



Tamsulosina, oxibutinina o su combinación en el tratamiento de los síntomas asociados a catéteres ureterales

Tamsulosin, oxybutynin or their combination in the treatment of ureteral stent-related symptoms

Efraín Maldonado-Alcaraz,^a Jorge Moreno-Palacios,^a Virgilio A. López-Sámano,^a Jason D. Landa-Salas,^a León O. Torres-Mercado,^a Carlos García-Cruz^a

Objetivo: comparar la eficacia de tamsulosina, oxibutinina o su combinación para el tratamiento de los síntomas relacionados con el uso de catéter doble J (CJJ).

Métodos: ensayo clínico aleatorizado, no cegado, de tres brazos (tamsulosina, oxibutinina o la combinación), para evaluar la mejoría de los síntomas asociados a CJJ con el cuestionario de síntomas asociados a catéteres ureterales (USSQ) y los efectos adversos del tratamiento. Las evaluaciones se hicieron a los 7 y 21 días de colocado el CJJ. Las maniobras se compararon mediante Chi cuadrada, Kruskal-Wallis, ANOVA y Wilcoxon, considerando estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

Resultados: se evaluaron 170 pacientes con CJJ. El análisis se realizó por protocolo con 142 pacientes, 53 recibieron tamsulosina (37.4%), 42 oxibutinina (29.6%) y 47 la combinación de ambos (33%). A los 7 y 21 días la mejoría fue similar en los tres brazos. Los hombres con tamsulosina y las mujeres con oxibutinina tuvieron menos síntomas generales.

Conclusiones: la tamsulosina, oxibutinina o su combinación mejoran de manera similar los síntomas por CJJ y esta mejoría se hace más notoria a través del tiempo. Los hombres están menos sintomáticos con tamsulosina y las mujeres con oxibutinina.

Keywords Palabras clave

Ureteral diseases	Enfermedades ureterales
Urinary catheterization	Cateterismo urinario
Cholinergic antagonists	Antagonistas colinérgicos
Adrenergic alpha-antagonists	Antagonistas adrenérgicos alfa

Introducción

La colocación de catéteres doble J (CJJ) es un procedimiento urológico rutinario indicado como tratamiento transitorio o permanente de la obstrucción urinaria de diferentes etiologías o posterior a la realización de ureteroscopías. Los CJJ no están exentos de generar molestias que impactan en la calidad de vida, y estas generalmente persisten mientras se mantenga el CJJ en el interior del paciente; el 80% de los pacientes que son sometidos a este tratamiento desarrolla dolor, el 78% síntomas de vaciamiento y almacenamiento vesical, el 58% afeción laboral y el 32% disfunción sexual.^{1,2,3,4,5,6}

La fisiopatología de estos síntomas no está establecida. Se cree que es resultado de la irritación del trigono vesical, espasmos del músculo liso ureteral, sobre todo en el tercio inferior y/o el aumento en la presión de la pelvis renal durante la micción secundaria al reflujo urinario. En un intento por reducir los síntomas asociados a la colocación del catéter ureteral, los fabricantes han creado, diferentes materiales, propiedades físicas y diseños, sin lograr conseguir una mejoría significativa.^{7,8}

En el 2003, Joshi *et al.*, con la finalidad de estandarizar la manera en que se reportan y evalúan los síntomas asociados a CJJ, crearon el cuestionario de síntomas relacionados al catéter ureteral (USSQ), un cuestionario que evalúa 6 dominios: síntomas urinarios (SU), dolor (D), salud general (SG), desempeño laboral (DL), desempeño sexual (DS) y otros problemas.⁹

La terapia farmacológica es el principal tratamiento para el control de los síntomas asociados al CJJ. Con base en la fisiopatología de los síntomas, se han usado 2 grandes grupos de medicamentos para el control de los mismos: los anticolinérgicos (oxibutinina) y los alfabloqueadores (tamsulosina).^{10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la tamsulosina, oxibutinina o la terapia combinada para el tratamiento de los síntomas relacionados al uso del CJJ, así como evaluar los efectos adversos del tratamiento.

^aServicio de Urología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Carlos García Cruz
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 21516
Correo electrónico: carlosgarciacruz1@gmail.com

Background: The aim of this paper is to compare the efficacy of tamsulosin, oxybutynin or their combination for the treatment of symptoms related to double J stent (DJS).

Methods: Randomized clinical non-blinded trial with three arms (tamsulosin, oxybutynin or combination) to assess the improvement of ureteral related symptoms with DJS with the questionnaire of Ureteral Stent Symptom Questionnaire (USSQ) and the adverse effects of treatment. Evaluations were made at 7 and 21 days after the placement of DJS. The maneuvers were compared using Chi squared test, Kruskal-Wallis, ANOVA and Wilcoxon considering a statistically significant $p \leq 0.05$.

Results: 170 patients with CJJ were evaluated. A per-protocol analysis was performed in 142 patients, 53 received tamsulosin (37.4%), 42 oxybutynin (29.6%) and 47 the combination of both (33%). At 7 and 21 days the improvement was similar in all three arms. Men with tamsulosin and women with oxybutynin had less general symptoms.

Conclusions: Tamsulosin, oxybutynin or its combination similarly improve ureteral stent related symptoms and this improvement becomes more noticeable over time. Men are less symptomatic with tamsulosin and women with oxybutynin.

Abstract

Material y métodos

Con la aprobación del comité local de investigación, con número R-2014-3601-188, se realizó un estudio experimental aleatorizado, no cegado, con tres brazos de tratamiento (tamsulosina, oxibutinina y su combinación), realizado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, en el período de septiembre de 2014 hasta abril de 2016.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años sometidos a ureterolitotricia, ureteroscopia o únicamente colocación de CJJ para desobstrucción de la vía urinaria. Pacientes con CJJ previo, reacción alérgica a los fármacos, con CJJ bilateral, tumores malignos retroperitoneales y con antecedente de glaucoma de ángulo cerrado o miastenia gravis fueron excluidos del estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados mediante tabla de randomización y se asignaron a uno de 3 grupos de tratamiento: tamsulosina, oxibutinina o combinación de ambos.

Los pacientes recibieron por tres semanas una cápsula de tamsulosina 0.4 mg vía oral cada 24 horas, una tableta de oxibutinina 5 mg vía oral cada 12 horas o combinación de ambos medicamentos. A todos los pacientes se les prescribió además paracetamol 500 mg vía oral cada ocho horas por siete días y ciprofloxacino 250 mg, dos tabletas vía oral cada doce horas por siete días, o antibiótico en número equivalente de días de acuerdo con antibiograma previo en caso de positividad en el urocultivo.

Los pacientes con CJJ fueron evaluados vía telefónica con los cuestionarios USSQ, IPSS (International Prostate Symptom Score) y sobre los efectos adversos de los tratamientos a los 7 y 21 días por un mismo evaluador.

Los CJJ colocados fueron de tres diferentes marcas: Boston Percuflex®, Cook Universa® o Bard

Inlay® de 4.8 Fr de 24 y 26 cm, 6 Fr de 24 y 26 cm o 7 Fr de 24 y 26 cm. Todos los pacientes tuvieron una placa de abdomen de control posterior a colocar el catéter para verificar su adecuada posición.

El tamaño de muestra, se calculó para alcanzar un delta de 23.7%, con un poder de 80% y un alfa de 0.05 como límite de significancia estadística, tomando en consideración pérdidas proyectadas de 10% por brazo.²¹

Las variables analizadas fueron edad, sexo, talla, resultado de urocultivo (positivo o negativo), IPSS; tamaño, marca, indicación y cruce de línea media de CJJ, USSQ y los efectos secundarios de los tratamientos a los 7 y 21 días. Los CJJ fueron retirados a los 21 días, a excepción de los pacientes con tratamiento definitivo no concluido. El análisis de datos fue realizado por un médico el cual desconocía qué tratamiento se había otorgado a los pacientes.

Las maniobras se compararon mediante pruebas de Chi cuadrada, Kruskal-Wallis, ANOVA y Wilcoxon, considerando estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22.

Resultados

Se reclutaron a 170 pacientes a quienes se les colocó CJJ, se eliminaron 26 pacientes por no cumplir con los criterios de selección, finalmente 144 pacientes fueron aleatorizados. En el seguimiento dos pacientes suspendieron el tratamiento, un paciente del grupo de tamsulosina por hipotensión y un paciente del grupo de combinación por decisión personal. El análisis estadístico final se realizó por protocolo con los 142 pacientes que cumplieron con el seguimiento: 53 pacientes (37.4%) del grupo de tamsulosina; 42 (29.6%) del grupo de oxibutinina, y 47 (33%) del grupo de tratamiento combinado. En el estado basal,

Cuadro I Características en el estado basal

	Tamsulosina <i>n</i> = 53	Oxibutinina <i>n</i> = 42	Combinación <i>n</i> = 47	<i>p</i>
Edad, años, media (DE)	47.47 (13.1)	50.9 (10.45)	48.45 (15.04)	0.421
Talla, cm, media (DE)	163.1 (9.47)	162.12 (10.38)	161.28 (9.06)	0.628
Género, <i>n</i> (%)				0.685
Mujeres	28 (52.8)	25 (59.5)	27 (57.4)	
Hombres	25 (47.2)	17 (40.5)	20 (42.6)	
Indicación de la cirugía, <i>n</i> (%)				0.873
Ureterolitotricia	37 (69.8)	33 (78.6)	34 (75.3)	
Ureteroscopía	8 (15.1)	4 (9.5)	5 (10.6)	
Colocación de JJ	8 (15.1)	5 (11.9)	8 (17)	
Tamaño del catéter JJ, <i>n</i> (%)				0.684
4.8 Fr-24 cm	5 (9.4)	8 (19)	8 (17)	
4.8 Fr-26 cm	3 (5.7)	2 (4.8)	3 (6.4)	
6 Fr-24 cm	42 (79.2)	30 (71.4)	35 (74.5)	
6 Fr-26 cm	1 (1.9)	2 (4.8)	0 (0)	
7 Fr-24 cm	2 (3.8)	0 (0)	1 (2.1)	
7 Fr-26 cm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cruza la línea media posterior a la colocación, <i>n</i> (%)				0.03
Sí	4 (7.5)	5 (11.9)	12 (25.5)	
No	49 (92.5)	37 (88.1)	35 (74.5)	

los grupos fueron comparables para edad, sexo, indicación de colocación, tamaño y marca de CJJ. La indicación de la colocación del CJJ fue ureterolitotricia en 104 (73.23%), ureteroscopía sin fragmentación de cálculos en 17 (11.97%) y colocación de CJJ sin instrumentación ureteral en 21 (14.78%) (cuadro I, anexo 1)

En la evaluación intergrupos a los 7 y 21 días, la mejoría de los síntomas fue similar para los dominios SU, D, SG y DS en los tres brazos de tratamiento. Cuando se utilizaron los grupos como su propio control a través del tiempo, en todos existió mejoría significativa en el puntaje (mín-máx) del DU a los 21 días, para tamsulosina 29 (9-44) frente a 24 (14-39), $p = 0.003$; oxibutinina 30.5 (18-50) frente a 27 (14-44), $p = 0.002$, y combinación 31 (13-56) frente a 23 (13-56), $p = 0.000$ (cuadro II).

Al analizar por género se encontró que los hombres tuvieron una tendencia a estar mejor en el puntaje (mín-máx) del DG a los 21 días en el grupo que usó tamsulosina 4 (1-24), y las mujeres en el grupo con oxibutinina 2 (1-26).

Los efectos adversos a los 21 días estuvieron presentes en 8.81% de los pacientes con oxibutinina, 7.14% de los del grupo combinado y 2.62% de los que usaron tamsulosina sola (cuadro III).

Discusión

Los síntomas asociados a CJJ impactan inevitablemente en la calidad de vida. Hemos utilizado el cuestionario USSQ para la evaluación del efecto terapéutico por ser un instrumento validado y que permite comparaciones homogéneas de resultados con otros centros.^{2,6,7,8,11,13,16,18,19,20,21,22}

Varias características de los CJJ como la composición y calibre se han modificado para lograr disminuir los síntomas asociados a este tipo de derivación urinaria interna, sin embargo ninguna de estas ha mejorado significativamente los síntomas.^{12,21} La aleatorización de los pacientes nos permitió evitar incluso este sesgo potencial del material y calibre del CJJ.

El tratamiento para los síntomas asociados a CJJ se ha evaluado en distintas series, en las que se han probado varios grupos terapéuticos. Los agentes terapéuticos más estudiados y recomendados en las guías internacionales han sido los alfabloqueadores y los antimuscarínicos, pero pocos estudios los enfrentan cara a cara para identificar la mejor terapéutica.^{11,12,13,14,15,16,18,19,20,21,22,23,24} Nuestro estudio no solo comparó uno de los agentes anticolinérgicos más potentes con el alfabloqueador más usado, sino que además probó el efecto de la combinación de ambos agentes terapéuticos.

En diversos estudios como los publicados por Norris *et al.* y Shalaby *et al.*, los pacientes mejoraron con el uso de antimuscarínicos, pero los síntomas no

fueron evaluados con el USSQ, por lo que las conclusiones de sus resultados no pueden compararse con los nuestros.^{12,15,21}

Los pacientes con CJJ tienden a mostrar mayores síntomas con el paso del tiempo.¹⁸ En nuestro estudio hubo menos síntomas urinarios a los 21 días; esto puede ser consecuencia de cualquiera de dos razones, la adaptación progresiva de la vejiga al catéter, que va en contra de lo que refieren Damiano *et al.*, o de un mejor efecto de los medicamentos a través del tiempo.

El dolor es un síntoma para el que se han utilizado varios analgésicos sin lograr una mitigación completa del mismo.¹² En este estudio los tres brazos tuvieron un efecto similar en la disminución del dolor, aun cuando este persistía como un síntoma predominante,

Cuadro II Comparación de la mejoría de los síntomas asociados a catéteres ureterales en los tres grupos

	Semana 1				Semana 3			
	Tamsulosina	Oxibutinina	Combinación	<i>p</i>	Tamsulosina	Oxibutinina	Combinación	<i>p</i>
	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 42	<i>n</i> = 47		<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 42	<i>n</i> = 47	
Dominio síntomas urinarios (Preguntas U1-U11), Mediana de suma de puntos (mín-máx)								
Todos los pacientes	29 (9-44)	30.5 (18-50)	31 (13-56)	0.339	24 (14-39)	27 (14-44)	23 (13-56)	0.416
Hombres	29 (14-39)	35 (18-45)	32 (13-56)	0.351	25 (15-39)	28 (14-44)	23.5 (13-56)	0.371
Mujeres	31 (9-44)	28 (20-50)	30 (21-45)	0.711	24 (14-36)	26 (15-42)	23 (15-41)	0.85
Dominio síntomas urinarios (Preguntas U1-U7), Mediana de suma de puntos (mín-máx)								
Todos los pacientes	17 (0-27)	17 (10-30)	18 (0-35)	0.13	14 (0-25)	16 (7-25)	14 (0-35)	0.347
Hombres	16 (0-23)	18 (10-30)	17 (0-35)	0.403	14 (7-23)	16 (10-25)	13 (0-35)	0.339
Mujeres	17 (0-27)	17 (10-30)	18 (10-28)	0.233	13.5 (0-25)	16 (7-23)	14 (8-27)	0.598
Dominio estado general (Preguntas G1-G6), Mediana de suma de puntos (mín-máx)								
Todos los pacientes	18 (11-27)	17 (10-27)	16 (6-28)	0.71	4 (1-24)	3.5 (1-26)	5 (1-20)	0.778
Hombres	17 (11-24)	17 (10-24)	16 (6-21)	0.49	4 (1-24)	13 (1-23)	12 (1-20)	0.108
Mujeres	18 (12-27)	17 (11-27)	18 (9-28)	0.99	2.5 (1-19)	2 (1-26)	4 (1-20)	0.526
Dolor asociado al catéter (Pregunta P1), <i>n</i> (%)								
Todos los pacientes	42 (29.5)	31 (21.8)	33 (23.23)	0.578	38 (26.7)	35 (24.6)	33 (23.2)	0.3
Hombres	19 (30.6)	13 (20.9)	15 (24.1)	0.861	17 (27.4)	14 (22.5)	13 (20.9)	0.827
Mujeres	23 (28.7)	18 (22.5)	18 (22.5)	0.857	21 (26.2)	21 (26.2)	20 (25)	0.588
Pacientes que suspendieron vida sexual activa por catéter (Preguntas S1 y S2), <i>n</i> (%)								
Todos los pacientes	12 (20)	8 (13.7)	9 (15.5)	0.88	13 (22.4)	6 (10.3)	9 (15.5)	0.457
Hombres	7 (12)	2 (3)	4 (6.8)		8 (13.7)	1 (1.7)	4 (6.8)	
Mujeres	5 (8.6)	6 (10.3)	5 (8.6)		5 (8.6)	5 (8.6)	5 (8.6)	

Cuadro III Efectos adversos por grupo de medicamentos

	Semana 1			Semana 3		
	Tamsulosina n = 53	Oxibutinina n = 42	Combinación n = 47	Tamsulosina n = 53	Oxibutinina n = 42	Combinación n = 47
Náusea, n (%)	7 (13.2)	6 (14.3)	14 (9.8)	2 (3.8)	5 (11.9)	13 (9.1)
Boca seca, n (%)	0 (0)	13 (31)	15 (10.5)	0 (0)	12 (28.6)	10 (7)
Cefalea, n (%)	4 (7.5)	6 (14.3)	15 (10.5)	13 (7.2)	3 (7.1)	13 (9.1)
Constipación, n (%)	0 (0)	6 (14.3)	10 (7)	0 (0)	7 (16.7)	7 (4.9)
Astenia, n (%)	5 (9.4)	0 (0)	14 (9.8)	2 (3.8)	0 (0)	13 (9.1)
Nerviosismo, n (%)	3 (5.7)	5 (11.9)	10 (7)	1 (1.9)	2 (4.8)	10 (7)
Insomnio, n (%)	3 (5.7)	3 (7.1)	11 (7.7)	2 (3.8)	4 (9.5)	8 (5.6)
Somnolencia, n (%)	2 (3.8)	3 (7.1)	13 (9.1)	1 (1.9)	3 (7.1)	11 (7.7)
Hipotensión, n (%)	3 (5.7)	0 (0)	9 (6.3)	1 (1.9)	0 (0)	9 (6.3)
Visión borrosa, n (%)	3 (5.7)	0 (0)	8 (5.6)	1 (1.9)	1 (2.4)	8 (5.6)
Promedio	3 (5.67)	4.2 (10)	11.9 (8.33)	2.3 (2.62)	3.7 (8.81)	10.2 (7.14)

Un paciente del grupo de tamsulosina se excluyó en este cuadro porque suspendió el tratamiento por hipotensión y otro del grupo de combinación que salió del estudio por decisión personal

pese a que todos los pacientes recibieron adicionalmente paracetamol a dosis de 1.5 g/día vía oral. Es probable que los fármacos analizados no tengan ningún efecto sobre el dolor directamente.

El mecanismo de acción por el que los pacientes pueden mejorar los síntomas asociados a los CJJ con los fármacos utilizados se asume por los efectos de la tamsulosina sobre los receptores adrenérgicos en el trigono vesical y el tercio inferior del uréter, pero también sobre el músculo liso prostático, disminuyendo la presión intravesical por disminución de la resistencia al vaciamiento. Por otro lado, es sabido que la oxibutinina tiene efectos anticolinérgicos de relajación del detrusor, que se traduce en disminución de los síntomas de almacenamiento vesical como la urgencia, frecuencia y nocturia. En nuestro estudio encontramos que los hombres tienden a estar mejor con tamsulosina y las mujeres con oxibutinina, probablemente por los mecanismos de acción que antes mencionamos, y porque los hombres probablemente tienen más síntomas urinarios asociados al paso de los endoscopios a través de la uretra prostática por la inflamación transitoria que se genera, o porque tienen crecimiento prostático preexistente. Cabe mencionar que la tamsulosina también podría tener un efecto benéfico adicional en la expulsión de fragmentos de cálculos ureterales.^{7,10,16,18}

En cuanto a los efectos adversos de los medicamentos, el grupo de oxibutinina fue el que presentó

más frecuentemente boca seca, cefalea, constipación, náusea y nerviosismo, mientras que el grupo con tamsulosina fue el que presentó menos efectos adversos de manera general. Parece que los efectos secundarios al usar la combinación de medicamentos no son aditivos, ya que de hecho fueron menores con la combinación de medicamentos que con oxibutinina sola.

Se propone, por los resultados obtenidos en este estudio, desarrollar un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico para alcanzar un mayor número de pacientes, además de medir síntomas basales; si bien, esto es una deficiencia de nuestro estudio, también es difícil de llevar a cabo porque los pacientes generalmente tienen dolor asociado a la obstrucción urinaria para la que se está colocando el catéter, por lo que la mejoría con el tratamiento en alguno de estos síntomas iniciales, como el dolor, no necesariamente sería consecuencia del fármaco usado, sino de la resolución de la obstrucción.

Conclusión

La tamsulosina, oxibutinina o su combinación mejoran de manera similar los síntomas por CJJ y esta mejoría se hace más notoria a través del tiempo. Los hombres están menos sintomáticos con tamsulosina y las mujeres con oxibutinina. Los efectos adversos son menos frecuentes con el uso de tamsulosina.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol*. 1967;97(5):840-4.
2. Miyaoka R, Monga M. Ureteral stent discomfort: Etiology and management. *Indian J Urol*. 2009;25(4):455-60.
3. Chew BH, Knudsen BE, Denstedt JD. The use of stents in contemporary urology. *Curr Opin Urol*. 2004;14(2):111-5.
4. Knudsen BE, Beiko DT, Denstedt JD. Stenting after ureteroscopy: pros and cons. *Urol Clin North Am*. 2004;31(1):173-80.
5. Damiano R, Autorino R, De Sio M, Cantiello F, Quarto G, Perdoni S et al. Does the size of ureteral stent impact urinary symptoms and quality of life? A prospective randomized study. *Eur Urol*. 2005;48(4):673-8.
6. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX Jr., Timoney AG, Barry MJ. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol*. 2003;169(3):1065-9.
7. Thomas R. Indwelling ureteral stents: impact of material and shape on patient comfort. *J Endourol*. 1993;7(2):137-40.
8. Davenport K, Kumar V, Collins J, Melotti R, Timoney AG, Keeley FX Jr. New ureteral stent design does not improve patient quality of life: a randomized, controlled trial. *J Urol*. 2011;185(1):175-8.
9. Joshi HB, Newns N, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX Jr., Timoney AG. Ureteral stent symptom questionnaire: development and validation of a multidimensional quality of life measure. *J Urol*. 2003;169(3):1060-4.
10. Jirschele K, Sand PK. Oxybutynin: past, present, and future. *Int Urogynecol J*. 2013;24(4):595-604.
11. Lee SJ, Yoo C, Oh CY, Lee YS, Cho ST, Lee SH et al. Stent position is more important than alpha-blockers or anticholinergics for stent-related lower urinary tract symptoms after ureteroscopic ureterolithotomy: A prospective randomized study. *Korean J Urol*. 2010;51(9):636-41.
12. Kuyumcuoglu U, Eryildirim B, Tuncer M, Faydaci G, Tarhan F, Ozgul A. Effectiveness of medical treatment in overcoming the ureteral double-J stent related symptoms. *Can Urol Assoc J*. 2012;6(6):E234-7.
13. Park SC, Jung SW, Lee JW, Rim JS. The effects of tolterodine extended release and alfuzosin for the treatment of double-j stent-related symptoms. *J Endourol*. 2009;23(11):1913-7.
14. Beiko DT, Watterson JD, Knudsen BE, Nott L, Pautler SE, Brock GB et al. Double-blind randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of intravesical agents for ureteral stent symptoms after extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol*. 2004;18(8):723-30.
15. Norris RD, Sur RL, Springhart WP, Marguet CG, Mathias BJ, Pietrow PK et al. A prospective, randomized, double-blinded placebo-controlled comparison of extended release oxybutynin versus phenazopyridine for the management of postoperative ureteral stent discomfort. *Urology*. 2008;71(5):792-5.
16. Deliveliotis C, Chrisofos M, Gougousis E, Papatsoris A, Dellis A, Varkarakis IM. Is there a role for alpha1-blockers in treating double-J stent-related symptoms? *Urology*. 2006;67(1):35-9.
17. Choo MS, Lee JZ, Lee JB, Kim YH, Jung HC, Lee KS et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate in Korean patients with overactive bladder: a randomised, prospective, double-blind, multicentre study. *Int J Clin Pract*. 2008;62(11):1675-83.
18. Damiano R, Autorino R, De Sio M, Giacobbe A, Palumbo IM, D'Armiento M. Effect of tamsulosin in preventing ureteral stent-related morbidity: a prospective study. *J Endourol*. 2008;22(4):651-6.
19. Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Effects of specific alpha-1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospectively randomized study. *Urol Res*. 2009;37(3):147-52.
20. Lamb AD, Vowler SL, Johnston R, Dunn N, Wiseman OJ. Meta-analysis showing the beneficial effect of alpha-blockers on ureteric stent discomfort. *BJU Int*. 2011;108(11):1894-902.
21. Shalaby E, Ahmed AF, Maarouf A, Yahia I, Ali M, Ghobish A. Randomized controlled trial to compare the safety and efficacy of tamsulosin, solifenacin, and combination of both in treatment of double-j stent-related lower urinary symptoms. *Adv Urol*. 2013;2013:752382.
22. Yakoubi R, Lemdani M, Monga M, Villers A, Koenig P. Is there a role for alpha-blockers in ureteral stent related symptoms? A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2011;186(3):928-34.
23. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69(3):475-82.
24. Assimos D, Krambeck A, Miller N, Monga M, Murad M, Nelson C, Pace K, Pais V, Pearle M, Preminger G, Razvi H, Shah O, Matlaga B. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, Part I-II. *J Urol*. 2016.

Anexo 1 Diagrama de flujo de pacientes aleatorizados para tratamiento de síntomas asociados a catéter JJ (CJJ)