

ORIGINAL BREVE

Efectividad del tratamiento médico expulsivo con el bloqueador alfa tamsulosina en pacientes adultos que consultan por cálculo ureteral distal en un servicio de urgencias chileno

Gastón Astroza Eulufi¹, Miguel Sarrás Jadue¹, Cristóbal Bettancourt Guglielmetti¹, Bárbara Lara Hernández², Rodrigo Neira Soto¹, Pablo Aguilera Fuenzalida²

Objetivo. Evaluar la efectividad del tratamiento médico expulsivo con tamsulosina.

Método. Ensayo clínico prospectivo aleatorizado doble ciego realizado en un servicio de urgencias. Se incluyen adultos con ureterolitiasis distal única no complicada, que fueron asignados aleatoriamente a tamsulosina 0,4 mg/día más antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (grupo A), o con placebo más AINE (grupo B), durante 21 días.

Resultados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de expulsión de litiasis entre ambos grupos ($p = 0,29$) ni en el tiempo de expulsión de esta ($p = 0,91$).

Conclusiones. La terapia expulsiva con tamsulosina no se asocia a una mayor tasa de expulsión de litiasis ureteral.

Palabras clave: Ureterolitiasis. Tamsulosina. Cálculo urinario. Antagonista alfa-adrenérgico.

Effectiveness of medical expulsive therapy with the α -adrenergic blocker tamsulosin for distal ureterolithiasis in adults attended in an emergency department in Chile

Objective. To assess the effectiveness of medical expulsive therapy with tamsulosin.

Methods. Randomized double-blind controlled trial in an emergency department. We enrolled adults with uncomplicated distal ureterolithiasis and no other complaint. Patients were randomized to take either tamsulosin (0.4 mg/d) plus a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) or placebo plus the NSAID for 21 days.

Results. The stone expulsion rate did not differ statistically between the 2 groups ($P=0.29$). Time until expulsion was also similar ($P=0.91$).

Conclusion. Medical expulsive therapy with tamsulosin does not improve the rate of distal ureteral stone expulsion.

Keywords: Ureterolithiasis. Tamsulosin. Calculi, urinary tract. α -adrenergic receptor blockers.

Filiación de los autores:

¹Departamento de Urología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.
²Servicio de Urgencias, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.

Autor para correspondencia:

Gastón Astroza Eulufi
Diagonal Paraguay 362
Santiago de Chile, Chile

Correo electrónico:

gaeulufi@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 23-5-2019
Aceptado: 30-7-2019
Online: 9-10-2019

Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez

Introducción

La urolitiasis presenta una prevalencia de 10-12% en Estados Unidos¹ y del 5% en países sudamericanos². Un importante aumento de esta se ha publicado también en países europeos, como en Alemania³. Un episodio de cólico renoureteral (CRU) es doloroso y con frecuencia necesita ser atendido en un servicio de urgencias (SU). Las tasas de consulta por CRU en Estados Unidos aumentaron de 178/100.000 habitantes en 1992 a 340/100.000 episodios en 2009⁴.

El tratamiento de primera línea del CRU distal en ausencia de complicaciones es el tratamiento médico expulsivo (TME). Este consiste en analgesia más tamsulosina durante un periodo de observación⁵. Sin embargo, durante los últimos años diversos estudios recientemente publicados no han confirmado la efectividad de TME con tamsulosina⁶⁻⁹. El objetivo de este trabajo es determinar la efectividad de la tamsulosina en el manejo de pacientes con ureterolitiasis distal única en términos de expulsión de la litiasis.

Método

Se elaboró un ensayo clínico prospectivo aleatorizado doble ciego en el SU de nuestro hospital (desde diciembre de 2016 a febrero de 2018). Tras la aprobación del comité de ética, se ofreció participar y se seleccionó una muestra consecutiva de pacientes adultos (18 a 65 años) con diagnóstico de ureterolitiasis distal única objetivada mediante tomografía computarizada (TC) de 3 a 8 mm de diámetro mayor. Aquellos pacientes a los que no se les realizó la TC en el SU no fueron incluidos en el estudio. Por su parte, a aquellos que aceptaron participar se les asignó un tratamiento aleatorio en uno de estos dos grupos: 1) grupo A, en el que se realizó un tratamiento durante 21 días con tamsulosina 0,4 mg/día más paracetamol 1 g vía oral/8 horas y ketorolaco 10 mg vía oral/8 horas por tres días, y posteriormente, si fue necesario, como rescate; 2) grupo B, que recibió placebo en lugar de tamsulosina junto con el mismo esquema analgésico del grupo A (paracetamol 1 g vía oral/8 horas y ketorolaco 10 mg vía

oral/8 horas) por tres días y posteriormente, si fue necesario, como rescate.

Se excluyeron los pacientes con dolor refractario o que presentaban CRU complicado. Para mantener el ciego de pacientes y clínicos que los atendieron, los medicamentos fueron renvasados e identificados con la letra correspondiente al grupo de estudio. Estos no se dieron a conocer a los grupos de estudio, ni la secuencia de asignación de tratamientos, la que se realizó informáticamente.

Se recogieron variables sociodemográficas, comorbilidades y características de la litiasis, así como las variables de resultado. Se realizaron controles semanales durante 21 días. Se registró la tolerancia al medicamento, la presencia de efectos adversos, la analgesia adicional, si hubo fiebre y la expulsión de litiasis. El segundo control fue telefónico, y el de la tercera semana, presencial, y en ella se evaluaron los mismos parámetros.

Se calculó el tamaño muestral para diferencia de efecto de 25% (potencia del 80% y error tipo 1 de un 5%), que resultó de 43 pacientes por rama. Se realizó el análisis estadístico mediante la prueba t de Student o la suma de rangos de Wilcoxon según fuera la distribución normal o no en variables continuas y con la prueba de ji cuadrado para las variables categóricas.

Resultados

Durante el periodo de estudio acudieron 199 pacientes al SU por CRU distal único. De estos, 153 cumplían criterios de inclusión y 86 aceptaron participar en el estudio: 40 pacientes asignados al grupo A y 37 al grupo B completaron el periodo de seguimiento (Figura 1). Ambos grupos de estudio resultaron similares en sus características generales. Tampoco hubo diferencias en las características de la litiasis ni en los tiempos de evolución previos a la consulta (Tabla 1).

El tratamiento fue eficaz en 32 pacientes del grupo A y 36 del grupo B ($p = 0,03$). Al aplicar la intención de tratamiento, asumiendo el fracaso de todos aquellos que no completaron el estudio, no se observó ninguna diferencia entre ambos grupos ($p = 0,29$). Tampoco existió diferencia en el tiempo de expulsión de la litiasis (16,9 días para el grupo A y 16,5 días para el grupo B, $p = 0,91$).

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

	Grupo A	Grupo B	p
Edad en años [media (DE)]	44,6 (11,0)	42,3 (13,6)	0,39
Sexo masculino	30 (69,8)	28 (65,1)	0,65
Índice masa corporal [media (DE)]	27,65 (4,09)	27,72 (4,35)	0,94
Diabetes mellitus	0 (0%)	1 (2,33)	0,31
Hipertensión arterial	8 (18,6)	7 (16,28)	0,78
Antecedentes de urolitiasis	10 (23,3)	13 (30,2)	0,47
Antecedentes de expulsión litiasis	10 (23,3)	9 (21)	0,79
Tiempo de evolución en horas [media (DE)]	12,0 (17,8)	12,7 (17,1)	0,85
Tamaño de litiasis mm [media (DE)]	4,3 (1,2)	3,9 (1,0)	0,10
Localización litiasis			0,52
Derecha	20 (46,5)	23 (53,5)	
Izquierda	23 (53,5)	20 (46,5)	
Presencia hidronefrosis	42 (97,7)	41 (95,3)	0,56

DE: desviación estándar.

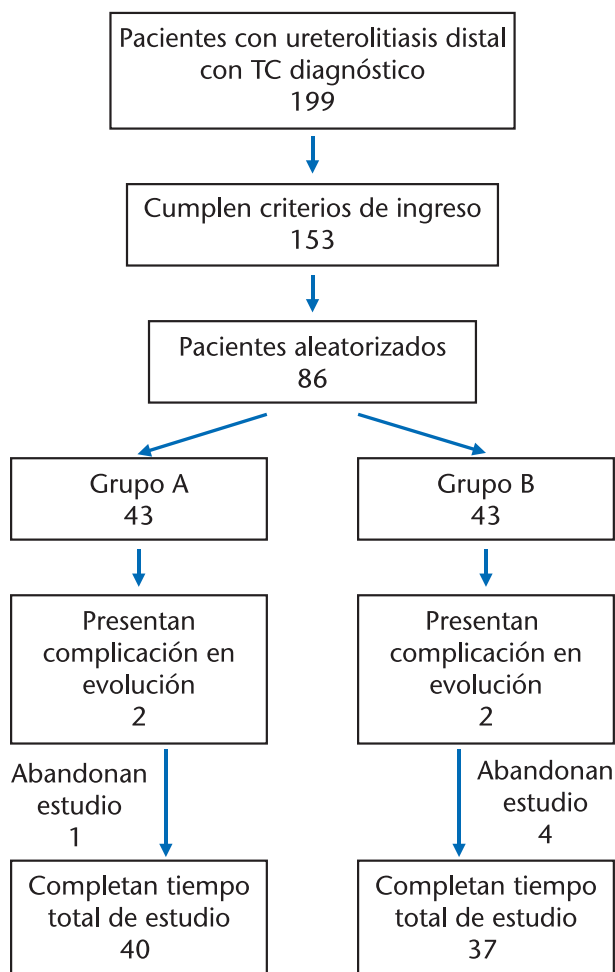


Figura 1. Flujograma de pacientes de estudio. TC: tomografía computarizada.

Nueve pacientes en el grupo A y cuatro pacientes en el grupo B presentaron reacciones adversas a medicamentos ($p = 0,17$). Veinticinco pacientes en el grupo A y 18 pacientes en el grupo B requirieron analgesia extra de rescate ($p = 0,22$). En la Tabla 2 se muestran los resultados clínicos y de expulsión de la litiasis obtenidos en el estudio.

Tabla 2. Resumen de resultados clínicos y expulsión de la litiasis en los pacientes del estudio

	Grupo A (tamsulosina) n (%)	Grupo B (placebo) n (%)	p
Necesidad de analgesia extra	25 (62,5)	18 (48,6)	0,22
Efecto adverso a medicamentos	9 (22,5)	4 (10,8)	0,17
Ortostatismo	7	4	
Eyacuación retrógrada	4	0	
Alergia a analgésicos	0	1	
Expulsión de litiasis en total de periodo	32 (80)	36 (97,3)	0,03
Expulsión con intención de tratar	32 (74,4)	36 (83,7)	0,29

Discusión

La efectividad de TME con tamsulosina en el manejo de la ureterolitiasis es discutida a partir del estudio de Hermanns *et al.*⁶, el cual no pudo demostrar una mayor tasa de expulsión en pacientes expuestos al medicamento. Pese a este y otros estudios, las guías clínicas americana y europea aún recomiendan su uso, basándose en estudios que sí avalan su eficacia^{10,11}.

En nuestra muestra, ambos grupos fueron comparables en términos demográficos y características de la litiasis, hecho importante ya que existe evidencia que muestra relación entre características de la litiasis y las tasas de expulsión¹². Un 76% de los pacientes en el grupo A expulsaron su litiasis y, por su parte, un 92,3% en el grupo B. Al aplicar la intención de tratar se objetivó que el 74,4 y el 83,7% de los pacientes expulsaron sus litiasis en los grupos A y B, respectivamente ($p = 0,29$). El porcentaje de expulsión en nuestra serie es similar al comunicado por Portis *et al.*¹², y mayor a lo publicado por Meltzer *et al.* y Sahin *et al.*, quienes confirman cifras cercanas al 50%^{13,14}. Al analizar nuestros datos, al igual que en series recientes publicadas, el TME con tamsulosina no se asoció a una mayor tasa de expulsión de litiasis, por lo que carece de efecto clínico relevante^{9,13,14}. Estos resultados pueden diferir de publicaciones previas debido a algunos aspectos metodológicos de estas, como adolecer de control con placebo o enmascaramiento. Al compararlo con el estudio de Ye *et al.*¹⁵, cabe mencionar que estos autores no encontraron diferencias en la expulsión de litiasis menores de 5 mm, pero sí en litiasis de mayor tamaño. Por ello, debido al tamaño de las litiasis incluidas en nuestro estudio, creemos que pueden diferir estos de otros resultados.

Debemos considerar algunas limitaciones de nuestro estudio. Este es un estudio unicéntrico y con un número reducido de pacientes, por lo que no posee validez externa. Este número se basa en el cálculo del tamaño de la muestra, que consideró una diferencia clínicamente significativa de un 25% de mayor efectividad del medicamento contra el placebo, para justificar así potenciales efectos adversos.

Así, al considerar nuestros resultados junto a los de otros estudios recientes, y al carecer de un efecto clínico significativo, el TME con tamsulosina no se justificaría debido a los costes y a los potenciales efectos adversos (22,5% en nuestra serie). Por lo tanto, como conclusión,

estimamos que el TME con tamsulosina no se asocia a una mayor tasa de expulsión de litiasis ureteral distal de 3 a 8 mm en el plazo de tres semanas. No se demostró una mayor velocidad de expulsión de las litiasis ni un menor requerimiento de analgesia asociado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Contribución de los autores: Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: El estudio fue aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica del Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile. Todos los participantes otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- Turney BW, Appleby PN, Reynard JM, Noble JG, Key TJ, Allen NE. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol.* 2014;29:363-9.
- Pinduli I, Spivacow R, del Valle E, Vidal S, Negri AL, Previgliano H, et al. Prevalence of urolithiasis in the autonomous city of Buenos Aires, Argentina. *Urol Res.* 2006;34:8-11.
- Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol.* 2003;44:709-13.
- Fwu CW, Eggers PW, Kimmel PL, Kusek JW, Kirkali Z. Emergency department visits, use of imaging, and drugs for urolithiasis have increased in the United States. *Kidney Int.* 2013;83:479-86.
- Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K. EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology; 2018. (Consultado 27 Julio 2019). Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2018-large-text.pdf>
- Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, Frauenfelder T, Sulser T, Strebel RT. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2009;56:407-12.
- Ochoa-Gómez R, Prieto-Díaz-Chávez E, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Tamsulosin does not have greater efficacy than conventional treatment for distal ureteral stone expulsion in Mexican patients. *Urol Res.* 2011;39:491-5.
- Vincendeau S, Bellissant E, Houlgatte A, Doré B, Bruyère F, Renault A, et al. Tamsulosin hydrochloride vs placebo for management of distal ureteral stones: a multicentric, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:2021-7.
- Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, Thomas R, Burr J, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:341-9.
- Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, Grobbee DE, Lock MT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD008509.
- Kumar S, Kurdia KC, Ganesamoni R, Singh SK. Randomized controlled trial to compare the safety and efficacy of naftopidil and tamsulosin as medical expulsive therapy in combination with prednisolone for distal ureteral stones. *Korean J Urol.* 2013;54:311-5.
- Portis AJ, Portis JL, Borofsky MS, Neises SM. Beyond medical expulsive therapy: evolution to supported stone passage for ureteric stones. *BJU Int.* 2019;123:661-8.
- Meltzer A, Burrows P, Wolfson A, Hollander J, Kurz M, Kirkali Z, et al. Effect of tamsulosin on passage of symptomatic ureteral stones: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1051-7.
- Sahin C, Eryildirim B, Kafkasli A, Coskun A, Tarhan F, Faydaci G, et al. Predictive parameters for medical expulsive therapy in ureteral stones: a critical evaluation. *Urolithiasis.* 2015;43:271-5.
- Ye Z, Zeng G, Yang H, Tang K, Zhang X, Li H, et al. Efficacy and safety of tamsulosin in medical expulsive therapy for distal ureteral stones with renal colic: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2018;73:385-91.