles conforme a criterios diagnósticos, examen de laboratorio y criterios de inclusión. Los sujetos de estudio incluidos en ambos brazos de intervención recibirán dosis medicamentosas que aumentarán durante seis semanas, desde 10 mg a 75 mg cada 24 horas. El resultado primario a evaluar se realizará luego de la semana 16 de tratamiento.

Resultados: Se evaluará la reducción en los puntajes del NIH-CPSI para los resultados primarios planteados.

Palabras clave: Prostatitis crónica, síndrome de dolor pélvico crónico, ensayos clínicos, amitriptilina, agentes antidepresivos tricíclicos.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy of the use of amitriptyline for the management of non-inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) in male patients compared to placebo.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled, placebo-controlled clinical trial of amitriptyline in participants with a diagnosis of previously untreated CP/CPPS. A sample size of 200 participants was calculated, 100 in each intervention group (amitriptyline vs placebo). The

primary outcome to be assessed was chronic prostatitis symptoms, prostatitis-associated pain, urinary symptoms, and quality of life, assessed using the NIH Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). Eligible patients will be recruited according to diagnostic criteria, laboratory examination and inclusion criteria. Study subjects included in both intervention arms will receive escalating drug doses for six weeks, from 10 mg to 75 mg every 24 hours. The primary outcome to be assessed will be after week 16 of treatment.

Results: The reduction in NIH-CPSI scores for the primary outcomes will be assessed.

Key words: Chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, clinical trials, amitriptyline, tricyclic antidepressant agents.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prostatitis es una patología que afecta a entre el 10% y el 14% a nivel mundial⁽¹⁾. Origina el 1% de las atenciones en el nivel primario y el 8% de las consultas por especialidad de urología⁽²⁾. Sólo entre el 5% y el 10% de los casos de prostatitis tienen un origen bacteriano⁽³⁾. Este trastorno afecta a hombres de diferentes grupos etarios y orígenes étnicos, pero en mayor frecuencia a hombres jóvenes, con una edad media de aparición de 42 años⁽⁴⁾. Según el consenso de los NIH, es un subgrupo de prostatitis (no bacteriana, síntoma principal: dolor) clasificada como prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (PC/SDPC) (categoría IIIA/IIIB)^(3, 5).

El sistema de clasificación actual, descrito por el Taller sobre Prostatitis Crónica de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de 1995, define la prostatitis de categoría III o PC/SDPC como la presencia de dolor genitourinario en ausencia de bacterias uropatógenas detectadas mediante metodología microbiológica estándar^(3, 5). El PC/SDPC engloba una amalgama de fenotipos clínicos que pueden presentarse con molestias urinarias, dolor, molestias sexuales y/o molestias psiquiátricas; por consiguiente, ha sido en gran medida resistente a la monoterapia⁽⁶⁾. La

PC/SDPC puede clasificarse a su vez en los grupos IIIa y IIIb, diferenciados por la presencia o ausencia de leucocitos, respectivamente, en las secreciones prostáticas expresadas. Clínicamente, esta distinción no parece suponer una diferencia significativa en el tratamiento de los pacientes⁽⁵⁾.

La incidencia de PC/SDPC en la población de adultos se estimó en 3.30 casos por 1.000 hombres por año, lo que representa una incidencia de 267.000 casos por año si estos datos pueden extrapolarse a la población general⁽³⁾. En el estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud, la incidencia de nuevos casos durante 22 años fue del 3.3%⁽⁷⁾. Una revisión reciente para la Consulta Internacional sobre Enfermedades Urológicas patrocinada por la Société Internationale d'Urologie⁽³⁾ indicó una prevalencia de sintomatología similar a prostatitis entre el 2.2% y el 16%, con una tasa de prevalencia media de aproximadamente el 7.1% para los casos crónicos. La prevalencia media en los estudios según el continente de origen osciló entre el 6.9% Norteamérica, 12.2% en África, 8.6% en Europa, 7.5% en Asia y 7.6% en Australia⁽⁸⁾. La tasa relativamente constante en todos los continentes ha sugerido que puede desarrollarse independientemente de factores ambientales específicos de una sociedad determinada⁽³⁾. El estudio Urologic Disease in América informó una tasa de visitas anualizada de 1.798/100.000 habitantes por prostatitis⁽⁹⁾. Por lo tanto, PC/SDPC probablemente sea responsable de causar más de dos millones de atenciones médicas anuales.

Dado que el PC/SDPC presenta una sintomatología diversa de etiologías probablemente múltiples, se ha estudiado una amplia gama de tratamientos⁽¹⁾. Las categorías de tratamiento más utilizadas incluyen: antibióticos; antiinflamatorios; neuromoduladores; alfas bloqueantes; fisioterapia del suelo pélvico; y terapia cognitivo-conductual^(1, 2).

Los medicamentos neuromoduladores como la amitriptilina y la gabapentina han sido muy populares para el manejo del dolor de tipo neuropático, diversos estudios han empezado a definir su papel como una opción terapéutica en PC/SDPC⁽¹⁰⁾. Recientemente, algunos estudios han reportado su efectividad en afecciones relacionadas con la PC/SDPC, como cistitis de

tipo intersticial, dolor pélvico de tipo idiopático o en síndrome de vejiga dolorosa⁽¹¹⁾.

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico que se utiliza para mejorar tanto los síntomas miccionales como el dolor en varones afectados por PC/SDPC. Se ha estudiado ampliamente para el manejo de síndrome de vejiga dolorosa y cistitis de tipo intersticial, que comparten muchas características con la PC/SDPC⁽¹²⁾. Los estudios iniciales mostraron una buena tasa de respuesta en los pacientes que presentaban polaquiuria y dolor genital, pélvico o suprapúbico⁽⁵⁾. En un estudio de 94 pacientes, la respuesta global al tratamiento se observó en 60 pacientes (64%) y la intensidad del dolor y la urgencia mejoraron significativamente en comparación con el valor inicial ($p < 0.05$)⁽¹³⁾. En otros ensayos controlado con placebo de 50 pacientes se demostró una mejoría de los síntomas medida por la puntuación de cistitis intersticial de O'Leary-Sant, especialmente en los dominios del dolor y la frecuencia urinaria. Las puntuaciones mejoraron de 26.9 a 18.5 en el brazo de tratamiento y de 27.6 a 24.1 en el brazo de placebo ($p < 0.005$)⁽¹⁴⁾.

En población peruana existe un reducido número de estudio que han abordado los síntomas o factores asociados a PC/SDPC⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, sin embargo, ninguno de estos ha investigado las diferentes estrategias de tratamiento para el manejo de la sintomatología de esta patología. En el Hospital Regional Docente de Trujillo, la experiencia en pacientes con PC/SDPC atendidos en base a ciclos amplios de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, conlleva a incrementos de costos por estudios diagnósticos para identificar posibles focos infecciosos y poca o nula mejoría de la sintomatología de los pacientes y otros indicadores como el nivel de calidad de vida. Debido a ello, se considera necesario identificar otras alternativas de tratamiento para brindar mejoría a los pacientes con PC/SDPC, por lo que este estudio busca identificar la utilidad del uso de amitriptilina como una estrategia de tratamiento para estos pacientes.

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

3.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Chen W et al (2022), plantearon un trabajo de investigación en el que se incluyeron 66 pacientes diagnosticados con cistitis de tipo intersticial/síndrome de vejiga dolorosa (IC/BPS): grupo de hidrodistensión (34 participantes) y grupo de combinación (42 participantes), que recibieron amitriptilina (25 mg ~ 50 mg/d) durante 3 meses después de la hidrodistensión. La eficacia se evaluó al tercer y sexto mes mediante puntuaciones de índice. No hubo diferencias en dos grupos al inicio del estudio. Las puntuaciones ICSI, ICPI, AIS, SAS, OABSS, VAS y FVC mejoran significativamente en aquellos que pertenecieron al grupo de combinación que a los que se brindó solo hidrodistensión a los 3 meses después de la hidrodistensión. Después de 3 meses de retirada de amitriptilina, se observó una mejora evidente en el grupo de combinación sólo para el AIS al sexto mes. Al sexto mes, los índices para ambos grupos siguieron presentando mejorías significativas respecto a lo registrado antes de que se realizara la hidrodistensión; sin embargo, no hubo diferencias en la mejora del volumen máximo de la vejiga en ambos grupos antes y después de la hidrodistensión ($p>005$). Todos los eventos adversos de la amitriptilina estuvieron dentro del rango tolerable. Se concluyó que el uso de amitriptilina durante tres meses alivió los síntomas y problemas de forma más rápida y segura después de la hidrodistensión en pacientes con IC/BPS⁽¹⁸⁾.

Adem Altunkol D et al (2022), realizaron un trabajo de investigación que incluyó 53 participantes con síndrome de dolor vesical primario (PBPS). Datos demográficos, frecuencia de micción, nicturia, puntuaciones de la escala visual analógica (EVA), puntuaciones validadas del índice para síntomas de CI de O'Leary-Sant (ICSI) e índice de problemas de CI (ICPI) y puntuaciones en el formulario corto-36 (SF-36). El grupo 1 recibió tratamiento intravesical durante 6 semanas. El grupo 2 recibió tratamiento intravesical más amitriptilina a dosis de 10 mg/día. Se encontró que las frecuencias de micción y las puntuaciones VAS mejoraron significativamente en los grupos 1 y 2 en la sexta semana en comparación con el tratamiento

previo (en el grupo 1: $p < 0.001$, $p < 0.001$; y en el grupo 2: $p < 0.001$, $p < 0.001$ respectivamente). Las puntuaciones medianas de ICSI e ICPI también disminuyeron de forma significativa para ambos grupos (grupo1: $p < 0.001$, $p < 0.001$ y grupo2: $p < 0.001$, $p < 0.001$ respectivamente). Las puntuaciones en las diferentes dimensiones del SF-36 mejoraron significativamente para ambos grupos. No se identificó cambios de forma significativa en términos de puntuaciones EVA, nicturia, ICSI o ICPI al comparar los resultados de la sexta semana y del sexto mes en los grupos 1 y 2 (todos $p > 0.05$). Sólo el funcionamiento de rol/emocional logró una mejora significativa en el grupo 2 ($p = 0.007$). Se concluyó que agregar amitriptilina en dosis bajas a la terapia intravesical en pacientes con PBPS mejora el estado emocional⁽¹⁹⁾.

Foster H et al (2010), plantearon un trabajo de investigación multicéntrico, con doble cegamiento y dos grupos de intervención (amitriptilina vs placebo), en participantes con cistitis de tipo intersticial/síndrome de vejiga dolorosa previamente no tratada. Se administró amitriptilina en dosis que se fueron aumentando de forma paulatina de 10 a 75 mg cada 24 horas en un periodo de 6 semanas. Se encontró que, de un total de 271 sujetos aleatorizados, 85% tenían evaluaciones de seguimiento a las 12 semanas. Se realizó análisis por intención de tratar en 271 pacientes, el porcentaje de mejoría moderada/marcada reportada por los participantes que recibieron placebo fue menor que aquellos que recibieron amitriptilina (45% vs 55% ($p = 0.12$), respectivamente). Entre los participantes que lograron mantener dosis de amitriptilina de al menos de 50 mg ($n = 207$) se encontró un porcentaje de respuesta mayor significativamente que entre aquellos que recibieron placebo (66% vs 47% ($p = 0.01$), respectivamente). Se llegó a la conclusión que el empleo de amitriptilina resulta beneficioso en pacientes que reciben dosis diarias iguales o superiores a 50 mg diarios⁽²⁰⁾.

van OPHOVEN A. et al (2004), realizaron un estudio que incluyó a 50 participantes que cumplían con los criterios de síntomas del Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales para CI. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir amitriptilina o placebo. Los pacientes fueron tratados prospectivamente durante 4 meses con un protocolo de autotitulación que les permitió aumentar la dosis del fármaco en

intervalos de 25mg de forma semanal, hasta dosis tituladas máximas de 100 mg. Se encontró que dos pacientes (1 con amitriptilina, 1 con placebo) abandonaron el estudio debido a efectos secundarios. Por tanto, los datos de 48 pacientes (24 pacientes en cada grupo) estuvieron disponibles para su evaluación. La puntuación media de los síntomas disminuyó de 26.9 a 18.5 para aquellos que recibieron amitriptilina, mientras que para los que recibieron placebo fue de 27.6 a 24.1 ($p=0.005$). La intensidad del dolor y la urgencia mejoraron de manera estadísticamente significativa entre aquellos que recibieron amitriptilina ($p=0.001$). La frecuencia y el nivel de capacidad de la función vesical presentaron grados más altos de mejoría entre aquellos que recibieron la intervención planteada, sin embargo, no se encontró diferencias significativas para ambas medidas evaluadas ($p=0.063$ y $p=0.083$, respectivamente). Todos los pacientes del grupo de amitriptilina (92%) y 5 pacientes del grupo de placebo (21%) informaron efectos secundarios anticolinérgicos, excepto 2 pacientes. La sequedad bucal fue el efecto secundario más frecuente informado en el grupo de amitriptilina (79%)⁽¹⁴⁾.

3.2. ANTECEDENTES NACIONALES

Cabello Tenorio N (2020), realizó un estudio en 112 pacientes varones de Lima con diagnóstico de PC/SDPC, identificando que el promedio de edad fue de 33.8 ± 10.0 años (20-65 años), el puntaje de dolor evaluado mediante el NIH-CPSI fue menor a 5 puntos en 10.7% y fue mayor o igual a 5 puntos en 89.3%, la persistencia de síntomas de identifico a 35.7% y la calidad de vida evaluada con un puntaje mayor a 4 puntos según el NIH-CPSI se presentó en 91.1%⁽¹⁶⁾.

Peñaranda Hinojosa A (2019), realizó un estudio en jóvenes adultos universitarios de Lima, en los cuales se aplicó el NIH-CPSI para valorar los síntomas asociados con prostatitis. Se encuestó una muestra de 381 participantes, cuya edad osciló entre 18-29 años y una mediana de 23 años, identificando que el 60.4% presentaban dolor relacionado a prostatitis y 58.9% presentaron síntomas urinarios⁽¹⁵⁾.

Gonzalo Rodríguez B (2019), realizaron un estudio en 102 participantes de

la ciudad de Lima con diagnóstico de PC/SDPC IIIB, identificando que el promedio de edad fue de 36.7 ± 9.6 años (19-55 años), se encontró que la presencia de calcificaciones a nivel prostático se asoció con dolor severo ($p=0.042$), la presencia de cambios de tipo estructural a nivel prostático se asociaron con incremento de la severidad del dolor ($p = 0.043$) y síntomas de tipo urinarios ($p = 0.05$)⁽¹⁷⁾.

4. JUSTIFICACIÓN

La prostatitis es una enfermedad urológica común, y los estudios informan que, durante su vida, aproximadamente entre el 35 y el 50 % de los hombres sufrirán prostatitis⁽⁴⁾. La morbilidad de la prostatitis es mayor en hombres menores de 50 años. Según diversos trabajos, sabemos que la tasa de prevalencia de prostatitis crónica en hombres chinos es aproximadamente del 8.4%⁽³⁾. Según una propuesta de los NIH, la prostatitis se divide en cuatro categorías; de ellos, la Categoría III, que se define como PC/SDPC, representa el mayor porcentaje de incidencia de prostatitis^(3, 5). La PC/SDPC tiene una variedad de manifestaciones clínicas, como dolor pélvico o dolor perineal, síntomas miccionales irritativos u obstructivos, disfunción sexual o trastornos psicológicos, y no hay evidencia de infección a nivel del tracto urinario⁽²¹⁾. Comúnmente, el dolor crónico a nivel pélvico ocurre con sensibilidad en el piso pélvico, por lo que los pacientes sentirán dolor en el momento de la palpación^(21, 22).

Las cifras epidemiológicas sugieren que la prevalencia media de PC/SDPC alcanza aproximadamente el 8.2% con una tasa de recurrencia del 50% en pacientes mayores⁽²³⁾. No existe una prueba de diagnóstico confiable y el diagnóstico generalmente se realiza después de excluir uretritis, cáncer urogenital, enfermedades del tracto urinario o enfermedades neurológicas que afectan el tracto inferior⁽²⁴⁾. En 1999, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) definen la PC/SDPC como inflamatoria o tipo IIIa, caracterizada por la presencia de glóbulos blancos en las secreciones prostáticas y la primera orina evacuada (POE), y no inflamatoria o tipo IIIb, caracterizado por la ausencia de leucocitos en las secreciones prostáticas y POE^(3, 5). Pero esta

clasificación no tiene una utilidad clínica significativa debido a que no hay correlación entre la leucocitosis y la gravedad de los síntomas de PC/SDPC^(12, 25, 26).

Está ampliamente aceptado que la inflamación de la próstata solo es uno de los múltiples síntomas responsables de esta patología, pero la prostatitis puede ser un nombre inapropiado que resulta de una interacción compleja de bacterias crípticas, factores neuropsicológicos, alteración inmune, estrés oxidativo⁽²⁷⁾, reflujo urinario intraprostático, anomalía de los músculos del suelo pélvico y anomalías endocrinas^(6, 11, 21). Aunque estas vías de enfermedad se han investigado con éxito en modelos animales de PC/SDPC, todavía no existe una etiología unificada para PC/SDPC y los pacientes presentan diversas manifestaciones etiológicas. Considerando diferentes mecanismos, es lógico pensar que aquellos afectados por PC/SDPC no siempre son iguales y cada paciente representa una entidad única⁽⁸⁾. Los agentes desencadenantes, como infecciones, autoinmunidad, inflamación y trastornos neurogénicos, deben combatirse rápidamente. De lo contrario, pueden dar lugar a sensibilizaciones periféricas y/o centrales⁽²³⁾.

El tratamiento de la PC/SDPC sigue siendo una misión formidable en urología debido a una etiología oscura, síntomas diversos y la falta de un plan de tratamiento estándar. El principal objetivo de la terapia es paliar la sintomatología informada para evidenciar mejoras en la calidad de vida^(1, 26). Las causas multifactoriales y los síntomas heterogéneos de PC/SDPC permiten a los médicos practicar terapias empíricas que se basan en una opinión consensuada. Como la inflamación, la infección y los trastornos miccionales se consideraron etiologías clave, el tratamiento se dirigió hacia la infección, la inflamación y los problemas miccionales⁽²⁸⁾. Se ha empleado una amplia variedad de terapias farmacológicas que incluyen antiinflamatorios, bloqueadores α o antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa, neuromoduladores y antibióticos⁽²³⁾. Además, investigaciones adicionales indicaron etiologías extraprostáticas en la inducción de PC/SDPC que también brindaron la oportunidad de utilizar agentes farmacológicos adicionales. Sin embargo, la eficacia de todos estos tratamientos es heterogénea y controvertida⁽²⁹⁾. En otras palabras, los

tratamientos contemporáneos proporcionan un alivio inadecuado y aún no se ha establecido una estrategia de tratamiento satisfactoria para PC/SDPC⁽²³⁾.

La sensibilización del sistema nervioso central en el PC/SDPC causa la condición neuropática crónica y puede conducir a la depresión y la ansiedad, que pueden mejorarse con antidepresivos⁽²³⁾. Estos fármacos alivian el dolor crónico actuando directamente sobre las neuronas del dolor y también actúan indirectamente para mejorar la sintomatología de estados depresivos y ansiosos, mejorando así la capacidad de controlar el dolor⁽³⁰⁾. Hay indicios claros de que la 5-hidroxitriptamina y la norepinefrina mejoran el dolor a través de vías inhibitorias del dolor. Los antidepresivos actúan añadiendo neurotransmisión mediada por 5-hidroxitriptamina y norepinefrina en afecciones de dolor crónico y también tienen efectos considerables sobre los receptores opioides, histamínicos, colinérgicos, de 5-serotonina y otros para producir acciones analgésicas⁽³⁰⁾. No obstante, actualmente se han realizado pocos estudios centrados en la eficacia de los antidepresivos en el PC/SDPC.

Los antidepresivos tricíclicos se han empleado para tratar el dolor neuropático. Entre estos, la amitriptilina se ha demostrado que mejora los síntomas miccionales y el dolor en pacientes con PC/SDPC⁽³¹⁾. Los resultados de un ensayo clínico que evaluó resultados de eficacia/seguridad para amitriptilina en el manejo de sujetos recién diagnosticados de síndrome de vejiga dolorosa encontraron que, tras 12 semanas de tratamiento, la tasa de respuesta en la evaluación de la respuesta global no fue estadísticamente diferente entre los grupos de amitriptilina y placebo (55% frente a 45%). Sin embargo, se observaron diferencias significativas a favor de la amitriptilina en cuatro criterios de valoración secundarios: puntuación de la frecuencia urinaria, frecuencia miccional en 24 horas, índice sintomatológico según O'Leary-Sant y de problemas de cistitis de tipo intersticial⁽³²⁾. Un análisis secundario indicó que el tratamiento farmacológico fue beneficioso para aquellos pacientes que fueron capaces de alcanzar dosis más altas (más de 25 mg) y mantenerlas (71% frente a 53% en el brazo placebo en los criterios de valoración secundarios).

En el Perú son muy escasos los estudios que han incluido pacientes con diagnóstico de PC/SDPC, siendo muchos de ellos observacionales y no han abordado el rol de diferentes estrategias terapéuticas para el manejo de esta patología y como estas pueden mejorar la sintomatología y calidad del nivel de vida en este tipo de pacientes. Por lo cual, el presente estudio tendrá como finalidad identificar la eficacia del uso de amitriptilina como una estrategia de tratamiento para el PC/SDPC en una población de adultos varones peruanos, con la finalidad de mejorar la sintomatología asociada a esta patología.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia del uso de amitriptilina para el manejo de PC/SDPC no inflamatorio en pacientes varones comparado con placebo.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características clínicas (edad, IMC, comorbilidades, duración de síntomas) de los pacientes que fueron reclutados para el estudio.
- Determinar la mejoría de la puntuación global del índice de síntomas de prostatitis crónica del NIH (NIH-CPSI) con el uso de amitriptilina comparado con placebo.
- Evaluar la mejoría de la puntuación de la subescala del dolor del NIH-CPSI con el uso de amitriptilina comparado con placebo.
- Evaluar la mejoría de la puntuación de la subescala de síntomas urinarios del NIH-CPSI con el uso de amitriptilina comparado con placebo.
- Evaluar la mejoría de la puntuación de la subescala de calidad de vida del NIH-CPSI con el uso de amitriptilina comparado con placebo.

6. MARCO TEÓRICO

6.1. Definición/Clasificación de prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico.

El síndrome de dolor pélvico crónico es un complejo sintomático de dolores urológicos, con o sin síntomas de micción. La característica distintiva es el dolor y separa el diagnóstico de PC/SDPC de un diagnóstico de síntomas de tipo urinario a nivel del tracto inferior (STUI) o hiperplasia benigna a nivel prostático (HPB)⁽³⁾. El término SDPC también se denomina prostatitis de categoría III, según lo establecido en una conferencia de consenso de 1995, mediante la clasificación realizada por NIH (Institutos Nacionales de Salud) publicada en 1999^(3, 5). La clasificación completa de los NIH es la siguiente:

- I. Prostatitis de tipo aguda
- II. Prostatitis bacteriana de tipo crónica
- IIIA. Prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico de tipo inflamatorio
- IIIB. Prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico de tipo no inflamatorio
- IV. Prostatitis inflamatoria asintomática

En el 5% al 10% de los casos, se ha demostrado que la prostatitis tiene una etiología bacteriana. El término prostatitis para la categoría III puede resultar confuso. Históricamente, se pensaba que el dolor provenía de la próstata, de una infección o inflamación. Sin embargo, ahora reconocemos que la próstata puede no ser la fuente del dolor pélvico en estos hombres, y se adoptó el término síndrome de dolor pélvico crónico para reflejar esta comprensión. La categoría III todavía se subdivide en categoría IIIA, inflamatoria, donde se identifica glóbulos blancos en secreciones a nivel prostáticos y la primera orina en ser evacuada, o IIIB, no inflamatoria, sin células inflamatorias. Hasta la fecha, no se han demostrado diferencias clínicamente significativas entre estas dos subclases⁽³⁾.

Otro término utilizado es el de síndrome de dolor de próstata, utilizando la clasificación descrita por la Asociación Internacional para el Estudio del

Dolor⁽²¹⁾. Las directrices actualizadas de la EAU (Asociación Europea de Urología) sobre el dolor a nivel pélvico describen este sistema de ejes para especificar aún más la ubicación de este síndrome de tipo doloroso, bajo el término general de dolor de tipo pélvico crónico en el Eje I, dividido en enfermedades si se conoce alguna como causa del dolor, o como síndrome cuando no hay infección comprobada u otra patología local obvia que pueda explicar el dolor^(3, 21). El eje II es el sistema, como el urológico, gastroenterológico, los nervios periféricos, el psicológico, etc. El eje III es el sistema específico, como la vejiga o la próstata. Otros ejes se refieren a características de los síntomas⁽³⁾.

6.2. Epidemiología

6.2.1. Incidencia

Un estudio evaluó la incidencia de PC/SDPC en una población de atención administrada⁽³³⁾. La incidencia fue de 3.30 casos por 1.000 hombres por año, lo que representa una incidencia de 267.000 casos por año si estos datos pueden extrapolarse a la población general. Mediante un estudio de seguimiento, la incidencia de nuevos casos durante 22 años fue del 3.3%⁽⁷⁾.

6.2.2. Prevalencia

Una revisión para la Consulta Internacional sobre Enfermedades Urológicas (ICUD) patrocinada por la Société Internationale d'Urologie⁽³⁾ indicó prevalencias de sintomatología similar a prostatitis entre el 2.2% y el 16%, con una tasa de prevalencia media de aproximadamente el 7.1% para los casos de PC/SDPC. La prevalencia media en los estudios según el continente de origen osciló entre el 6.9% en América del Norte, 12.2% en África, 8.6% en Europa, 7.5% en Asia y 7.6% en Australia⁽⁸⁾. La tasa relativamente constante en todos los continentes ha sugerido que puede desarrollarse independientemente de factores ambientales específicos de una sociedad determinada⁽³⁾. El estudio Urologic Disease in América informó una tasa de visitas anualizada de 1.798/100.000 habitantes por prostatitis⁽⁹⁾.

No existen estudios específicos de hombres mayores, pero hay estudios que analizan la epidemiología de la PC/SDPC en hombres más jóvenes. Un estudio realizado en hombres coreanos de 20 años informó una prevalencia del 6%⁽³⁴⁾. Los estudios de hombres canadienses y africanos de entre 16 y 19 años informaron prevalencias de 8.3 y 13.3% respectivamente⁽³⁾. Se encontró que varios factores tienen influencia en la prevalencia, la gravedad y el nivel de calidad de vida de los hombres jóvenes en estos grupos. El estudio coreano encontró que, en el modelo multivariado utilizado, la probabilidad de sintomatología similar a prostatitis de tipo crónica variaba según el nivel educativo final: los graduados de la escuela media y secundaria tenían probabilidades 1.8 y 1.4 veces mayores, respectivamente, que los hombres que asistían a la universidad. En el mismo modelo, la duración promedio de la luz solar también se ha relacionado como un factor de riesgo de tipo independiente de síntomas similares a prostatitis crónica (OR=0.85, IC95%: 0.77-0.95, p=0.003). En los hombres africanos, un mayor dolor, síntomas urinarios y depresivos y el entorno escolar rural se asociaron con una menor calidad de vida. En los jóvenes canadienses, se ha identificado que la presencia de dolor, sintomatología urinaria y sintomatología depresiva se correlacionaron con disminuciones en el nivel de calidad de vida⁽³⁾.

6.2.3. Demografía

En el estudio de cohorte de la Red Colaborativa de Investigación sobre Prostatitis Crónica, patrocinado por los NIH, edad promedio fue de 42.8 años, con un rango de edad de 20 a 83 años⁽³⁾. En esa cohorte, la mayoría eran blancos, con educación superior a la secundaria, actualmente empleados, que vivían con una pareja y ganaban más de 50.000 dólares estadounidenses al año. Este no fue un estudio poblacional, por lo que no está claro que estas características sean aplicables a los pacientes con SDPC en su conjunto.

6.2.4. Calidad de vida

En los hombres con SDPC se han informado un deterioro en los dominios físico y mental de los niveles en la calidad de vida, siendo peores que en

el de sus pares con insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes⁽³⁾.

6.2.5. Asociación con otras enfermedades

En un intento por comprender si el SDPC es un síntoma de una enfermedad sistémica, los estudios han analizado qué otras afecciones crónicas están preestablecidas en los hombres con PC/SDPC. En la investigación realizada por la Red Colaborativa de Investigación sobre Prostatitis de tipo Crónica que comparó casos con controles pareados por edad, aquellos con PC/SDPC tenían 6 veces más probabilidades de informar antecedentes de enfermedad cardiovascular, siendo la más común la hipertensión⁽³⁾.

Los hombres con PC/SDPC tenían 5 veces más probabilidades de autoinformar un historial de enfermedad del sistema nervioso en comparación con controles asintomáticos de la misma edad en la investigación realizada por la Red Colaborativa de Investigación sobre Prostatitis de tipo Crónica⁽³⁾. En la cohorte de los NIH, el síntoma que más contribuyó a la diferencia en la enfermedad neurológica fue la presencia de parestesias y entumecimiento a nivel de miembros. Aunque las migrañas fueron comunes en los casos, no fueron significativamente diferentes a las de los controles. También fueron significativos los antecedentes de enfermedad/cirugía del disco vertebral. Por lo tanto, una enfermedad o lesión discal subclínica podría contribuir al dolor pélvico⁽³⁾.

Otra asociación significativa es con otras afecciones de dolor crónico, como son el síndrome de intestino irritable, fibromialgias o fatiga crónica. Aunque se presentan de forma más común en mujeres que presentan dolor urológico crónico, otras afecciones como lo es el síndrome del intestino irritable, fibromialgias o fatiga crónica también pueden contribuir a los síntomas en hombres con SDPC⁽³⁾.

6.3. Evaluación de los pacientes con PC/SDPC

La PC/SDPC es un síndrome definido por dolor pélvico crónico a menudo asociado con sintomatología asociada al tracto urinario de nivel inferior (STUI). Se puede sentir dolor en la pelvis, la parte inferior abdominal, en

región inferior de espalda y genitales. El dolor post eyaculatorio es común y a menudo indica patología a nivel de la musculatura que conforma el piso pélvico. Los STUI pueden incluir sintomatología de almacenamiento y/o micción. Los STUI graves, especialmente con dolor asociado con el ciclo miccional, deberían aumentar las probabilidades de síndrome de vejiga dolorosa. En aquellos con STUI, se puede realizar un residuo postmiccional para evaluar la retención. La hematuria no es una característica común y su presencia debe provocar un estudio de hematuria apropiado para la edad. Dada la asociación común de PC/SDPC con otros síndromes sistémicos, la revisión de los sistemas debe incluir preguntas sobre el dolor crónico en otros lugares, la función intestinal, la depresión, el estrés y los sentimientos de impotencia/desesperanza⁽³⁴⁾.

La gravedad de los síntomas debe evaluarse utilizando el NIH Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI), que es un cuestionario de nueve preguntas validadas que cubre tres dominios: dolor (ubicación, frecuencia y gravedad), síntomas urinarios y calidad de vida. Una mejora de seis puntos en la puntuación total se considera clínicamente significativa y se correlaciona con la mejora del paciente⁽⁸⁾.

La exploración física debe centrarse en el aparato genitourinario con la vista puesta en descartar otras patologías, que pueden causar síntomas superpuestos. Al realizar tacto a nivel rectal, la palpación de la musculatura lateral y anterior a la próstata ubicada en el piso pélvico indicará con frecuencia espasmos y nudos de tensión o puntos de gatillo, en donde la palpación generará un dolor similar al dolor primario reportado por el paciente. Es importante distinguir la sensibilidad muscular del dolor prostático directo debido a la inflamación. Hemos visto a innumerables hombres sometidos previamente a meses de antibióticos ineficaces debido únicamente a un tacto rectal doloroso atribuido a una prostatitis en los que se ha descubierto que el espasmo del suelo pélvico es la única patología. En la evaluación de estos pacientes, es importante recordar que no hay hallazgos de imagen o cistoscopia de PC/SDPC. Estas pruebas sólo deben reservarse para sus indicaciones específicas (por ejemplo, hematuria)⁽⁸⁾.

Tras el masaje prostático, debe recogerse y cultivarse líquido prostático u orina postmasaje junto con una muestra de orina del chorro medio recogida antes del masaje⁽³⁴⁾.

Por definición, los pacientes con PC/SDPC no presentan infecciones a de tipo bacteriana a nivel del tracto urinario, siendo ello lo que diferencia a las prostatitis de tipo I y II. Dicho esto, se ha investigado mucho la teoría de que la PC/SDPC puede estar relacionada con las bacterias de alguna manera, ya sea una infección con una que no se detecta fácilmente con los cultivos bacterianos típicos o una flora patológica que, a través de una interacción entre esta flora y los sistemas de los órganos pélvicos (neurológico, inmunológico, gastrointestinal y musculoesquelético), crea un entorno que conduce a los síntomas de la PC/SDPC⁽⁸⁾.

6.4. Tratamiento

Una vez realizado el diagnóstico de PC/SDPC, abogamos por tratar al paciente con una terapia multimodal basada en su fenotipo clínico. Se recomienda el enfoque en el sistema UPOINT para guiar el tratamiento, que clasifica a los pacientes en los dominios Urinario, Psicológico, Órgano-específico, Infección, Neurológico/sistémico y Sensibilidad^(2, 5).

Los pacientes "urinarios", cuyas quejas principales son urgencia, polaquiuria, nicturia y vaciado incompleto, se tratan con alfabloqueantes, modificación de la dieta y/o anticolinérgicos. Los pacientes "psicosociales" presentan síntomas predominantemente depresivos, estrés y mecanismos de afrontamiento deficientes, y se tratan con terapia cognitivo-conductual específica, asesoramiento y antidepresivos. Los pacientes "órgano-específicos" se caracterizan por dolencias específicas que implican a la próstata y/o la vejiga como factores desencadenantes de los síntomas. Los indicadores prostáticos podrían incluir sensibilidad prostática, leucocitos en el líquido prostático, hematospermia o calcificaciones prostáticas, y se tratan con antiinflamatorios como la quercetina. El dolor al llenar vesical y el alivio al realizar la micción asociados a una frecuencia significativa sugieren una cistitis intersticial (CI) y/o un síndrome de dolor vesical (SDV) para los que deben seguirse las opciones de tratamiento de las directrices de la

Asociación Americana de Urología para la PC/SDPC⁽⁵⁾.

Los pacientes "infectados" presentan bacilos gramnegativos o enterococos en las muestras de próstata, pero no cumplen los criterios de prostatitis de categoría I o II (infección aguda e ITU recurrente con el mismo organismo, respectivamente). Estos pacientes pueden tener antecedentes de resolución previa con antibióticos y pueden tratarse con agentes antiinfecciosos específicos. Los pacientes "neurológicos" tienden a presentar dolor fuera de la pelvis y pueden tener un síndrome del intestino irritable comórbido, fibromialgia y otras dolencias crónicas. Se sugiere el tratamiento con gabapentinoides, amitriptilina, neuromodulación y cannabinoides, teniendo mucho cuidado de evitar los opiáceos crónicos. Los pacientes con "sensibilidad" presentan sensibilidad palpable en los músculos del suelo pélvico, espasmos y puntos gatillo. Lo mejor para ellos es la fisioterapia del suelo pélvico y los relajantes musculares. Nuevos estudios han sugerido el uso adyuvante de la inyección de puntos gatillo o de ondas de choque de baja intensidad además de la fisioterapia en hombres con este fenotipo^(2, 5).

6.5. Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, tienen efectos tanto antidepresivos como analgésicos. Se desconoce el solapamiento de las vías implicadas en estos procesos. Aunque los antidepresivos tricíclicos tienen acciones periféricas, se cree que sus efectos analgésicos primarios se producen a nivel del sistema nervioso central⁽³⁵⁾.

Se considera que el principal mecanismo por el que antidepresivos de tricíclicos ejercen sus efectos es la inhibición del mecanismo que regula la recaptación de norepinefrina y serotonina. Sin embargo, otros inhibidores de este sistema de recaptación han mostrado una eficacia menor que los antidepresivos tricíclicos en la reducción del dolor neuropático, lo que sugiere la importancia de otros mecanismos en este contexto. Los antidepresivos tricíclicos interactúan con otros receptores, pero no se conoce bien el papel exacto de estas interacciones en la analgesia⁽³⁵⁾.

Estas interacciones incluyen el antagonismo de los canales de sodio, receptores para ácido n-metil-D-aspartico (nMDa), los receptores alfa

adrenérgicos, los receptores H1-histaminérgicos y los receptores colinérgicos muscarínicos, así como la activación directa o indirecta de los receptores opioides. El agonismo a nivel de receptores los factores de crecimiento de tipo nervioso *trka* y *trkB*, que produce un efecto neurotrófico, también se ha sugerido como un mecanismo importante en el efecto analgésico de este tipo de medicamentos⁽³⁵⁾.

Se ha demostrado la eficacia analgésica de los antidepresivos tricíclicos en una serie de enfermedades neuropáticas y otras dolencias crónicas, tales como cefalea, lumbalgia, síndrome del intestino irritable y fibromialgias. La evaluación de los antidepresivos tricíclicos para el manejo del dolor de tipo neuropático, comparado con anticonvulsivantes como la gabapentina y la pregabalina, ha producido resultados inconsistentes, por lo que no existe una recomendación clínica clara⁽³⁵⁾.

Los antidepresivos tricíclicos tienen efectos adversos que deben tenerse en cuenta, incluidos los efectos anticolinérgicos, como mareos, hipotensión ortostática, sedación y problemas de micción. Las dosis más altas se han asociado de forma más frecuente con riesgo de producir muerte súbita debida a arritmias cardíacas; mientras que dosis de 75 mg cada 24 horas de amitriptilina se acepta generalmente como cardioseguera, pero la experiencia clínica demuestra que pueden producirse disritmias cardíacas incluso cuando se administra 25 mg al día, por lo tanto, la definición de la seguridad cardíaca debería basarse en criterios de valoración farmacogenómicos, en lugar de basados en acontecimientos. Serán necesarios futuras investigaciones que identifiquen la relación del genoma completo y ensayos farmacogenómicos en PC/SDPC para definir la dosis de amitriptilina cardioseguera. Estos efectos son lo suficientemente importantes como para que otros inhibidores de la recaptación monoaminérgica, como la duloxetina y el bupropión, sean a veces preferidos para el manejo del dolor de tipo neuropático, a pesar de su eficacia potencialmente menor en comparación con los antidepresivos tricíclicos⁽³⁵⁾.

7. HIPÓTESIS

H₁: La amitriptilina es eficaz para el tratamiento de la sintomatología de la PC/SDPC no inflamatorio en pacientes varones comparado con placebo.

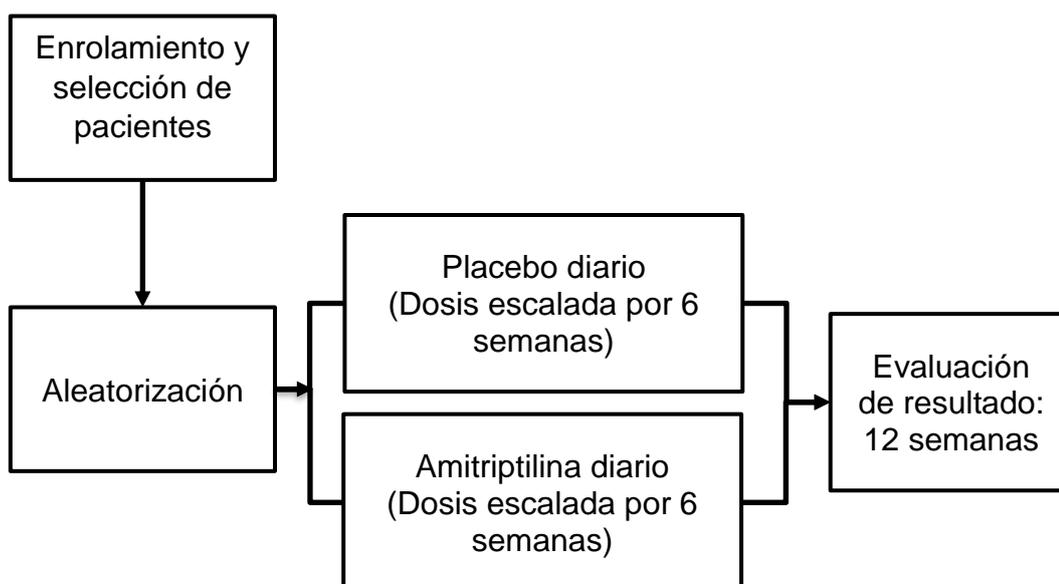
H₀: La amitriptilina no es eficaz para el tratamiento de la sintomatología de la PC/SDPC no inflamatorio en pacientes varones comparado con placebo.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio

Se realizará un ensayo clínico, prospectivo, longitudinal y analítico. El ensayo clínico será planteado con doble enmascaramiento, por parte del médico que realiza las evaluaciones/seguimientos y paciente, con dos brazos de intervención en una relación de 1:1 para el grupo de pacientes que reciben amitriptilina vs placebo.

En el siguiente esquema se plantea el diseño del estudio:



b. Población, muestra y muestreo

Población

Universo: Pacientes varones con diagnóstico de PC/SDPC que recibieran atención durante el 2023 a 2024 en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Población de estudio: Pacientes varones con diagnóstico de PC/SDPC no inflamatorio atendidos durante 2023 a 2024 en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes en quienes se realizará el diagnóstico de PC/SDPC no inflamatorio de acuerdo con los criterios de los NIH realizado por urólogo en el Hospital Regional Docente de Trujillo.
- Pacientes con resultados negativos para infección bacteriana en cultivo de orina y secreciones prostáticas.
- Pacientes con resultado negativo para identificación de leucocitosis en las secreciones de tipo prostáticas y POE.
- Los síntomas de dolor/malestar deben haber estado presentes durante al menos seis semanas antes de la visita de selección.
- Pacientes que recibieran atención durante diciembre del 2023 a mayo del 2024.

Criterios de exclusión:

- Paciente con prostatitis bacteriana aguda o crónica.
- Pacientes en quienes se realizará previamente el diagnóstico de hiperplasia de próstata benigna.
- Pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 que se encuentren recibiendo diálisis, arritmia cardíaca, otras alteraciones a

nivel de la conducción de tipo cardíaca y/o enfermedad cardiovascular significativa; enfermedad del hígado; glaucoma de ángulo estrecho; enfermedad de tipo neurológico en vejiga, enfermedad oncológica en vejiga o uretra.

- Pacientes con antecedentes de cáncer genitourinario, procedimientos o cirugía de próstata previos y enfermedad neurológica que afectara la vejiga.
- Alergia o intolerancia conocida a la amitriptilina o cualquiera de sus componentes.
- Actualmente recibe tratamiento con amitriptilina u otro antidepresivo tricíclico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina, o antidepresivos que inhiben la monoaminoxidasa.
- Tratamiento previo con amitriptilina u otros tricíclicos, hidroxizina u otros antihistamínicos para el manejo de dolor de prostatitis crónica; pentosanopolisulfato; terapia intravesical, biorretroalimentación o fisioterapia del suelo pélvico para los síntomas de prostatitis crónica”.

MUESTRA

Se realizó un cálculo muestral de 200 participantes, 100 en cada grupo de intervención (amitriptilina vs placebo). Se consideró una diferencia de medias de 0.4 puntos y varianzas iguales para la reducción del dolor evaluado tras el tratamiento con amitriptilina en un grupo de pacientes con prostatitis crónica/ síndrome de vejiga dolorosa, con una potencia de 80% y nivel de confianza del 95%⁽²⁰⁾.

Para realizar el cálculo muestral se empleó una fórmula de la diferencia de dos medias independientes, considerando varianzas iguales:

$$n_c = n_e = \frac{2 \times S^2}{D^2} \times \left(Z_{\alpha/2} \times Z_{\beta} \right)^2$$

Donde:

- n_c = Tamaño muestral del grupo control (placebo)
- n_e = Tamaño muestral del grupo de intervención alternativa (amitriptilina)
- $D = M_c - M_e = 0.4$, Diferencia de medias a detectar
- $Z_{\alpha/2} = 1.96$, para un nivel de confianza del 95%.
- $Z_{\beta} = 0.84$, para una potencia del 80%.
- $S^2 = 2.95$, varianzas iguales para ambos grupos.

Reemplazando los valores indicados en la fórmula de cálculo muestral:

$$n_c = n_e = \frac{2 \times (2.95)^2}{(0.4)^2} \times (1.96 \times 0.84)^2 = 100$$

MUESTREO

Se aplicará una selección aleatoria para la inclusión en cada brazo de tratamiento con una relación de 1:1 (amitriptilina vs placebo).

c. Definición operacional de variables

Variable resultados

Variable resultado – Primario

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	REGISTRO
Síntomas de prostatitis crónica	Puntuación del NIH-CPSI relacionado a la evaluación de dimensiones de percepción dolorosa, sintomatología urinaria y calidad del nivel de vida en el paciente con diagnóstico de PC/SDPC.	Cuantitativa	De razón	Puntuación total del NIH-CPSI
Dolor asociado a prostatitis	Puntuación obtenida en la subescala de dolor del NIH-CPSI en los varones con diagnóstico de PC/SDPC.	Cuantitativa	De razón	Puntuación de la dimensión respectiva al dolor del NIH-CPSI
Síntomas urinarios	Puntuación obtenida en la subescala de evaluación de sintomatología de tipo urinario del NIH-CPSI en los	Cuantitativa	De razón	Puntuación de la dimensión respectiva a sintomatología urinaria del NIH-CPSI

	varones con diagnóstico de PC/SDPC.			
Calidad de vida	Puntuación obtenida en la subescala de medición de la calidad de vida del NIH-CPSI en los varones con diagnóstico de PC/SDPC.	Cuantitativa	De razón	Puntuación de la dimensión respectiva a calidad de vida del NIH-CPSI

Variable resultado – Primario

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	REGISTRO
Eventos adversos	Eventos adversos reportado por el paciente debido al uso de amitriptilina.	Cualitativo	Nominal	0=No 1=Síntomas constitucionales (principalmente fatiga, malestar) 2=Dermatología/Piel

				<p>3=Gastrointestinal (principalmente sequedad de boca, estreñimiento)</p> <p>4=Infección, fiebre</p> <p>5=Musculoesqueléticos</p> <p>6=Neurológico (principalmente mareos, somnolencia)</p> <p>oculares, visuales</p> <p>7=Dolor (principalmente dolor de cabeza)</p> <p>8=Pulmonares</p> <p>9=Renales/genitourinarios</p>
--	--	--	--	---

Variable independiente

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	REGISTRO
Uso de amitriptilina	Asignación de los pacientes según los brazos de tratamiento, ya sea amitriptilina o placebo.	Cualitativo	Nominal	0=Placebo 1=Amitriptilina

Variables intervinientes

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	REGISTRO
Edad	Edad en años cumplidos de los pacientes al ingreso del estudio.	Cuantitativa	De razón	Edad en años
IMC	Clasificación del IMC del paciente al momento del ingreso al estudio.	Cualitativo	Nominal	0=Normal 1=Delgadez 2=Sobrepeso 3=Obesidad

Comorbilidades	Enfermedades crónicas previamente diagnosticadas en el participante del estudio.	Cualitativo	Nominal	0=No 1=HTA 2=Diabetes
Duración de los síntomas	Tiempo en meses reportado por el paciente respecto a la persistencia de los síntomas asociados a PC/SDPC.	Cuantitativa	De razón	En meses

d. Procedimientos y técnicas

– Técnica de recolección de datos:

Para realizar la recolección de información se realizará entrevista de forma presencial al inicio del estudio y evaluaciones de seguimiento por teléfono por parte del investigador.

– Métodos

Se plantearán los siguientes pasos para la ejecución de esta investigación:

1. Evaluación por comité de ética

El protocolo de investigación será sometido a evaluación por comité de investigación y ética correspondiente al Hospital Regional Docente de Trujillo, para validar los principios bioéticos y seguridad de las intervenciones planteadas.

Posterior a ello, se realizará solicitud a las autoridades pertinentes del Hospital Regional Docente de Trujillo para que brinde el acceso a las instalaciones de este y poder iniciar el enrolamiento de participantes.

2. Enrolamiento de pacientes

El enrolamiento de pacientes para el estudio se realizará entre los pacientes que acudan a consultorio externo de urología y cumplan los criterios de selección previamente establecidos. La fecha de inicio de enrolamiento de los pacientes será el 1 de enero hasta el 30 de diciembre, con una reevaluación a los 7 días para verificar la elegibilidad del paciente, asignación y administración del tratamiento.

Para el enrolamiento de los potenciales participantes se contará con la colaboración de médicos urólogos, los cuales realizarán el examen médico y evaluación de los participantes.

A los potenciales participantes del estudio, se brindará consentimiento informado de forma física y se registrará sus datos de contacto para el seguimiento y evaluaciones del estudio.

Todos los pacientes serán diagnosticados de acuerdo con los criterios de los NIH^(3, 5) y evaluados mediante anamnesis cuidadosamente realizado que incluyó una evaluación de síntomas y molestias, un examen físico enfocado que incluyó análisis y cultivo de orina y secreciones prostáticas. Se medirán además los síntomas de cada paciente utilizando el cuestionario del NIH-CPSI, utilizando esta medición como basal para las comparaciones de resultados obtenidos durante el seguimiento.

Se citará a los participantes que acepten formar parte del estudio a los 7 días tras la primera evaluación y toma de resultados, para su clasificación según los criterios NIH como PC/SDPC como no inflamatoria o tipo IIIb, tras lo cual se realizará asignación aleatoria del participante a una de las intervenciones (amitriptilina o placebo) por un segundo investigador diferente al médico tratante o investigador principal, el cual no recibirá información sobre el curso clínico o evaluación del paciente, y además será el encargado de repartir las dosis de placebo y amitriptilina.

La formulación del placebo se realizará en base a materiales inocuos para la salud humana y se diseñará con forma similar a las pastillas de amitriptilina que serán empleadas en el estudio. La entrega del placebo y amitriptilina se realizará en paquetes rotulados de forma similar, para que el paciente no pueda reconocer el tipo de medicamento administrado.

3. Seguimiento y medición de resultados primarios y secundarios

Tras la aleatorización a cada brazo de intervención de los pacientes elegibles, los pacientes fueron tratados de forma prospectiva durante 16 meses con un protocolo de autotitulación. El seguimiento iniciará en la siguiente semana tras la evaluación inicial hasta completar las 16 semanas de duración del estudio.

Se indicará a los participantes que tomen al inicio dosis de 10 mg de amitriptilina una vez al día. Si después de 1 semana no estaban libres de síntomas relacionados a PC/SDPC, aumentarán la dosis a 25 mg.

Se permitirá la misma alteración durante las semanas 3 y 4, tomando 50 mg y 75 mg (dosis máxima permitida), respectivamente. Si los pacientes experimentaban un alivio satisfactorio de los síntomas debían mantener la dosis eficaz más baja individual y no aumentar más la dosis. Se realizará evaluaciones telefónicas para verificar la seguridad del tratamiento de forma semanal.

Los resultados se evaluarán al inicio y en intervalos de 4 semanas después de la aleatorización. Todos los eventos adversos se informarán y calificaron según los Criterios Comunes de Toxicidad mediante la aplicación de una escala de 0 a 5, según la quinta versión disponible elaborada por NIH⁽³⁶⁾.

– **Instrumento de recolección de datos**

Para este estudio, se empleará fichas para recolección de datos en las que se consignará las características clínicas del paciente al ingreso del estudio, el NIH-CPSI que se aplicará al inicio y en los seguimientos de los participantes, y una ficha de recolección de eventos adversos que se aplicará durante el seguimiento de los participantes.

1. Ficha de recolección de características clínicas: Se elaboro una ficha para la recolección de información para identificar las características basales de ambos grupos, en las cuales se incluirá la edad de participantes (en años), peso (en kilogramos), talla (en metros), IMC (en kg/m²), comorbilidades presentes (hipertensión arterial/diabetes/otros) y periodo de duración con los síntomas prostáticos (en meses). Todas estas variables se registrarán mediante la formulación de preguntas cerradas y se recabarán durante la primera visita del participante.
2. NIH-CPSI: El Índice de sintomatología de prostatitis de tipo crónica de los NIH (NIH-CPSI) es un índice de 13 elementos desarrollados para realizar evaluaciones de la sintomatología y calidad de vida entre hombres con PC/SDPC⁽³⁷⁾. Este ha mostrado una buena validez, adecuada capacidad para responder al cambio y confiabilidad, se ha implementado como variable primaria en diversas investigaciones con

muestras extensas de estudios orientados a indagar en opciones terapéuticas de CP/CPPS^(37, 38). Se le ha sido traducido en varios idiomas para uso global⁽³⁸⁾, entre ellos una versión en español⁽³⁹⁾.

El NIH-CPSI presenta un margen de puntuación total comprendido entre 0 a 43 puntos, incluyendo un total de 3 subescalas, las cuales abarcar mediciones para el dolor (0 a 21), síntomas urinarios (0 a 10) y calidad de vida (de 0 a 12). La subescala de dolor consta de seis ítems, cada uno de los cuales se califica de 0 a 1, un ítem que se califica de 0 a 5 y un ítem que se califica de 0 a 10. La subescala relacionada a la evaluación de sintomatología de tipo urinario está conformada por dos ítems, cada uno de los cuales se califica de 0 a 3. La subescala que evalúa la calidad de vida incluye dos ítems que se califican de 0 a 3 y un ítem que se califica de 0 a 6.

Sobre la base de la puntuación total, los pacientes se estratificarán como con síntomas leves (0-15 puntos), moderados (16-29 puntos) o graves (>29 puntos).

3. Ficha de recolección de eventos adversos: Para la identificación de eventos adversos, se realizará durante las evaluaciones semanales (primeras 6 semanas) y mensuales (cada 4 semanas), mediante autoinforme de los nuevos síntomas o signos por el paciente al realizar anamnesis, examen físico o exámenes de ayuda diagnóstica solicitados. La clasificación de los eventos adversos se realizará según lo establecido en los Criterios Comunes de Toxicidad mediante el empleo de una escala de 0 a 5, basado en la quinta versión disponible elaborada por NIH⁽³⁶⁾.

e. Plan de análisis de datos

La información recolectada mediante los instrumentos, se codificaron a través de una base en formato Excel, tras lo cual se realizó revisión de los datos ingresados para evitar datos errados o duplicados.

La base de datos final se exportará posteriormente al programa estadístico

Stata v16, donde se realizará el análisis de comparación de los dos grupos de pacientes (amitriptilina vs placebo).

Las características demográficas iniciales y la medición de resultados se resumieran y compararan entre los dos grupos planteados, para evaluar la aleatorización realizada.

El análisis de tipo univariado se realizará mediante la aplicación de frecuencias/porcentajes de las variables de tipo cualitativas para su descripción, en cambio para las variables de tipo cuantitativo se empleará media con desviación estándar.

El análisis bivariado para realizar la comparación entre brazos de tratamiento (amitriptilina vs placebo), se realizó para las características basales mediante la aplicación de prueba de Chi-cuadrado en variables de tipo cuantitativas y T-Student para aquellas de tipo cuantitativas. Para evaluar las comparaciones entre grupos para los resultados primarios y secundarios, se realizando mediante metodología por intención a tratar, empleando la prueba de T Student para comparaciones de las variaciones entre los puntajes basales y al final del seguimiento, calculando además intervalos de confianza al 95%.

f. Aspectos éticos

El presente estudio será sometido a evaluación por un comité de ética institucional, para asegurar la idoneidad y vigilancia de las intervenciones planteadas.

Se cumplirán los criterios de bioética en investigación de seres humanos (beneficencia, no-maleficencia, autonomía y justicia) y las pautas establecidas en la declaración realizada en Helsinki. Además, todos los participantes recibieran un consentimiento informado para que puedan comprender completamente el alcance del estudio y decidir la participación de este. El formulario de consentimiento también establecerá que se garantizará a los participantes la confidencialidad, anonimato y seguridad de las intervenciones establecidas.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES	2023						2024									
	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril									
Elaboración del protocolo para la investigación	■	■	■													
Sumisión ante comité de ética		■	■	■												
Aprobación del protocolo			■													
Elaboración de materiales necesarios para el estudio		■	■	■												
Enrolamiento y asignación a brazos de tratamiento			■	■	■	■										
Medición de características basales				■	■	■	■									
Intervenciones en cada brazo de tratamiento																
Dosis inicial de 10 mg de amitriptilina				■	■	■	■									
Aumento a 25 mg de amitriptilina					■	■	■	■								
Aumento a 50 mg de amitriptilina						■	■	■	■							
Aumento a 75 mg de amitriptilina							■	■	■							
Seguimiento con dosis máxima alcanzada					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Evaluación de resultados primarios y secundarios											■	■	■	■		
Digitalización de información														■		
Análisis de datos															■	■
Redacción de informa final																■
Presentación de informa final																■

10. PRESUPUESTO DETALLADO

10.1. BIENES

1. BIENES		DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO(S/.)
1.1	Material de escritorio	Papel tamaño A4	04 millares	44.00
1.2	Útiles de oficina	Lapiceros	24 unid.	20.00
		Engrapador	01 unid.	5.00
		Perforador	01 unid.	6.00
		Grapas	05 caja.	15.00
		Corrector Líquido	5 unid.	8.00
1.3	Material electrónico	USB	1 unid.	45.00
		Laptop	1 unid.	3000.00
1.4	Material para tratamiento	Amitriptilina	1 millar	1500.00
		Placebo	1 millar	1000.00
Subtotal				S/. 3143.00

10.2. SERVICIOS

2. SERVICIOS		DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO(S/.)
2.1	Servicios de imprenta	Impresión	500 unid.	150.00
		Empastado	03 unid.	150.00
2.2	Servicios digitales	Internet	150 horas	200.00
2.3	Gastos en transporte	Transporte Público		100.00
2.4	Asesoría estadística	Asesor estadístico		800.00
2.5	Personal de campo	Médico urólogo		3500.00
		Personal de farmacia		1500.00
Subtotal				S/. 4900.00

10.3. FINANCIACIÓN

El autor principal del estudio cubrirá los costos de ejecución del estudio.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Franco JVA, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Tirapegui FI, et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU international*. 2020;125(4):490-6.
2. Franco JVA, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Tirapegui FI, et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;10(10):Cd012552.
3. Pontari M. Definition and epidemiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). 2020.
4. Chen J, Zhang H, Niu D, Li H, Wei K, Zhang L, et al. The risk factors related to the severity of pain in patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *BMC urology*. 2020;20(1):154.
5. DeWitt-Foy ME, Nickel JC, Shoskes DA. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *European urology focus*. 2019;5(1):2-4.
6. Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: it is time to change our management and research strategy. *BJU international*. 2020;125(4):479-80.
7. Zhang R, Sutcliffe S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA, Rosner BA, et al. Lifestyle and risk of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in a cohort of United States male health professionals. *The Journal of urology*. 2015;194(5):1295-300.
8. Magistro G, Wagenlehner FME, Pilatz A. [Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome]. *Urologie (Heidelberg, Germany)*. 2023;62(6):590-6.
9. Pontari MA, Joyce GF, Wise M, McNaughton-Collins M, Project UDiA. Prostatitis. *The Journal of urology*. 2007;177(6):2050-7.
10. Franco JV, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Tirapegui FI, et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(10).

11. Pirola GM, Verdacchi T, Rosadi S, Annino F, De Angelis M. Chronic prostatitis: current treatment options. *Research and reports in urology*. 2019;165-74.
12. Polackwich A, Shoskes D. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2016;19(2):132-8.
13. van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1837-40.
14. van OPHOVEN A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2004;172(2):533-6.
15. Peñaranda Hinostroza AS. Asociación entre prostatitis crónica y eyaculación precoz en adultos jóvenes de una Universidad Peruana, Lima, Peru. 2019.
16. Cabello Tenorio NM. Eyaculación precoz asociado a severidad de la sintomatología en pacientes con diagnóstico de dolor pélvico crónico–prostatitis crónica IIIA/B en una entidad privada especializada en Lima–Perú período de 2019–2020. 2020.
17. Gonzalo Rodriguez BJ. Factores asociados a la severidad sintomatologica en pacientes varones con diagnóstico de dolor pélvico crónico/prostatitis crónica IIIB en una Clínica Urológica de Lima-Perú 2017-2018. 2019.
18. Chen W, Zhang J, Zhang X, Chen Y, Ang X, Wang C. Amitriptyline plus hydrodistension versus hydrodistension alone for treating interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Medicine and Clinical Science*. 2022;4(3):1-6.
19. Abat D, Altunkol A, Gökalp F. The effect of intravesical cocktail therapy combined with low-dose amitriptyline on primary bladder pain syndrome. *International Urogynecology Journal*. 2022;33(5):1225-30.
20. Foster HE, Jr., Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*. 2010;183(5):1853-8.
21. Pena VN, Engel N, Gabrielson AT, Rabinowitz MJ, Herati AS. Diagnostic and management strategies for patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Drugs & Aging*. 2021;38:845-86.

22. Tadros NN, Shah AB, Shoskes DA. Utility of trigger point injection as an adjunct to physical therapy in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Translational andrology and urology*. 2017;6(3):534.
23. Santharam MA, Khan FU, Naveed M, Ali U, Ahsan MZ, Khongorzul P, et al. Interventions to chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome treatment. Where are we standing and what's next? *European Journal of Pharmacology*. 2019;857:172429.
24. Mratskova G, Deliev R. IMPACT OF COMPLEX PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS/CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME. *KNOWLEDGE-International Journal*. 2020;38(4):671-7.
25. Anderson RU, Wise D, Nathanson BH. Chronic prostatitis and/or chronic pelvic pain as a psychoneuromuscular disorder—a meta-analysis. *Urology*. 2018;120:23-9.
26. Franco JV, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Garrote V, et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *Bju International*. 2019;124(2):197-208.
27. Ihsan AU, Khan FU, Khongorzul P, Ahmad KA, Naveed M, Yasmeen S, et al. Role of oxidative stress in pathology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male infertility and antioxidants function in ameliorating oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;106:714-23.
28. Paterson C, Kennedy C. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Research in nursing and health*. 2020;43(5).
29. Zaidi N, Thomas D, Chughtai B. Management of chronic prostatitis (CP). *Current Urology Reports*. 2018;19:1-7.
30. Zhang M, Li H, Ji Z, Dong D, Yan S. Clinical study of duloxetine hydrochloride combined with doxazosin for the treatment of pain disorder in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: An observational study. *Medicine*. 2017;96(10).
31. Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(2):132-8.

32. Hanno P, editor A new look at the use of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis: results of an NIH clinical trial. Annual Meeting of the American Urological Association; 2009.
33. Landis JR, Williams DA, Lucia MS, Clauw DJ, Naliboff BD, Robinson NA, et al. The MAPP research network: design, patient characterization and operations. BMC urology. 2014;14(1):58.
34. Ku JH, Kim ME, Lee NK, Park YH. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men: results of a community-based survey. Urology. 2001;58(6):853-8.
35. Strauss AC, Dimitrakov JD. New treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Nature Reviews Urology. 2010;7(3):127-35.
36. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 [Internet]. Washington D. C.: National Institutes of Health (NIH); 2017 [Actualizado 27 Nov 2017; citado 20 Oct 2023]. Version 5.0:[Disponible en: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf].
37. Dun R-l, Tsai J, Hu X-h, Mao J-m, Zhu W-j, Qi G-c, et al. A systematic review of cross-cultural adaptation of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. Health and Quality of Life Outcomes. 2021;19(1):159.
38. Clemens JQ, Calhoun EA, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Dunn RL, Crowley EM, et al. Rescoring the NIH chronic prostatitis symptom index: nothing new. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2009;12(3):285-7.
39. Collins MM, O'Leary MP, Calhoun EA, Pontari MA, Adler A, Eremenco S, et al. The Spanish National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index: translation and linguistic validation. J Urol. 2001;166(5):1800-3.

12. ANEXOS

12.1. INSTRUMENTOS

Instrumento 1. Ficha de evaluación de características clínicas

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS									
AUTOR									
FECHA					DNI				
HC									
NOMBRE DEL PACIENTE									
A) DIAGNOSTICO									
<i>¿El paciente cumple con los criterios diagnósticos de prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico del NIH?</i>								<input type="checkbox"/> No	
								<input type="checkbox"/> Si	
B) CARACTERISTICAS CLINICAS									
Edad	_____	Peso	_____	Talla	_____	IMC	_____	Duración de síntomas	_____
	(años)	(kg)		(cm)		kg/m ²			meses
CONMORBILIDADES				<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial <input type="checkbox"/> Diabetes					
				Otros:					

Instrumento 2. NIH-ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE PROSTATITIS CRÓNICA

Marcar cada respuesta según la evaluación y respuestas brindadas por el paciente

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS Título: NIH-ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE PROSTATITIS CRÓNICA	Fecha:	___ / ___ / _____	
	DNI:		HC:

1. Dolor o molestia

Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted dolor o molestia en las partes del cuerpo siguientes?

	SI	NO
a. En el área entre el recto y los testículos (perineo)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
b. En los testículos	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
c. En la punta del pene (dolor o molestia no relacionados con orinar)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
d. Debajo de la cintura, en el área del pubis o de la vejiga	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted...		
	SI	NO
a. Dolor o ardor al orinar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
b. Dolor o molestia durante o después del orgasmo (eyaculación)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

3. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia ha tenido usted dolor o molestia en alguna de las partes de su cuerpo indicadas arriba en la primera pregunta?

<input type="checkbox"/> 0 Nunca		
<input type="checkbox"/> 1 Pocas veces		
<input type="checkbox"/> 2 Algunas veces		
<input type="checkbox"/> 3 Muchas veces		
<input type="checkbox"/> 4 Casi siempre		
<input type="checkbox"/> 5 Siempre		

4. ¿Qué número describe mejor el nivel PROMEDIO de dolor o molestia, en los días que lo tuvo, durante la semana pasada?

(Los números de menor a mayor que aparecen abajo sirven para indicar que el dolor va de débil a fuerte.)

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Sin dolor

Dolor tan fuerte como usted se pueda imaginar

5. Orinar

Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia ha tenido usted la sensación de que no se le vació completamente la vejiga al terminar de orinar?

- 0 Ni una vez
- 1 Menos de 1 de cada 5 veces
- 2 Menos de la mitad de las veces
- 3 Más o menos la mitad de las veces
- 4 Más de la mitad de las veces
- 5 Casi siempre

6. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia tuvo usted que volver a orinar menos de dos horas después de haber orinado?

- 0 Ni una vez
- 1 Menos de 1 de cada 5 veces
- 2 Menos de la mitad de las veces
- 3 Más o menos la mitad de las veces
- 4 Más de la mitad de las veces
- 5 Casi siempre

7. Efecto de los síntomas

Durante la semana pasada, ¿cuánto han impedido sus síntomas que usted hiciera las cosas que habitualmente hace?

- 0 Nada
- 1 Solo un poco
- 2 Algo
- 3 Mucho

8. ¿Cuánto pensó en sus síntomas durante la semana pasada?

- 0 Nada
- 1 Solo un poco
- 2 Algo
- 3 Mucho

9. Calidad de vida

¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de su vida con síntomas iguales a los que ha tenido durante la semana pasada?

- 0 Encantado
- 1 Complacido
- 2 En general, satisfecho
- 3 Con sentimientos contrarios, confundido (igualmente satisfecho e insatisfecho)
- 4 En general, insatisfecho
- 5 Muy mal

Puntuación del NIH-Índice de Síntomas de Prostatitis Crónica

Dolor: Total de las preguntas 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 y 4 = _____

Síntomas urinarios: Total de las preguntas 5 y 6 = _____

Efecto sobre la calidad de vida: Total de las preguntas 7, 8 y 9 = _____

Instrumento 3. Evaluación de eventos adversos

Al realizar la anamnesis del participante, se debe recabar información sobre eventos adversos relacionados a la medicación, ocurridos durante las últimas 4 semanas anteriores a la visita médica.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS	
<i>Título: EVLUACION DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A MEDICACIÓN</i>	
FECHA	
DNI	
1. Durante el trascurso de las últimas 4 semanas, ¿ha presentado alguna molestia o sintomatología que usted relacione con la medicación que se le ha administrado?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si, indicar cuales: _____ _____ _____

12.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Año de la unidad, la paz y el desarrollo”

Trujillo, ____ de Diciembre del 2023.

CONSENTIMIENTO INFORMADO - Título del protocolo: “Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico”.

Nombre del investigador principal/coordinador: ANAIS DEL ROSARIO AGURTO MERINO

Nombre del sujeto de investigación:

A través de este documento, que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, me gustaría invitarlo a participar en la investigación titulada: “Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico”. Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor tómese el tiempo que usted necesite para leer la siguiente información cuidadosamente. Puede enviarnos un correo electrónico a@gmail.com para contestar tus dudas y preguntas acerca de esta investigación.

1. ¿Dónde se llevará a cabo esta investigación? Esta investigación se llevará a cabo en el Hospital Regional Docente de Trujillo, situado en la ciudad de Trujillo.

2. ¿Cuál es el objetivo de esta investigación? El objetivo de nuestra investigación es determinar la eficacia del uso de amitriptilina para el manejo de prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico no inflamatorio en pacientes varones comparado con placebo.

3. ¿Por qué es importante esta investigación? Esta investigación es importante porque busca identificar la eficacia de tratamientos farmacológicos utilizando amitriptilina, un neuro-modular para manejo de dolor crónica, con la finalidad del manejo de los síntomas asociados a la prostatitis crónica.

4. ¿Por qué he sido invitado a participar en esta investigación? Le invitamos a participar en esta investigación para poder determinar la eficacia del uso de amitriptilina como herramienta para el manejo del dolor y sintomatología asociada a prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico.

Los criterios de inclusión para participar son:

- Pacientes con diagnóstico de PC/SDPC de acuerdo con los criterios de los NIH realizado por urólogo en el Hospital Regional Docente de Trujillo
- Pacientes con resultados negativos para infección bacteriana en cultivo de orina y secreciones prostáticas.
- Pacientes con resultado negativo para identificación de leucocitos en las secreciones prostáticas y POE.
- Los síntomas de dolor/malestar deben haber estado presentes durante al menos seis semanas antes de la visita de selección.
- Pacientes que recibieran atención durante diciembre del 2023 a mayo del 2024.

5. ¿Estoy obligado a participar? Su participación es voluntaria, anónima y confidencial; no tiene que participar forzosamente. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y no demeritará de ninguna

manera la calidad de la atención que reciba en el Hospital Regional Docente de Trujillo, en término de sus derechos como paciente.

6. ¿En qué consiste mi participación y cuánto durará? Si usted decide participar en esta investigación, seguirá el proceso de reclutamiento que consiste en el enrolamiento de los participantes durante el 1 de enero hasta el 30 de diciembre, con una reevaluación a los 7 días para verificar la elegibilidad, asignación y administración del tratamiento. Para el enrolamiento se contará con la colaboración de médicos urólogos, los cuales realizarán el examen médico y evaluación de los participantes. Todos los pacientes serán diagnosticados de acuerdo con los criterios establecidos para la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico y evaluados mediante anamnesis cuidadosamente realizado que incluirá una evaluación de síntomas y molestias, un examen físico enfocado que incluyó análisis y cultivo de orina y secreciones prostáticas. Se medirán además los síntomas utilizando el cuestionario del NIH-CPSI. Se le citará a los 7 días tras la primera evaluación y toma de resultados, para la entrega de resultados, tras lo cual si es elegible se les asignará a dos grupos de intervención. En el primer grupo se les brindará amitriptilina y en el segundo grupo un placebo, sin embargo, solo el personal del estudio sabrá a cuál grupo se le ha asignado para evitar generar sesgo en el estudio. La medicación le será asignada por un personal de farmacia tras terminar la evaluación médica y se le realizará seguimiento por un promedio de 16 semanas, con cita cada 4 semanas para evaluar mejoría y posibles efectos adversos que pudiera presentar al uso de la medicación. Al inicio del ensayo deberá tomar una dosis de 10 mg de amitriptilina antes de acostarse. Si después de 1 semana no está libre de síntomas relacionados a prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico, aumentarán la dosis a 25 mg. Se permitirá la misma alteración durante las semanas 3 y 4, tomando 50 mg y 75 mg (dosis máxima permitida), respectivamente. Si experimenta un alivio satisfactorio de los síntomas deberá mantener la dosis eficaz más baja y no aumentar más la dosis. Se realizará evaluaciones telefónicas para verificar la seguridad del tratamiento de forma semanal.

7. ¿Cuáles son los beneficios de formar parte de esta investigación? Las ventajas de participar en esta investigación es el poder tener herramientas para mejorar los síntomas y calidad de vida en pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico. Esto le permitirá tomar decisiones médicas para el uso de amitriptilina en esta enfermedad.

8. ¿Existe alguna alternativa que pueda proporcionarme mayor beneficio que lo que me proponen en esta investigación? Hoy en día no existe evidencia de alta calidad que recomiende un tratamiento farmacológico sobre otro, sin embargo, se han probado diferencias alternativas de manejo tanto farmacológicos como no farmacológicos.

9. ¿Cuáles son los posibles riesgos de formar parte de esta investigación? Los posibles riesgos, en caso de ser asignado al grupo de intervención de amitriptilina, son las reacciones adversas reportadas en la literatura para el medicamento en investigación. Estas reacciones se han reportado de forma leve a moderada en la mayoría de las pacientes que reciben tratamiento en un tiempo de exposición similar al planteado en este estudio, con escasos efectos adversos graves reportados en ensayos clínicos en pacientes con prostatitis crónica. Los efectos adversos reportados son:

- La amitriptilina puede causar efectos anticolinérgicos, como estreñimiento (incluida la impactación fecal), xerostomía, visión borrosa y retención urinaria.
- La amitriptilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, especialmente si se usa concomitantemente con antiplaquetarios y/o anticoagulantes.
- La amitriptilina puede causar cambios en el ECG dependientes de la dosis (inespecíficos), más comúnmente prolongación del QRS, alteración de la conducción auriculoventricular y arritmias cardíacas, incluida taquicardia sinusal.
- La amitriptilina puede causar depresión del SNC dependiente de la dosis, incluidos mareos, somnolencia, estado de sedación, ataxia, disfunción cognitiva, confusión, desorientación y fatiga.
- Los antidepresivos tricíclicos, incluida la amitriptilina, también se han asociado con un mayor riesgo de fracturas en adultos mayores.

- La amitriptilina se asocia con glaucoma agudo de ángulo cerrado en un informe de caso.
- La amitriptilina puede causar hipotensión ortostática, lo que puede provocar síncope y caídas posteriores.

10. ¿Tendré alguna molestia durante y/o después de mi participación? Usted podría presentar molestias durante su participación en el momento de la toma de muestras de laboratorio. Las molestias a causa de los medicamentos tomados podrían ser por la presencia de efectos adversos de los mismos (descritos arriba).

11. ¿Recibiré alguna compensación por mi participación? Usted no recibirá ninguna compensación económica o de otra naturaleza por su participación en esta investigación.

12. ¿Tendrá algún costo para mí, participar en esta investigación? Para usted NO tendrá costo alguno la participación, los medicamentos, consultas médicas, los estudios de laboratorio y gabinete (electrocardiogramas) serán totalmente gratuitos.

13. Una vez que acepte mi participación, ¿es posible retirarme de la investigación? Usted podrá retirarse de la investigación en todo momento, sin tener que otorgar ninguna explicación para lo mismo.

14. ¿En qué casos se me puede suspender de la investigación? A usted se le puede suspender de la investigación inmediatamente si llegara a presentar algún efecto colateral de los medicamentos descritos en el punto 9 que pongan en riesgo su salud y/o su vida, y usted recibirá la atención médica necesaria para revertir, de ser posible, estos efectos colaterales sin costo alguno. Podría presentarse una reacción de hipersensibilidad (alergia) a amitriptilina, por lo que se brindara atención médica en el área de urgencias del centro de estudio; usted puede acudir directamente y el médico tratante dará aviso inmediato al coordinador Clínico del estudio. El contacto de los médicos responsables se encuentra al final del consentimiento.

15. ¿Qué sucede cuando la investigación termina? Se continuará con su atención habitual en el centro de estudio, bajo la cobertura del seguro de salud del cual usted disponga para dicho momento. Así mismo, el conocimiento adquirido se

divulgará en medios científicos y habrá una transferencia de este a otros centros de salud.

16. ¿A quién puedo dirigirme si tengo alguna complicación, preocupación o problema relacionado con la Investigación? El responsable, o investigador principal y coordinador de esta investigación, es el Dra. Anais Agurto teléfono 966563043, con horario de lunes a viernes de 7 a 15 hrs, correo electrónico anais_sagi@gmail.com.

“Año de la unidad, la paz y el desarrollo”

Trujillo, ____ de Diciembre del 2023.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO

Yo, _____,
manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada: “Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico”.

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación, así como de los riesgos a los que estaré expuesto.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de _____ . (según aplique, se requiere identificación)

NOMBRE Y FIRMA DEL
PARTICIPANTE, PADRE/TUTOR O
REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DEL
INVESTIGADOR PRINCIPAL

12.3. MATRIZ BASICA DE CONSISTENCIA DE CONSISTENCIA

Título: Eficacia de amitriptilina para el tratamiento de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico.			
Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología
<p>General</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar la eficacia del uso de amitriptilina para el manejo de PC/SDPC no inflamatorio en pacientes varones comparado con placebo. <p>Específico</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar las características clínicas (edad, IMC, comorbilidades, duración de síntomas) de los pacientes que fueron reclutados para el estudio. Determinar la mejor de la puntuación del Índice de síntomas de prostatitis crónica del NIH (NIH-CPSI) con el uso de amitriptilina comparado con placebo. 	<p>H0: La amitriptilina es eficaz para el tratamiento de la sintomatología de la PC/SDPC inflamatorio en pacientes varones comparado con placebo.</p> <p>H1: La amitriptilina no es eficaz para el tratamiento de la sintomatología</p>	<p>Variable dependiente:</p> <p><u>Principal:</u> Síntomas de prostatitis crónica, Dolor asociado a prostatitis, Síntomas urinarios, Calidad de vida.</p> <p><u>Secundario:</u> Eventos adversos</p>	<p>Población: Pacientes varones con diagnóstico de PC/SDPC inflamatorio atendidos durante 2023 a 2024 en el Hospital Regional Docente de Trujillo.</p> <p>Muestra: Se cálculo un tamaño de muestra de 200 pacientes, 100 en cada grupo de intervención (amitriptilina vs placebo).</p> <p>Diseño: Se realizará un ensayo clínico, prospectivo, longitudinal y analítico. El ensayo clínico será planteado con doble enmascaramiento</p> <p>Técnicas: Entrevista y evaluación de campo.</p> <p>Métodos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se realizará reclutamiento de los pacientes elegibles conforme a criterios diagnósticos, examen de laboratorio y criterios de inclusión.
		<p>Variable independiente:</p> <p>Uso de amitriptilina</p>	
		<p>Variable intervinientes:</p>	

<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la mejoría de la puntuación de la subescala del dolor del NIH-CPSI con el uso de amitriptilina comparado con placebo. - Evaluar la mejoría de la puntuación de la subescala de síntomas urinarios del NIH-CPSI con el uso de amitriptilina comparado con placebo. - Evaluar la mejoría de la puntuación de la subescala de calidad de vida del NIH-CPSI con el uso de amitriptilina comparado con placebo. 	<p>de la PC/SDPC inflamatorio en pacientes varones comparado con placebo.</p>	<p>Edad, IMC, Comorbilidades, Duración de los síntomas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los participantes del estudio en ambos brazos de tratamiento recibirán dosis del fármaco que aumentarán durante un período de seis semanas de 10 mg a 75 mg una vez al día. - El resultado primario se evaluará después de 16 semanas de tratamiento. <p>Instrumentos: Se empleará una ficha de recolección de datos que consignará las características clínicas, el NIH-CPSI y una ficha de recolección de eventos adversos.</p> <p>Procesamiento y análisis: Análisis univariado y bivariado, de comparación de grupos con metodología de intención a tratar.</p> <p>Consideraciones éticas: Se aplicará consentimiento informado y autorización por comité de ética.</p>
--	---	---	---