

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio comparativo de la eficacia de tamsulosina vs nifedipina para la expulsión de litos ureterales de tercio inferior

Tamsulosina y litiasis ureteral

Maldonado Ávila M.,¹ Enriquez Lemus J.,² Castellanos Lizárraga J.,³ Gutiérrez Godínez FA.,⁴ Garduño Arteaga L.,⁵ Castell Cancino R.,⁶ Jaspersen Gastelum J.⁷

RESUMEN

Antecedentes. La litiasis urinaria es una de las enfermedades que con mayor frecuencia se atiende en la práctica urológica, ya que afecta entre 8 y 15% de la población mundial. El cólico renoureteral constituye una de las principales causas de consulta en el servicio de urgencias de nuestro hospital; ocupa 15% de las interconsultas urológicas. Existe un manejo conservador para los litos del tercio inferior del uréter.

Material y métodos. Se realizó aleatoriamente un estudio longitudinal, comparativo y prospectivo durante el cual se incluyeron 99 pacientes con lito, en tercio inferior del uréter, menores a 10 mm. Se distribuyeron en tres grupos tratados con manejo conservador con base en:

Grupo 1 (35 pacientes): tamsulosina 0.4 mg, vía oral, diariamente por 21 días; parametasona 4 mg, vía oral, diariamente por 21 días; ketorolaco 10 mg, vía oral, cada 8 horas por ocho días; ciprofloxacina 250 mg, vía oral cada 12 horas por ocho días. **Grupo 2** (32 pacientes): nifedipina 20 mg, vía oral, diariamente por 21 días, además de parametasona, ketorolaco y ciprofloxacina, todas con la misma posología que en el grupo 1. **Grupo 3** (32 pacientes): se les administró únicamente ketorolaco y ciprofloxacina a las mismas dosis que en los grupos anteriores. Además de ingerir 2 litros de agua diario. El análisis estadístico se desarrolló con la prueba exacta de Fisher y chi cuadrada.

SUMMARY

Background. Urinary stone is a common condition affecting up to 8 to 15% of the population. Ureteral stones occupy an important place in daily urological practice, accounting up to 15% of this practice. There is a conservative medical treatment for ureteral stones located in the lower ureter.

Materials and methods. A total of 99 patients with stones less than 10 mm located in the lower ureter were enrolled in the study and were randomly divided into 3 groups. Group 1 (n=35) and group 2 (n=32) received daily oral treatment of 4 mg parametasona, maximum 21 days; 10 mg ketorolac three times every day for 5 days; 250 mg ciprofloxacin twice a day for 8 days. In addition group 1 patients received 1 daily oral therapy of 0.4 mg tamsulosin

1 Médico de base del Servicio de Urología Dr. Aquilino Villanueva, Hospital General de México, O.D. 2 Residente de cuarto año de Urología. 3 Médico de base del Servicio de Urología Dr. Aquilino Villanueva, Hospital General de México, O.D. 4 Jefe de la Sala de Oncología-Urológica. 5 Jefe de la Sala de Litiasis Urinaria. 6 Médico de base del Servicio de Urología Dr. Aquilino Villanueva, Hospital General de México, O.D. 7 Médico de base del Servicio de Urología Dr. Aquilino Villanueva, Hospital General de México, O.D.

Correspondencia: Dr. Miguel Maldonado Ávila, Dr. Balmis, # 148, Colonia Doctores, C.P. 06800, México, D.F. Teléfono: (55)2106-1924. e-mail: mimalavi@yahoo.com; gretel41@hotmail.com.

Abreviaturas

- LEOCH: Litotripsia extracorpórea de ondas de choque.

Resultados. El porcentaje de expulsión se presentó de la siguiente manera: Grupo 1, 27 de 35 pacientes (77.14%); grupo 2, 16 de 32 pacientes (50%); grupo 3, 11 de 32 pacientes (34.3%). El promedio de días de expulsión en los grupos 1, 2 y 3 fue de 18.2, 19.3 y 20 días, respectivamente. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos. Dos pacientes dejaron el tratamiento por reacciones adversas, entre ellas náusea, vómito, hipotensión y adinamia.

Conclusiones. El manejo médico con tamsulosina constituye un tratamiento efectivo para el manejo de litos ureterales en tercio inferior de uréter, ya que ofrece resultados superiores a la nifedipina. Además, la tamsulosina no presentó reacciones secundarias. Finalmente, existen ventajas evidentes en la relación costo-beneficio si el tratamiento se compara con la cirugía convencional.

Palabras clave: tamsulosina, nifedipina, litiasis ureteral.

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una de las enfermedades que con mayor frecuencia se atiende en la práctica urológica, ya que afecta entre 8 y 15% de la población mundial. El cólico renoureteral constituye una de las principales causas de consulta en el servicio de urgencias de nuestro hospital, pues ocupa 15% de las interconsultas urológicas.²

La mayoría de los casos de cólico renoureteral se debe a litos localizados a nivel ureteral, de los cuales 70% se halla en el tercio distal del uréter.¹ El tratamiento médico convencional de estos cálculos con base en bloqueadores de canales de calcio –como nifedipina, esteroides y antibióticos– ha demostrado excelentes resultados con tasas de expulsión que oscilan entre 79 y 87% cuando se comparan con placebo. Además, este tratamiento constituye el estándar de oro en nuestra unidad para los litos ureterales del tercio inferior menores a 10 mm.³

Este enfoque terapéutico se basa en los factores que influyen en el libre paso de los litos de manera espontánea, como son el edema ureteral, el espas-

maximum 21 days and group 2 patients received daily oral treatment of 20 mg nifedipine maximum 21 days. Group 3 received ciprofloxacin and ketorolac. All patients also received 2 l. of low mineral content water daily. Statistical analyses were performed using the chi-square test and Fisher's exact test.

Results. Expulsion was observed in 27 of 35 patients in group 1 (77.14%), 16 of 32 patients in group 2 (50%), in 11 of 32 patients in group 3 (34.3%). Average expulsion time for groups 1 to 3 was 18.2, 19.3 and 20 days respectively. A statistically significant difference was noted between the 3 groups. A number of 2 patients jump off the treatment for adverse effects.

Conclusions. Medical treatment with tamsulosin proved to be safe an effective as demonstrated by the increased stone expulsion rate. Moreover treatment with tamsulosin did not have adverse effects. Finally the cost with this conservative medical management is low versus surgery.

Key words: Ureteral stones, tamsulosin, nifedipine.

mo del músculo liso ureteral en el sitio de la obstrucción y la presión hidrostática de la columna proximal al sitio del espasmo.³

En la actualidad, la utilización de bloqueadores alfa 1 adrenérgicos constituye el tratamiento de primera elección para la hiperplasia prostática obstructiva, debido a su eficacia y seguridad demostradas en numerosos estudios.⁴

Se ha comprobado la existencia de receptores alfa 1 adrenérgicos en el músculo liso del uréter en modelos animales, con una distribución extendida que no se limita exclusivamente a cápsula prostática o trígono vesical.⁵

Recientemente, Dellabella y Milanese compararon el efecto de tamsulosina contra floroglucino-trimetoxibenceno para el tratamiento de litos ureterales de localización yuxtavesical y obtuvieron 100% de expulsión en el grupo tratado con tamsulosina.⁶

De igual forma, Cervenakov y Fillo encontraron porcentajes de expulsión de 80.4% en el grupo control sin utilización de bloqueador de canales de calcio en ambos estudios.⁷

Objetivos del estudio

- Comparar la eficacia entre tamsulosina y nifedipina para el tratamiento de la litiasis de tercio inferior del uréter.
- Identificar reacciones secundarias de ambos medicamentos y tasa de abandono por la misma causa.
- Establecer costo-beneficio de cada uno de los tratamientos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo, longitudinal y prospectivo –del 1 de septiembre del 2004 al 1 de agosto del 2005– en el cual se incluyó un total de 99 pacientes con lito ureteral en el tercio inferior menor a 10 mm, los cuales se asignaron en forma aleatoria a tres grupos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: cálculos ureterales del tercio inferior, diámetro menor a 10 mm, lito radiopaco, unilateral.

Los criterios de exclusión fueron: infección urinaria activa, diabéticos, historia de enfermedad ácido-péptica, hidronefrosis severa y sintomática, dolor intratable, múltiples cálculos, cirugía previa del uréter, expulsión espontánea previa de cálculos, haber recibido tratamiento previo para esta enfermedad, bajo tratamiento con antagonistas de calcio y dificultad para su seguimiento (foráneos, sin teléfono, etc.).

A todos los pacientes se les informó de las características del estudio y firmaron hoja de consentimiento informado de su inclusión. Antes de que ingresaran al estudio se evaluaron con urografía excretora, ultrasonido renal, examen general de orina y urocultivo en la mayoría de los casos.

A los pacientes se les asignó de manera aleatoria en tres grupos:

Grupo 1: Se evaluaron un total de 35 pacientes, los cuales recibieron tamsulosina, 0.4 mg, vía oral, cada 24 horas por 21 días; acetato de parametasona, 4 mg, vía oral, cada 24 horas por 21 días; ketorolaco, 10 mg, vía oral, cada ocho horas por cinco días; ciprofloxacina, 250 mg, vía oral, cada 12 horas por ocho días.

Grupo 2: 32 pacientes se incluyeron en este grupo y recibieron: nifedipina, 20 mg, vía oral, cada 24

horas por la noche durante 21 días; además, parametasona, ketorolaco y ciprofloxacina a las dosis mencionadas antes.

Grupo 3: A los 32 pacientes incluidos en este grupo se les administró únicamente ketorolaco, 10 mg, vía oral cada ocho horas por cinco días y ciprofloxacina, 250 mg, vía oral cada 12 horas por ocho días.

Se solicitó a los pacientes de los tres gruposinger diariamente un mínimo de dos litros de agua.

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante evaluación médica semanal y placa simple de abdomen. Se les explicó de la necesidad de filtrar la orina y se les advirtió que si expulsaban el lito avisaran de inmediato al personal médico de nuestra unidad. Si se presentaba dolor incontrolable o fiebre, o ambos, deberían de presentarse a la brevedad posible al hospital.

Si a los 30 días de iniciado el tratamiento no había expulsión del lito, se consideraba como fracaso y se sometía al paciente a ureterolitotripsia para su resolución definitiva.

En el análisis estadístico de los resultados se emplearon la prueba de chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Se incluyeron 99 pacientes distribuidos en tres grupos.

De los 35 pacientes incluidos en el grupo 1, 27 expulsaron el lito (77.14%) en un tiempo promedio de 18.2 días. Ninguno de los pacientes del grupo presentó reacciones adversas. Además, el seguimiento se completó en forma exitosa (**figura 1**).

En el grupo 2, que incluyó a 32 pacientes, 16 expulsaron el lito (50%) en un tiempo promedio de expulsión de 19.3 días. En este grupo se observaron reacciones adversas en dos pacientes, lo que les impidió continuar enrolados en el protocolo. Las reacciones adversas consistieron en vómito, hipotensión, astenia y adinamia, y no requirieron de hospitalización para su resolución (**figura 1**).

En el grupo 3 la expulsión ocurrió en 11 de 32 pacientes (34.3%). Ninguno de ellos mostró reacciones adversas y el tiempo de expulsión promedio fue de 20 días (**figura 1**).

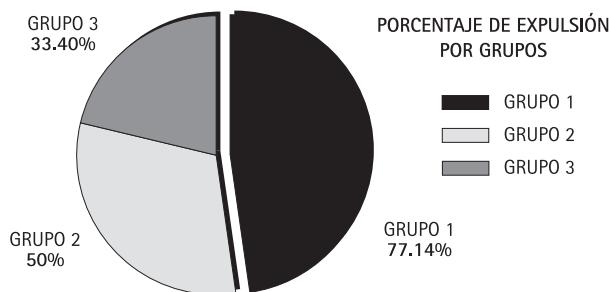


Figura 1. Porcentaje de expulsión por grupos

Estadísticamente se observaron diferencias significativas. Con prueba de chi-cuadrada $p=0.02$, (significativa); exacta de Fisher 1 vs 2 de 0.09 - 0.95%; 1 vs 3 de 0.7-0.83%; 2 vs 3 significativamente. Por lo tanto, dicha metodología mostró significancia estadística.

Se realizó ureteroscopia a todos los pacientes que no eliminaron el lito después de 30 días de tratamiento. En uno de ellos se reportó un lito encallado en la mucosa ureteral.

Los grupos 1 (tamsulosina) y 3 (placebo) mostraron diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere al tiempo promedio de expulsión, fenómeno que no sucedió entre los grupos 1 y 2 (Nifedipina).

DISCUSIÓN

La probabilidad de eliminación espontánea de cálculos ureterales depende fundamentalmente de su tamaño y localización, de la estructura anatómica interna del uréter y de los antecedentes de expulsión espontánea. Todos éstos se consideran factores inmodificables. El espasmo del músculo liso, el edema de la mucosa y la infección ureteral son situaciones que condicionan la retención de los cálculos y se consideran factores modificables. Los objetivos del tratamiento médico conservador son manipular los factores modificables y controlar los síntomas dolorosos hasta la expulsión de los cálculos.

Es bien conocido que la ureterolitotripsia representa el estándar de oro en el manejo de la litiasis ureteral, sin embargo su costo es alto y no está exenta de riesgos. La LEOCH es un tratamiento no

invasivo, pero implica alto costo y baja efectividad en cálculos de esta localización.

Algunos grupos han enfocado sus estudios en el tratamiento del dolor en el cólico renoureteral, pero otra gran parte lo ha enfocado en el uso de medicamentos que pueden modificar la motilidad ureteral.

En 1970, Malin y colaboradores identificaron receptores α y β adrenérgicos en el uréter humano, donde parecía que predominaban los receptores α adrenérgicos, al igual que en el uréter animal. Varios estudios han investigado la participación del sistema adrenérgico en la fisiología ureteral. Por lo general, la inducción de contracción ureteral por agonistas α adrenérgicos es dosis dependiente. El principal agonista α adrenérgico, noradrenalina induce un efecto cronotrópico positivo, que aumenta la frecuencia de los movimientos peristálticos y un efecto inotrópico positivo, que aumenta el tono muscular hasta que causa obstrucción ureteral completa (espasmos) en altas dosis. Por lo tanto, la estimulación α adrenérgica disminuye el volumen del flujo de orina por el uréter. El bloqueo de un receptor α adrenérgico por un antagonista específico disminuye la amplitud y frecuencia del peristaltismo ureteral, con la consiguiente pérdida de presión intrauretral y, por lo tanto, el aumento de la capacidad de transporte de líquido.

Por lo anterior, es posible sugerir que el efecto de tamsulosina en el uréter obstruido sea inducir un aumento del gradiente de presión intrauretral alrededor del cálculo.

En nuestro protocolo de estudio comparamos la eficacia clínica de dos diferentes medicamentos que se involucran en la unidad contráctil ureteral. La primera es la tamsulosina, un bloqueador de los receptores α -1a y α -1d selectivo. La segunda es la nifedipina, un calcioantagonista que en varios estudios ha mostrado eficacia para facilitar la eliminación de litos en el tercio inferior. Cada medicamento se acompaña de un analgésico, un antibiótico y un esteroide, con los cuales se potencia el efecto antiedema necesario para la eliminación del lito. Utilizamos un grupo control al cual sólo se le administró analgésico y antibiótico.

El diseño aleatorio de nuestro estudio no incluyó la estratificación de pacientes por sexo, porque hasta

Cuadro 1. Distribución por grupo de medicamentos empleados.

Grupo 1	Tamsulosina 0.4 mg Vía oral Cada 24 hrs por 21 días	Parametasona 4 mg Vía oral Cada 24 hrs por 21 días	Ketorolaco 10 mg Vía oral Cada 8 hrs por 5 días	Ciprofloxacina 250 mg Vía oral Cada 12 hrs por 8 días
Grupo 2	Nifepina 20 mg Vía oral Cada 24 hrs por 21 días	Parametasona 4 mg Vía oral Cada 24 hrs por 21 días	Ketorolaco 10 mg Vía oral Cada 8 hrs por 5 días	Ciprofloxacina 250 mg Vía oral Cada 12 hrs por 8 días
Grupo 3	Placebo	Placebo	Ketorolaco 10 mg Vía oral Cada 8 hrs por 5 días	Ciprofloxacina 250 mg Vía oral Cada 12 hrs por 8 días

donde sabemos ningún estudio publicado ha demostrado que la capacidad de expulsión de cálculos o la tolerancia al dolor de hombres y mujeres sean diferente.

Nuestro estudio mostró que la tamsulosina resultó más efectiva en la eliminación de litos del tercio inferior del uréter, en comparación con la nifedipina y el placebo. La diferencia entre el tiempo de eliminación entre el grupo 1 y 3 fue muy significativa, además de que el primero no mostró reacciones secundarias.

En el último consenso, realizado en 1998, de las guías de actualización de la Asociación Americana de Urología (AUA) no se considera al tratamiento médico de la litiasis de tercio inferior del uréter como una opción viable, ya que ni siquiera se enumera, por lo que consideramos que esta opción de tratamiento debe considerarse debido a su seguridad y eficacia ampliamente demostradas.

CONCLUSIONES

La tamsulosina es un medicamento con una alta efectividad para el manejo de litos ureterales del tercio inferior menores a 10 mm. Además, no mostró reacciones secundarias con respecto a la nifedipina, lo que nos dio un mayor índice de seguridad en su manejo. Se puede proponer un enfoque conservador para cálculos de hasta 10 mm durante no más de cuatro semanas, siempre que no haya deterioro de la función renal, infección ni dolor intratable.

El tratamiento médico conservador de esta patología constituye una excelente opción desde el punto de vista costo-beneficio si se compara con la cirugía.

Finalmente, se debe considerar incluir en las guías terapéuticas de las sociedades de urología este tratamiento como una opción efectiva y segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pak CY. Kidney stones. *Lancet*. 1998;351:1797.
2. Martínez PL, Avalos SH. Urgencias Urológicas. En: Gutiérrez G F. Urología práctica, tomo 2, México, D.F. Ed. Piensa; 1998. p. 37-76.
3. Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, et al: Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone pasaje: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Urol*. 1994;152:1095.
4. Wilde MI, McTavish D. Tamsulosin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the management of distal ureteral stones. *Urology*. 2000;56:579.
5. Richardson CD, Donatucci CF, Page SO et al. Pharmacology of tamsulosin: saturation binding isotherms and competition analysis using cloned alpha 1-adrenergic receptor subtypes. *Prostate*. 1997;33:55.
6. Delabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol*. 2003;170,2202-2205.
7. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J et al. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower parts of ureters with the alpha 1-blocker-tamsulosin. *Int Urol Nephrol*. 2003;34(1):25-29.