

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**“INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-5 PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR RELACIONADOS CON HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA. ESTUDIO COMPARATIVO CON ALFA BLOQUEADORES SELECTIVOS.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

**DR. OMAR HERRERA PÉREZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD

**UROLOGIA**

ASESORES DE TESIS

**DR. MARTIN LANDA SOLER**

**DR. RAFAEL VELAZQUEZ MACIAS**

NO. DE REGISTRO

**172.2015**

**MÉXICO D.F. 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

-  
**DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARRIZABALAGA**  
COORDINADOR DE CAPADESI

-  
**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA**  
JEFE DE ENSEÑANZA

-  
**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

-  
**DR. MARTIN LANDA SOLER**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
DE UROLOGIA

-  
**DR. MARTIN LANDA SOLER**  
ASESOR DE TESIS

-  
**DR. RAFAEL VELAZQUEZ MACIAS**  
ASESOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

Madre un objetivo mas cumplido, una vez mas hemos hecho juntos un sueño realidad. Eres mi inspiración bonita. Te amo.

A mi maestro y amigo el Dr. Martin Landa, gracias por darme la oportunidad mas grande de mi vida y por contribuir día con día en ella, no solo me enseñó urología, me enseñó sobre principios, lealtad, honestidad y todos aquellos valores que no solo me convertirán en un buen urólogo si no en una persona admirable, espero algún llegar a ser un poco de lo que usted es. Lamento todas las veces que le hice rabiar, aun le tengo mucho que aprender.

No quisiera no hacer mención de otros grandes maestros que tuvieron la paciencia y sabiduría de brindarme un poco de ustedes, Dr. José Luis Gómez, vaya que me costo trabajo entender sus palabras y el objetivo de todas ellas, se que tal vez aun no las comprendo del todo pero se que me llevaron por el camino correcto, gracias por ser mi amigo y enseñarme tanto. Dr Rafael Velázquez, no se si fueron las circunstancias o situaciones o simplemente no era el momento, pero debo de reconocer que me sorprendí el conocer la estupenda persona que es, y que decir como urólogo, gracias por permitirme hacerlo doctor, de verdad ha sido un gusto compartir un quirófano y un consultorio bajo su tutela, espero siempre me siga enseñando. Dr. Fernando Mendoza una admiración especial, agradezco el tiempo y la confianza que me brindo, pero sobre todo esas cosas que un libro no te enseña.

Mi compañeros Norberto, Rene y Jess, se convirtieron en mis mejores amigos, gracias por su apoyo.

Que dios los bendiga y cuide siempre

## ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	9
1. MARCO TEÓRICO	11
a) INTRODUCCIÓN	11
b) ANTECEDENTES	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
3. JUSTIFICACIÓN	18
4. HIPÓTESIS	19
5. OBJETIVOS	20
a) GENERAL	20
b) ESPECÍFICOS	20
6. MATERIAL Y MÉTODOS	21
a) RECURSOS	21
b) FINANCIAMIENTO	21
c) ASPECTOS ETICOS	21
d) DISEÑO DEL ESTUDIO	22
e) TIPO DE INVESTIGACION	24
f) DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	24
7. RESULTADOS	26
8. METODOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
9. DISCUSIÓN	30
10. CONCLUSIONES	33
11. ANEXOS	34
12. BIBLIOGRAFÍA	35

## RESUMEN

### **Introducción:**

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son comúnmente utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar, sin embargo debido a que el tracto genital masculino comparte con las vías urinarias varios de sus principales componentes anatómicos y sistemas de regulación, entre ellas el sistema de señalización óxido nítrico (NO) / guanosín monofosfato cíclico (GMPc) / fosfodiesterasa 5, la utilización de estos fármacos eleva la concentración y prolonga la actividad del GMPc intracelular, con lo que reducen el tono del músculo liso del detrusor, la próstata y la uretra, mejorando con ello los síntomas urinarios secundarios a hiperplasia prostática benigna. Varios análisis de pacientes con disfunción eréctil y síntomas del tracto urinario inferior asociados con hiperplasia benigna de la próstata han mostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) son capaces de reducir de forma significativa los síntomas del tracto urinario inferior concomitantes y de mejorar la calidad de vaciamiento de la vejiga. El tratamiento más allá de estas indicaciones provistas (por ejemplo síntomas del tracto urinario inferior en el varón) todavía es experimental y no hay experiencia a largo plazo. El valor de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el contexto de otros fármacos potentes disponibles (por ejemplo,  $\alpha$ -bloqueadores selectivos, inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa o antagonistas del receptor muscarínico) todavía no está determinado. Este estudio pretende evaluar el impacto de los Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados con hiperplasia prostática benigna y determinar si su uso puede emplearse de manera sistemática en el ámbito clínico, contando con ello de una herramienta más para el manejo conservador de esta patología.

**Objetivo general:** Valorar la eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario asociados con hiperplasia benigna de la próstata y considerar su uso de manera sistémica como monoterapia o en combinación con otro tratamiento conservador.

**Metodología:** Previa autorización del Comité de Ética e Investigación, se realizó un estudio prospectivo, comparativo y experimental de 32 pacientes de entre 50 y 80 años adscritos al servicio de Urología del Hospital Lic. Adolfo López Mateos I.S.S.S.T.E que presentaron síntomas del tracto urinario inferior (frecuencia miccional, urgencia urinaria, nocturia, vaciamiento incompleto, intermitencia del chorro urinario, chorro urinario disminuido, pujo y retardo en el vaciamiento vesical) relacionados a hiperplasia prostática benigna, que no hubieran recibido algún tipo de tratamiento farmacológico, quirúrgico o intervencionista previo y en quienes los síntomas no se encontrasen en relación con alguna otra patología crónico degenerativa o urinaria concomitante. Se formaran dos grupos; el grupo 1 (grupo de estudio) el cual consistió en pacientes tratados con inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 y el grupo 2 (grupo control) en el cual los pacientes fueron manejados con  $\alpha$ -bloqueadores selectivos.

El periodo de tratamiento para cada grupo fue de tres meses; se compararan variables clínicas y paraclínicas las cuales consistieron en la calificación obtenida en cuestionario de IPSS (International Prostate Symptom Score) , calidad de vida percibida por el paciente la cual se valoro con el mismo instrumento y porcentaje de orina residual postmiccional, estos se evaluaron pre y post tratamiento, una vez recolectados todos los datos se realizo el análisis estadístico para comparar proporciones y promedios entre los grupos, utilizando como métodos matemáticos para el análisis de los datos: Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) y "t" de Student dependiendo el tipo de variable.

**Grupos de estudio:** Todos los pacientes del servicio de Urología que presentaron síntomas del tracto urinario inferior (frecuencia miccional, urgencia urinaria, nocturia, vaciamiento incompleto, intermitencia del chorro urinario, chorro urinario disminuido, pujo y retardo en el vaciamiento vesical) relacionados a hiperplasia prostática benigna que no hayan recibido algún tipo de tratamiento farmacológico, quirúrgico o intervencionista previo y que sus síntomas no estuvieran en relación con patología crónico degenerativa o urinaria concomitante.

**Resultados:** Los 16 paciente de cada grupo concluyeron satisfactoriamente el estudio, un hubo quienes cumplieran con criterios de eliminación durante el mismo, el promedio de edad fue de  $63.75 \pm 7.56$  para el grupo 1 y  $62.44 \pm 4.53$  años para el grupo 2, con un rango de entre los 50 y 80 años. La primer variable clínica analizada fue la calificación obtenida en el cuestionario del índice internacional de síntomas prostáticos (IPSS) donde se mostro una media pre tratamiento de  $14.06 \pm 2.27$  puntos en el grupo de estudio y de  $16.50 \pm 2.53$  puntos en el grupo control ( $p= -2.871$ ), al termino del periodo de tratamiento esta media disminuyo a  $6.38 \pm 3.18$  y  $8.88 \pm 2.80$  para el grupo 1 y el grupo 2 respectivamente ( $p= -2.35$ ). La otra variable clínica a analizar fue la calidad de vida la cual se midió con el mismo instrumento de IPSS; de los 16 pacientes del grupo 1, 7 (43%) refirieron tener una buena calidad de vida aun a pesar de los síntomas urinarios y 9 (57%) la catalogaron como mala, de manera muy similar en el grupo 2, 6 (37.5%) de los 16 pacientes mencionaron tener buena calidad de vida a diferencia de los 10 restantes (62.5%) quienes se dijeron con mala calidad de vida ( $p= 0.719$ ). Ya una vez concluido el periodo de tratamiento tanto los 16 pacientes del grupo 1 y los 16 del grupo 2 se refirieron con buena calidad, tomando en cuenta que solo se considero como mejoría aquellos que previamente habían referido una mala calidad. Al presentar ambos grupos una clasificación buena en el postratamiento no se pudo aplicar un análisis estadístico, La variable paraclinica que se sometió a estudio fue el porcentaje de orina residual postmiccional, en la que se observo una media del 25.13 % y 23.88% para el grupo 1 y grupo 2 respectivamente ( $p=0.714$ ) previo al tratamiento. Posterior al manejo la media de ambos presento una disminución de aproximadamente 10 % en ambos, en el grupo manejado con inhibidores de fosfodiesterasa 5 la media de porcentaje se estableció en 15.38% mientras que para los paciente manejados con alfa bloqueadores esta fue de 13.31 % ( $p=0.432$ ) sin mostrarse una diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos.



**Conclusión:** De acuerdo a nuestro análisis los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son medicamentos igualmente eficaces que los tradicionalmente usados alfa bloqueadores selectivos, aun utilizando los primeros como monoterapia, son efectivos de igual manera para el manejo de los síntomas urinarios secundarios a hiperplasia prostática benigna como para mejorar el vaciamiento vesical, esto se traduce a su vez en mejor calidad de vida para los pacientes tratados, sin tomar en cuenta que además, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 tienen un impacto importante sobre la función sexual masculina (estadísticamente ya comprobado), rubro en el cual los otros tipos de tratamientos no tiene impacto y en alguno casos merman dicha función como parte de sus efectos adversos.

**Palabras clave:** hiperplasia prostática benigna, inhibidores de fosfodiesterasa 5, alfa bloqueadores selectivos, síntomas de tracto urinario inferior, porcentaje de orina residual postmiccional, calidad de vida.

## SUMMARY OR ABSTRACT

**Introduction:** The PDE5 inhibitors are commonly used to treat erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension, but because the male genital tract shares with various urinary tract of the main anatomical components and control systems, including signaling system nitric oxide (NO) / cyclic guanosine monophosphate (cGMP) / phosphodiesterase 5, the use of these drugs and prolonged elevated concentration of intracellular cGMP activity, thus reducing the tone of the detrusor smooth muscle, prostate, and urethra, thereby improving urinary symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Several analyzes of patients with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia have shown that inhibitors of phosphodiesterase 5 (PDE5) are able to significantly reduce the concomitant symptoms and lower urinary tract improving quality emptying of the bladder. Treatment beyond these indications provided (eg lower urinary tract symptoms in men) is still experimental and there is no long-term experience. The value of inhibitors of PDE5 inhibitors in the context of other powerful drugs (for example,  $\alpha$ -blockers selective inhibitors of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors or muscarinic receptor antagonists) is not yet determined. This study aims to assess the impact of phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and whether their use can be used systematically in clinical settings, thereby counting another tool for the conservative management of this condition.

**Objective:** Evaluate the effectiveness of phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and consider systemically use as monotherapy or in combination with other conservative treatment.

**Methods:** Prior authorization from the Research Ethics Committee, Nostros performed a prospective, comparative and experimental study of 32 patients aged between 50 and 80 attached to the Department of Urology of Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos ISSSTE with symptoms of lower urinary tract (urinary frequency, urinary urgency, nocturia, incomplete emptying, intermittency of urinary stream, urinary stream diminished, pushing and delayed bladder emptying) related to benign prostatic hyperplasia, which had not received any pharmacological, surgical or interventional pretreatment and those who symptoms were not located in relation to some other chronic degenerative disease or concomitant urinary. Two groups were formed; Group 1 (study group), which consisted of patients treated with phosphodiesterase type 5 inhibitors and group 2 (control group) in which patients were managed with selective  $\alpha$ -blockers. The treatment period for each group was three months; clinical and paraclinical variables which included the score on questionnaire IPSS (International Prostate Symptom Score), quality of life perceived by the patient which was assessed with the same instrument and percentage of post void residual urine were compared, they were evaluated pre and post treatment, once all data collected statistical analysis was performed to compare proportions and averages between groups, using mathematical methods for data analysis: Chi square ( $X^2$ ) and "t" Student depending on the type of variable.

**Study groups:** All patients in the urology department with symptoms of lower urinary tract (urinary frequency, urinary urgency, nocturia, incomplete emptying, intermittency of urinary stream, decreased urinary stream, pushing and delayed bladder emptying) related to benign prostatic hyperplasia not have received some type of pharmacological, surgical or interventional pre-treatment and their symptoms were not related with chronic degenerative disease or concomitant urinary.

**Results:** The 16 patients in each group successfully completed the study, there were those who met criteria for disposal in the same, the average age was  $63.75 \pm 7.56$  for group 1 and  $62.44 \pm 4.53$  years for group 2, with a range of between 50 and 80 years. The first clinical variable analyzed was the score on the questionnaire of the international index of prostatic symptoms (IPSS) where half is pre treatment showed  $14.06 \pm 2.27$  points in the study group and  $16.50 \pm 2.53$  points in the control group ( $p = 2871$ ), at the end of the treatment period this average decreased to  $6.38 \pm 3.18$  and  $8.88 \pm 2.80$  for group 1 and group 2, respectively ( $p = -2.35$ ). The other clinical variable was to analyze the quality of life which is measured with the same instrument IPSS; of the 16 patients in group 1, 7 (43%) reported having a good quality of life even though urinary and 9 symptoms (57%) they categorized as poor, very similarly in group 2, 6 (37.5 %) of the 16 patients reported to have good quality of life unlike the remaining 10 (62.5%) who were said to poor quality of life ( $p = 0.719$ ). And once the treatment period both 16 patients in group 1 and 16 in group 2 they referred to good quality, considering that only those who think as improvement previously mentioned poor quality completed. At present both groups a good rating at post could not be applied statistical analysis, the variable paraclinical study was submitted to the percentage of post void residual urine, which averaged 25.13% and 23.88% was observed for the group 1 and group 2 respectively ( $p = 0.714$ ) before treatment. Subsequent handling of both the average showed a decrease of about 10% in both the run with phosphodiesterase 5 inhibitors group average percentage was set at 15.38% while for the patient is managed with alpha blockers was 13.31% ( $p = 0.432$ ) would show no statistically significant difference when comparing the groups.

**Conclusion:** According to our analysis PDE5 inhibitors are equally effective drugs traditionally used the selective alpha blockers, even using the first as monotherapy, are equally effective for the management of urinary symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia as to improve bladder emptying, this results in turn in better quality of life for patients, regardless of further inhibitors of phosphodiesterase 5 have a major impact on male sexual function (statistically and proven) category in which other treatment has no impact and in any case undermine that function as part of its adverse effects.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, phosphodiesterase 5 inhibitors, selective alpha blockers, lower urinary tract symptoms, post void residual urine rate, quality of life.

## 1. MARCO TEÓRICO

### A. INTRODUCCIÓN.

Los síntomas urinarios del tracto inferior son frecuentes en hombres, generalmente son relacionados con hiperplasia prostática benigna, estos se encuentran en aproximadamente el 40% de los pacientes mayores de 50 años, alcanzando el 80% a los 80 años de vida, La prevalencia de la disfunción eréctil (DE) es similarmente alta y también aumenta con la edad, el 40% de hombres alrededor de los 40 años experimentan un grado de disfunción eréctil, aumentando hasta aproximadamente 70% en hombres de 70 años (1). Debido a que el crecimiento de la próstata causa una obstrucción mecánica al vaciado de la vejiga, mientras que el aumento del tono del músculo liso en la próstata hace lo propio mediante una obstrucción dinámica, los tratamientos médicos más comunes para los síntomas del tracto urinario inferior en hombres se dirigen específicamente al componente dinámico ( $\alpha$ 1-bloqueadores) y al componente mecánico del proceso obstructivo vesical (inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa). Los fármacos antimuscarínicos se utilizan a menudo para tratar los síntomas secundarios a una descompensación del músculo detrusor, solos o en combinación con los tratamientos anteriormente comentados. La justificación para el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a hiperplasia prostática benigna se basó inicialmente en los datos demográficos que muestran una asociación frecuente de ambas patologías (disfunción eréctil y síntomas urinarios) en los hombres a medida que envejecen, encontrando que estas entidades pueden coexistir hasta en un 72,2%. Esto planteó la posibilidad de un mecanismo subyacente común al menos contribuyendo a ambos procesos. El tracto genital masculino comparte con las vías urinarias varios de sus principales componentes anatómicos, sistemas de regulación y también importantes alteraciones patológicas. Así, concurren con frecuencia en los mismos sujetos trastornos como la disfunción eréctil y síntomas del tracto urinario inferior. La frecuente concurrencia en los mismos sujetos de síntomas del tracto urinario inferior y trastornos de la función sexual masculina, en especial dificultades con la erección y la eyaculación, ha sido bien documentada por diversos estudios epidemiológicos que muestran asociaciones significativas

entre ambos grupos de síntomas. Además, se ha encontrado una buena relación cuantitativa entre éstos (“a mayor gravedad de los STUI peor la disfunción sexual”). Así mismo se han propuesto diversos mecanismos que podrían explicar las referidas asociaciones entre ambos tipos de trastornos, Se ha invocado una variedad de mecanismos fisiopatológicos que expliquen esta asociación, de estos, el principal es aquel que se refiere al sistema de señalización óxido nítrico (NO) / guanósil monofosfato cíclico (GMPc)/fosfodiesterasa 5 (FDE5), al cual se le reconoce un papel crucial en la regulación de la erección del pene, sin embargo también se ha encontrado que realiza una importante función a nivel del tracto urinario, donde parece mediar, entre otras funciones, la relajación del músculo liso uretral y prostático. Explicando los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa 5 en estas funciones. El porque el sistema de señalización óxido nítrico (NO) / guanósil monofosfato cíclico (GMPc) / fosfodiesterasa 5 (FDE5) tiene un importante papel en la relación de ambas patologías es debido a que tanto en el sistema genital como en el urinario, este se encuentra presente, desempeñando diversas funciones, esto puede ser explicado entendiendo su fisiología normal, en la cual el NO penetra en las células donde si éstas la expresan, encuentra y activa su principal diana molecular: la enzima guanilil ciclasa soluble (GCs), lo que pone en marcha una cascada de reacciones que se amplifican enzimáticamente. La GCs, tras su activación por el NO, cataliza la transformación del guanósil trifosfato (GTP) en guanósil monofosfato cíclico (GMPc), principal “mensajero intracelular” del NO. El GMPc activa la enzima proteincinasa G (PKG) que fosforila diversas proteínas enzimáticas y cambia su actividad. El efecto resultante depende de la especialización de la célula en que se produzca. En las células musculares lisas, determina su relajación. El efecto relajante del NO en el músculo liso (vascular, cavernoso o del tracto urinario, como ejemplos relevantes) se produce por diversas acciones de la PKG, como la apertura de canales de K<sup>+</sup> con la consiguiente hiperpolarización, la disminución por varios mecanismos de los valores de Ca<sup>2+</sup> en el citosol y la activación de la fosfatasa de las cadenas ligeras de miosina, con lo que se incapacita esta proteína contráctil para su interacción con la actina, fenómeno básico de la contracción muscular; todo lo cual lleva a su inhibición. Para que la señalización por el sistema NO/GMPc sea eficaz se requiere un mecanismo de eventual terminación/contraregulación de su acción. Está representada por un

conjunto heterogéneo de enzimas que hidrolizan a los nucleótidos cíclicos como el GMPc y el adenosín monofosfato cíclico (AMPc), otro importante mensajero intracelular que media reacciones parecidas, aunque a través de proteincinasas diferentes. Se trata de las fosfodiesterasas, de las que se distinguen 11 familias con diversas características, incluida su especificidad de sustrato. Así, las FDE tipo 5, 6 y 9 son selectivas para el GMPc y las 4, 7 y 8, para el AMPc, mientras que las 1, 2, 3, 10 y 11 pueden inactivar ambos nucleótidos. La mayoría de los tejidos expresan varias de estas fosfodiesterasas, aunque en proporciones muy diferentes según su especialización funcional. El grado de nucleótidos cíclicos dentro de una célula, y por ende, la magnitud de sus efectos dependen de la relación entre la tasa de su producción, en el caso que nos interesa por la GCs activada por el NO, y la de su inactivación por las correspondientes fosfodiesterasas. Por ello, la inhibición farmacológica de dichas enzimas hidrolíticas aumenta los valores del nucleótido cíclico, con lo que se amplifican sus efectos. El sistema de señalización NO/GMPc/FDE5 se encuentra también ampliamente representado en el tracto urinario donde parece mediar, entre otras funciones, la relajación del músculo liso de la vía urinaria y, posiblemente, la apoptosis en el tejido prostático. Esto ha llevado a explorar los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa 5 en estas funciones. Así, se está documentando progresivamente cómo la toma "a demanda" de inhibidores de fosfodiesterasa 5 por pacientes con disfunción eréctil mejora también en algún grado sus síntomas urinarios. Tal respuesta a estos fármacos se hace más robusta cuando se administran diariamente. Si bien se ha advertido del riesgo de aparición de episodios de hipotensión cuando se asocia la toma de inhibidores de fosfodiesterasa 5 con bloqueadores alfa (usados comúnmente en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna), la gravedad de ésta es mucho menor que con la asociación, rigurosamente contraindicada, de inhibidores de fosfodiesterasa 5 y nitratos. De hecho, se está estudiando la posible asociación del tratamiento combinado con inhibidores de fosfodiesterasa 5 y bloqueantes alfa o inhibidores de fosfodiesterasa 5 en monoterapia para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior secundarios a hiperplasia prostática benigna. Este estudio presente . Este estudio pretende evaluar el impacto y clínico y paraclínico de los Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como tratamiento para e manejo de los síntomas urinarios asociados a hiperplasia prostática benigna.

## **B. ANTECEDENTES**

Históricamente, la hiperplasia prostática benigna, ha sido uno de los principales focos de interés de la práctica y de la cirugía urológicas. Sin embargo, la relación casual simplista entre hipertrofia prostática, obstrucción progresiva, síntomas del tracto urinario inferior, retención y complicaciones de la retención, se ha puesto en duda al observarse que la hiperplasia prostática no siempre está acompañada de síntomas y de obstrucción. El resultado ha sido el de un mayor interés por los síntomas que por la hiperplasia y un desplazamiento del tratamiento quirúrgico al médico. Se cree que el crecimiento de la próstata provoca las manifestaciones de la enfermedad a través de dos mecanismos: 1) un componente estático: obstrucción directa de la salida de la vejiga por el agrandamiento del tejido, y 2) un componente dinámico: por aumento del tono del músculo liso y de su resistencia dentro de la glándula hipertrofiada. La manifestación más habitual de la hiperplasia prostática benigna es el conjunto de síntomas conocidos como síntomas del tracto urinario inferior. Estos combinan síntomas miccionales, algunos de vaciado (dificultad para iniciar la micción, chorro débil, intermitencia, goteo terminal y sensación de vaciamiento incompleto) y otros de llenado (polaquiuria, urgencia miccional y nocturia). Los síntomas de vaciado suelen atribuirse a la presencia de obstrucción directa de salida de la vejiga, aunque no son patognomónicos de ella. La obstrucción directa de salida de la vejiga y la sobredistensión vesical prolongadas pueden ocasionar cambios fibróticos en la pared vesical que alteran la función del detrusor (provocando inestabilidad del detrusor). Se cree que la inestabilidad del detrusor favorece la aparición de los síntomas de llenado observados entre los síntomas del tracto urinario inferior. Con menor frecuencia, la hiperplasia prostática benigna se ha asociado a otras comorbilidades, como retención aguda de orina, insuficiencia renal, desarrollo de cálculos vesicales, incontinencia urinaria e infecciones del tracto urinario de repetición. El tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata suele ir dirigido a uno o ambos componentes (estático o dinámico) para aliviar los síntomas. Durante muchos años las principales opciones terapéuticas para la hiperplasia prostática benigna fueron quirúrgicas; sin embargo, el número de prostatectomías practicadas por hiperplasia prostática benigna ha disminuido de 250.000 a mediados de los 80 hasta 88.000 en los últimos 20 años. Este descenso en la tasa de prostatectomías a pesar el aumento de diagnósticos de

hiperplasia prostática benigna parece deberse a varios factores. Entre ellos se destaca el cambio de paradigma a una estrategia basada en el tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna en detrimento del quirúrgico. El desarrollo de tratamientos médicos seguros y efectivos para la hiperplasia prostática benigna es en gran medida el responsable de estos cambios. El objetivo principal del tratamiento ha sido, tradicionalmente, aliviar los molestos síntomas del tracto urinario inferior provocados por la hiperplasia prostática. Más recientemente, el tratamiento trata también de alterar la progresión de la enfermedad y prevenir las complicaciones que pueden asociarse a la hiperplasia prostática benigna. En el tratamiento de esta patología se emplean diversas clases de fármacos, como antagonistas alfa-adrenérgicos, inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, antimuscarínicos, fitoterápicos y, desde hace poco tiempo, inhibidores de la fosfodiesterasa, neurotoxinas intraprostáticas y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante. La decisión de qué tratamiento escoger es compleja y varía con el tiempo. Los tratamientos médicos más comunes para los síntomas del tracto urinario inferior masculinos son  $\alpha$ 1-bloqueantes y los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa. Ambos tratamientos se dirigen a la próstata, con  $\alpha$ 1-bloqueantes dirigido específicamente el componente dinámico de hiperplasia benigna de próstata y los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa dirigido específicamente el componente mecánico de la patología. Los antimuscarínicos se utilizan a menudo para tratar la disfunción de la vejiga asociado con síntomas.

Aterrizándonos en el objetivo de nuestro estudio, el por que los inhibidores de fosfodiesterasa 5 son tan o mas efectivos que los otros tipos de tratamiento, es debido a que el tracto genital masculino comparte con las vías urinarias varios de sus principales componentes anatómicos, sistemas de regulación de su función y también importantes alteraciones patológicas. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los síntomas del tracto urinario inferior tienen íntima relación con una deficiencia en el óxido nítrico (NO) sintasa / NO. Por lo tanto, el aumento de NO y sus segundos mensajeros monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), a través de la inhibición de las enzimas que metabolizan ellos (la fosfodiesterasa 5) podría ser un tratamiento eficaz tanto para disfunción eréctil y los síntomas del tracto urinario inferior. Esto ha llevado a explorar los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con inhibidores



de la 5 fosfodiesterasa en estas funciones. Así, se está documentando progresivamente cómo la toma “a demanda” de inhibidores de la 5 fosfodiesterasa por pacientes con disfunción eréctil mejora también en algún grado sus síntomas del tracto urinario. Tal respuesta a estos fármacos se hace más robusta cuando se administran diariamente.

El International Prostate Symptom Score (IPSS) es la herramienta estándar para la cuantificación de los STUI y se utiliza tanto para la severidad de los síntomas de grado y para monitorear la respuesta al tratamiento. Otros de los parámetros que valoran gravedad de los síntomas prostáticos y su necesidad relativa de algún tipo de tratamiento, es el porcentaje de orina residual postmiccional, la calidad de vida percibida por el paciente y recientemente los valores uroflojometricos que muestran la dinámica miccional y su correlación fisiopatológica con el tracto urinario.

El presente estudio pretende valorar la eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de los síntomas urinarios, haciendo una relación y comparación entre los tratamientos actualmente aceptados, intentando demostrar que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son tan o mas eficaces que estos. La intención de lo anterior es contar con una herramienta mas en el manejo de la patología prostática benigna.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario asociados con hiperplasia benigna de la próstata (HPB)?

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son comúnmente utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar, sin embargo debido a que el tracto genital masculino comparte con las vías urinarias varios de sus principales componentes anatómicos y sistemas de regulación, entre ellas el sistema de señalización óxido nítrico (NO) /guanosín monofosfato cíclico (GMPc)/fosfodiesterasa 5, la utilización de estos fármacos eleva la concentración y prolonga la actividad del GMPc intracelular, con lo que reducen el tono del músculo liso del detrusor, la próstata y la uretra, mejorando con ello los síntomas urinarios secundarios a hiperplasia benigna de próstata. Varios análisis de pacientes con disfunción eréctil y síntomas del tracto urinario inferior asociados con hiperplasia prostática benigna, han mostrado que el inhibidor de la fosfodiesterasa 5 es capaz de reducir de forma significativa los síntomas urinarios concomitantes y de mejorar la calidad de vaciamiento vesical por descompensación del musculo detrusor. Se descubrió que la mejoría de los síntomas urinarios era independiente de la mejoría de la función eréctil. Hasta la fecha, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 sólo han sido autorizados oficialmente para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión arterial pulmonar. El tratamiento más allá de estas indicaciones (por ejemplo síntomas del tracto urinario inferior en el varón) todavía es experimental y no hay experiencia a largo plazo. El valor de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el contexto de otros fármacos potentes disponibles (por ejemplo,  $\alpha$ -bloqueadores, inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa o antagonistas del receptor muscarínico) todavía no está determinado. La información disponible sobre las combinaciones entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y otras medicaciones para los síntomas urinarios todavía es insuficiente. Este estudio pretende evaluar la eficacia en el manejo de los síntomas urinarios , vaciamiento vesical y el impacto en la calidad de vida de los Inhibidores de la fosfodiesterasa 5, determinar si su uso puede emplearse de manera sistemática en el ámbito clínico y en ciertas circunstancias reemplazar o asociarse a algún otro tratamiento medico ya establecido. Contando con ello de una herramienta mas para el manejo conservador de esta patología.

#### **4. HIPÓTESIS**

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 son capaces de reducir de forma significativa los síntomas del tracto urinario inferior y mejorar el vaciamiento vesical asociados a hiperplasia prostática benigna, de forma tan o mas eficaz que los tratamientos de primera línea ya establecidos para el manejo de esta patología

Ya sea en monoterapia o en terapia combinada, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 mejoran la calidad de vida del paciente en relación a sus síntomas urinarios, independiente de la mejoría de la función eréctil concomitantemente.

## **5. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO GENERAL**

Valorar la eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario asociados con hiperplasia benigna de la próstata y considerar su uso de manera sistémica como monoterapia o en combinación con otro tratamiento conservador.

### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar si los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son eficaces en el manejo de los síntomas del tracto urinario inferior y mejoran el vaciamiento vesical en relación con hiperplasia prostática benigna

Valorar el impacto en la calidad de vida de los pacientes en relación con la sintomatología urinaria posterior al uso del tratamiento

Evaluar la respuesta al tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 de los síntomas del tracto urinario inferior secundarios a hiperplasia prostática benigna en comparación con el uso de los ya conocidos  $\alpha$ -bloqueadores.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A. RECURSOS**

#### **Humanos:**

El estudio será realizado por el responsable del proyecto, Dr. Omar Herrera Pérez, en el servicio de Urología, los médicos asociados al servicio y el personal necesario para realizar los estudios y cuestionarios de seguimiento.

#### **Físicos:**

Libreta de registro.

USG con transductor convexo de 60 HgZ

Computadora PC.

Ninguno extra de lo que se requiere.

### **B. FINANCIAMIENTO**

Se utilizaron los recursos financieros que se encuentran dentro de las instalaciones del hospital.

### **C. APECTOS ÉTICOS**

En este estudio se respeta la identidad de los pacientes y no existe riesgo alguno para estos, por lo que es concordante con los acuerdos internacionales y las leyes nacionales que rigen estas consideraciones.

De acuerdo con los artículos 96, 100 y 102 de la Ley General de Salud a los que se rige el ISSSTE, este estudio se puede catalogar sin riesgo para los participantes, ya que no involucra procedimientos que pongan en riesgo u salud.

#### D. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó de manera prospectiva un estudio con los pacientes admitidos en nuestro hospital adscritos al servicio de Urología con síntomas del tracto urinario inferior que no hayan recibido algún tipo de tratamiento o manejo médico / quirúrgico previo a nuestro contacto. Se armaron dos grupos de 16 pacientes cada uno y se inició manejo para cada uno de ellos; el grupo 1 (grupo de estudio) fue tratado con inhibidores de fosfodiesterasa 5 (tadalafil 5 mg vía oral cada 24 hrs ) y el grupo 2 (grupo control) el cual se maneja alfa bloqueadores selectivos (tamsulosina 0.4mg vía oral cada 24 hrs). Previo al inicio del tratamiento se evaluó la severidad de los síntomas y la calidad de vida mediante el cuestionario de IPSS además de realizarse una medición del porcentaje de orina residual postmiccional mediante ultrasonografía transabdominal. El manejo se llevó a cabo por un periodo de tres meses al término del cual se volvieron a realizar las valoraciones del IPSS y ultrasonográficas ya descritas. Una vez obtenidos los valores y mediciones pre y post tratamiento para ambos grupos, realizamos una comparativa estadística entre el grupo control y el grupo de estudio con la finalidad de determinar si este último ha tenido una respuesta menor, igual o mayor al grupo control.

**Grupo de estudio:** Pacientes admitidos en nuestro hospital adscritos al servicio de Urología con síntomas del tracto urinario inferior asociados a hiperplasia prostática benigna que no hayan recibido algún tipo de tratamiento o manejo médico / quirúrgico previo a nuestro contacto en los que se inició manejo a base de inhibidores de fosfodiesterasa 5 (tadalafil 5mg).

**Grupo control:** Pacientes admitidos en nuestro hospital adscritos al servicio de Urología con síntomas del tracto urinario inferior que no hayan recibido algún tipo de tratamiento o manejo médico / quirúrgico previo a nuestro contacto en los que se inició manejo a base de alfa bloqueadores selectivos (tamsulosina 0.4mg)

**Criterios de inclusión:**

- Ser derechohabiente del I.S.S.S.T.E.
- Tener entre 50 y 80 años de edad
- Tener síntomas del tracto urinario inferior (frecuencia miccional, urgencia urinaria, nocturia, vaciamiento incompleto, intermitencia del chorro urinario, chorro urinario disminuido, pujo y retardo en el vaciamiento vesical) relacionados a hiperplasia prostática de nos mas de 1 año de evolución, que no hayan recibido algún tipo de tratamiento farmacológico, quirúrgico o intervencionista previo.

**Criterios de exclusión:**

- Valor de antígeno prostático por arriba de 4ng/ml
- Pacientes con antecedentes de cirugía prostática, vesical o uretral previa.
- Pacientes con patología uretral prostatica o vesical previa.
- Pacientes con enfermedades crónico degenerativas (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo II), patologías neurológicas o lumbares conocidas que pudieran por si mismas generar síntomas urinarios similares.
- Pacientes con indicación absoluta de tratamiento quirúrgico como son: hematuria, retención aguda de orina, infecciones recurrentes, uropatia obstructiva o litiasis vesical
- Pacientes alérgicos a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o alfa bloqueadores selectivos

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes en los que se haya demostrados una causa diferente a hiperplasia prostática benigna que originen los síntomas del tracto urinario inferior.
- Pacientes que durante el tratamiento presenten alguna complicación relacionada a la ingesta de los fármacos.
- Pacientes que durante el tratamiento presenten alguna indicación absoluta del tratamiento quirúrgico.



## **E. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Se realizo un estudio básico prospectivo, comparativo y experimental

## **F. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se realizo un estudio prospectivo, comparativo y experimental durante un periodo de 3 meses con 32 pacientes adscritos al servicio de Urología del Hospital Lic. Adolfo López Mateos I.S.S.S.T.E los cuales presentaban síntomas del tracto urinario inferior (frecuencia miccional, urgencia urinaria, nocturia, vaciamiento incompleto, intermitencia del chorro urinario, chorro urinario disminuido, pujo y retardo en el vaciamiento vesical) y en los que documentamos mediante interrogatorio, estudios de gabinete y laboratorio de envió estos eran secundarios a hiperplasia prostática.

Se establecieron como criterios de inclusión: Ser derechohabiente del I.S.S.S.T.E, contar con una edad de entre 50 y 80 años de edad, que los síntomas urinarios se encontraran en relación a hiperplasia prostática y que además que no hayan recibido algún tipo de tratamiento farmacológico, quirúrgico o intervencionista previo a nuestra valoración.

Los criterios de exclusión que se determinaron fueron: Valor de antígeno prostático por arriba de 4ng/ml, pacientes con antecedentes de cirugía prostática, vesical o uretral previa, paciente en quienes hubiera un antecedente de patología uretral, prostática o vesical y aquellos con indicación absoluta de cirugía a nivel prostático como hematuria, retención aguda de orina, infecciones recurrentes, uropatía obstructiva o litiasis vesical; y por ultimo alérgicos a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o alfa bloqueadores selectivos.

Se tomaron como criterios de eliminación aquellos pacientes en los que durante el transcurso del estudio se demuestre una causa diferente a hiperplasia prostática benigna como origen de los síntomas urinarios, en quienes durante el tratamiento presenten alguna complicación relacionada a la ingesta de los fármacos o que durante el mismo presenten alguna indicación absoluta de tratamiento quirúrgico.

Se armaron dos grupos de 16 pacientes cada uno y se inicio manejo para cada uno de ellos; el grupo 1 (grupo de estudio) fue tratado con inhibidores de fosfodiesterasa 5 (tadalafil 5 mg vía oral cada 24 hrs ) y el grupo 2 (grupo control) el cual se manejo alfa bloqueadores selectivos

(tamsulosina 0.4mg vía oral cada 24 hrs). Previo al inicio del tratamiento se evaluó la severidad de los síntomas y la calidad de vida mediante el cuestionario de IPSS además de realizarse una medición del porcentaje de orina residual postmiccional mediante ultrasonografía transabdominal. El manejo se llevo acabo por un periodo de tres meses al termino del cual se volvieron a realizar las valoración del IPSS y ultrasonograficas ya descritas. Obtenidos los valores de las variables clínicas y paraclínicas pre y post tratamiento se hizo una comparación y análisis estadístico entre ambos grupos. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa estadístico informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ) con los métodos matemático chi cuadrada y “t” de Student dependiendo el tipo de variable, esto con la intención de determinar si los Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 tiene el mismo impacto que los alfa bloqueadores selectivos, al mejorar la respuesta clínica, la eficacia del vaciamiento vesical y el impacto en la calidad de vida.

## 7. RESULTADOS

Los 32 pacientes seleccionados al inicio concluyeron satisfactoriamente el estudio, no hubo ningún paciente con algún criterio de eliminación durante el mismo, de manera aleatoria se integraron 16 (n= 16 - 50%) pacientes al grupo 1 y 16 (n= 16 - 50%) al grupo 2 , la media de edad para cada grupo fue de  $63.75 \pm 7.56$  y  $62.44 \pm 4.53$  años respectivamente, en el análisis la edad no genero una significancia estadística, ambos grupos se mostraron homogéneos en este apartado.

**Tabla 1.** Edad

GRUPO	EDAD (AÑOS)
1 n= 16	$63.75 \pm 7.56$
2 n= 16	$62.44 \pm 4.53$
p (“t” Student)	<b>0.595</b>

**FUENTE:** HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

Las variables clínicas analizadas fueron la calificación obtenida en el cuestionario del índice internacional de síntomas prostáticos (IPSS) y su percepción de calidad de vida también valorada por el mismo instrumento. Con respecto a la calificación de IPSS previo al inicio del tratamiento, el grupo 1 mostro una media de calificación de  $14.06 \pm 2.27$  puntos mientras que para el grupo 2 esta fue de  $16.50 \pm 2.53$  puntos, dejando ver que la gravedad de los síntomas en la mayoría para ambos grupos fue moderada (calificación IPSS 8 -19 puntos ), no existió significancia estadística para este rubro ( $p= -2.871$ ), por lo que no se convirtió en un factor determinante que pudiera alterar los resultados al final del tratamiento. Al termino del periodo de tiempo se observo que la calificación del IPSS disminuyo a  $6.38 \pm 3.18$  puntos y  $8.88 \pm 2.80$  puntos para el grupo 1 y el grupo 2 respectivamente, en la media ambos grupos mostraron una disminución importante de aproximadamente 8 puntos con respecto a los síntomas de inicio (sin tratamiento) al análisis esto arrojo que estadísticamente no existió diferencia alguna ( $p= -2.359$ ). La calidad de vida pre

tratamiento se califico de manera general como buena o mala dependiendo el valor que cada paciente le haya otorgado en el cuestionario. De los 16 pacientes del grupo 1, 7 (43%) refirieron tener una buena calidad de vida aun a pesar de los síntomas urinarios y 9 (57%) la catalogaron como mala, de manera muy similar en el grupo 2, 6 (37.5%) de los 16 pacientes mencionaron tener buena calidad de vida a diferencia de los 10 restantes (62.5%) quienes se dijeron con mala calidad de vida (p= 0.719). Ya una vez concluido el periodo de tratamiento tanto los 16 pacientes del grupo 1 como los 16 del grupo 2 se refirieron con buena calidad, esto tomando en cuenta que solo se considero como mejoría aquellos que previamente habían referido una mala calidad. Al presentar ambos grupos una clasificación buena en el pos tratamiento no se pudo aplicar un análisis estadístico, tanto los pacientes del grupo 1 como los del 2 mostraron una mejora en la calidad de vida de los pacientes que previamente consideraban tener una mala calidad de esta debido a los síntomas urinarios.

**Tabla 2. IPSS**

GRUPO	IPSS PRE Tx	IPSS POS Tx
1 n= 16	14.06 ± 2.27	6.38 ± 3.18
2 n= 16	16.50 ± 2.53	8.88 ± 2.80
p (chi cuadrada)	<b>-2.871</b>	<b>-2.359</b>

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

**Tabla 3. IPSS – Calidad de vida.**

GRUPO	CALIDAD DE VIDA PRETX		CALIDAD DE VIDA POSTX	
	Buena	Mala	Buena	Mala
1 n= 16	7 (43%)	9 (57%)	16 (100%)	0
2 n= 16	6 (37.5%)	10 (62.5%)	16 (100%)	0
p (chi cuadrada)	<b>0.719</b>		<b>N.A.</b>	

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

Las variables paraclínicas que se tomaron en cuenta fueron el volumen prostático y el porcentaje de orina residual postmiccional, ambos pre y pos tratamiento, sin embargo al recabar los valores de volumen prostático no existió diferencia alguna previo y posterior al uso de cualquiera de los dos tipos de tratamiento, por lo que se decidió no hacer algún tipo de análisis estadístico con esta variable. En el porcentaje de orina residual postmiccional se observó una media del 25.13% y 23.88% para el grupo 1 y grupo 2 respectivamente ( $p=0.714$ ) previo al tratamiento. Una vez concluido el periodo de manejo la media de ambos presentó una disminución de aproximadamente 10 % en ambos, en el grupo manejado con inhibidores de fosfodiesterasa 5 la media de porcentaje se estableció en 15.38% mientras que para los pacientes manejados con alfa bloqueadores esta fue de 13.31 % ( $p=0.432$ ) sin mostrarse una diferencia estadísticamente significativa al compararlos.

**Tabla 3.** Porcentaje de orina residual postmiccional

GRUPO	% OR PRE Tx	% OR POS Tx
1 n= 16	25.13*	15.38*
2 n= 16	23.88*	13.31*
<b>p (Chi cuadrada)</b>	<b>0.714</b>	<b>0.432</b>

**FUENTE:** HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

\*Porcentaje de orina residual promedio.

% OR: porcentaje de orina residual

## **8. MÉTODOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Una vez recolectados todos los datos se compararon ambos grupos con un paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS). Las variables continuas se compararon con una prueba de “t” Student, las variables nominales se compararon con una prueba chi cuadrada o prueba exacta de Fischer, disminución absoluta de riesgo y número necesario de daño.

## 9. DISCUSIÓN

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son comúnmente utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar, sin embargo debido a que el tracto genital masculino comparte con las vías urinarias varios de sus principales componentes anatómicos y sistemas de regulación, entre ellas el sistema de señalización óxido nítrico (NO) /guanosín monofosfato cíclico (GMPc)/fosfodiesterasa 5, la utilización de estos fármacos eleva la concentración y prolonga la actividad del GMPc intracelular, con lo que reducen el tono del músculo liso del detrusor, la próstata y la uretra, mejorando con ello los síntomas urinarios secundarios a hiperplasia benigna de próstata. Varios análisis de pacientes con disfunción eréctil y síntomas del tracto urinario inferior asociados con hiperplasia benigna de la próstata han mostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son capaces de reducir de forma significativa los síntomas urinarios concomitantes y de mejorar la eficacia del vaciamiento vesical descubriendo así que la mejoría de los síntomas urinarios era independiente de la mejoría de la función eréctil. Hasta la fecha, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 sólo han sido autorizados oficialmente para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión arterial pulmonar. El tratamiento más allá de estas indicaciones (por ejemplo para el manejo de los síntomas del tracto urinario inferior en el varón) aun no está aprobado y se solo se encuentra de forma experimental por lo que no hay experiencia a largo plazo. El valor de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el contexto de otros fármacos potentes disponibles (por ejemplo,  $\alpha$ -bloqueadores, inhibidores de la  $5\alpha$ -reductasa o antagonistas del receptor muscarínico) todavía no está determinado. La información disponible sobre el uso de inhibidores de fosfodiesterasa 5 para el manejo de síntomas prostáticos todavía es insuficiente. El propósito del estudio fue determinar la eficacia de estos comparándolos con alfa bloqueadores selectivos que hasta la fecha son uno de los tratamientos mas eficaces y mas comúnmente utilizados para el manejo de los síntomas urinarios secundarios a hiperplasia prostática, los resultados de nuestro estudio mostraron que ambos tipos de tratamiento se comportaron igualmente efectivos al mejorar la sintomatología referida por los pacientes tanto en el grupo control como el grupo de estudio, la disminución de lo síntomas fue de aproximadamente 8 puntos en ambos con respecto al cuestionario IPSS, de la misma manera la calidad de vida de

los pacientes que se mostraban insatisfechos con ella por síntomas urinarios mejoró al término del periodo de tratamiento, en este rubro no aplicó un análisis estadístico debido a que en ambos grupos, todos los pacientes refirieron una buena calidad de vida posterior al tratamiento. A nivel clínico, nuestro grupo de estudio se comportó igual de eficaz que el grupo control, sin existir una diferencia estadística significativa ( $p= -2.359$ ). Lo anterior debe ser considerado con relevancia ya que dentro de la revisión realizada, no se encontró una referencia donde los inhibidores de fosfodiesterasa 5 hayan sido utilizados como monoterapia para el manejo de los síntomas urinarios, en los estudios revisados, estos siempre fueron utilizados en combinación con bloqueadores alfa selectivos comparándolos contra con bloqueadores alfa selectivos en monoterapia o combinaciones bloqueadores alfa / inhibidores de 5 alfa reductasa. sin embargo nuestro estudio demuestra que el tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa 5 como monoterapia es tan efectivo como el grupo control.

Las variables paraclínicas que se consideraron al inicio del estudio fueron el volumen prostático y el porcentaje de orina residual postmiccional haciéndose mediciones tanto pre como post tratamiento, la primera de estas se descartó para análisis debido a que los volúmenes prostáticos pre y post tratamiento en ambos grupos no mostraron ninguna variación. El porcentaje de orina residual postmiccional disminuyó aproximadamente el 10% en ambos grupos, con respecto al porcentaje medido previo al tratamiento; en este rubro nuestro grupo de estudio, tuvo una media fue 25.13 % previo al inicio del tratamiento y al término de este solo fue 15.38% mostrando una mejoría de 9.37%, en el grupo manejado con alfa bloqueadores selectivos la media pre tratamiento fue de 23.88% y de 13.31% al terminarlo teniendo una mejoría cuantificable en la media de 10.57 %, solo 1.2 % por arriba del grupo estudiado, sin embargo al análisis comparativo no se observó una significancia estadística ( $p=0.432$ ), dejando ver que al igual que con las variables clínicas estudiadas nuestro grupo de estudio fue igual de eficaz que el grupo control.

Conforme a lo planteado en la hipótesis y lo visto en la revisión bibliográfica, tanto las variables clínicas y paraclínicas estudiadas se comportaron sin significancia estadística ( $p= <0.05$ ), esto puede interpretarse como que tanto el manejo con inhibidores de fosfodiesterasa 5 como con alfa bloqueadores selectivos es igual de eficaz para el manejo de los síntomas urinarios como para



mejorar el vaciamiento vesical y mejorar con ello la percepción de la calidad de vida por parte del paciente. Hay que tomar en cuenta que como se comento anteriormente los estudios realizados al respecto no han utilizado a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como monoterapia, , dando un peso extra a los resultados obtenidos por nuestro estudio.

## 10. CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestro análisis los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son medicamentos igualmente efectivos que los tradicionalmente usados alfa bloqueadores selectivos, aun utilizando los primeros como monoterapia, son eficaces de igual manera para el manejo de los síntomas urinarios secundarios a hiperplasia prostática benigna como para mejorar el vaciamiento vesical, esto se traduce a su vez en mejor calidad de vida para los pacientes tratados, sin tomar en cuenta que además, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 tienen un impacto importante sobre la función sexual masculina (estadísticamente ya comprobado), rubro en el cual los otros tipos de tratamiento no tiene algún tipo de impacto y que en ciertos casos merman dicha función como parte de sus efectos adversos, esta característica de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 da una ventaja con respecto a los otros tratamientos utilizados, sin embargo a pesar de esto y que por lo visto en el estudio son igualmente efectivos para el tratamiento de la patología prostática benigna, su costo es muy superior al de los alfa bloqueadores selectivos y de los inhibidores de la 5 alfa reductasa, muchas veces no siendo costeable para el paciente o para una institución de salud, aun cuando estos en contexto son ligeramente mejores, pero sin ser esta mejoría algo que justifique su elección con respecto a los otros tratamientos.

Sin perder el objetivo principal del estudio podemos decir que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son medicamentos seguros y eficaces para el manejo de sintomatología urinaria secundaria a hiperplasia prostática benigna, convirtiéndose así, en una comprobada opción mas, para el tratamiento de esta patología

## 11. ANEXOS

### CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### DATOS ULTRASONOGRAFICOS

Volumen vesical residual:

Volumen prostático:

IPSS:

	Nunca	Menos de 1 vez cada 5	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas ha tenido que volver a orinar en las 2 h siguientes después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0	1	2	3	4	5
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5

< 8 puntos = leve    8 a 19 puntos = moderada    > 20 puntos = severa

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los tiene ahora?	0	1	2	3	4	5	6

Puntuación  $\geq 4$  = afectación significativa de la calidad de vida del paciente

Síntomas de disfunción sexual previos al inicio de tratamiento: S/N

Mejoría de los síntomas de disfunción sexual posterior al tratamiento: S/N

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Sang Deuk, Kim, Jong Kwan Park. **Role of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor on Benign Prostatic Hyperplasia\_Lower Urinary Tract Symptoms.** Korean J. Androl. Vol. 29, No. 2, August 2011.
2. Konstantinos Giannitsas, Petros Perimenis. **Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of benign prostatic hyperplasia- related lower urinary tract symptoms.** CML – Urology 2009;15(2):33–9.
3. Manuel Mas, Pedro Ramón Gutiérrez. **Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y tracto urogenital.** Rev Int Androl 2007;5(1):73-81.
4. Culley C. Carson. **Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5: situación de esta clase terapéutica.** Urol Clin N Am 34 (2007) 507 – 515.
5. Bader Alsaikhan, Khalid Alrabeeah, Serge Carrier. **Management options for the treatment of benign prostatic hyperplasia with or without erectile dysfunction: a focus on tadalafil and patient considerations.** International Journal of General Medicine 2014;7 271–276.
6. Yang Dong, Lin Hao, Zhenduo Shi, Gang Wang, Zhiguo Zhang, Conghui Han. **Efficacy and Safety of Tadalafil Monotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-Analysis.** Urol Int 2013;91:10–18.
7. Metin I. O'Ztu'rk, Orhan Koca, Zu'lfu' Sertkaya, Muzaffer O. Keles, Cevdet Kaya, And Muhammet I. Karaman. **Acute Effects of Sildenafil on Uroflowmetric Parameters in Erectile Dysfunction Patients With and Without Lower Urinary Tract Symptoms.** Journal of Andrology, Vol. 33, No. 6, 2012.
8. Joo Yong Lee, Sung Yul Park, Tae Yoong Jeong, Hong Sang Moon, Yong Tae Kim, Tag Keun Yoo,§ Hong Yong Choi, Hae Young Park, And Seung Wook Lee. **Combined Tadalafil and  $\alpha$ -Blocker Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia in Patients With Erectile Dysfunction: A Multicenter, Prospective Study.** Journal of Andrology, Vol. 33, No. 3, May/June 2012.
9. H. Pimentel, M. Wald, C. Niederberger. **Daily use of phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms.** International Journal of Impotence Research 20, 145–149 (2008).
10. Culley C. Carson. **Combination of phosphodiesterase-5 inhibitors and  $\alpha$ -blockers in patients with benign prostatic hyperplasia: treatments of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, or both? .** BJU International 97, Supplement 2, 39–43 2006
11. S Mouli and KT McVary. **PDE5 inhibitors for LUTS.** Prostate Cancer and Prostatic Diseases 12, 316–324 (2009)