

Eficacia del tratamiento con tamsulosina en la eliminación de cálculos uretrales

M. Longoni Merino

Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia. Fundación Asistencial Mutua de Terrassa (Barcelona)

RESUMEN

Desde finales de los años noventa, tamsulosina es un fármaco utilizado en España para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a la hiperplasia benigna de próstata. A principios de la década del año 2000, los antagonistas del adrenoceptor-alfa, sobre todo tamsulosina, empezaron a utilizarse (fuera de ficha técnica) para la eliminación de los cálculos renales situados en la parte distal del uréter.

El uréter presenta receptores alfa-adrenérgicos que son bloqueados por tamsulosina, lo que produce la relajación del músculo liso y la inhibición de la actividad peristáltica, facilitando así la eliminación de los cálculos. La terapia expulsiva médica (TEM) ha sido avalada por muchos ensayos clínicos y metaanálisis. Tanto la Asociación Médica Americana de Urología como la Asociación Europea de Urología han recomendado su uso según el tamaño del cálculo, pero en los últimos años han aparecido nuevos ensayos clínicos que ponen en duda la eficacia de este fármaco.

En el presente artículo se hace un estudio retrospectivo de la utilización de tamsulosina en pacientes con cálculos uretrales, con el fin de determinar su eficacia y comparar los resultados con otros estudios.

Palabras clave: Tamsulosina, cálculos, terapia expulsiva médica (TEM).

ABSTRACT

Efficacy of treatment with tamsulosin in the elimination of ureteral stones

Tamsulosin is a drug used in Spain since the late 1990s for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. In the early 2000s, antagonists of the α -adrenoceptor, especially tamsulosin, began to be used off label, in the elimination of kidney stones located in the distal part of the ureter.

This presents α -adrenergic receptors that are blocked by tamsulosin, producing relaxation of smooth muscle and inhibition of peristaltic activity and thus facilitating the elimination of stones. Medical expulsive therapy (MET) has been supported by many clinical trials and meta-analyses performed. Both the American Medical Association of Urology and the European Association of Urology have recommended its use, depending on the size of the stone, but in recent years new clinical trials have appeared that call into question the efficacy of tamsulosin.

A retrospective study of the use of tamsulosin in patients with urethral stones is made, determining its efficacy and comparing the results with other studies.

Keywords: Tamsulosin, stones, medical expulsive therapy (MET).

Introducción

Un cólico renal es un episodio de dolor abdominal severo debido a la contracción sostenida del músculo liso por el tránsito de un cálculo desde el riñón hasta la vejiga a través de los uréteres (figura 1). Los

cálculos son los componentes en fase sólida de la orina, y su recurrencia depende de factores geográficos, climáticos, étnicos, dietéticos y genéticos. Los cálculos renales se clasifican por la etiología de su formación y composición, y por el riesgo de recurrencia (tabla 1).

Después de la evaluación clínica, debe realizarse el diagnóstico. Los ultrasonidos son de primera elección,

Correspondencia:

M. Longoni Merino

Correo electrónico: mlongoni@mutuaterrassa.es

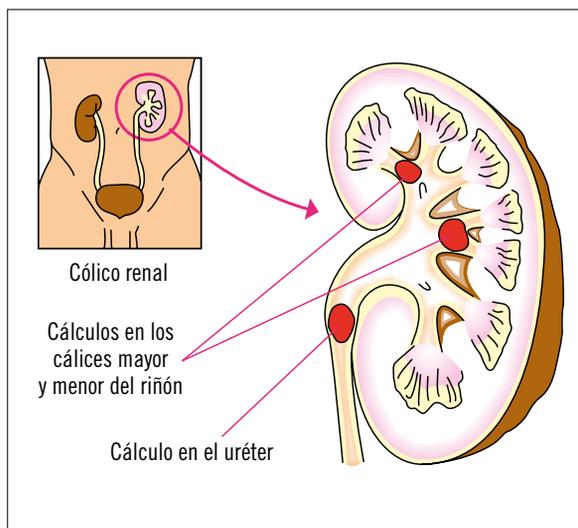


Figura 1. Localización de los cálculos renales

pero a menudo fallan en el diagnóstico de los cálculos uretrales, pues la parte superior del tracto urinario está normalmente dilatada en estas condiciones. La tomografía computarizada de baja dosis sólo se utiliza en los casos agudos y cuando se plantea una intervención quirúrgica. La radiografía riñón-uréter-vejiga ayuda a diferenciar entre cálculos radiolucidos y radiopacos, y también se utiliza durante el periodo de seguimiento (tabla 2)¹.

Los pacientes pueden tratarse con analgésicos, a la espera del tránsito del cálculo hasta la vejiga de forma espontánea. La probabilidad de eliminación del cálculo en 4 semanas está entre el 50 y el 95%, dependiendo del tamaño y la localización en el uréter. En caso de pielonefritis, obstrucción de un único riñón o dolor intratable, se hace necesaria la eliminación del cálculo por endoscopia o la utilización de ondas de choque por litotricia extracorpórea.

Los cálculos renales afectan a alrededor del 12% de los hombres y al 6% de las mujeres durante su vida, presentándose en jóvenes y adultos sanos. Hay poca información sobre la eliminación espontánea de los cálculos, pero factores como el tamaño, la localización, los espasmos musculares, el edema y la anatomía son relevantes. Los cálculos mayores de 5 mm de diámetro normalmente requieren intervención quirúrgica²⁻⁵.

Tras la realización de numerosos ensayos aleatorizados y metaanálisis, la American Urological Association (AUA) y la European Association of Urology (EAU) recomiendan que los pacientes con cálculos uretrales menores de 10 mm reciban un tratamiento apropiado y que se haga un seguimiento del paso del cálculo. El tratamiento de primera elección son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE): diclofenaco (si no hay insuficiencia renal previa), indometacina e ibuprofeno (figura 2)¹.

Tabla 1

Clasificación de los cálculos por su etiología

Cálculos no infecciosos

- Oxalato cálcico
- Fosfato cálcico
- Ácido úrico

Cálculos infecciosos

- Fosfato amonicomagnésico
- Carbonato apatita
- Uratoamónico

Causas genéticas

- Cistina
- Xantina
- 2,8-dihidroxiadenina

Tabla 2

Características de los cálculos determinadas por rayos X

Radioopacos

- Oxalato cálcico dihidrato
- Oxalato cálcico monohidrato
- Fosfato cálcico

Baja radioopacidad

- Fosfato amonicomagnésico
- Carbonato apatita
- Cistina

Radiolúcidos

- Ácido úrico
- Urato amónico
- Xantina, 2,8-dihidroxiadenina

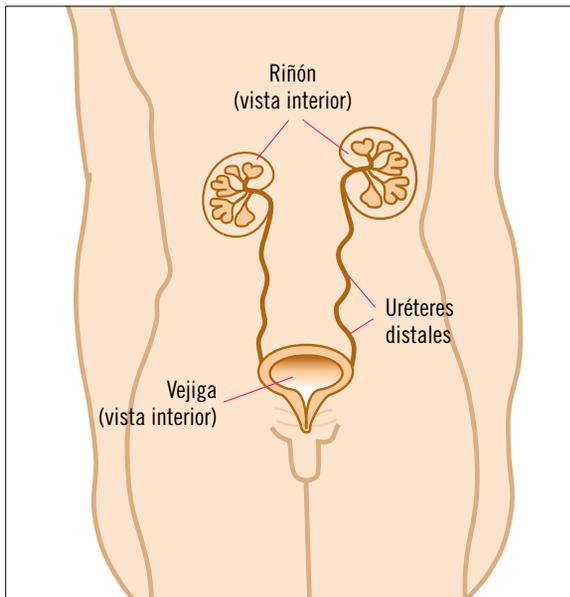


Figura 2. Situación de los uréteres y la vejiga

Hay mucha información sobre la utilización de fármacos en la eliminación espontánea de cálculos renales y en la disminución de los cólicos asociados, lo que se conoce con el nombre de «terapia expulsiva médica» (TEM). En 2004, Porpiglia et al.⁶ evaluaron y compararon la efectividad de nifedipino y tamsulosina en el tratamiento de los cálculos uretrales. Esta terapia se popularizó tras

una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en 2006 por Hollingsworth et al.⁷. Desde entonces, se han utilizado alfa-bloqueantes, esteroides y bloqueantes de los canales del calcio, que facilitan el paso de los cálculos y disminuyen la necesidad de intervención urológica.

Como antagonistas del adrenergico- α se ha utilizado especialmente la tamsulosina. En una revisión de Wang et al.⁸ de las publicaciones existentes en Medline, Embase y otras bases de datos sobre la eficacia de tamsulosina, se llega a la conclusión de que este fármaco facilita de forma significativa la eliminación de cálculos uretrales.

Según su ficha técnica, tamsulosina está indicada para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI)⁹ asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP) (figura 3). Tamsulosina es un antagonista alfa-1-adrenérgico postsináptico y uroselectivo para los receptores adrenérgicos alfa-1a de la próstata, que constituyen entre el 70 y el 75% de los receptores adrenérgicos del tracto urinario inferior (figura 4). El bloqueo de los receptores relaja el músculo liso de la próstata y del cuello de la vejiga, y facilita el vaciamiento de la orina en pacientes con HBP. Tamsulosina actúa en los receptores adrenérgicos presentes en el uréter distal, facilitando la eliminación de cálculos menores de 10 mm de diámetro.

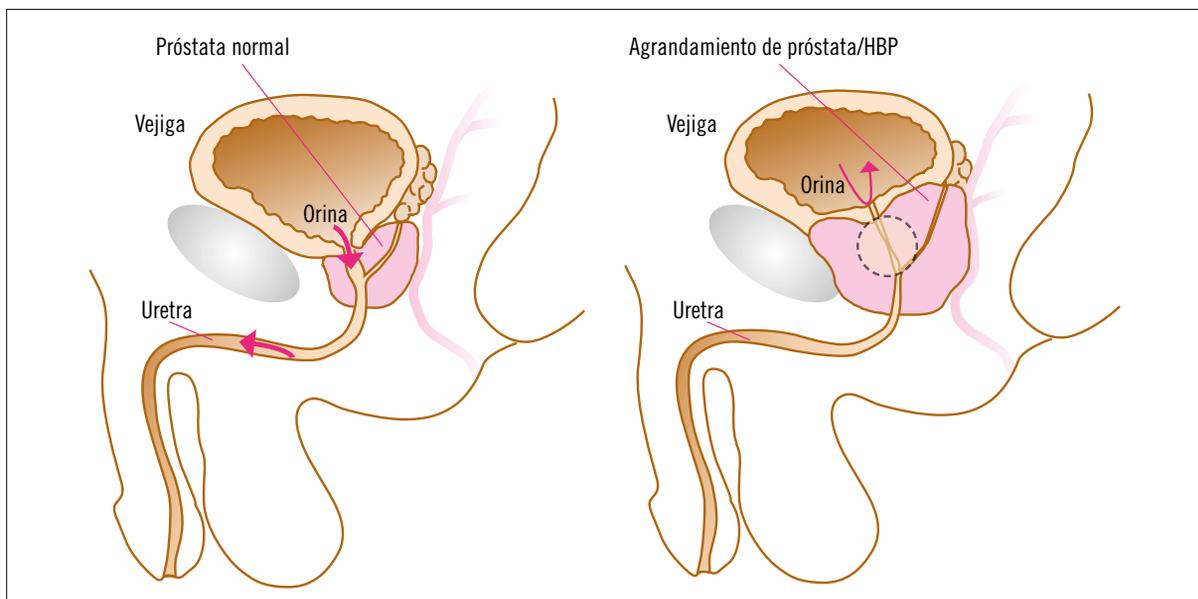


Figura 3. Hiperplasia benigna de próstata (HBP)

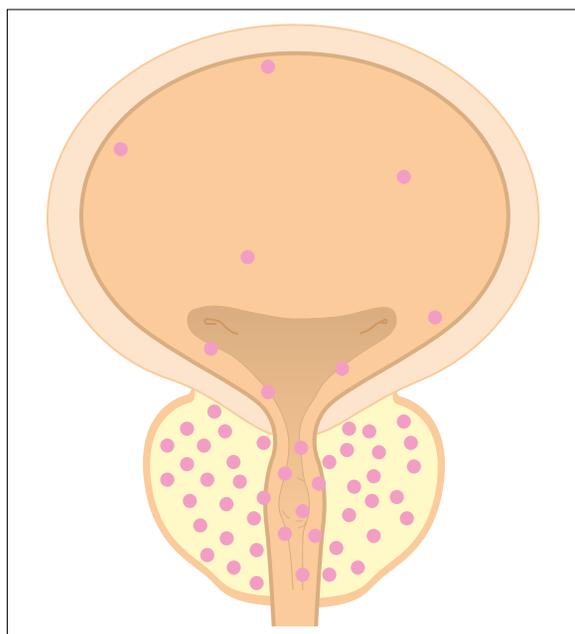


Figura 4. Distribución de los receptores alfa-adrenérgicos en vejiga, uretra y próstata

Tamsulosina también se ha utilizado (fuera de ficha técnica) en el tratamiento de los STUI en la mujer, sobre todo en la disfunción miccional¹⁰. Sin embargo, en un ensayo de Robinson et al.¹¹ (2007), doble ciego y controlado con placebo, en el que se estudiaban la eficacia y la seguridad de tamsulosina en mujeres con síndrome de vejiga hiperactiva, se concluyó que su utilización no fue efectiva frente a placebo, limitando su uso empírico.

La tamsulosina no necesita ajuste en insuficiencia renal o hepática. Debe administrarse después del desayuno o de la primera comida del día, ya que los alimentos disminuyen su biodisponibilidad, reducen el pico de concentración sérica del fármaco y disminuyen el riesgo de hipotensión. Como efectos adversos presenta hipotensión ortostática¹², síncope, taquicardia, priapismo, síndrome de iris flácido y congestión nasal. Durante el tratamiento, es necesario el control de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.

Estudio observacional

Para comparar los resultados de otras investigaciones y ensayos clínicos, se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de los pacientes ingresados que recibieron tamsulosina durante el periodo de 1 año

(noviembre de 2016-noviembre de 2017) en la Fundación Asistencial Mutua de Terrassa, hospital universitario dotado de 450 camas. Se cuantificaron los pacientes que recibieron tamsulosina para indicaciones fuera de ficha técnica, y se seleccionaron los que la recibieron para el tratamiento de la litiasis renal.

Durante el ingreso hospitalario, se recogieron las siguientes variables de cada paciente: sexo, edad, diagnóstico, días de ingreso y número de dosis de tamsulosina 0,4 mg vía oral (v.o.). En los pacientes que necesitaban seguimiento, se mantuvo después del alta de forma ambulatoria.

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo, con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y de frecuencias absolutas para las variables categóricas.

La efectividad de la TEM se estableció según el periodo necesario hasta la expulsión del cálculo. Tras valorar los resultados de otros estudios publicados, consideramos establecer la TEM en dos periodos de tiempo: tratamiento muy efectivo cuando el tiempo de expulsión era igual o inferior a 7 días, y tratamiento efectivo cuando era igual o inferior a 14 días.

Resultados

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes pueden consultarse en la tabla 3. Las unidades administradas de tamsulosina durante el ingreso y los días de ingreso se muestran en la tabla 4.

La tasa global de efectividad dentro de los 7 primeros días fue en 25 pacientes (20 hombres y 5 mujeres) de un 55,6%; la tasa de los 8-14 días fue en 10 pacientes del 22,2%, y las tasas superiores a 14 días en 10 pacientes fueron del 22,2% (tabla 5).

Discusión

En nuestros resultados, la tasa de expulsión antes de los 14 días fue similar a la observada en otros estudios (77,8 frente al 80,4%), y ligeramente inferior en el caso de la expulsión del cálculo antes de los 7 días (55,6 frente al 64,4%)^{8,13-16}.

En muchos casos estos pacientes son dados de alta tras ingresar en urgencias y recibir los cuidados necesarios, pero en nuestro estudio ingresaban en la planta de Urología tras pasar por el servicio de Urgencias.

Tabla 3

Características demográficas y clínicas de los pacientes				
	Total de pacientes	Hombres	Mujeres	Media de edad (años)
Hiperplasia benigna de próstata	402 (81,7%)	402	–	78 (DE= 7,4)
Indicaciones fuera de ficha técnica	90 (18,3)	–	–	56 (DE= 8,8)
Litiasis renal	45 (50,0%)	40	5	
Retención aguda de orina	45 (50,0%)	41	4	

DE: desviación estándar.

Tabla 4

Unidades de tamsulosina durante el ingreso y días de ingreso de los pacientes		
Pacientes con litiasis renal	Hombres	Mujeres
Media de unidades de tamsulosina	6,8 (DE= 3,4)	5,6 (DE= 2,5)
Media de días de ingreso	6,3 (DE= 3,8)	4,6 (DE= 2,3)

DE: desviación estándar.

Los pacientes que ingresaron con la indicación de litiasis renal y no requirieron cirugía u otros tratamientos recibieron tamsulosina. A los que no expulsaron el cálculo durante el ingreso, se les siguió de forma ambulatoria hasta finalizar el estudio.

Ninguno de ellos tuvo que suspender el tratamiento con tamsulosina por efectos adversos. Los pacientes recibieron la analgesia y la hidratación necesarias en cada caso, y se realizaron todas las pruebas radiológicas requeridas.

Nuestro estudio tuvo como limitaciones no determinar el tamaño del cálculo y la composición del mismo.

La TEM se popularizó tras una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en el año 2006 por Hollingsworth et al.⁷. Se citaban datos que indicaban que el paso de los cálculos a nivel uretral era un 54% más alto utilizando alfa-bloqueantes que sin tratamiento.

Tabla 5

Efectividad de la terapia expulsiva médica (TEM)			
Días	Tasa global de efectividad (%)	Hombres	Mujeres
<7 días	55,6	20	5
8-14 días	22,2	10	
>14 días	22,2	10	

A partir de estos estudios, la TEM se recomendó como parte del tratamiento conservador, junto a la hidratación y los analgésicos, aunque hubo cierto escepticismo por parte de la comunidad científica debido a la deficiente metodología empleada en los ensayos.

En un reciente estudio de Meltzer et al.¹⁷, publicado en junio de 2018, los participantes fueron reclutados en 6 servicios de urgencias de EE.UU., con una muestra de 1.899 pacientes, de los que 512 fueron aleatorizados para recibir tamsulosina 0,4 mg/día o placebo durante 28 días. Este estudio constató que la tasa de eliminación de cálculos fue comparable en los dos grupos. No hubo diferencias significativas con respecto al tiempo de expulsión del cálculo, el regreso al trabajo, el uso de analgésicos, la hospitalización, la necesidad de cirugía o la repetición de visitas a urgencias. Los autores no encontraron base científica que justificara el uso de

tamsulosina para cálculos inferiores a 9 mm, y recomiendan revisar las guías sobre la TEM. Aunque en este estudio el 75% de los pacientes tenían cálculos inferiores a 4 mm (media [DE] de tamaño: 3,8 [1,4] mm), no puede asegurarse que tamsulosina no produzca beneficios en cálculos mayores de 9 mm.

En otro estudio reciente, multicéntrico y aleatorizado, publicado en 2018 y realizado en China, en el que 3.450 pacientes con cálculos en el uréter distal fueron aleatorizados para recibir durante 4 semanas tamsulosina 0,4 mg (v.o.) o placebo, la tasa de eliminación de los cálculos fue estadísticamente más alta en el grupo de tratamiento. La TEM fue más beneficiosa en pacientes con cálculos mayores de 5 mm, y la tasa de eliminación en los cálculos más pequeños no fue distinta entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo¹⁶.

Türk et al.¹ recomiendan la TEM para facilitar de forma espontánea el paso de los cálculos urinarios y disminuir la analgesia. En la tabla 6 puede observarse el papel de la TEM en el tratamiento de los cálculos urinarios, y en la tabla 7 las recomendaciones de la TEM para facilitar el paso espontáneo de los cálculos. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que las recomendaciones de la guía de la EAU son del año 2015.

En el trabajo de Bell et al.¹⁸, de 2017, los autores comentan los resultados de una encuesta de preferencia (que se realizó con 200 pacientes) con respecto a la TEM, después de explicarles que la terapia con alfa-bloqueantes mejora la tasa de eliminación de cálculos alrededor de un 29% (según la guía de la EAU del año 2007), mientras que los estudios más recientes limitan el beneficio, sobre todo de tamsulosina. La en-

Tabla 6

Papel de la TEM en el tratamiento de los cálculos urinarios	
Evidencia	Nivel de evidencia*
Hay evidencia científica sólida de que la TEM acelera el paso espontáneo de cálculos uretrales y de los fragmentos generados por litotricia, y de que el tratamiento limita el dolor	1a
Varios ensayos han demostrado que los alfa-bloqueantes tienen efecto sobre la tasa de expulsión de cálculos	1b
No hay evidencia que apoye el uso de corticosteroides como monoterapia en la TEM. Los datos que apoyan la combinación de corticosteroides y alfa-bloqueantes son insuficientes	1b

TEM: terapia expulsiva médica. *Preminger et al. (2007)³.

Tabla 7

Recomendaciones en la TEM para facilitar el paso espontáneo de cálculos		
Recomendaciones	Nivel de evidencia*	Grado de recomendación*
Se recomiendan los alfa-bloqueantes	1a	A
El paciente debe ser informado de que la administración está fuera de ficha técnica** y de los riesgos asociados a la TEM	4	A
Los pacientes que eligen la salida espontánea o la TEM deberían tener controlado el dolor, no presentar sepsis y mostrar una función renal correcta	4	A
Debe vigilarse la posición del cálculo entre el día 1 y el 14, y examinar a los pacientes para prevenir la hidronefrosis	4	A

TEM: terapia expulsiva médica. *Preminger et al. (2007)³. **No se sabe si la tamsulosina afecta al feto o si se encuentra en la leche materna.

cuesta analizaba las condiciones de utilización de analgésicos, el tiempo de paso del cálculo y la necesidad de intervención quirúrgica. Los resultados de esta encuesta fueron los siguientes: un 49% de los pacientes encuestados tomaría tamsulosina, a pesar de los datos que limitan el beneficio; un 24% estaban inseguros, y un 26% no tomaría tamsulosina. Un 71% del total de pacientes encuestados preferiría utilizar TEM antes que recurrir a la cirugía.

Se ha de tener en cuenta que la adherencia a la TEM no ha sido tan alta como los autores de los estudios hubieran deseado. En un trabajo de Furyk et al.¹⁴, se concluye que un 25% de los pacientes que inician la TEM no continúan con el tratamiento a las 2 semanas de iniciarlo.

En el año 2009, Seitz et al.¹⁹ hicieron una revisión sistemática en Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials y Cochrane Database of Systematic Reviews, para evaluar la eficacia y la seguridad de la TEM con alfa-bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio, y comprobaron una más alta y rápida tasa de expulsión de cálculos que en los grupos de control.

En el estudio de Hermanns et al.²⁰ se evaluó la eficacia de la TEM con tamsulosina. Incluyeron en el ensayo a pacientes con cálculos uretrales ≤ 7 mm, que recibieron durante 21 días tamsulosina o placebo, discontinuando el tratamiento por eliminación del cálculo o intervención quirúrgica. No hubo diferencias significativas entre el grupo de tamsulosina y el de placebo en cuanto a la tasa de expulsión del cálculo. El tiempo medio de eliminación del cálculo fue de 7 días en el grupo de tamsulosina y de 10 días en el grupo placebo, y por tanto tampoco fue significativo. Sin embargo, la cantidad de analgésicos hasta la eliminación del cálculo fue significativamente diferente: en el grupo de tamsulosina la media fue de 3 analgésicos/día, y en el grupo placebo de 7 analgésicos/día.

En el estudio de Singh et al.²¹ se valoró la eficacia de tamsulosina en pacientes que habían recibido litotricia extracorpórea mediante ondas de choque para tratar cálculos a nivel uretral superior. En el ensayo, el grupo de estudio recibió tamsulosina 0,4 mg/día, y el grupo de control hidratación y analgésicos igual que el grupo

de estudio, pero sin recibir fármaco, durante 3 meses. Se hizo un seguimiento a los 1, 2 y 3 meses de llevar a cabo la litotricia, y se determinaron la eficacia de tamsulosina por la tasa de eliminación a los 1, 2 y 3 meses, el tiempo de eliminación de los fragmentos del cálculo y la intensidad del dolor. Los autores concluyeron que tamsulosina ayuda a eliminar los cálculos a nivel uretral superior, sobre todo al cabo de 1 mes de la litotricia y en cálculos grandes (11-15 mm), siendo necesarias menos sesiones de litotricia y una menor utilización de analgésicos en el grupo que recibió el fármaco.

En el estudio de Pickard et al.²², conocido con el nombre de SUSPEND, se concluye que el cólico uretral es un proceso común y doloroso y que se precisan tratamientos para la eliminación espontánea de los cálculos. La utilización de antagonistas de los alfa-adrenorreceptores (como tamsulosina) y de estabilizadores de los canales del calcio (como nifedipino) no logró facilitar la eliminación de los cálculos durante las 4 semanas de tratamiento.

Burrows et al.²³ han propuesto el diseño teórico de un ensayo clínico (STONE) para determinar la eficacia de tamsulosina como TEM, tomando como modelos 2 estudios relativamente recientes (Pickard et al., Furyk et al.) en los que la utilización de tamsulosina en comparación con placebo no había presentado beneficio, y cuestionando, por tanto, la TEM. En el diseño de Burrows et al.²³, los pacientes recibirían durante 28 días tamsulosina o placebo. A lo largo de este periodo, desde la aleatorización hasta el fin del ensayo, contactarían en 5 ocasiones con los pacientes, y posteriormente a los 90 días de la postaleatorización. El resultado principal sería la eliminación del cálculo, determinado por la visualización o captura por parte del mismo paciente, y los resultados secundarios serían el tiempo desde la aleatorización hasta la eliminación del cálculo, la necesidad de intervención quirúrgica o litotricia, el tiempo con periodos de dolor y la utilización de analgésicos. Los autores aseguraban que los resultados del ensayo darían una información muy importante con respecto al uso de la TEM, y en concreto de los bloqueantes alfa-adrenérgicos en pacientes con cálculos renales que acuden a urgencias con síntomas agudos.

Conclusiones

En los trabajos y ensayos clínicos publicados entre los años 2006 y 2015, la metodología de los estudios es deficiente y los resultados pueden presentar sesgos.

El tamaño del cálculo parece ser el factor determinante del beneficio que aporta tamsulosina. Hay ensayos con tamaños de cálculos ≤ 5 mm y otros con cálculos ≤ 9 mm, por lo que los resultados no son comparables entre sí.

En algunos estudios, la disminución en la utilización de analgésicos es el mayor beneficio que aporta tamsulosina.

En cualquier caso, debe tenerse en cuenta la baja adherencia a la TEM a partir de la segunda semana de tratamiento.

Según los resultados obtenidos y la evidencia revisada, deberían realizarse más estudios con fármacos, estratificando el tamaño y determinando la localización de los cálculos para poder actualizar las guías sobre la TEM. ■

Bibliografía

1. Türk C, Petrík A, Sarica K, et al. EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur Urol.* 2016; 69: 468-474.
2. Curhan GC. Epidemiology of Stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007; 34: 287-293.
3. Preminger GM, Tselius HG, Assimos DG, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol.* 2007; 178: 2.418-2.434.
4. Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *Am J Roentgenol.* 2002; 178: 101-103.
5. Teichman J. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med.* 2004; 350: 684-693.
6. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol.* 2004; 172: 568-571.
7. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet.* 2006; 368: 1.171-1.179.
8. Wang RC, Smith-Bindman R, Whitaker E, et al. Effect of tamsulosine on stone passage for ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2017; 69: 353-361.
9. García-Mora A, Reyes-Vallejo L. Evolución en el tratamiento médico de los síntomas del tracto urinario bajo en hombres. *Rev Mex Urol.* 2015; 75: 30-37.
10. Boyd K, Hilaris O. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of lower-urinary-tract symptoms and dysfunction in women. *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 711-722.
11. Robinson D, Cardozo L, Terpstra G, Bolodeoku J. Tamsulosin study group. A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int.* 2007; 100: 840-845.
12. Bird ST, Delaney JAC, Brophy JM, et al. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ.* 2013; 347: f6320.
13. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MA, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 355: 16112/doi: 10.1136/bmj16112.
14. Furyk JS, Chu K, Banks C, et al. Distal ureteric and tamsulosin: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicentre trial. *Ann Emerg Med.* 2016; 67: 86-95.
15. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RWM, Lock MTWT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 4: CD008509/doi: 10.1002/14651858.CD008509.pub3.
16. Ye Z, Zeng G, Yang 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: 385-391.
17. Meltzer AC, Burrows PK, Wolfson AB, et al. Effect tamsulosin of passage ureteral stones. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(8): 1.051-1.057.
18. Bell JR, Penniston KL, Best SL, Nakada Y. A survey of patient preferences regarding medical expulsive therapy following the SUSPEND trial. *Can J Urol.* 2017; 24: 8.827-8.831.
19. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol.* 2009; 56: 455-471.
20. Hermanns T, Sauermann P, Rufibach K, et al. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? Results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2009; 56: 407-412.
21. Singh SK, Pawar DS, Griwan MS, et al. Role tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy. A randomized controlled trial. *J Urol.* 2011; 8: 14-20.
22. Pickard R, MacLennan G, Ruth TL, et al. Medical expulsive therapy in adults with uretic colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 341-349.
23. Burrows PK, Hollander JE, Wolfson AB, et al. STONE Study investigators. Design and challenges of a randomized clinical trial of medical expulsive therapy (tamsulosin) for urolithiasis in the emergency department. *Contemp Clin Trials.* 2017; 52: 91-94.

F O R T U N E

F A V O U R S

T H E

B O L D

V i r g i l

We don't turn and look the other way when faced with a challenge. Making a difference in healthcare means having the courage to explore new ground. It means taking responsibility for the availability

of new options for people with complex immune-inflammatory conditions, and pushing the boundaries of research and development to find them. Our bold decisions are sometimes

unexpected or unconventional, but they are always made with the patient in mind.

Committed to improving the lives of patients worldwide®

