

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



Proyecto de investigación para obtener el Título de Segunda Especialidad
Profesional de Médico Especialista en Urología

Modalidad: Residentado Médico

**TÍTULO: EFECTIVIDAD DEL TADALAFILO Y LA OXIBUTININA EN EL
TRATAMIENTO DE LA URGENCIA MICCIONAL EN VARONES CON
SÍNDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA**

AUTOR:

SPENCER SAMUEL, BENITES CUEVA

ASESOR;

DR. VICTOR, MORALES RAMOS

Trujillo – Perú

2020

I. GENERALIDADES

1. **Título:** Efectividad del tadalafilo y la oxibutinina en el tratamiento de la urgencia miccional en varones con síndrome de vejiga hiperactiva.
2. **Línea de investigación:** Urología
3. **Unidad académica:** Escuela de Post grado de la Universidad Privada Antenor Orrego.
4. **Equipo investigador:**
 - 4.1. **Autor:** Benites Cueva, Spencer Samuel
Residente de Urología de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo
 - 4.2. **Asesor:** Dr. Morales Ramos, Victor.
Médico especialista en Urología del Hospital Victor Lazarte Echeagaray
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego
5. **Tipo de investigación:**
 - 5.1. **De acuerdo a la orientación o finalidad:** Aplicada
 - 5.2. **De acuerdo a la técnica de contrastación:** Experimental
6. **Institución y localidad donde se desarrollará el proyecto:**
 - 6.1. **Institución:** Hospital Victor Lazarte Echeagaray
 - 6.2. **Localidad:** Distrito de Trujillo, provincia de Trujillo, departamento de La Libertad.
7. **Duración total del proyecto:**
 - 7.1. **Fecha de inicio:** 1 de Septiembre del 2020
 - 7.2. **Fecha de término:** 31 de Marzo del 2020

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN

La vejiga hiperactiva es un síndrome muy frecuente en la consulta diaria. Su control a pesar de todos los medicamentos disponibles es difícil, por ello se hace necesario investigar nuevos tratamiento como el tadalafilo. El objetivo de la investigación será evaluar la eficacia del tadalafilo en comparación con la oxibutinina en el tratamiento de la urgencia miccional en pacientes varones atendidos en el Hospital Victor Lazarte Echeagaray. El diseño de investigación corresponde a un ensayo clínico aleatorizado. Se formaran 2 grupos de pacientes con diagnóstico de vejiga hiperactiva, los cuales recibirán como tratamiento oxibutinina o tadalafilo por 12 semanas. Los pacientes serán evaluados con el Urgency Perception Scale antes y después del tratamiento para valorar la efectividad de cada medicamento en el control de la urgencia miccional. Los resultados si cumplen criterios de normalidad se analizaran con la prueba T de student para muestras independientes, de lo contrario la prueba de Mann Whitney. Se cumplirá con los principios éticos de la declaración de Helsinki II y con el Código de Ética y Deontología del Colegio médico del Perú.

Palabras clave: vejiga hiperactiva, urgencia miccional, tadalafilo, oxibutinina.

1. Planteamiento del problema

El síndrome de vejiga hiperactiva fue definido en 2002 por la Sociedad Internacional de la Continencia como la urgencia miccional asociada a nicturia, polaquiuria e incontinencia urinaria; siempre que no exista alguna infección urinaria que justifique dichas molestias. (1, 2, 3)

Este síndrome es igual de frecuente tanto en hombres como en mujeres, con una prevalencia estimada del 11%, estando más de 400 millones de personas en todo el mundo afectadas.(4, 5, 6) El número de casos aumenta con la edad llegando a afectar a casi el 40 % de las personas mayores de 75 años. (7, 8, 9) Se ha comprobado que los pacientes con vejiga hiperactiva tienen una menor calidad de vida y muestran una mayor predisposición a la depresión, problemas sexuales y de trabajo. (10, 11)

La urgencia miccional es el síntoma principal de este síndrome y también ha sido definido por la Sociedad Internacional de la Continencia como el imperioso y repentino deseo de micción. (1,12) Para poder ser evaluado y para monitorear el resultado de cualquier tratamiento instaurado se utilizan cuestionarios validados como: Urogenital Distress Inventory, Incontinence Impact Questionnaire, Overactive Bladder Questionnaire, y Urgency Perception Scale; este último es más corto y fácil de aplicar por lo que es el más empleado en la consulta diaria. (1, 2)

A los pacientes con vejiga hiperactiva se les debe realizar una anamnesis detallada, un examen físico completo y un examen de orina más gram sin centrifugar. En la anamnesis se debe detallar enfermedades previas y condiciones del paciente que puedan alterar el normal funcionamiento de la vejiga, las más frecuentes son la diabetes mellitus, los prolapsos genitales, las infecciones urinarias y las enfermedades neurológicas. En el examen físico, en caso de ser mujeres, se deben descartar los prolapsos genitales, enfermedad pélvica inflamatoria y vaginitis atrófica; en hombres, hiperplasia benigna de

próstata, prostatitis, esclerosis de cuello vesical y estenosis de uretra. Tanto en mujeres como hombres, la presencia de globo vesical excluye el diagnóstico de vejiga hiperactiva. En el examen completo de orina, la bacteriuria y hematuria micro o macroscópica también excluyen este síndrome. Existen exámenes diagnósticos que no son considerados de rutina y que deben ser solicitados en función de cada paciente, como la uretrocistoscopia, la ecografía urinaria y la urodinamia. ⁽¹⁾

Los medicamentos de primera línea para tratar este síndrome son los antimuscarínicos como oxibutinina, solifenacina y tolterodina. Todos actúan bloqueando competitivamente los receptores muscarínicos de la vejiga, pero se diferencian en su farmacocinética, reacciones adversas y formas de presentación. La efectividad de este grupo de fármacos ya ha sido probada, y a pesar de la preferencia personal por alguno de ellos, no hay evidencia sólida que alguno sea mejor que otro para controlar la urgencia miccional. ^(2, 13, 14, 15) Los antimuscarínicos son considerados seguros con efectos adversos que raramente ponen en peligro la vida del paciente, los más frecuentes son la boca seca, alteraciones cognitivas, retención urinaria y ojo seco. ^(1, 16, 17, 18)

Por otro lado el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, que se ha convertido en el tratamiento de elección en la disfunción eréctil; y que en la última década se le han encontrado otras indicaciones como en la hiperplasia benigna de próstata para aliviar la sintomatología obstructiva ya sea solo o junto a tamsulosina, y en algunos estudios como tratamiento expulsivo de la litiasis ureteral. Recientemente se está valorando utilizarlo también en vejiga hiperactiva como alternativa a los antimuscarínicos. El tadalafilo puede ser indicado de forma diaria y a dosis baja de 5 mg gracias a su vida media de 17 horas y a que su absorción no es alterada por las comidas. Sus efectos adversos más frecuentes son cefalea, rubefacción facial y congestión nasal, y están contraindicados en cardiopatía isquémica en tratamiento con nitratos, insuficiencia hepática o renal crónica y retinopatía pigmentaria. ^(19, 20, 21, 22)

2. Enunciado del problema

¿Es el tadalafilo más efectivo que la oxibutinina en el tratamiento de la urgencia miccional en pacientes varones con síndrome de vejiga hiperactiva atendidos en el Hospital Victor Lazarte Echeagaray?

3. Antecedentes

Mas M. y Gutierrez P. hicieron una revisión sobre el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en el control de la sintomatología urinaria obstructiva baja. Según esta revisión la disminución de los síntomas se debe a que la enzima fosfodiesterasa 5 se encuentra ampliamente distribuida en la vejiga; sobre todo en sus vasos sanguíneos y en un grupo de miofibroblastos denominados células de cajal. Estas células funcionan como marcapasos coordinando la actividad contráctil y la sensibilidad al llenado; todo estaría modulado por el sistema de óxido nítrico y GMPc. ⁽²³⁾

Chen H. et al. llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para valorar la efectividad del tadalafilo en la vejiga hiperactiva; 96 pacientes mujeres con este diagnóstico fueron divididos en dos grupos. Durante 3 meses un grupo recibió tadalafilo 5 mg diariamente y el otro grupo solo placebo. Evaluaron el control de las molestias aplicando The Indevus Urgency Severity Scale, Overactive Bladder symptom score, y un diario miccional; en las semanas 4, 6, 8, 10, 12 y al final de los 3 meses. La urgencia miccional disminuyó significativamente en las pacientes que recibieron tadalafilo ($p < 0.05$). ⁽²⁴⁾

Dell'atti L. realizó un ensayo clínico aleatorizado para comparar la efectividad del tadalafilo y la fesoterodina en la vejiga hiperactiva; 108 varones con este diagnóstico fueron divididos en dos grupos. Durante 3 meses un grupo recibió tadalafilo 5 mg diariamente y el otro grupo fesoterodina 8 mg también diariamente. Para evaluar el tratamiento

utilizaron el Overactive Bladder Symptom Score, International Prostate Symptom Score, y el International Index of Erectile Function. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, concluyendo que 5 mg de tadalafilo es igual de efectivo que 8 mg de fesoterodina en el control de la urgencia miccional ($p < 0.001$), con el añadido que el tadalafilo mejora la vida sexual del paciente ($p < 0.001$).⁽²⁵⁾

Yamanishi T. et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado para comparar la efectividad y seguridad del empleo del tadalafilo en monoterapia y la combinación de mirabegron con tadalafilo en varones con vejiga hiperactiva; 176 pacientes fueron divididos en dos grupos de 87 pacientes que solo recibieron tadalafilo y 89 que recibieron la terapia combinada. La respuesta al tratamiento se monitorizó con el Overactive Bladder Symptom Score, International Prostate Symptom Score y el Índice de síntomas de prostatitis crónica. Concluyeron que la combinación de tadalafilo y mirabegron es segura y más efectiva que el tadalafilo en monoterapia para el control de la vejiga hiperactiva ($p < 0.001$).⁽²⁶⁾

Matsuo et al. evaluaron con un estudio prospectivo el efecto del tadalafilo y los cambios en los niveles de estrés oxidativo en varones con vejiga hiperactiva. En 53 pacientes a los que se les había administrado 5 mg de tadalafilo por 12 semanas, encontraron mejoría significativa en la puntuación del Overactive Bladder Symptom Score y del International Prostate Symptom Score, además de disminución significativa de los niveles de 8- hidroxí- 2'- desoxiguanosina (marcador de estrés oxidativo)($p < 0.001$). La conclusión fue que el tadalafilo era efectivo en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.⁽²⁷⁾

Carvalho M. et al. evaluaron la combinación del tadalafilo con un agonista adrenérgico B3, a través de un estudio experimental con 30 ratones a los que previamente les indujeron hiperactividad del detrusor al administrar una sustancia denominada L- NAME. Los ratones

formaron grupos para recibir placebo, tadalafilo, un agonista adrenérgico B3, y la combinación de estos dos últimos. Los resultados se analizaron con ANOVA seguido de la prueba de Tukey ($p < 0.05$), y concluyeron que la combinación de tadalafilo con un agonista adrenérgico B3 no es más efectivo que el uso de cada medicamento por separado para el control de la hiperactividad del detrusor. ⁽²⁸⁾

Balog et al. desarrollaron un estudio experimental con 58 ratas para evaluar el efecto de la asociación de un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 con otro tipo 5 (tadalafilo) en el control de las contracciones involuntarias de la vejiga. Las ratas estuvieron bajo un modelo validado de obstrucción parcial de la salida de orina de la vejiga para reproducir las condiciones fisiológicas de la vejiga hiperactiva. Se dividieron en 5 grupos a los que se administró por separado: placebo (solución de 2 - hidroxicelulosa), un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 (roflumilast 1 mg/kg), un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (tadalafilo 10 mg /kg), la combinación de ambos inhibidores a dosis altas y por último la misma combinación pero a dosis bajas. Luego de 28 días se les realizó una cistometría, y bajo anestesia fueron sacrificadas para evaluar la histología de la vejiga. En la cistometría encontraron que las contracciones involuntarias fueron menos frecuentes en el grupo que recibió los inhibidores de fosfodiesterasa tanto solos como en combinación; estos mismos grupos en la histología mostraron menor fibrosis vesical. Los datos se analizaron mediante ANOVA y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Concluyeron que el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa podría ser beneficioso en la vejiga hiperactiva, pero que es necesario seguir investigando. ⁽²⁹⁾

4. Justificación

En Perú hasta la actualidad los esquemas terapéuticos de la vejiga hiperactiva se basa en el uso de antimuscarínicos, y esto debido a que las otras opciones ya probadas no se encuentran disponibles, tienen un

costo elevado, o representan tratamiento invasivos a los que el paciente no desea someterse (agonistas del receptor B3 adrenérgicos, toxina botulínica, neuromodulación sacra). La pertinencia e importancia del presente proyecto radica en que busca modificar los protocolos actuales de tratamiento de la vejiga hiperactiva. Cabe mencionar que en Perú no existen antecedentes del uso de tadalafilo en este síndrome, por lo que sería el inicio para más investigaciones.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Evaluar la eficacia del tadalafilo en comparación con la oxibutinina en el tratamiento de la urgencia miccional en pacientes varones atendidos en el Hospital Victor Lazarte Echeagaray.

5.2. Objetivos específicos

- Determinar la eficacia de tadalafilo sobre la urgencia miccional en pacientes varones con síndrome de vejiga hiperactiva.
- Determinar la eficacia de oxibutinina sobre la urgencia miccional en pacientes varones con síndrome de vejiga hiperactiva.
- Comparar a las 12 semanas el score de percepción de la urgencia, en pacientes varones con vejiga hiperactiva tratados con tadalafilo con el de los pacientes tratados con oxibutinina.

6. Marco teórico

La micción es un proceso coordinado y secuencial controlado por el sistema nervioso vegetativo y por el sistema nervioso central, consta de una fase de llenado dominada por el sistema simpático, y otra fase de vaciado vesical dominada por el parasimpático. ^(1, 2, 3)

Durante el llenado vesical, y mediado por los nervios hipogástricos procedentes de las metámeras D10 al L2, ocurre la relajación del detrusor y el cierre del cuello vesical, lo primero mediado por receptores tipo B adrenérgicos y lo segundo por receptores alfa 1 adrenérgicos. ^(2,4)

En el vaciado vesical, por acción de los nervios pelvianos procedentes de las metámeras S2- S4 y gracias a los receptores muscarínicos tipo M3 Y M4 en la vejiga, se produce la contracción del detrusor; al mismo tiempo el sistema simpático se inhibe y se da lugar a la apertura del cuello vesical y del esfínter uretral. Cuando falla la coordinación de estos mecanismos se produce la vejiga hiperactiva. ⁽²⁾

Tradicionalmente se aceptaba a la vejiga hiperactiva como sinónimo de hipercontractibilidad del detrusor por aumento de la sensibilidad de sus receptores M2 y M3; sin embargo actualmente es consenso la etiología multifactorial de este síndrome. Los receptores M2 y M3 son activados por acetilcolina procedente del sistema parasimpático, el primero produce la contracción vesical y el segundo evita la relajación vesical. Estos receptores son los objetivos terapéuticos de los fármacos antimuscarínicos como la oxibutinina. Otros receptores implicados son los beta adrenérgicos tipo 1, 2 y 3, presentes en el urotelio y en el detrusor; estos producen relajación muscular durante la fase de llenado vesical cuando son activados por la noradrenalina del sistema simpático. El receptor beta 3 adrenérgico es el más abundante en la vejiga y constituye la diana terapéutica del mirabegron. ^(1, 2, 30, 31)

Recientemente se ha reconocido el rol del urotelio en la vejiga hiperactiva, pues se encontraron fibras nerviosas aferentes hiperactivas y contracciones involuntarias espontáneas en su muscularis mucosae que podrían explicar la urgencia miccional. La toxina botulínica, los agonistas beta 3 adrenérgicos y también los inhibidores de fosfodiesterasa actúan a este nivel regulando la liberación de neurotransmisores. ^(32, 33, 34)

El síndrome metabólico también favorece la aparición de vejiga hiperactiva, pues el peso excesivo que supone la obesidad estimula de forma constante las fibras aferentes del cuello vesical y del trígono, además el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y el estado pro inflamatorio crónico generan disfunción endotelial. ^(32, 35, 36, 37) En

pacientes con estas características el mirabegron y el tadalafilo serían mejores opciones de tratamiento que los antimuscarínicos, pues el primero antes de usarse en vejiga hiperactiva se utilizó para la obesidad, y el segundo, tadalafilo, actúa sobre el estrés oxidativo y el estado inflamatorio crónico.^(32, 38, 39, 40)

7. Hipótesis

El tadalafilo es más efectivo que la oxibutinina en el tratamiento de la urgencia miccional en pacientes varones con síndrome de vejiga hiperactiva atendidos en el Hospital Victor Lazarte Echegaray.

8. Definición operacional de variables

Variable	Tipo	Escala	Indicadores	índice
Dependiente				
Urgencia miccional	Cuantitativa	Intervalo	U.P.S. (Urgency Perception score)	Historia clínica
Independiente				
Tipo de tratamiento	Cualitativa	Nominal	Tadalafilo Oxibutinina	Historia clínica

- **Urgencia miccional:** deseo de micción imperioso y repentino. ⁽¹⁾ Para poder cuantificarlo se utilizará el Urgency perception score (U.P.S.) el cual consta de una pregunta con tres respuestas probables y asigna a cada una de ellas un valor.

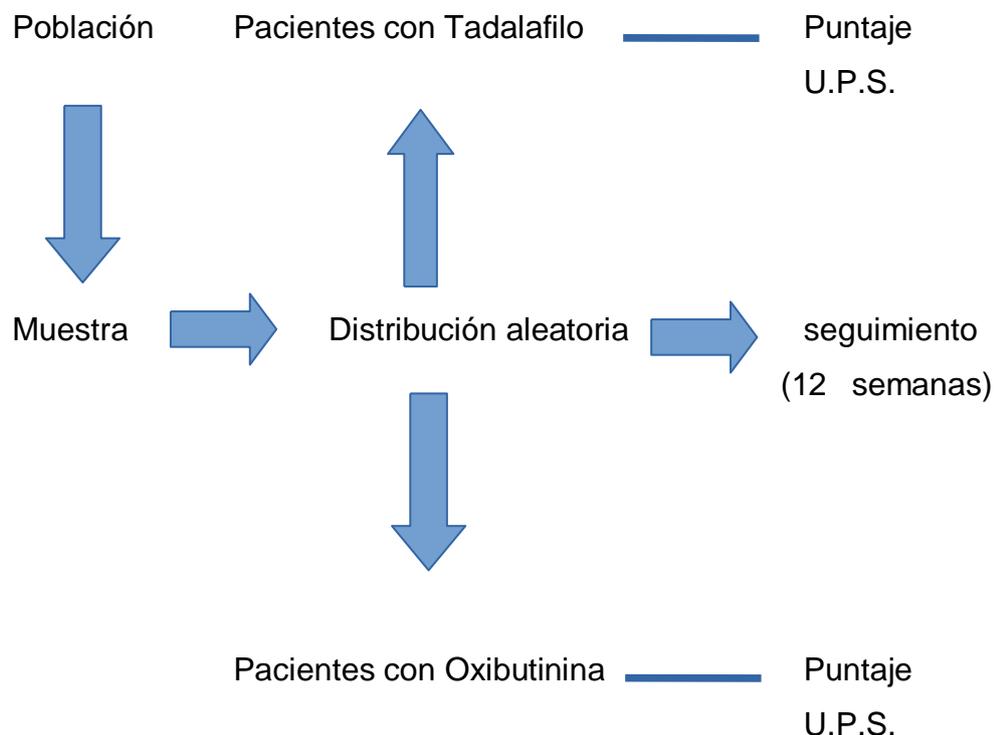
1. “Por lo general no puedo retener la orina”.
2. “Por lo general puedo retener la orina hasta llegar al baño si voy de inmediato”.
3. “Generalmente puedo terminar lo que estoy haciendo antes de ir al baño”.

- **Tipo de tratamiento:** los fármacos antimuscarínicos son la primera opción de tratamiento para la vejiga hiperactiva, en ESSALUD solo está disponible la oxibutinina, por lo que será administrado de forma diaria a un grupo a dosis de 5 mg. Al otro grupo se le administrará el medicamento cuya efectividad se desea comparar, tadalafilo a una dosis diaria de 5 mg.

9. Marco metodológico

9.1. Diseño de contrastación o de estudio

- **Tipo de estudio:** experimental, analítico, longitudinal y prospectivo, sin enmascaramiento.
- **Diseño específico:** ensayo clínico aleatorizado.
- **Esquema:**



U.P.S. = score de percepción de la urgencia miccional

9.2. Población

Pacientes varones con diagnóstico de síndrome de vejiga hiperactiva, atendidos por consultorio externo del servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, entre el 01 de julio al 01 de diciembre de 2020, y que cumplen lo criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Pacientes varones con diagnóstico reciente de vejiga hiperactiva.
- Pacientes que aún no ha sido medicados con tadalafilo ni con oxibutinina
- Tener historia clínica completa que incluya como mínimo registro de anamnesis, examen físico y examen completo de orina más gram sin centrifugar.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de hiperplasia benigna de próstata.
- Pacientes con diagnóstico de prostatitis.
- Pacientes con vejiga neurogénica.
- Pacientes con antecedentes de infecciones urinaria a repetición.
- Pacientes con alguna contra indicación para el empleo de tadalafilo.
- Pacientes con algún problema psicológico severos.

9.3. Muestra

Los pacientes con diagnóstico reciente de vejiga hiperactiva que se atiende en el servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo julio 2020 a diciembre 2020 y que cumplan los criterios de selección.

Tamaño muestral

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_B)^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(X_1 - X_2)^2}$$

Donde:

n = número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ Valor normal con error tipo I del 5%

$Z_B = 0,84$ Valor normal con error tipo II del 20%

$X_1 =$ Media del score U.P.S. del grupo Tadalafilo: 0.52 ⁽²⁵⁾

$X_2 =$ Media del score U.P.S. del grupo Oxibutinina: 1.02 ⁽²⁵⁾

$S_1 =$ Desviación estándar de la media del UPS del grupo
Tadalafilo: 1.13 ⁽²⁵⁾

$S_2 =$ Desviación estándar de la media del UPS del grupo
Oxibutinina: 1.37 ⁽²⁵⁾

Reemplazando obtenemos:

$$n = \frac{7.84 [1.13^2 + 1.37^2]}{(0.52 - 1.02)^2} = 98.9$$

Por lo tanto:

Grupo 1: 99 pacientes para el grupo con tadalafilo

Grupo 2: 99 pacientes para el grupo con oxibutinina

9.4. Procedimientos

Se solicitará autorización al gerente regional de ESSALUD LA LIBERTAD, al director del Hospital Victor Lazarte Echegaray y al jefe del servicio de Urología para poder captar a los pacientes que sean atendidos entre 1 de julio y 31 de diciembre que cumplan los criterios de selección. Se les explicará la investigación y a los que deseen participar se les hará firmar un consentimiento informado. Cada participante será evaluado mediante el score U.P.S. y su resultado se registrará en la ficha de recolección de datos. Los participantes serán distribuidos en dos grupos. Grupo 1 (recibirá 5 mg tadalafilo c/ 24 horas) y grupo 2 (recibirá 5 mg oxibutinina c/ 24 horas). Los tratamientos se entregarán mensualmente por

consultorio externo para así controlar el cumplimiento de las indicaciones. A las 12 semanas todos serán nuevamente evaluados por el score U.P.S. y se registrará en la ficha de recolección de cada uno. Se elaborará una base de datos con la información de las fichas para finalmente realizar el análisis estadístico respectivo.

9.5. Recolección de datos y análisis estadístico

Estadística descriptiva

Para la variable cuantitativa urgencia miccional que será medida a través del score U.P.S. se utilizará la media aritmética y la desviación estándar

Estadística analítica

Si se cumplen los criterios de normalidad se utilizará la prueba T de student para muestras independientes, de no cumplirse, se aplicará la prueba de Mann Whitney; los resultados serán significativos si la posibilidad de error es menor a 5 % ($p < 0.05$).

9.6. Aspectos éticos

La investigación respetará la declaración de Helsinki II ⁽⁴¹⁾, con mención de los principios 6, 7, 21, 22, 24 y 25 ; y el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú ⁽⁴²⁾, en especial el artículo 42. Esto pues se busca una nueva opción de tratamiento para un síndrome muy frecuente, se contará con la aprobación de los comités de ética de las instituciones respectivas, la investigación se basa en evidencia actual y se apoya en avances de otros investigadores, no existe conflicto de interés, la participación de los pacientes será previo consentimiento informado cuidando el anonimato y la confidencialidad.

9.7. Limitaciones

Por la crisis sanitaria que experimenta el país a causa de la pandemia, se han reducido considerablemente las atenciones en consultorio externo de Urología en el Hospital Victor Lazarte Echegaray, por lo que será complicado completar el número de pacientes para la muestra así como hacerles el seguimiento respectivo.

El proyecto se basa en investigaciones de otros países no existiendo trabajos en nuestra realidad que puedan ser utilizados como antecedente.

10. Referencias bibliográficas

1. Patiño G. Sánchez C. Iregui J. Fernández J. Guía vejiga hiperactiva no neurogénica en adultos. Guía de la sociedad colombiana de Urología. Urol Colomb. 2016; 25(1):62. e1-62. E15.
2. Alcántara A. Novedades en el tratamiento de médico de la vejiga hiperactiva. Emergen.2016;42(8):557-565.
3. Castro D, Cardozo L, Chapple C, et al. Urgency and Pain in Patients With Overactive Bladder and Bladder Pain Syndrome. What Are the Differences? Int J Clin Pract. 2014; 68, 3, 356–362.
4. Irwin DE, Abrams P, Milsom I, Kopp Z, Reilly K. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. BJU Int. 2008; 11:1381-7.
5. Irwin D, Kopp Z, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. BJU Int. 2011; 108:1132-8

6. Hsu F, Weeks C, Selph S, et al. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2019;30(10):1603- 1617.
7. Irwin D, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006; 50:1306-15.
8. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int*. 2009; 104:352-60.
9. Palma T, Raimondi M, Souto S, et al. Correlation between age and overactive bladder symptoms in young women in Brazil. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2013; 37:156-161.
10. Osman NI, Chapple CR. Overactive bladder syndrome: Current pathophysiological concepts and therapeutic approaches. *Arab J Urol*. 2013;11(4):313- 318.
11. Grundy L, Caldwell A, Brierley S. Mechanisms Underlying Overactive Bladder and Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Front Neurosci*. 2018;12:931.
12. Cardozo L, Coyne K, Versi E. Validation of the Urgency Perception Scale *BJU International*, 95: 591-596
13. Adot J, Esteban M, Batista J, Salinas J. *Guía vejiga hiperactiva de la AEU*. 2015
14. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non neurogenic) in adults AUA/SUFU Guideline. American Urological Association Education and Research, Inc. 2014.

15. Chapple C, Khullar V, Zahava G, et al. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol*, Volume. 2008; 54: 543 – 562
16. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2005; 48:5-26
17. Ali M, Grogan S, Powell S, et al. Qualitative Analysis of Factors Influencing Patient Persistence and Adherence to Prescribed Overactive Bladder Medication in UK Primary Care. *Adv Ther*. 2019;36(11):3110- 3122.
18. Andersson KE. Drugs for the overactive bladder: are there differences in persistence and compliance? *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):597-601.
19. Puigvert A, Prieto R, García F. Uso continuado de inhibidores de la PDE5 en el tratamiento de la disfunción eréctil: nuevas perspectivas y oportunidades. *Rev Int Androl*. 2018(16): 28-33
20. Gutiérrez P, Cabello F, Moncada I. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5: calidad de la erección y repercusión emocional en los varones con disfunción eréctil y sus parejas. *Rev Int Androl*. 2010;8(4):155-64
21. Burnett AL. Molecular pharmacotherapeutic targeting of PDE 5 for preservation of penile health. *J Androl*. 2008; 29:3-14.3.
22. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: Recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016; 13:465---88.2.

23. Mas M, Gutiérrez P. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y tracto urogenital. *Rev Int Androl* 2007;5(1):73-81.
24. Chen et al.: Efficacy of Daily Low-dose Tadalafil for Treating Overactive Bladder: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Urology* 2017; 100:59-64.
25. Dell'Atti L. Efficacy of Tadalafil once daily versus Fesoterodine in the treatment of overactive bladder in older patient. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.2015; 19 (9): 1559-63.
26. Yamanishi T, Kaga K, Sakata K, et al. A randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study). *Neurourol Urodyn*. 2020;39(2):804- 812.
27. Matsuo, T, Miyata, Y, Araki, K, et al. Efficacy of Tadalafil Therapy and Changes in Oxidative Stress Levels in Male Patients with Lower Urinary Tract Symptoms and Overactive Bladder. *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2020;12:47–53.
28. Carvalho M. et al. Effect of co-administration of BRL-37344 and tadalafil on reduction of overactive bladder symptoms after induction of detrusor overactivity in mice. *Acta Cir Bras*. 2019;34(2):e20190020.
29. Balog B, Tangada A, Sheth P, et al. Combination phosphodiesterase type 4 inhibitor and phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment reduces non-voiding contraction in a rat model of overactive bladder. *PLOS ONE*.2019; 14(8): e0220788.
30. Chen L, Hann K. Current management of refractory overactive bladder. *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2020;1–8.

31. Kim TH, Lee KS. Persistence and compliance with medication management in the treatment of overactive bladder. *Investig Clin Urol*. 2016;57(2):84- 93.
32. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *European Urology* 75 (2019) 988–1000
33. Reynolds WS, Dmochowski R, Wein A, Bruehl S. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? *Nat Rev Urol*. 2016;13(8):481- 491.
34. Montalbetti N, Rued A, Taiclet S, et al. Urothelial Tight Junction Barrier Dysfunction Sensitizes Bladder Afferents. *eNeuro*. 2017;4(3):ENEURO.0381-16.2017.
35. Bunn F, Kirby M, Pinkney E, et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int J Clin Pract* 2015; 69:199–217.
36. He Q, Wang Z, Liu G, et al. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19:7–13.
37. Andersson KE, Boedtkjer DB, Forman A. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction. *Ther Adv Urol*. 2017;9(1):11- 27.
38. Hainer V. Beta3-adrenoreceptor agonist mirabegron—a potential antiobesity drug? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17:2125–7.
39. Krhut J, Martan A, Zachoval R, et al. Impact of body mass index on treatment efficacy of mirabegron for overactive bladder in females. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 196:64–8.

40. Staskin D, Herschorn S, Fialkov J, et al. A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicenter study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). *Int Urogynecol J*. 2018;29(2):273- 283.
41. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
42. Colegio Médico del Perú. Ley de Creación y Modificación. Estatuto. Reglamento. Código de Ética y Deontología. Trabajo Médico, Ley y Resolución. Ley General de Salud. Lima: Consejo Nacional del CMP; 2008.

11. Cronograma

N	Tiempo Fases	2020										2021			A cargo de:	
		A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M			
1	Planificación y elaboración del proyecto	X	X													Autor Asesor
2	Presentación y aprobación del proyecto		X	X	X											Autor
3	Recolección de datos					X	X	X	X	X	X					Autor
4	Procesamiento y análisis										X					Autor Estadístico

2.3.1.5.1.2.7	Caja de grapas	Útil de escritorio	1	5.00	5.00
2.3.1.5.1.2	Dispositivo de almacenamiento USB	Almacenamiento de archivos informáticos	1	60.00	60.00
SUBTOTAL (S/.)					102.00

Servicios

Clasificador de gastos	Descripción	Precio total (s/.)
2.3.2.1	Movilidad local	200.00
2.3.2.2	Telefonía móvil	40.00
2.3.2.3	Impresión, fotocopiado y empastado	200.00
SUBTOTAL (S/.)		440.00

Financiamiento

El proyecto será financiado con recursos del autor

13. Anexos

ANEXO 1: TADALAFILO VS OXIBUTININA EN EL TRATAMIENTO DE LA URGENCIA MICCIONAL EN VARONES CON SÍNDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES:

- N° de historia clínica: _____ . Iniciales del nombre: _____
- Edad: _____ . Sexo: _____

TRATAMIENTO RECIBIDO:

- Tadalafilo ()
- Oxibutinina ()

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTO:

- Fecha de inicio de tratamiento: _____
- Tratamiento completo: SI () NO ()

SCORE U.P.S. (Urgency Perception Scale)

Antes de iniciar tratamiento	
"Por lo general, no puedo retener la orina"	1
"Por lo general, puedo retener la orina hasta llegar al baño si voy de inmediato"	2
"Generalmente puedo terminar lo que estoy haciendo antes de ir al baño"	3
Después de iniciar tratamiento	
"Por lo general, no puedo retener la orina"	1
"Por lo general, puedo retener la orina hasta llegar al baño si voy de inmediato"	2
"Generalmente puedo terminar lo que estoy haciendo antes de ir al baño"	3