



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**Eficacia y seguridad de Tolterodina y Tamsulosina para  
el tratamiento de hombres con Hiperplasia Prostática  
Benigna e hiperactividad vesical.**

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DEL CURSO  
DE ESPECIALIDAD EN UROLOGIA  
PRESENTA

**DR. GUSTAVO ALVAREZ VELASCO**

ASESOR DE TESIS:  
DR. JUAN ANTONIO LUGO GARCIA  
Profesor adjunto del Curso universitario de la UNAM de la especialidad médica de  
Urología en el Hospital Juárez de México.

México, DF. 3 de Agosto del 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACION DE TESIS**

---

**DR LUIS DELGADO REYES**  
**JEFE DIVISION DE ENSEÑANZA**

---

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS.**  
**JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGIA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE LA ESPECIALIDAD**  
**MEDICA EN UROLOGIA**

---

**DR. JUAN ANTONIO LUGO GARCIA.**  
**ASESOR DE TESIS**

# AGREDECIMIENTOS

A Dios

Por la vida entera.

A mi familia desde el más pequeño hasta el mayor

en especial a mis padres.

A mis maestros y todo el personal de salud que contribuyó a mi formación.

Y por supuesto a la mujer de la que estoy enamorado y me salvó la vida.

## INDICE.

Antecedentes	5
Planteamiento Del problema	8
Pregunta de investigación	9
Objetivos	9
Hipotesis	9
Tipo de estudio	9
Universo y muestra de trabajo	9
Variables y operacionalización	10
Descripción Del estudio	11
Consideraciones éticas	11
Resultados	13
Discusión	23
Diagrama Del estudio	24
Anexos	25
Bibliografía	27

## **ANTECEDENTES.**

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una patología crónica y progresiva de alta prevalencia en hombres adultos: produce síntomas urinarios a la mitad de los varones mayores de 50 años. La progresión de la enfermedad se asocia con alto riesgo de retención urinaria aguda y necesidad de cirugía<sup>1</sup>. Los síntomas urinarios bajos secundarios a HPB son motivo frecuente de consulta médica, se asocian con reducción de la calidad de vida para los hombres que los padecen y sus parejas y aun en ausencia de retención urinaria aguda constituyen una importante indicación para cirugía de la hiperplasia<sup>2</sup>.

El síndrome de hiperactividad vesical, caracterizado por urgencia urinaria con o sin incontinencia de urgencia manifestado usualmente con el aumento de la frecuencia urinaria durante el día y la noche, es muy frecuente, se estima que 10 millones de hombres de 40 años o más tienen síntomas consistentes con hiperactividad vesical. Los síntomas de la hiperactividad vesical son generalmente atribuidos a la hiperactividad del detrusor, condición caracterizada por la contracción involuntaria del detrusor durante el llenado vesical. En hombres, la hiperactividad vesical es frecuente que coexista con obstrucción del tracto de salida vesical por HPB o que esta hiperactividad sea probablemente secundario a la obstrucción, el incremento de la presión para vencer esta obstrucción requiere cambios en la estructura de la vejiga para compensar la obstrucción de salida lo cual incrementa la excitabilidad de las células de músculo liso del detrusor<sup>3</sup>. La obstrucción de salida de la vejiga puede causar irritación urinaria, intermitencia, chorro débil y otros síntomas de tracto urinario bajo. Los síntomas de la vejiga hiperactiva son bien correlacionados con la hiperactividad del detrusor, pero la irritabilidad, la intermitencia y el chorro débil se correlacionan poco con el grado de obstrucción de salida del tracto urinario, es decir, son inespecíficos y pueden obedecer a otras causas incluyendo la hiperactividad vesical<sup>4</sup>.

El manejo estándar de hombres con síntomas de tracto urinario bajo es con antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos, reductores del tono de músculo liso en la próstata y cuello de la vejiga, disminuyen la resistencia de la salida vesical. Si el volumen prostático es muy grande se puede utilizar inhibidores de la enzima 5-alfareductasa para disminuir el volumen prostático<sup>5</sup>, el manejo con estos agentes generalmente es iniciado cuando se asume que los síntomas del tracto urinario son causados por HPB. Sin embargo ya que los síntomas de hiperactividad vesical pueden coexistir con HPB sin ser esta la causa de la hiperactividad, la farmacoterapia que tiene únicamente como blanco la próstata (y no la vejiga) tal vez no alivien los síntomas de

la hiperactividad vesical<sup>5</sup>. Aunque los agentes antimuscarínicos como la tolterodina disminuye la hiperactividad del detrusor indicada para aliviar los síntomas de vejiga hiperactiva, muchos hombres son manejados únicamente con la prescripción de un agente antimuscarínico para los síntomas de vejiga hiperactiva que persisten después de la cirugía para remoción de la próstata. Algunas clínicas prefieren no utilizar agentes antimuscarínicos en la terapia prequirúrgica por que consideran que el decremento de la contractilidad del detrusor puede incrementar el riesgo de retención aguda de orina (RAO) en el caso de potencializar con la obstrucción del salida vesical. Sin embargo estudios primarios<sup>6,7</sup> y análisis retrospectivos<sup>8,9</sup> sugieren que la tolterodina no se asocia con el aumento de la incidencia de RAO en hombres con vejiga hiperactiva con o sin otros síntomas de tracto urinario bajo.

Algunos hombres fueron incluidos en estudios de vejiga hiperactiva que no respondieron a agentes antimuscarínicos y algunos otros hombres fueron enrolados en estudios de HPB que no respondieron a alfa-bloqueadores,<sup>7, 10</sup> a inhibidores de 5-alfareductasa<sup>11, 12</sup> o a la combinación de ambos. La falla en el tratamiento tal vez se deba a la práctica de usar criterios cerrados que identifican pacientes con síntomas que favorablemente responderán al uso del fármaco basados en su mecanismo de acción: síntomas de vejiga hiperactiva en el caso de antimuscarínicos y síntomas de tracto inferior asociados con HPB en el caso de los alfa-bloqueadores e inhibidores de la 5-alfareductasa cuando están presentes otros síntomas del tracto inferior en coexistencia. Establecer la eficacia de cada unos de los dos tipos de tratamientos tiene un objetivo similar. Específicamente hombres con HPB son comúnmente identificados e incluidos en estudios, teniendo un puntaje en el cuestionario internacional de síntomas prostáticos (International Prostate Symptom Score [IPSS]) (anexo I) de 12 o más, y los cambios en el IPSS son utilizados para valorar los beneficios del tratamiento.<sup>13, 14</sup> Sin embargo el IPSS no incluye un apartado para incontinencia urinaria de urgencia y no permite la cuantificación de frecuencia urinaria y descenso de la urgencia. Los síntomas de hiperactividad vesical no pueden ser evaluados adecuadamente mediante este instrumento. Los diarios de micción son frecuentemente usados para calificar a los pacientes con hiperactividad de la vejiga para enrolarlos en estudios de agentes antimuscarínicos, no se capturan síntomas como son la irritabilidad, intermitencia y características del chorro urinario, que tal vez se presenten adicionalmente a los síntomas de hiperactividad vesical. Estos hombres con sospecha de HPB en base al IPSS y los que tienen documentados síntomas de hiperactividad vesical en el diario miccional son candidatos para ser incluidos en este tipo de estudios y recibir terapia con el

objetivo de tratar las dos condiciones que contribuyen a sus síntomas.<sup>15</sup> Actualmente se cuenta con cuestionarios que evalúan los síntomas secundarios a la hiperactividad vesical, inicialmente se publicó en el 2002 el *Overactive Bladder Symptom and health related quality of life (OAB-Q)* que en su versión original era robusto y poco práctico para su aplicación clínica, más recientemente se ha publicado la validación de otro cuestionario (*Patient perception of bladder condition [PPBC]*) de autoevaluación sobre la percepción de los síntomas en pacientes con vejiga hiperactiva, desarrollado inicialmente en inglés al cual se realizó una adaptación cultural incluyendo un doble proceso de traducción-retrotraducción realizado por dos personas bilingües, siendo la versión en español (Cuestionario VH-V8) (anexo II) aprobada y validada observando que una puntuación de 8 o más se correlaciona urodinámicamente con datos de hiperactividad del detrusor, con el cual se puede calificar la respuesta al tratamiento médico encaminado al alivio de esta molestia.<sup>16</sup>

Los resultados de un estudio de hombres con hiperactividad del detrusor confirmada con urodinamia y obstrucción de salida de la vejiga soportan el uso de tratamiento combinado con alfabloqueadores y agentes antimuscarínicos.<sup>10, 17</sup> Estudios más recientes realizados en otros países avalan la seguridad de utilizar agentes antimuscarínicos en combinación con alfabloqueadores para alivio de síntomas de tracto urinario bajo debidos a HPB e hiperactividad vesical. Yang y col. (2006) publicaron un estudio aleatorizado por distribución oculta, controlado con placebo con seguimiento de 6 semanas en el cual se incluyeron 69 pacientes, se dividieron en 2 grupos uno tratado con Terazosina más placebo en comparación con Terazosina más Tolterodina en dos dosis diarias de 2mg, encontraron que la disminución del puntaje en el cuestionario de IPSS fue significativamente menor en el grupo tratado con tolterodina ( $p < 0.01$ ), disminuyeron los episodios de urgencia, frecuencia urinaria y micciones nocturnas, no hubo diferencias significativas en el flujo urinario ni en la orina residual.<sup>18</sup> Kaplan y col. (2006) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de 12 semanas de duración, se incluyeron 879 pacientes asignados en 4 grupos para recibir placebo, 4mg de tolterodina de liberación prolongada, 0.4mg de Tamsulosina o ambas tolterodina mas Tamsulosina. Los resultados demostraron que el grupo tratado con Tamsulosina y Tolterodina fueron superiores en comparación con los otros grupos ( $p < 0.001$ ), experimentaron reducción significativa de la incontinencia urinaria de urgencia ( $p < 0.005$ ) episodios de urgencia ( $p < 0.03$ ), micciones en 24 horas ( $p < 0.001$ ) y micciones nocturnas ( $p < 0.02$ ), disminución significativa en el puntaje total de IPSS ( $p < 0.003$ ).<sup>15</sup> Otro estudio

publicado por Abrams y col (2006) demuestra la seguridad y tolerabilidad de la tolterodina para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en hombres con obstrucción del tracto de salida vesical, encontrando que no hubo diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos en el grupo tratado con tolterodina en comparación con placebo y si hubo mejoría en los parámetros urodinámicos a favor de los pacientes que recibieron Tolterodina.<sup>6</sup>

Apoyados en estos antecedentes, y en vista de que no se encontraron publicados ensayos clínicos controlados en nuestro país, utilizando el cuestionario de “Vejiga Hiperactiva VH-V8” en conjunto con el IPSS, se decidió realizar un estudio comparativo que demuestre la seguridad y eficacia de la combinación de Tolterodina y Tamsulosina en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario bajo secundarios a HPB e hiperactividad vesical.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un proceso patológico que contribuye con el desarrollo de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) (aunque no es la única causa posible) en hombres de edad avanzada. La prevalencia de la enfermedad clínica aumenta con forma aumenta la edad. Antes se pensaba que los síntomas clínicos de la HPB (prostatismo) se debían solo al aumento de la resistencia uretral secundario a un efecto de masa, en el presente sabemos que una gran parte de los STUI se deben a una disfunción del detrusor relacionada con la edad. Además la obstrucción del tracto de salida vesical en sí puede provocar una diversidad de trastornos neurales de la vejiga que conducen a inestabilidad del detrusor o disminución de la distensibilidad vesical y se asocia clínicamente con polaquiuria y sensación de micción inminente, que contribuyen con el desarrollo de los síntomas. Alrededor de un tercio de los hombres con obstrucción del tracto de salida siguen padeciendo disfunción miccional significativa después de eliminada la causa de obstrucción.

El grado de molestia e interferencia con las actividades cotidianas provocado por los STUI son tanto o más importantes que la enumeración de la frecuencia y severidad de los síntomas y muchas veces esta interferencia es debida a los síntomas secundarios a la hiperactividad vesical más que a los síntomas obstructivos.

Este estudio pretende comprobar que un tratamiento basado en la combinación de Tolterodina y Tamsulosina es seguro y eficaz para aliviar o disminuir los síntomas del tracto urinario inferior producidos por HPB e hiperactividad vesical, al mismo tiempo aumentar la calidad de vida, sin aumentar las complicaciones derivadas de la aplicación de antimuscarínicos como es la retención aguda de orina.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la eficacia y seguridad de Tolterodina más Tamsulosina para disminuir los síntomas en el tratamiento de hombres con Hiperplasia Prostática Benigna e hiperactividad vesical?

## **OBJETIVOS.**

Demostrar la eficacia para disminuir los síntomas del tratamiento combinado de Tolterodina más Tamsulosina en hombres con Hiperplasia Prostática Benigna e Hiperactividad Vesical.

## **FORMULACION DE HIPOTESIS**

El tratamiento combinado de Tolterodina más Tamsulosina es más eficaz que el placebo para disminuir los síntomas del tracto urinario inferior secundarias a HPB e hiperactividad vesical.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Prospectivo, experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

## **UNIVERSO Y MUESTRA DE TRABAJO**

**Universo:** Pacientes de primera vez que acudan al servicio de Urología del Hospital Juárez de México con síntomas del tracto urinario inferior secundarios a hiperplasia prostática benigna e hiperactividad vesical concurrente.

**Muestra:** Se trata de un estudio piloto por lo que la muestra será de 40 pacientes. Se formarán dos grupos mediante muestreo aleatorio simple. Cada uno conformado por 20 pacientes.

### **Criterios de inclusión:**

- 1° Hombres de 50 o más años con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna
- 2° Puntaje en el IPSS de 12 o más
- 3° Puntaje de 8 o más en el cuestionario VH-V8
- 4° Pacientes que acepten voluntariamente ingresar a protocolo mediante hoja firmada de consentimiento informado.

### **Criterios de no inclusión:**

- 1° Antecedente de retención aguda de orina (RAO)
- 2° Infección del tracto urinario
- 3° Insuficiencia renal
- 4° Litiasis urinaria
- 5° Estenosis de uretra o meato uretral
- 6° Antecedente de cateterización vesical
- 7° Antígeno prostático específico mayor de 4ng/ml o sospecha de cáncer por tacto rectal
- 8° Indicación absoluta para tratamiento quirúrgico de HPB
- 9° Antecedente de cirugía de tracto urinario inferior
- 10° Pacientes con glaucoma
- 11° Pacientes con vejiga neurógena independientemente de su etiología

12° Diabetes mellitus.

13° Hipotensión ortostática

14° Antecedentes de oclusión intestinal

15° Imposibilidad para leer y comprender los cuestionarios.

16° Hipertensión arterial

**Criterios de eliminación:**

1° Solicitar abandonar el estudio voluntariamente o perder el seguimiento

## **VARIABLES Y OPERACIONALIZACION**

- **Tolterodina**

Definición conceptual: Fármaco antimuscarínico de liberación prolongada

Tipo de variable: Independiente.

Definición operacional: Administración de una capsula de tolterodina de 4mg cada 24hrs por vía oral.

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: Presente ausente

- **Puntaje de síntomas en el cuestionario IPSS.**

Definición conceptual: Cuadro clínico que manifiesta el paciente secundario a obstrucción del tracto de salida vesical debido a hiperplasia prostática benigna.

Medición: Puntaje de síntomas basados en el puntaje del cuestionario de IPSS, denominando como síntomas leves la puntuación de 0 a 8, síntomas moderados con puntuación de 9 a 19, síntomas severos con puntuación de 20 a 35.

Definición operacional: se aplicara el cuestionario de IPSS en cada visita.

Tipo de variable: dependiente, cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: puntos.

- **Puntaje de síntomas derivados de la hiperactividad vesical en el cuestionario VH-V8.**

Definición conceptual: Cuadro clínico manifestado por el paciente secundario a hiperactividad vesical.

Tipo de variable: dependiente, cuantitativa.

Medición: puntaje de los síntomas urinarios basados en el cuestionario VH-V8. Considerando que una puntuación total de 8 o más se correlaciona con sensiblemente a hiperactividad vesical aumentando la severidad de los síntomas conforme aumenta la puntuación total.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: puntuación.

## **DESCRIPCION DEL ESTUDIO.**

Pacientes de primera vez que acudan al servicio de urología con el diagnóstico de HPB. Se les otorgará la consulta y se realizaran los estudios de rutina. Una vez con los resultados de

estudios paraclínicos y cumpliendo con los criterios del estudio se les invitará a participar voluntariamente en el protocolo de estudio, firmarán una hoja de consentimiento informado.

Se formaran dos grupos paralelos en forma aleatoria asignando 20 pacientes a cada grupo.

El grupo A serán sometidos al tratamiento experimental con Tolterodina 4mg de liberación prolongada cada 24hrs más Tamsulosina 0.4mg cada 24hrs por vía oral durante 14 días.

El grupo B se formará con un grupo similar de pacientes a los que se administrará Placebo una capsula cada 24hrs con características físicas idénticas al fármaco activo más Tamsulosina 0.4mg cada 24hrs por vía oral durante 14 días.

El cegamiento de las muestras será realizado por una persona del departamento de investigación a la que se le proporcionará todo el material necesario, incluyendo el fármaco y el placebo.

**1º** En la consulta inicial se efectuará historia clínica, confirmando el diagnostico de hiperplasia prostática benigna mediante interrogatorio con el cuestionario IPSS, datos clínicos de hiperactividad vesical mediante el cuestionario VH-V8, examen rectal digital; se solicitarán paraclínicos como ultrasonido vesicoprostático con medición de orina residual, APE, glucosa, urea, creatinina sérica, EGO y urocultivo.

**2ª** consulta será otorgada 15 días después. Una vez cumpliendo los criterios de inclusión/no inclusión. Se asignarán aleatoriamente para el grupo A ó el grupo B para iniciar el tratamiento descrito doble ciego.

**3º** En la tercer consulta 15 días después se aplicaran nuevamente los cuestionarios IPSS y VH-V8, y se registrarán los eventos adversos.

### **CONSIDERACIONES ETICAS.**

Riesgo mayor al mínimo por tratarse de un medicamento conocido para una nueva indicación y por aleatorizar.

Maniobra que genera el riesgo es la administración de Tolterodina a dosis de 4mg por día.

Estrategias para prevenir el riesgo.

### **MEDIDAS DE PREVENCION:**

No se administrará a pacientes con glaucoma, antecedentes de constipación intestinal u oclusión intestinal.

## RESULTADOS.

### 1. DATOS DEMOGRÁFICOS.

#### 1.1 Grupo A (grupo experimental).

El grupo estuvo constituido por  $n= 17$  pacientes del sexo masculino cuya edades se reportaron entre 52 a 74 años con una media de 63.88 y una  $DE \pm 6.21$ . El peso basal de los pacientes se reporto entre 58 a 78 kg, con una media de 65.53 con una  $DE \pm 5.7$ . La estatura se encontró 1.55 a 1.68 con una media de 1.63 mts, con una  $DE \pm 0.04$ . La media de la TA sistólica basal fue de 116.47 con una  $DE \pm 7.01$ . La media de la TA diastólica basal fue de 72.35 con una  $DE \pm 5.72$ . La medida basal de la próstata oscilaba entre 30-60 con una media de 38.47 con una  $DE \pm 8.87$ . (Ver tabla 1 y gráfica 1) El valor de creatinina reportado fue de 0.8 a 1.2 con una media de 1.01 y una  $DE \pm 0.15$ . Los resultados del cuestionario APE al inicio del estudio se encontraron en un rango de 0.8 a 3 puntos, mientras los de IPSS 13 a 34 puntos (síntomas de moderados a severos) (Tabla 2 y gráfica 2) y los de VH-H8 8 a 20 puntos (estado de hiperactividad vesical). (Tabla 3 y gráfica 3). Resumen de los datos basales (Tabla 4)

#### 1.2 Grupo B (grupo placebo).

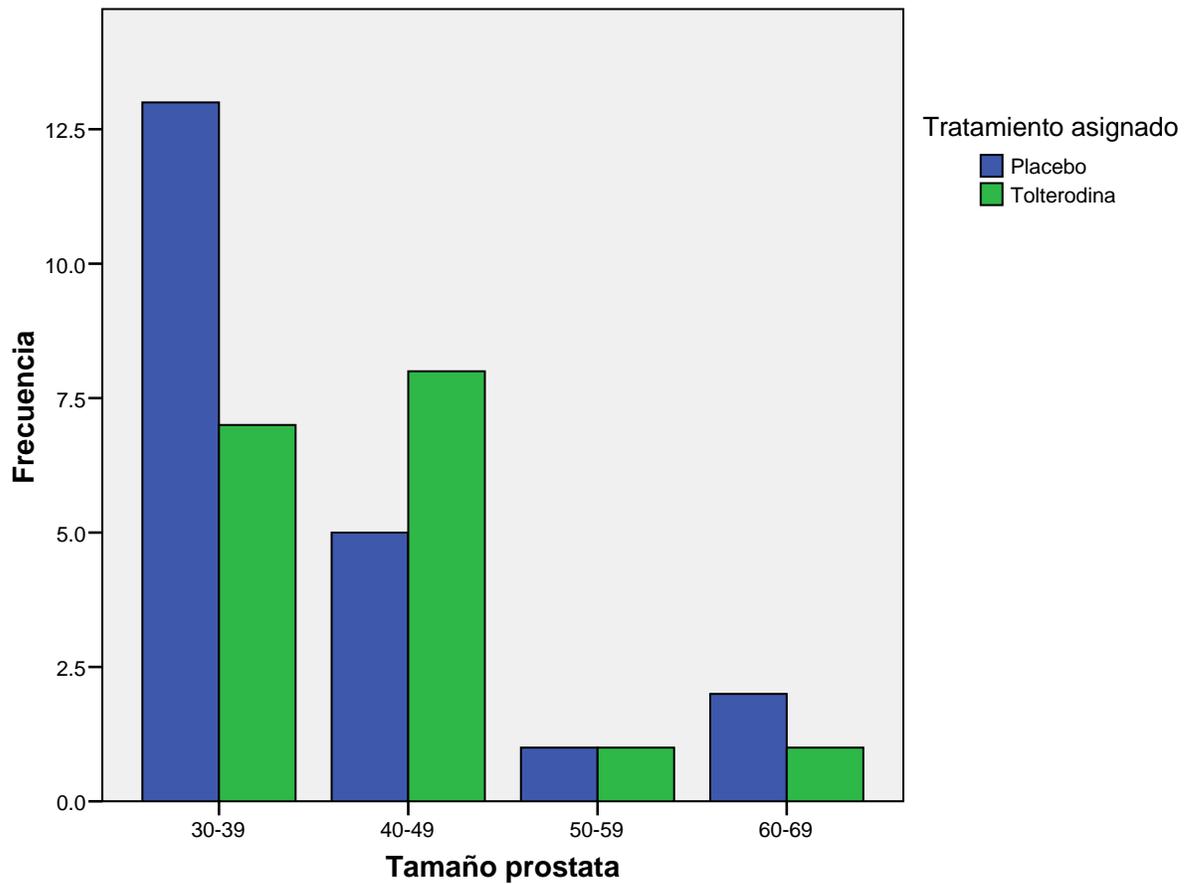
El grupo tuvo una  $n= 21$  pacientes masculinos, cuyas edades oscilan entre 54 a 73 años, con una media de 63 y una  $DE \pm 7.71$ . El peso inicial se encontró entre 59 a 79 Kg, con una media de 70.57 y una  $DE \pm 8.83$ . La variable estatura se reporto de 1.58 a 1.63 mts con una media de 1.64 y una  $DE \pm 0.04$ . La media de la TA sistólica basal fue de 122.38 con una  $DE \pm 6.24$ . La media de la TA diastólica basal fue de 76.66 con una  $DE \pm 7.01$ . La variable próstata se encontró de 30 a 60, con una media de 39.19 con una  $DE \pm 5.77$ . (Tabla 1 y gráfica 1) El valor de creatinina oscilaba entre 0.8 a 1.2 con media 0.96 y una  $DE \pm 0.12$ . Los resultados del cuestionario APE se encontraron en valores que van desde 0.5 a 4 con una media de 2.07 y una  $DE \pm 0.86$ . Los resultados de IPSS de 13 a 34 (síntomas moderados a severos) con una media de 22.86; y  $DE \pm 7.1$ . (Tabla 2 y gráfica 2) Los resultados del cuestionario VH-V8 se reportaron desde 8 a 22 puntos (estado de hiperactividad vesical) con una media de 14.1 y una  $DE \pm 5.13$ . (Ver tabla 3 y gráfica 3) Resumen de los datos basales (Tabla 4)

**Tabla 1. Distribución por el tamaño de prostata al inicio del estudio en los 2 grupos.**

Recuento

		Tratamiento asignado		
		Placebo	Tolterodina	Total
Tamaño prostata	30-39	13	7	20
	40-49	5	8	13
	50-59	1	1	2
	60-69	2	1	3
Total		21	17	38

**Gráfica 1. Distribución por tamaño de próstata inicial en los 2 grupos.**

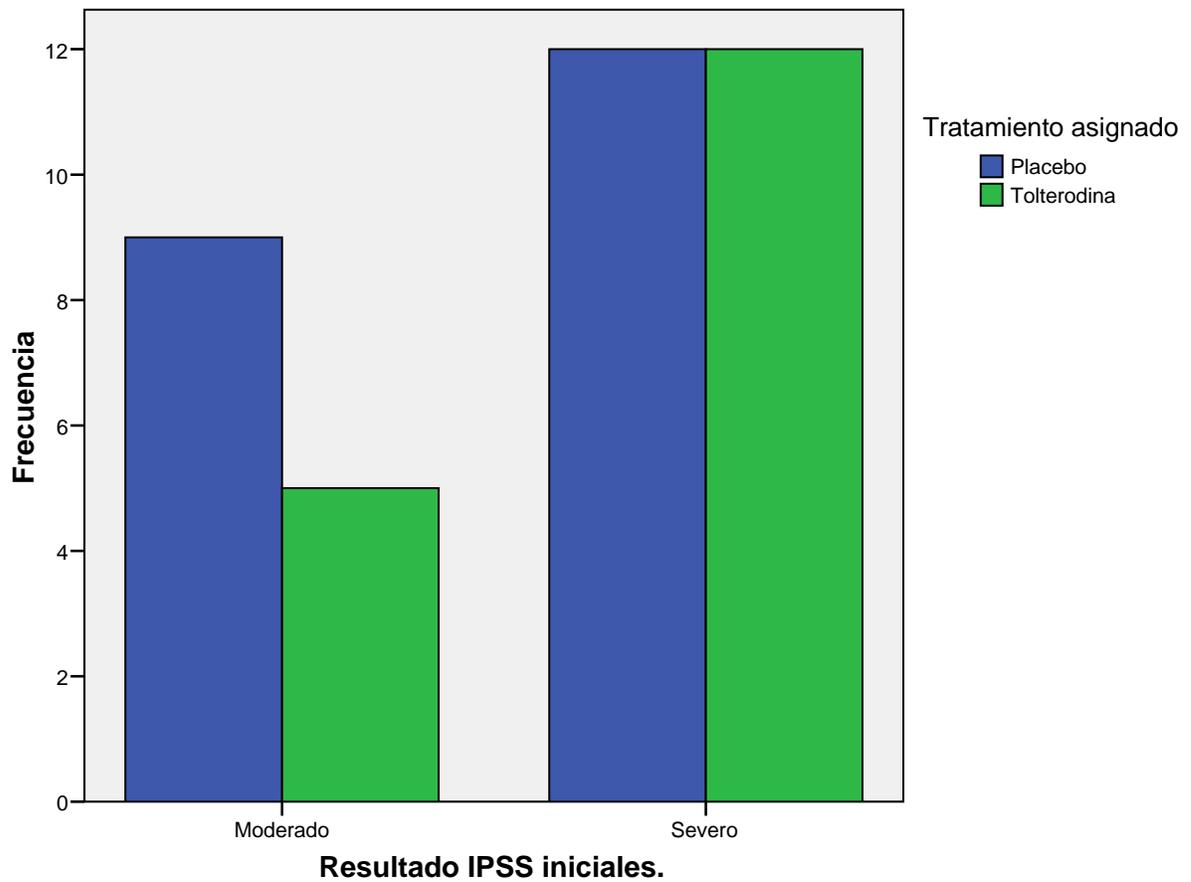


**Tabla 2. Resultado IPSS inicial en relación al tratamiento asignado**

Recuento

		Tratamiento asignado		
		Placebo	Tolterodina	Total
Resultado IPSS inicial	Moderado	9	5	14
	Severo	12	12	24
Total		21	17	38

**Gráfica 2. Distribucion de resultados iniciales de IPSS en los grupos estudiados**

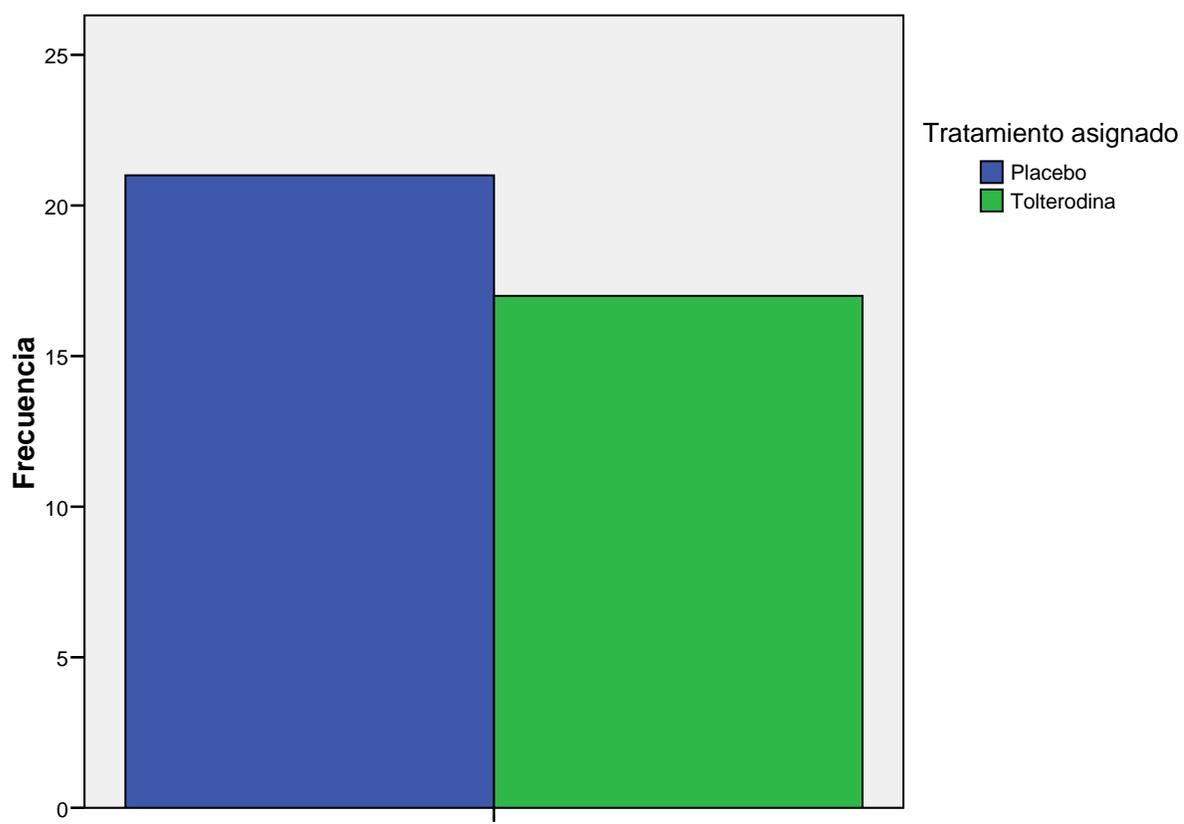


**Tabla 3. Distribución por resultados de estado vesical basales en los grupos estudiados.**

Recuento

		Tratamiento asignado		
		Placebo	Tolterodina	Total
<b>Resultados</b>	<b>Hiperactividad vesical</b>	21	17	38
<b>VH-H8 iniciales</b>				
<b>Total</b>		21	17	38

**Grafica 3. Distribucion de los resultados del cuestionario de estado vesical en los grupos estudiados.**



**Tabla 4. Tabla resumen de los datos demográficos basales de los grupos en estudio.**

<b>Variabes</b>	<b>Grupo A (Tolterodina)</b>	<b>Grupo B (Placebo)</b>	<b>Significancia Estadística <math>p &lt; 0.05</math></b>
<b>n (pacientes)</b>	17	21	
<b>Edad (años)</b>	52 a 74 (media: 63.88; DE $\pm$ 6.21)	54 a 73 (media 63; DE $\pm$ 7.71)	0.705
<b>Peso (kg)</b>	58 a 78 (media: 65.53; DE $\pm$ 5.7)	59 a 79 (media 70.57; DE $\pm$ 8.83)	0.049
<b>Estatura (mts)</b>	1.55 a 1.68 (media: 1.63; DE $\pm$ 0.04)	1.58 a 1.63 (media 1.64; DE $\pm$ 0.04)	0.384
<b>Tas (mmHg)</b>	110 a 130 (media: 116.49; DE $\pm$ 7.01)	110 a 120 (media: 122.38 DE $\pm$ 6.24)	0.009
<b>TAd (mmHg)</b>	60 a 80 (media: 72.35; DE $\pm$ 5.62)	70 a 90 (media: 76.6; DE $\pm$ 5.77)	0.026
<b>Próstata</b>	30 a 60 (media: 38.47; DE $\pm$ 8.87)	30 a 60 (media:39.19; DE $\pm$ 9.73)	0.460
<b>Creatinina</b>	0.8 a 1.2 (media: 1.01; DE $\pm$ 0.15)	0.8 a 1.2 (media: 0.96; DE $\pm$ 0.12)	0.269
<b>APE</b>	0.8 a 3 (media: 2.38; DE $\pm$ 0.67)	0.5 a 4 (media: 2.07; DE $\pm$ 0.86)	0.065
<b>IPSS</b>	13 a 34 (media: 23.59; DE $\pm$ 6.08)	13 a 34 (media: 22.86; DE $\pm$ 7.1)	0.108
<b>VH-V8</b>	8 a 20 (media: 13.53; DE $\pm$ 4.64)	8 a 22 (media:14.1; DE $\pm$ 5.13)	0.020

En la tabla 4 se muestra que los 2 grupos al inicio del estudio fueron homogéneos en cada variable, no habiendo diferencias estadísticamente significativas excepto en la TA sistólica la cual si mostro significancia entre los dos grupos al inicio del estudio.

**Tabla 5. Medidas de Tendencia central para las variables de Peso y TA pre y postratamiento.**

	Tratamiento asignado	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Peso inicial	Placebo	21	70.57	8.829	1.927
	Tolterodina	17	65.53	5.702	1.383
Peso final	Placebo	21	72.43	8.213	1.792
	Tolterodina	17	67.76	7.766	1.884
TA sistólica inicial (mmHg)	Placebo	21	122.38	6.249	1.364
	Tolterodina	17	116.47	7.019	1.702
TA sist final	Placebo	21	118.57	7.270	1.587
	Tolterodina	17	113.53	7.019	1.702
TA diastólica inicial	Placebo	21	76.67	5.774	1.260
	Tolterodina	17	72.35	5.623	1.364
TA diastólica final	Placebo	21	75.71	5.071	1.107
	Tolterodina	17	72.94	4.697	1.139

**Tabla 6. Distribución de Resultados de cuestionario IPSS final en los 2 grupos.**

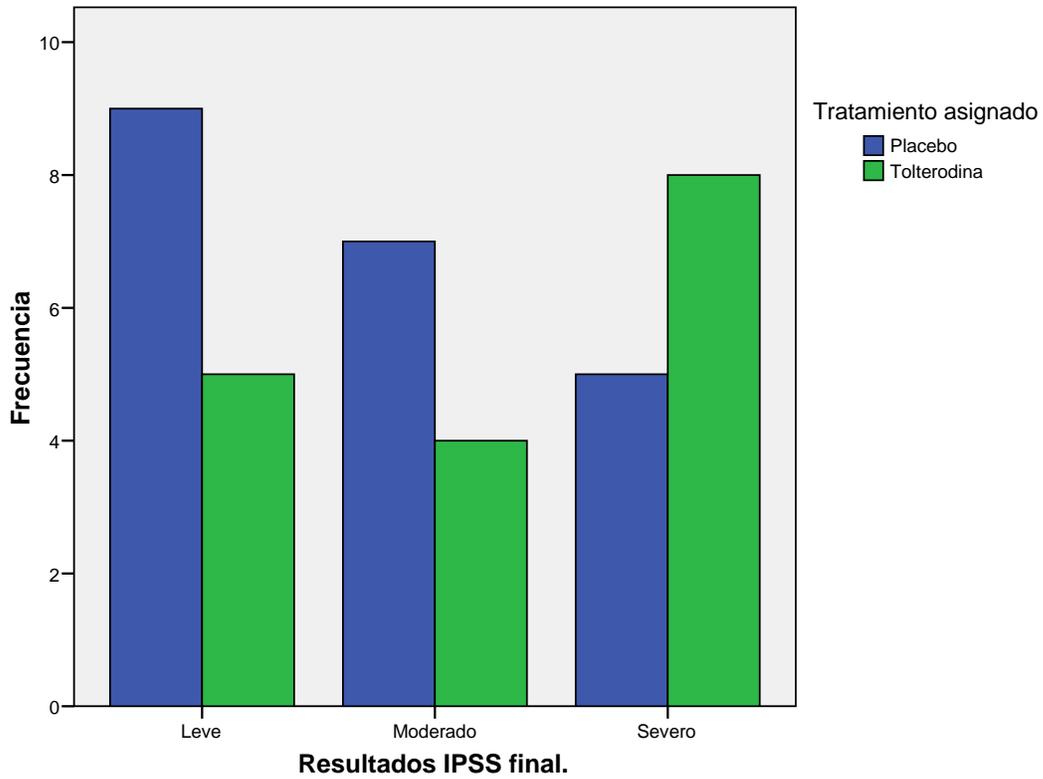
Recuento

		Tratamiento asignado		
		Placebo	Tolterodina	Total
Resultados IPSS final	Leve	9	5	14
	Moderado	7	4	11
	Severo	5	8	13
Total		21	17	38

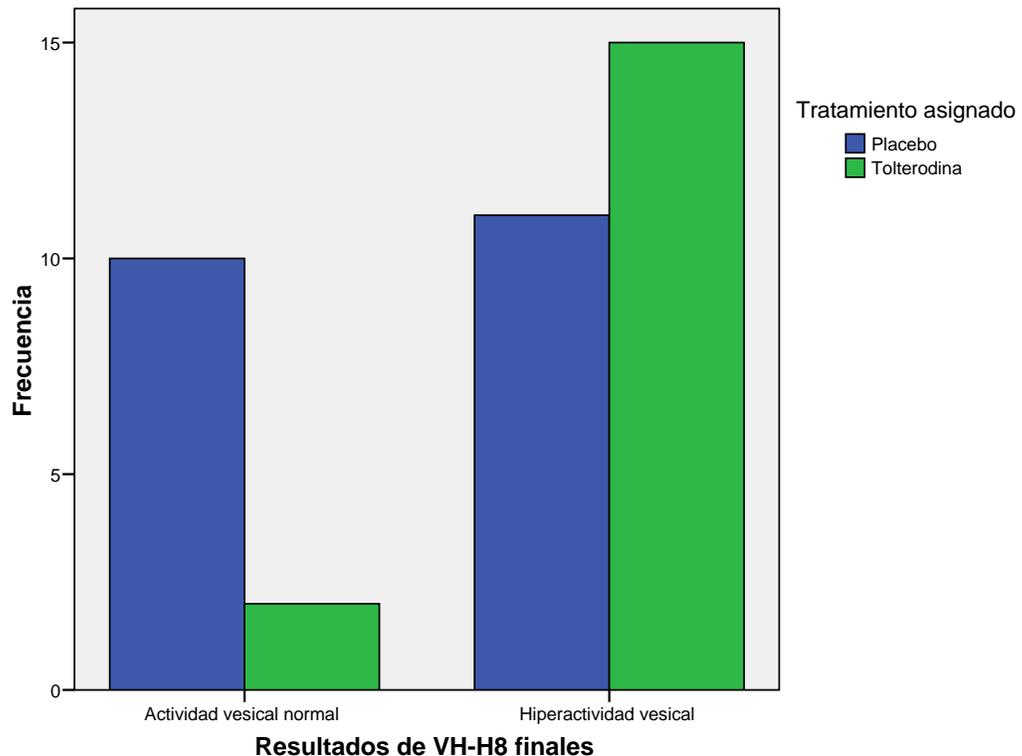
**Tabla 7. Resultados de VH-V8 finales con relación a grupo asignado.**

		Tratamiento asignado		
		Placebo	Tolterodina	Total
Resultados de VH-H8 finales	Actividad vesical normal	10	2	12
	Hiperactividad vesical	11	15	26
Total		21	17	38

**Gráfica 8. Distribución por resultados de IPSS postratamiento en los 2 grupos estudiados.**



**Gráfica 9. Distribución de resultados de VH-V8 con relación al tratamiento asignado**



Se aplica prueba T de Student para 2 muestras independientes en las variables paramétricas (peso y TA) obteniendo lo siguiente en la Tabla 10:

		Prueba de muestras independientes									
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas				Prueba T para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
									Inferior	Superior	
Peso inicial	Se han asumido varianzas iguales	7.047	.012	2.033	36	.049	5.042	2.480	.013	10.071	
	No se han asumido varianzas iguales			2.126	34.478	.041	5.042	2.372	.225	9.859	
Peso final	Se han asumido varianzas iguales	.260	.613	1.783	36	.083	4.664	2.616	-.641	9.969	
	No se han asumido varianzas iguales			1.794	35.082	.081	4.664	2.600	-.614	9.942	
TA sistólica inicial (mmHg)	Se han asumido varianzas iguales	.870	.357	2.744	36	.009	5.910	2.154	1.542	10.279	
	No se han asumido varianzas iguales			2.710	32.436	.011	5.910	2.181	1.470	10.351	
TA sist final	Se han asumido varianzas iguales	.051	.823	2.159	36	.038	5.042	2.336	.305	9.779	
	No se han asumido varianzas iguales			2.167	34.839	.037	5.042	2.327	.317	9.767	
TA diastólica inicial	Se han asumido varianzas iguales	.398	.532	2.317	36	.026	4.314	1.862	.537	8.090	
	No se han asumido varianzas iguales			2.323	34.728	.026	4.314	1.857	.543	8.084	
TA diastólica final	Se han asumido varianzas iguales	2.674	.111	1.732	36	.092	2.773	1.601	-.474	6.021	
	No se han asumido varianzas iguales			1.746	35.299	.089	2.773	1.588	-.450	5.996	

**Tabla 10.**

En dicha tabla observamos que las variables de peso al inicio se encuentran estadísticamente significante pero en el resto de las variables, no se encontraron diferencias estadísticamente significantes pre y postratamiento en los grupos de Tolterodina y Placebo.

Tabla 11.

**Prueba de chi-cuadrado para Resultados IPSS entre los 2 grupos de estudio.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	2.257 <sup>a</sup>	2	.323
<b>Corrección por continuidad</b>			
<b>Razón de verosimilitudes</b>	2.264	2	.322
<b>Asociación lineal por lineal</b>	1.735	1	.188
<b>N de casos válidos</b>	38		

a. 1 casillas (16.7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.92.

Se encuentra que para los resultados del cuestionario de síntomas IPSS no hay diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento asignados, probablemente debido a que la n de los grupos es pequeña.

**Tabla 12. Pruebas de chi-cuadrado para Resultados de cuestionario VH-V8 entre los grupos asignados.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	5.590 <sup>b</sup>	1	.018		
<b>Corrección por continuidad</b>	4.053	1	.044		
<b>Razón de verosimilitudes</b>	6.018	1	.014		
<b>Estadístico exacto de Fisher</b>				.034	.020
<b>Asociación lineal por lineal</b>	5.443	1	.020		
<b>N de casos válidos</b>	38				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.37.

En la Tabla 12, observamos que al contrario de los resultados de síntomas de IPSS, en los resultados relacionados con el estado de actividad vesical, la  $\chi^2$  que se aplicó a esta variable, se encuentra que si hay diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento con una  $p=0.018$ .

**Tabla 13. Presencia de Efectos adversos por Tratamiento asignado**

Recuento		Tratamiento asignado		
		Placebo	Tolterodina	Total
<b>Efectos adversos</b>	<b>Ausente</b>	21	16	37
	<b>Presente</b>	0	1	1
<b>Total</b>		21	17	38

**Tabla 14. Pruebas de chi-cuadrado para los Efectos Adversos.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	1.269 <sup>b</sup>	1	.260		
<b>Corrección por continuidad</b>	.012	1	.915		
<b>Razón de verosimilitudes</b>	1.642	1	.200		
<b>Estadístico exacto de Fisher</b>				.447	.447
<b>Asociación lineal por lineal</b>	1.235	1	.266		
<b>N de casos válidos</b>	38				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .45.

La presencia de efectos adverso en el grupo de Tolterodina no fue estadísticamente significativo ( $p=0.260$ ), sin embargo este paciente presentó retención aguda de orina requiriendo manejo invasivo. (Tabla 14).

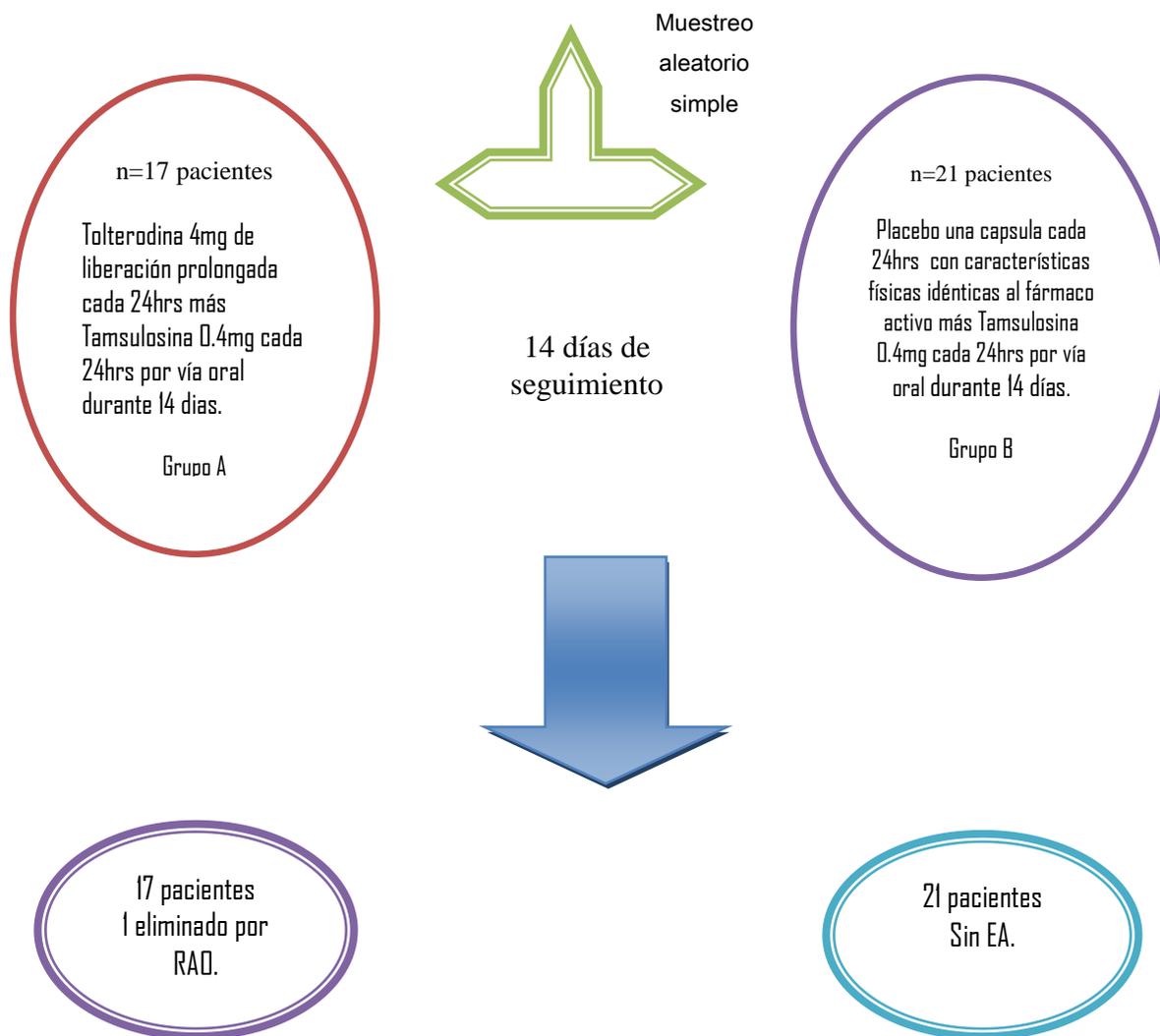
## DISCUSIÓN

No hubo diferencias demográficas entre ambos grupos. Después del tratamiento se observó mejoría en los síntomas del tracto urinario inferior en base al cuestionario IPSS como es ampliamente ya conocida con el tratamiento en base a alfabloqueadores, sin diferencias entre ambos grupos pero si se encontró mejoría en los síntomas debidos a la hiperactividad vesical ( $p=0.018$ ) que muchas veces es lo que más contribuye a disminuir la calidad de vida. Solamente se presentó una complicación no estadísticamente significativo en el grupo Tolterodina ( $p=0.260$ ) por lo que es válido y seguro administrar antimuscarínicos en este caso la tolterodina con seguridad sin aumentar los riesgos de afectos adversos con buena respuesta clínica. Aunque debe realizarse estudios con un periodo más prolongado de tratamiento para observar la duración de la respuesta ya que la mejoría de los síntomas de hiperactividad puede deberse a la disminución de la obstrucción del tracto urinario bajo lograda con el alfabloqueador (Tamsulosina).

Por lo anterior podemos concluir que la administración de antimuscarínicos mas alfabloqueadores para el tratamiento de pacientes con hiperplasia prostática benigna e hiperactividad vesical es segura y eficaz para disminuir los síntomas del tracto urinario inferior lo cual contribuye a una mayor disminución de los síntomas debidos a hiperactividad en el tratamiento combinado en comparación con la monoterapia únicamente con alfabloqueador.

## Diagrama del estudio.

38 pacientes con síntomas del tracto urinario inferior secundarios a hiperplasia prostática benigna e hiperactividad vesical concurrente. Que cumplieron criterios de inclusión y exclusión.



# ANEXO I

## ESCALA INTERNACIONAL DE EVALUACION DE SINTOMAS PROSTATICOS (I-PSS)

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Para cada pregunta, encierre en un círculo el número que mejor describa su situación

	Ninguna	Menos de 1 en 5	Menos de la mitad de las veces	Casi la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente su vejiga?	0	1	2	3	4	5
2. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en menos de dos horas después de la última vez que orinó?	0	1	2	3	4	5
3. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha notado que empezando a orinar el chorro se detiene y vuelve a empezar?	0	1	2	3	4	5
4. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido la dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha notado que orina sin fuerza?	0	1	2	3	4	5
6. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que esforzarse para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
7. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar entre la hora de acostarse y la hora de despertar?	0	1	2	3	4	5

Puntuación total de síntomas prostáticos = \_\_\_\_\_

Calidad de vida	Encantado	A gusto	En general satisfecho	Más o menos	En general descontento	Mal	Terrible
Si usted tuviera que vivir toda la vida orinando en la forma como lo hace hasta ahora, ¿Cómo se sentiría?	0	1	2	3	4	5	6

## ANEXO II

### CUESTIONARIO VH-V8

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Para cada pregunta, encierre en un círculo el número que mejor describa su situación

<b>¿Cuánta molestia ha sentido debido a...</b>				
	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
<b>¿Le resulta difícil retener la orina cuando siente la necesidad urgente de orinar?</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
¿En qué medida le molesta?	0	1	2	3
<b>¿Necesita ir al baño con demasiada frecuencia durante el día?</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
¿En qué medida le molesta?	0	1	2	3
<b>¿Se despierta por la noche con la necesidad urgente de orinar?</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
¿En qué medida le molesta?	0	1	2	3
<b>¿Tiene pérdidas de orina?</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
¿En que medida le molesta?	0	1	2	3

Puntuación total = \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFIA

1. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al. [Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia](#). *Urology* 2004;63:709-15.
2. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, et al. [Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies](#). *BJU Int* 2005;96:572-77.
3. Abdel-Aziz KF, Lemack GE. Overactive bladder in the male patient: bladder, outlet, or both? *Curr Urol Rep*. 2002;3:445-451.
4. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*. 2006;49:651-659.
5. Chapple CR. Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician. *BJU Int*. 2004;94:738-744.
6. Abrams P, Kaplan SA, De Koning Gans HJ, et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175:999-1004.
7. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005;174:2273-2276.
8. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int*. 2006;97:1003-1006.
9. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, et al. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology*. 2006;68:328-332.
10. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int*. 2004; 94:817-820.
11. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*. 2003;61:119-126.
12. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al; Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1996;335:533-539.
13. Kirby RS. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2003;91:41-44.
14. Roehrborn CG, Praisner A, Kirby R, et al. A double-blind placebocontrolled study evaluating the onset of action of doxazosin gastrointestinal therapeutic system in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2005;48:445-452.
15. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES. Tolterodine and Tamsulosin for Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Overactive Bladder. *JAMA* 2006;296(19):2319-2328.
16. Espuña M, Puig M, Rebollo P. Validación de la versión en español del cuestionario de AutoEvaluación del control de la vejiga. Un nuevo instrumento para detectar pacientes con disfunción del tracto urinario inferior. *Actas Urol Esp* 2006;30:1017-1024.
17. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol*. 2003;169:2253-2256.
18. Yang Y, Zhao X, Li H. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J* 2007;120:370-374.