



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SECRETARÍA DE SALUD.

“Estudio doble ciego comparativo entre ketorolaco, lidocaína en gel y placebo para valorar la eficacia en el control del dolor asociado a la cistoscopia rígida”

TESIS DE POSGRADO.

*PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
UROLOGÍA*

PRESENTA

DR. FRANCISCO RENE RODRIGUEZ PIÑA

TUTOR:

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA

CO TUTOR:

DR. CARLOS GARCIA IRIGOYEN





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGIA**

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA
ASESOR DE TESIS

DR. CARLOS GARCIA IRIGOYEN
CO ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A mis padres, que siempre me brindaron su ejemplo y me guiaron con sus consejos.

A mi hermana por todas su enseñanzas y por toda su ayuda en mis primeros años de la especialidad.

A todos mis maestros por sus enseñanzas.

“No solo no hubiéramos sido nada sin ustedes, sino con toda la gente que estuvo a nuestro alrededor desde el comienzo; algunos siguen hasta hoy.
¡Gracias... Totales!”

ÍNDICE

Título	5
Marco teórico	6
Planteamiento del problema	15
Justificación	15
Hipótesis	15
Objetivos	15
Metodología	16
Procedimiento	17
Análisis estadístico	19
Resultados	20
Discusión	25
Conclusión	26
Anexo	27
Bibliografía	30

Título

“Estudio doble ciego comparativo entre ketorolaco, lidocaína en gel y placebo para valorar la eficacia en el control del dolor asociado a la cistoscopia rígida”

MARCO TEORICO:

La cistoscopia nace en 1887; Nitze y Leiter reducen una lámpara incandescente de Edison a un tamaño capaz de colocarse en la punta del cistoscopio; en 1890 el Dr. Alexander Brenner construyó un cistoscopio que tenía un aditamento para poder cateterizar los uréteres. Era una modificación del cistoscopio de Nitze.

Desde entonces la cistoscopia ha formado parte fundamental del armamento del urólogo para el diagnóstico y el tratamiento de múltiples patologías urológicas.

La cistoscopia se usa principalmente para visualizar directamente la uretra anterior y posterior así como la vejiga. Una de las indicaciones más comunes para la realización de una cistoscopia es la evaluación de la hematuria micro y macroscópica, evaluación de los síntomas de vaciamiento, vigilancia de carcinoma urotelial, remoción de cuerpos extraños, para la colocación de sondas transuretrales.

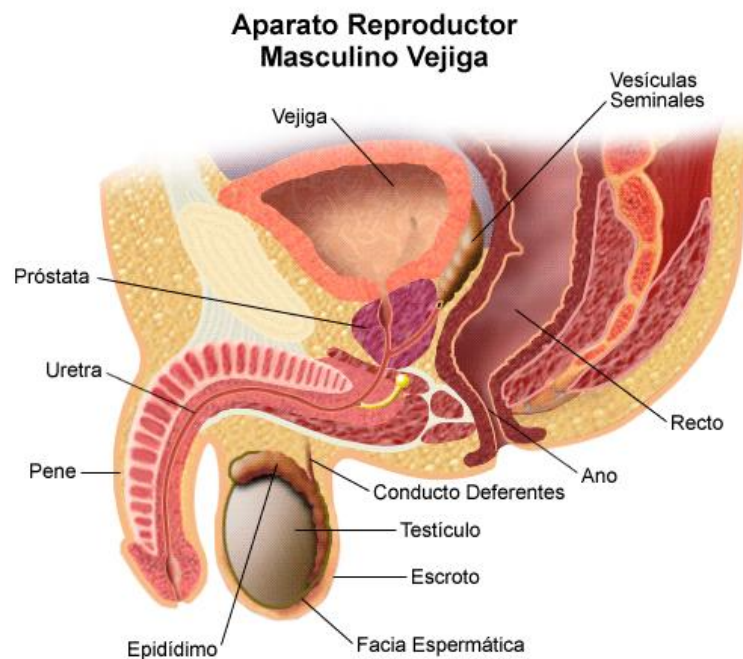


Fig 1. Uretra masculina

Se puede acceder al tracto urinario superior usando técnicas cistoscópicas. La evaluación diagnóstica del tracto urinario superior se logra mediante la cateterización selectiva de los meatos ureterales y con la instilación retrógrada de material de contraste. Se pueden introducir catéteres ureterales y cepillos hacia el tracto urinario superior para obtener muestras de para evaluación citológica e histológica. En caso de obstrucción del tracto urinario superior se pueden colocar catéteres con asistencia de la cistoscopia; en la mayoría se estas intervenciones es necesario el uso de fluoroscopia.

Permite la visualización macroscópica que se puede correlacionar con signos y síntomas del tracto genitourinario bajo. Además es posible obtener muestras de tejido y fluidos para evaluación citológica e histológica.

La cistoscopia se puede realizar con equipo rígido o flexible; los endoscopios rígidos tienen la ventaja que el sistema óptico ofrece una mejor visión, tienen un canal de trabajo más amplio, el calibre mayor permite una mayor irrigación y por lo tanto una mejor visualización, son más fáciles de manipular y orientar al momento del estudio y se pueden manejar fácilmente con una mano lo que permite el uso de la segunda mano para la realización de procedimientos; tienen una vida útil más larga.

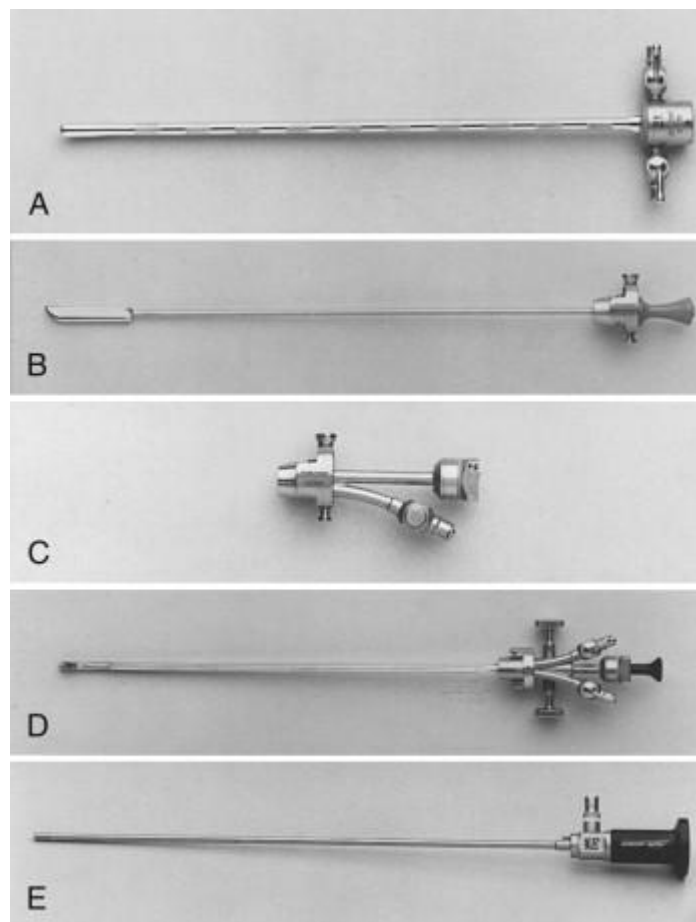


Fig. 2 Cistoscopio rígido, A) Obturador, B) Puente, C) Sistema deflector, D) Obturador y sistema deflector, E) Lente, a la cual se le conecta una fuente de luz.

La cistoscopia flexible tiene la ventaja de una mayor comodidad para el paciente, pudiendo realizar la prueba en la consulta con menos molestias y menor necesidad de anestesia; no es preciso colocar al paciente en posición de litotomía; menor morbilidad. Se componen de haces de fibra óptica en el interior de un tallo flexible, con el extremo dirigible desde un control que se maneja con el pulgar. La punta del cistoscopio flexible puede deflexionar hasta 210 grados por una palanca. El endoscopio tiene un canal que se comparte para irrigación e instrumentos de trabajo. Tiene la desventaja de una menor vida útil, la fragilidad de la fibra óptica y la mayor probabilidad de deterioro del

equipo rápidamente. Los avances recientes en la tecnología de los chips de las cámaras han facilitado el desarrollo de cistouretróscopios digitales. En estos modelos un chip de imagen se coloca en la punta distal del cistoscopio que convierte la luz en una carga eléctrica que muestra las imágenes en una pantalla. Los sistemas digitales tienen la ventaja que tienen una mayor resolución óptica, contraste y diferenciación de color.



Fig. 3 Cistoscopios flexible con fuente de luz

El calibre de los cistoscopios se expresa en french(fr) y se refiere la circunferencia externa en milímetros. En general se escoge el cistoscopio de menor calibre que permita realizar el procedimiento minimizando el trauma al tracto genitourinario.

La profilaxis antimicrobiana no está indicada antes de una cistoscopia de rutina a menos que el paciente presente factores de riesgo; los antimicrobianos de elección en estos casos con las quinolonas o el trimetoprim.

Dolor

El dolor se define, según la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular existente o presumida, o bien lo que el sujeto describe utilizando esos mismos términos, sin que exista una lesión verificable”

La sensación dolorosa es producto del sistema nervioso, el componente más complejo del ser humano, por lo que ha de ser tratado no sólo como un síntoma aislado sino como una enfermedad, ya que es la consecuencia de un conjunto de factores que se interrelacionan entre sí para producirlo.

Se ha establecido una clasificación del trastorno doloroso en función de su duración: agudo (duración inferior a 6 meses de evolución), o crónico (con más de 6 meses de evolución). El dolor agudo es considerado como un dolor “útil”, ya que nos avisa de la presencia de una lesión que es preciso diagnosticar y tratar, frente al dolor crónico que no muestra esa utilidad, ya que con la cronificación se da lugar a una fijación del dolor

El dolor asociado a la cistoscopia es de tipo nociocéptico provocado por la estimulación física de la uretra por el cistoscopio. Se cree que la bradicinina

tiene un papel mayor que las prostaglandinas generadas en la presencia de inflamación. El mayor dolor se presenta al paso del cistoscopio por el esfínter externo.

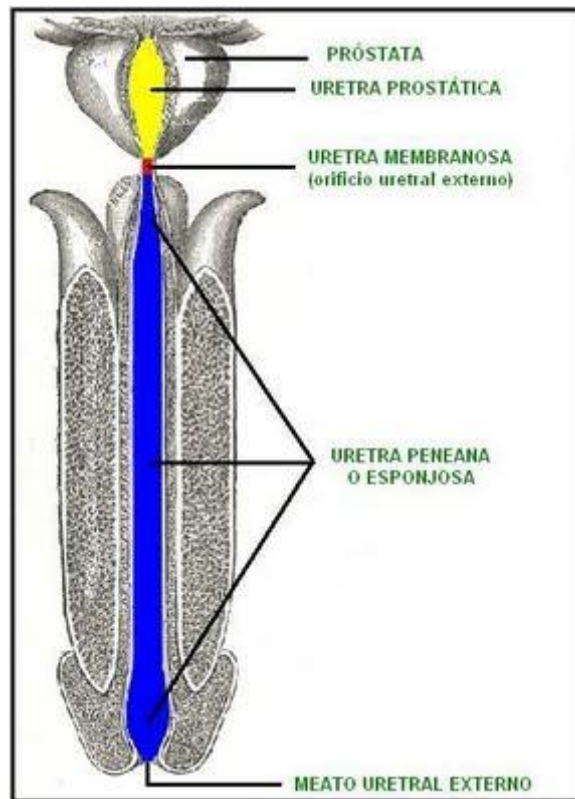


Fig. 4 Uretra masculina

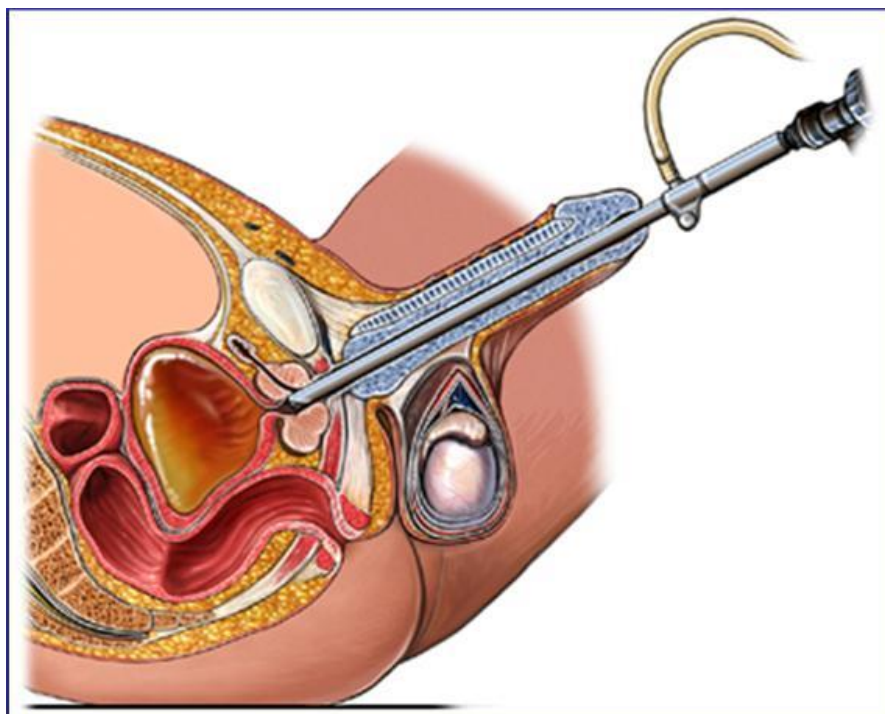


Fig. 5 Esquema de la realización de una cistoscopia rígida en donde se observa la rectificación de los ángulos uretrales.

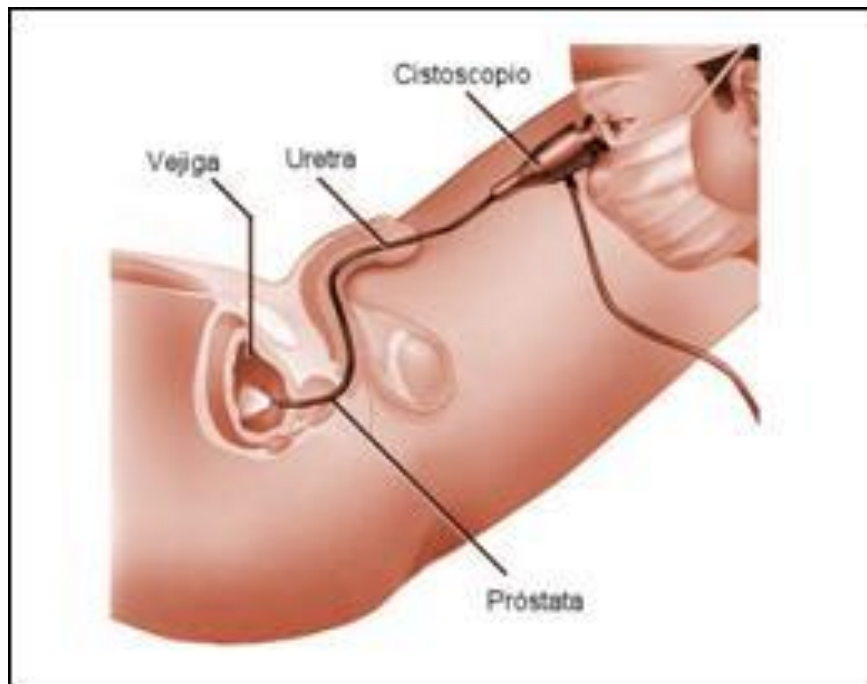


Fig 6. Esquema de la realización de una cistoscopia flexible

Escala numérica del dolor

La medición del dolor es subjetiva, existen múltiples escalas para evaluarlo, en el presente estudio se utiliza la escala numérica del dolor ya que es una escala fácil de aplicar, proporciona información estadística y es tan útil como la escala visual análoga. Esta puede aplicarse de manera gráfica o verbal.

Evalúa el dolor en una escala numérica del 0 al 10 encontrando que el 0 es sin dolor y el 10 es el dolor más intenso que ha experimentado el paciente.

Escala numérica del dolor										
Sin dolor						El peor dolor imaginable				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PRINCIPIOS ANATOMICOS Y FISIOLÓGICOS:

Inervación de la vejiga y de la uretra:

La inervación de ambas se orina de T11 a L2 y viaja por el plexo hipogástrico superior y llega a la vejiga a través de los nervios hipogástricos derechos e izquierdos, la inervación parasimpática viene de S2 a S4 formando el plexo pélvico parasimpático que se une al plexo hipogástrico. Las ramas aferentes que traen la sensación de la vejiga y uretra que son para distensión y plenitud vesical son las parasimpáticas; y para el dolor, tacto y temperatura los simpáticos.

La próstata y la uretra prostática reciben inervación tanto simpática como parasimpática proveniente del plexo prostático que viene del plexo pélvico parasimpático el cual se une al plexo hipogástrico, el origen espinal es principalmente lumbosacro

CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DEL DOLOR:

El dolor intenso y prolongado es capaz de desencadenar una serie de respuestas psicológicas y fisiológicas que son potencialmente adversas en pacientes con alteraciones cardiovasculares y respiratorias principalmente. Psicológicamente puede haber ansiedad y miedo, privación de sueño y sensación de indefensión. Estos cambios se potencian entre sí y a su vez aumentan el dolor, en pacientes ancianos el dolor puede ser una causa de delirio.

Fisiológicamente hay una respuesta sistémica y una local, con cambios inflamatorios, autonómicos, endócrinos e inmunológicos. El papel exacto del dolor en esta respuesta no está bien delimitado, al no poder separarse los efectos del dolor per se de aquellos producidos por la destrucción tisular.

La respuesta al dolor puede concebirse en términos de un arco aferente, una integración central y un arco eferente. La información sobre la naturaleza exacta de los factores eferentes y su integración central es limitada, pero los cambios hormonales y metabólicos han sido estudiados detalladamente. La vía neural es el principal mecanismo desencadenante, con respuestas segmentarias y también suprasegmentarias que estimulan centros bulbares, hipotalámicos y límbicos. Hay una activación del complemento y de la cascada de coagulación, fibrinólisis y liberación local de mediadores como histamina, serotonina, prostaglandinas, interleucinas y otras.

Se producen alteraciones a diferentes niveles.

Respiratorias: el dolor en el tórax o abdomen, especialmente en la mitad superior, produce un aumento del tono de los músculos abdominales e intercostales durante la espiración y también una alteración de la función diafragmática, el resultado es una disminución de la distensibilidad torácica, incapacidad para respirar profundamente o toser con fuerza.

Cardiovasculares: Se presenta taquicardia, aumento del gasto sistólico, del trabajo y del consumo de oxígeno miocárdico, vasoconstricción con aumento de la resistencia periférica y disminución de la capacitancia venosa (hipertensión arterial). La disminución de la actividad física aumenta la estasis venosa y la agregación plaquetaria con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y eventualmente de tromboembolia pulmonar.

Gastrointestinales y urinarias: Se ha reportado disminución del tono gastrointestinal, retardo del vaciamiento gástrico, disminución del tono vesical y uretral, con mayor probabilidad de retención urinaria. El dolor intenso puede modificar la excitabilidad de neuronas espinales y centrales, llevando a un aumento del área sensible y cambios del umbral.

ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Mecanismo de acción:

Tanto las acciones terapéuticas como los efectos adversos derivan de la inhibición de las ciclooxigenasas del ácido araquidónico (COX), lo que se traduce en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG), tromboxano A₂, (TXA₂) y prostaciclina (PG₂).

Existen dos formas de ciclooxigenasa: COX-1 responsable de los efectos fisiológicos y la COX-2 que se expresa en las inflamaciones y que predomina en el sistema nervioso central y mucosa gástrica. El celecoxib y rofecoxib son inhibidores selectivos de la COX-2, por lo que no presentan los efectos relacionados con la inhibición de la COX-1. El AAS actúa de manera

Acción analgésica: actúan en los tejidos inflamados impidiendo la síntesis de prostaglandinas y el papel sensibilizador de las mismas; también el sistema nervioso central, inhibiendo las respuestas mediadas por aminoácidos excitadores.

GRUPOS FARMACÉUTICOS		FÁRMACO
NO ÁCIDO	ALCALONAS	NABUMETONA
	PARA-AMINO-FENOLES	PARACETAMOL
	SULFOANILIDAS	NIMESULIDA
ÁCIDOS	FENAMATO	MECLOFENAMATO
	OXICAMS	PEROXICAM
	SALICILATO	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
	PIRAZOLONA	METAMIZOL
	FENILACETICO	DICLOFENACO
	FENILPROPIONICO	IBUPROFENO
	NICOTINICO	CLONIXINATO DE LISINA

*Tabla que muestra y separa los grupos farmacéuticos en ácidos de no ácidos.

Fig. 7 Clasificación de los AINE

Analgésico propuesto:

Ketorolaco:

Es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo soluble en agua, con una potente actividad inhibitoria sobre ambas isoenzimas de la ciclooxigenasa. El

ketorolaco trometamina es un miembro del grupo pirrolo-pirrolíco de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El nombre químico de dicho principio activo es (+/-)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolisina-1-ácido carboxílico, su fórmula molecular es $C_{19}H_{24}N_2O_6$ y su peso molecular es de 376.418. El ketorolaco es una mezcla racémica de las sustancias (-) S y (+) R ketorolaco, en la que ambas son soluciones en agua y poseen un pKa de 3.5 y un coeficiente de partición de 0.26 en n-octanol/agua.

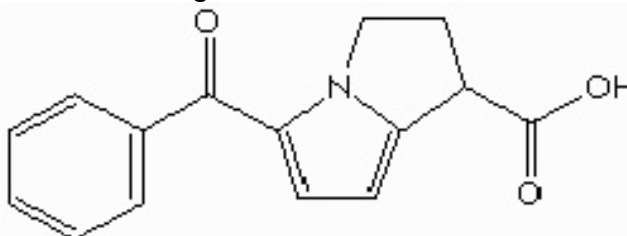


Fig. 8 Fórmula estructural del ketorolaco

El ketorolaco inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas por medio de la acción que ejerce sobre la enzima ciclooxygenasa; éste fármaco posee actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica, pero su actividad analgésica sistémica es mayor que su actividad antiinflamatoria. También en la rata predomina el efecto analgésico sobre el antiinflamatorio, donde el enantiómero (S)- ketorolaco de la mezcla racémica (R,S)-

ketorolaco es el que está involucrado en la actividad analgésica y antiinflamatoria, ya que bloquea completamente la hiperalgesia en la rata, mientras que educa la inflamación en un 50 o 60 %. Debido a que el ketorolaco es menos lipofílico que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como son la indometacina y el diclofenaco sódico, no tiene un amplio volumen de distribución y por lo tanto, no alcanza niveles vasculares. A diferencia de los agonistas a opioides, el ketorolaco no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria. Posee también actividad antiinflamatoria si se aplica directamente en el ojo, aunque como efectos colaterales inhibe la agregación plaquetaria y puede causar la formación de úlceras gástricas. Cuando se administra por vía oral alcanza su concentración plasmática máxima a los 44 minutos.

Anestésico local propuesto:

Mecanismo de acción de los anestésicos locales:

Estos previenen la generación y la conducción del impulso nervioso, actúan bloqueando la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al sodio que normalmente se produce por una despolarización leve de la membrana.

Están compuestos por un grupo aromático lipofílico/hidrofílico, conectado por una amida o un éster a un grupo hidrofílico ionizable que será una amina secundaria o cuaternaria. Los que tienen el grupo éster son los de menor duración y estos se degradan en el plasma por la colinesterasa al contrario que

los del grupo amida se degradan en el hígado por el citocromo p450 y son de mayor duración con un obvio potencial tóxico más elevado.

Las fibras nerviosas según sus funciones, tamaño y cantidad de mielina que contengan tienen diferente susceptibilidad de ser afectadas por los anestésicos locales. Las fibras nerviosas altamente mielinizadas y gruesas como son las tipo A que son motoras, son menos susceptibles que las tipo C que son poco mielinizadas y delgadas, estas últimas son para la transmisión del dolor, pero se ha visto que cualquier fibra que requiera de un potencial de acción para funcionar es susceptible de ser bloqueada por un anestésico local.

Los anestésicos locales pueden presentar toxicidad la cual se da principalmente a dos niveles: neurológico y cardíaco. La toxicidad neurológica se manifiesta por agitación, irritabilidad y temblor. Altas concentraciones pueden llevar a depresión del sistema nervioso central con la aparición de falla respiratoria y muerte. La toxicidad cardíaca resulta de un mecanismo doble, directamente sobre el músculo cardíaco y por disfunción de los ganglios autonómicos. La contractilidad cardíaca se ve comprometida dado el efecto bloqueador de la conducción de los anestésicos locales.

Las dosis totales máximas seguras para la anestesia tópica en un adulto sano de 70kg son de 300mg para la lidocaína. La acción anestésica tópica de la lidocaína empieza a los dos minutos con una duración de 30 a 45min.

Lidocaína: es un anestésico local amídico de duración intermedia con un rápido inicio de acción. Es metabolizada en el 90% en el hígado por hidroxilación del núcleo aromático, es excretada por los riñones, del sitio de aplicación difunde rápidamente a los axones neuronales, si la fibra nerviosa es mielinizada penetra por los nodos de Ranvier a la membrana citoplasmática bloqueando los canales de calcio.

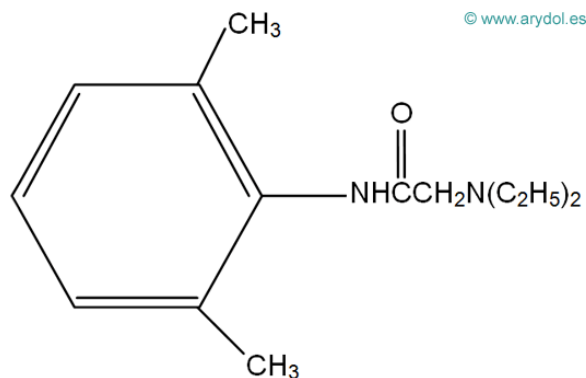


Fig. 9 Fórmula estructural de la lidocaína

Planteamiento del problema

La cistoscopia rígida es un procedimiento doloroso de tipo nociceptivo provocado por la estimulación física de la uretra por el cistoscopio al momento de producir la corrección de los ángulos de la uretra. Por lo que es importante encontrar la combinación de fármacos que ayuden al control del dolor al momento del procedimiento.

Justificación

En nuestro servicio se realizan de manera rutinaria de manera ambulatoria las cistoscopías rígidas para diagnóstico, control o colocación de catéteres ureterales doble J por lo tanto sería utilidad encontrar algún esquema analgésico para un adecuado alivio del dolor percibido por el paciente, ocasionado por la realización de una cistoscopia rígida; y de esta manera poder efectuar procedimientos diagnósticos en urología sin la presencia de dolor intenso disminuyéndose las posibilidades de complicaciones por el procedimiento mismo.

Hipótesis

Si se utiliza un analgésico por vía oral 50 minutos antes de efectuar la cistoscopia rígida en combinación con lidocaína en gel al 2% es posible disminuir el dolor a un grado que permita efectuar el procedimiento sin aumentar el número de complicaciones provocado por el mismo.

Objetivos

Objetivo general:

Probar la eficacia del ketorolaco + lidocaína en gel para el alivio del dolor asociado a la cistoscopia rígida.

Objetivo específico:

- Investigar la eficacia de la combinación de ketorolaco + lidocaína en gel para el control del dolor asociado a la cistoscopia rígida.
- Investigar la eficacia de la combinación de ketorolaco + gel para el control del dolor asociado a la cistoscopia rígida.
- Investigar la eficacia de la combinación de placebo + lidocaína en gel para el control del dolor asociado a la cistoscopia rígida.
- Hacer una comparación de los distintos grupos contra el grupo control (Placebo)

METODOLOGIA

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

Ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado, prospectivo, comparativo.

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyó a los pacientes vistos en la consulta externa de urología del Hospital General de México con indicación para la realización de cistoscopia rígida de diagnóstico o de control.

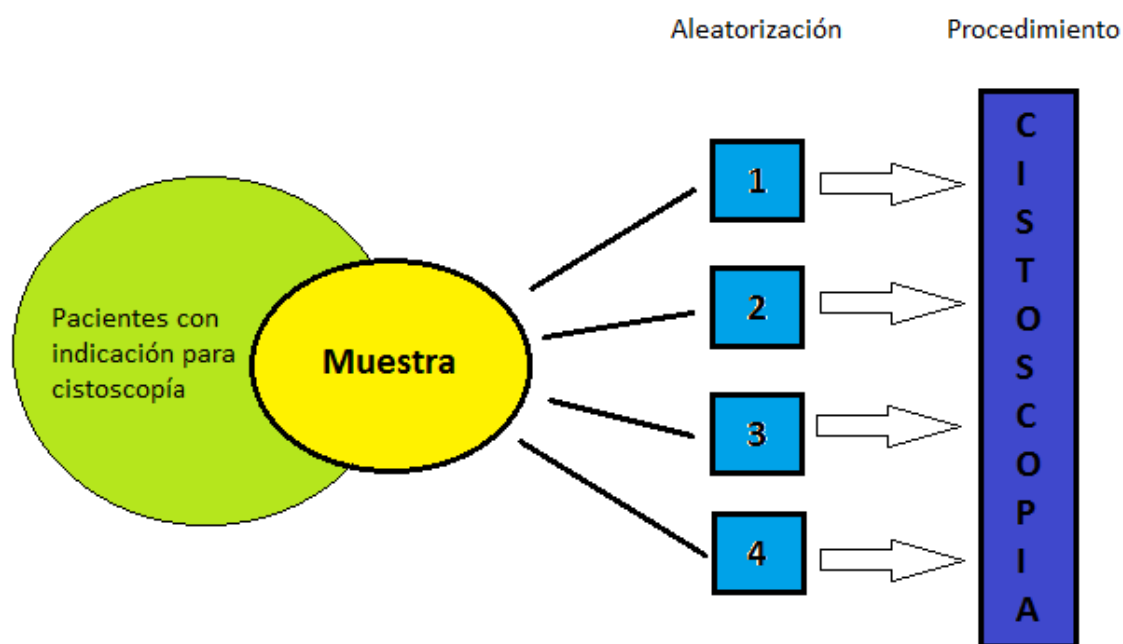


Fig 10. Método del estudio. 1.- Ketorolaco 10mg + Lidocaína en gel, 2.- Ketorolaco 10mg + Gel, 3.- Placebo + Lidocaína en gel, 4.- Placebo + Gel

CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION:

Criterios de inclusión:

Pacientes masculinos mayores de 18 años a quienes se les realizó cistoscopia rígida para diagnóstico o control.

Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron la hoja de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de estenosis de uretra.

Pacientes a quienes se les colocó un catéter ureteral doble J.

Pacientes con insuficiencia renal.
 Pacientes con antecedente de úlcera duodenal/gástrica.
 Pacientes con incapacidad para entender o autorizar el consentimiento informado.
 Pacientes que hayan participado en algún otro protocolo en los últimos 3 meses.

Criterios de eliminación:

Pacientes que abandonen el tratamiento.
 Pacientes que no cumplan con el tratamiento.
 Pacientes que no cooperen en la medición del dolor.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas:

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Unidad de medida
Ketorolaco	Independiente	Anti inflamatorio no esteroideo.	10mg vía oral
Lidocaína en gel	Independiente	Gel de aplicación tópica al 2%	100mg
Dolor	Dependiente	Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior.	Escala numérica (0 a 10)

Método:

Se incluyeron en el estudio a todos aquellos pacientes masculinos mayores de 18 años que fueron sometidos a una cistoscopia diagnóstica o de control.

El estudio se cegó mediante la elaboración de paquetes elaborados por otro médico los cuales consistían en: una bolsa de cierre hermético numerada del 1 al 4 la cual contenía una bolsa de plástico con dimensiones de 4x5cm en la cual se encontraba una pastilla redonda de color blanco la cual era ketorolaco o placebo y una jeringa de 20ml con 15cc de lidocaína en gel al 2% o gel.

Previa explicación a los pacientes de las características del estudio y habiendo aceptado participar en el mismo, firmaron el consentimiento informado; se formaron 4 grupos.

Grupo 1: Ketorolaco 10mg 50 min antes del procedimiento + lidocaína en gel.

Grupo 2: Ketorolaco 10mg 50 min antes del procedimiento + gel.

Grupo 3: Placebo 50 min antes del procedimiento + lidocaína en gel.

Grupo 4: Placebo 50 min antes del procedimiento + gel.

Se manera aleatoria en una hoja de cálculo elaborada en Excel se realizó la asignación de los pacientes a cada grupo hasta completar 30 pacientes en cada uno.

Para la realización del procedimiento se utilizó un cistoscopio rígido de 17fr marca Richard Wolff con una longitud de 22cm.

Se evaluó el dolor con una escala numérica de 11 puntos (0 a 10) durante el procedimiento en 4 momentos:

- A.** Durante la inyección de lidocaína en gel en la uretra.
- B.** Durante la inserción del cistoscopio rígido en la uretra.
- C.** Durante la inspección de la vejiga.
- D.** En la primera micción posterior a la cistoscopia.

Los datos obtenidos en la medición del dolor fueron asentados en la hoja de cálculo de Excel que se mencionó previamente.

Posterior al procedimiento se administró por vía oral antibiótico por 7 días como se realiza de manera rutinaria en nuestro servicio posterior al procedimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante el cálculo de la media \pm error estándar.

Se construyeron gráficos de caja y bigote para mostrar la distribución de la variable puntuación de la escala numérica del dolor, entre los diferentes momentos y entre los diferentes grupos de estudio.

Con el objetivo de evaluar si existen diferencias en las puntuaciones de la escala numérica del dolor entre los grupos de tratamiento o entre los distintos momentos del estudio, se desarrolló un análisis de varianza de una vía (ANOVA) y un análisis post-hoc mediante el método de Bonferroni.

Para establecer la asociación entre niveles altos de dolor y el tratamiento, se calcularon Razones de Momios con intervalos de confianza al 95%.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

El análisis se llevó a cabo utilizando el programa estadístico STATA versión 12.

RESULTADOS.

Se incluyeron 120 varones adultos a quienes se les practicó cistoscopia rígida y aceptaron participar en el estudio.

Los participantes fueron divididos en 4 grupos de 30 pacientes.

Características de la población total

El promedio de edad fue de 54.4 ± 1.08 años.

Las medias de puntuación de la escala numérica del dolor, durante la inyección de lidocaína en gel en la uretra (momento A), durante la inserción del cistoscopio rígido en la uretra (momento B), durante la inspección de la vejiga (momento C) y durante la primera micción posterior a la cistoscopia (momento D) fueron de 5.1, 5.8, 6.4 y 5.1 respectivamente [Tabla1].

Tabla 1. Características de la población total

Variable	n=113
Edad, años	54.4 ± 1.08
Dolor al momento A, puntos	5.1 ± 5.4
Dolor al momento B, puntos	6.1 ± 6.2
Dolor al momento C, puntos	6.4 ± 6.8
Dolor al momento D, puntos	5.1 ± 5.5

Los datos se presentan como promedio \pm error estándar

Al realizar el análisis ANOVA, se observaron diferencias en los niveles de puntuación entre los 4 momentos ($p < 0.0001$).

Dichas diferencias se presentaron entre los momentos A y B ($p = 0.032$), entre A y C ($P < 0.001$), entre B y C ($p = 0.047$) y entre los momentos C y D ($p < 0.001$) [Tabla 2 y Figura1].

Tabla 2. Valores de p para la diferencia de medias de dolor entre los diferentes momentos

	Momento A	Momento B	Momento C
Momento B	$p = 0.032^*$	---	
Momento C	$p < 0.001^*$	$p = 0.118$	---
Momento D	$p = 0.999$	$p = 0.047^*$	$p < 0.001^*$

Valores de p mediante método de Bonferroni

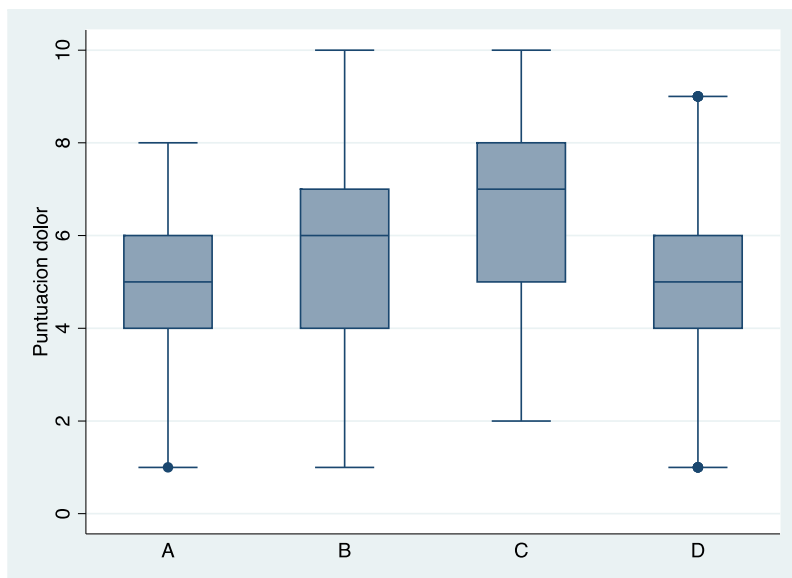


Figura11. Niveles de puntuación de la escala numérica del dolor, durante los 4 momentos del estudio. Población total (n=120). A) introducción del gel, B) Introducción del cistoscopio, C) Exploración vesical, D) Primera micción posterior a la cistoscopia.

Características de la población, por grupos de asignación.

Los promedios de edad fueron similares en los cuatro grupos de asignación del tratamiento (grupo 1: ketorolaco + lidocaína en gel; grupo 2: ketorolaco + gel; grupo 3: placebo + lidocaína gel; y grupo 4: placebo + gel)

De la misma forma, las medias de puntuación de la escala numérica del dolor, fueron similares entre los 4 grupos de asignación, en cada uno de los momentos del estudio [Tabla3].

Tabla 3. Características de la población total, por grupos de asignación de tratamiento

Variable	Grupo 1 (n=30)	Grupo 2 (n=30)	Grupo 3 (n=29)	Grupo 4 (n=30)	p
Edad, años	56.7 ± 61.3	55.2 ± 59.8	53.1 ± 57	52.7 ± 56.8	0.5276
Dolor momento A	4.9 ± 0.3	5.2 ± 0.4	4.7 ± 0.3	5.6 ± 0.3	0.2445
Dolor momento B	5.9 ± 6.6	5.9 ± 6.5	5.4 ± 6.1	6.1 ± 6.8	0.6092
Dolor momento C	6.6 ± 7.3	6.4 ± 7.1	5.8 ± 6.6	6.8 ± 7.4	0.2439
Dolor momento D	5.1 ± 5.8	5.1 ± 5.7	5.2 ± 6	5.2 ± 5.8	0.9850

Los datos se presentan como promedio ± error estándar. Valor de p mediante análisis ANOVA de una vía. *p<0.05

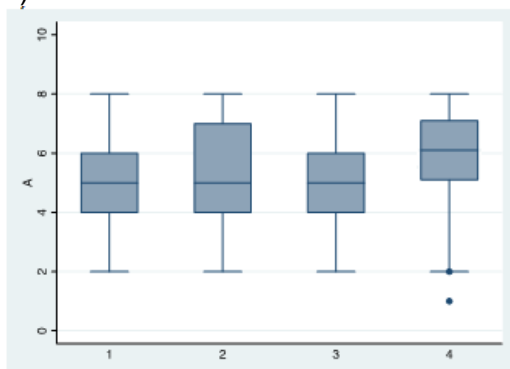
Al desarrollar el método de Bonferroni, se observó de diferencias estadísticamente significativas en las medias de puntuación de la escala numérica del dolor entre los grupos de tratamiento principalmente entre los grupos 1 y 4, en los diferentes momentos del estudio [Tabla 4, Figura12].

Tabla 4. Valores de p para la diferencia de medias de dolor entre los grupos de tratamiento, en los diferentes momentos del estudio

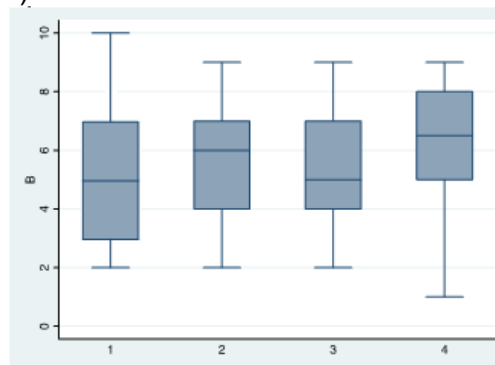
Momento A			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Grupo 2	p=1.000	---	
Grupo 3	p=1.000	p=1.000	---
Grupo 4	p=0.910	p=1.000	p=0.319
Momento B			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Grupo 2	p=1.000	---	
Grupo 3	p=1.000	p=1.000	---
Grupo 4	p=1.000	p=1.000	p=1.000
Momento C			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Grupo 2	p=1.000	---	
Grupo 3	p=0.744	p=1.000	---
Grupo 4	p=1.000	p=1.000	p=0.321
Momento D			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Grupo 2	p=1.000	---	
Grupo 3	p=1.000	p=1.000	---
Grupo 4	p=1.000	p=1.000	p=1.000

Valor de p mediante análisis ANOVA de una vía, por el método de Bonferroni.

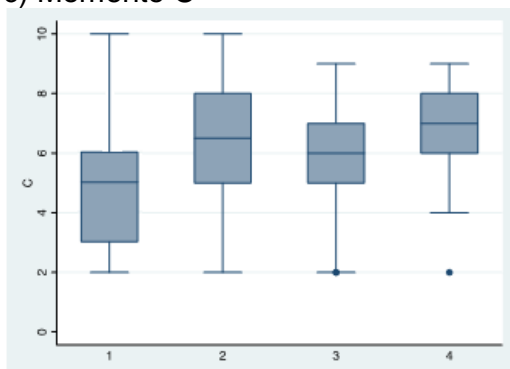
a) Momento A



b) Momento B



c) Momento C



d) Momento D

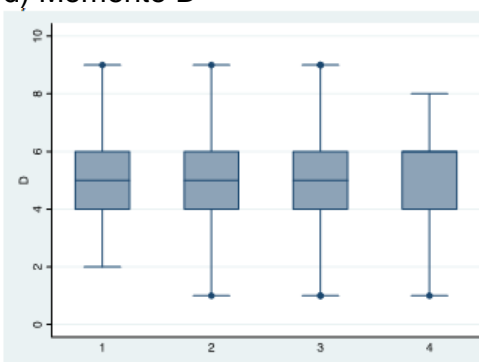


Figura 12. Niveles de puntuación de la escala numérica del dolor en los grupos de asignación de tratamiento, de acuerdo a los 4 momentos del estudio. **A) introducción del gel, B) Introducción del cistoscopio, C) Exploración vesical, D) Primera micción posterior a la cistoscopia.**

Diferencias en los niveles de puntuación de la escala numérica del dolor, en los diferentes momentos del estudio.

Se encontraron diferencias en los niveles de puntuación de la escala numérica del dolor entre los diferentes momentos del estudio, en los grupos 1, 2 y 4 de tratamiento [Tabla 5]

Tabla 5. Niveles de puntuación de la escala numérica del dolor en los 4 momentos del estudio, de acuerdo a los cuatro grupos de asignación de tratamiento.

Grupo	Momento A	Momento B	Momento C	Momento D	p
Grupo 1	4.9 ± 0.3	5.9 ± 6.6	5.4 ± 7.3	5.1 ± 5.8	0.0029*
Grupo 2	5.2 ± 0.4	5.9 ± 6.5	6.4 ± 7.1	5.1 ± 5.7	0.0235*
Grupo 3	4.7 ± 0.3	5.4 ± 6.1	5.8 ± 6.6	5.2 ± 6	0.1462
Grupo 4	6.1 ± 0.3	6.8 ± 6.8	6.8 ± 7.4	5.2 ± 5.8	0.0059*

Los datos se presentan como promedio ± error estándar. Valor de p mediante análisis ANOVA de una vía. *p<0.05

Al desarrollar el método de Bonferroni, se encontraron diferencias entre los momentos A y C (en los grupos 1 y 4); y entre el momento C y D en los grupos 1, 2 y 4. [Tabla 6].

Tabla 6. Valores de p para la diferencia de medias de dolor entre los diferentes momentos del estudio, en cada uno de los grupos de tratamiento.

Grupo 1			
	Momento A	Momento B	Momento C
Momento B	p=0.307	---	
Momento C	p=0.006*	p=0.937	---
Momento D	p=1.000	p=0.633	p=0.017*
Grupo 2			
	Momento A	Momento B	Momento C
Momento B	p=1.000	---	
Momento C	p=0.084	p=1.000	---
Momento D	p=1.000	p=0.651	p=0.040*
Grupo 3			
	Momento A	Momento B	Momento C
Momento B	p=0.797	---	
Momento C	p=0.150	p=1.000	---
Momento D	p=1.000	p=1.000	p=1.000
Grupo 4			
	Momento A	Momento B	Momento C
Momento B	p=1.000	---	
Momento C	p=0.056*	p=0.757	---
Momento D	p=1.000	p=0.381	p=0.006*

Valor de p mediante análisis ANOVA de una vía, por el método de Bonferroni. *p<0.05

Diferencias en los niveles de puntuación de la escala numérica del dolor, en los diferentes momentos del estudio.

Se encontraron diferencias en los niveles de puntuación de la escala numérica del dolor entre los diferentes momentos del estudio, en los grupos 1, 2 y 4 de tratamiento [Tabla 5]

Tabla 5. Asociación entre los niveles de puntuación de la escala numérica del dolor en los 4 momentos del estudio y el grupo de tratamiento.

Característica	Grupo 1 (n=30)	Grupo 4 (n=30)	OR (IC95%)	p
Momento A ≥ 5	10 (33.3)	19 (66.6)	3.45 (1.06-11.6)	0.0379*
Momento B ≥ 6	11 (36.7)	15 (50.0)	1.72 (0.55-5.51)	0.0235*
Momento C ≥ 7	18 (60.0)	17 (56.7)	0.87 (0.28-2.75)	0.1462
Momento D ≥ 6	13 (43.4)	16 (55.2)	1.61 (0.51-5.09)	0.2584

Los datos se presentan número (%). Valor de p mediante χ^2

Discusión:

La cistoscopia rígida se usa comúnmente en la práctica urológica de nuestro servicio debido a que la cistoscopia flexible presenta algunas desventajas como son un costo más elevado, mayor tiempo de irrigación, menor visibilidad y mayor dificultad de operación¹⁵. En un estudio de dolor asociado a cistoscopia, Kobayashi et al²⁴ reportaron que no encontraron una correlación entre la experiencia del uso del cistoscopio y el dolor presentado. Muezzinoglu et al¹³ reportaron que ya que las cistoscopías repetidas no aumentan la tolerancia al dolor asociado a la cistoscopia rígida es necesario encontrar algún tipo de anestesia más eficaz para poder llevar a cabo el procedimiento, disminuir los riesgos asociados a éste y mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes que se encuentran bajo seguimiento a largo plazo. Este reporte también muestra que el uso de lidocaína en gel muestra escasa ventaja con respecto al uso de gel solo. Komiya et al¹ reportaron que el uso de Zaltoprofeno de manera previa a la realización de la cistoscopia disminuía el dolor asociado a ésta.

En el presente estudio se decidió el uso de ketorolaco ya que es un analgésico ampliamente estudiado en el manejo del dolor posquirúrgico y también de manera profiláctica² Para la medición del dolor se utilizó la escala numérica de 11 puntos ya que cuenta con buena sensibilidad y simplicidad, lo que la hace útil en la práctica clínica⁴

En el presente estudio se encontró una disminución moderada del dolor en los pacientes que recibieron la combinación de ketorolaco más lidocaína en gel sin embargo habría que valorar el uso de otros analgésicos como es el Zaltoprofeno ya que este produce un efecto analgésico bloqueando la vía B2, también se ha demostrado un posible mecanismo inhibiendo las respuestas inducidas por bradicinina. El dolor asociado a la cistoscopia es de tipo nociceptivo provocado por la estimulación física de la uretra por el cistoscopio. Se cree que la bradicinina tiene un papel mayor que las prostaglandinas generadas en la presencia de inflamación.

Conclusión.

En el presente estudio se demuestra que el ketorolaco asociado a lidocaína en gel presenta una diferencia estadísticamente significada para el alivio del dolor asociado a la cistoscopia con respecto al resto de los grupos.

Considerando la cantidad de cistoscopías rígidas que se realizan en el servicio de urología del Hospital General de México el uso de ketorolaco sería una alternativa eficaz para el alivio del dolor en los pacientes sometidos a este procedimiento y de esta manera disminuir las complicaciones asociadas a éste.

Se planea extender el tamaño de la muestra para lograr un grado de significancia mayor.

Anexos

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: Uso de analgesia oral con un anti-inflamatorio no esteroideo para el alivio del dolor relacionado con la cistoscopia rígida

Investigador principal: Dr. Hugo Arturo Manzanilla García

Sede donde se realizará el estudio: Hospital General de México, O.D.

Nombre del paciente:

Expediente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. Este estudio se realiza debido a que deseamos saber cuál de los dos medicamentos es más eficaz en el manejo del dolor asociado a la cistoscopia rígida.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

- Determinar cuál de los dos medicamentos es mejor en el manejo del dolor asociado a la cistoscopia rígida.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el dolor producido por la cistoscopia disminuye si se administra previo al procedimiento una dosis vía oral de un anti-inflamatorio no esteroideo.

Con este estudio conocerá de manera clara si existe mejoría del dolor durante la realización de la cistoscopia rígida.

Título del protocolo:

2/3

Uso de analgesia oral con un anti-inflamatorio no esteroideo para el manejo del dolor relacionado con la cistoscopia rígida

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido al recetarles directamente el medicamento que resulte ser más útil.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le pedirá que tome una pastilla 50 min antes del procedimiento y posteriormente se le introducirá un gel con anestésico en la uretra. Se evaluará el dolor en 5 momentos durante el procedimiento, que son: 1. Introducción del gel, 2. La introducción del cistoscopio, 3. La exploración vesical, 4. La primera micción posterior a la cistoscopia y 5. La primera micción del día siguiente a la cistoscopia.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Cistoscopia: Existe la probabilidad que presente inflamación temporal de la uretra, sangre en la orina de manera temporal o la presencia de una infección de vías urinarias. En casos más raros se puede presentar una perforación uretral o vesical, las cuales pueden requerir de reparación quirúrgica.

Fármaco: Existe una probabilidad muy baja de que presente dispepsia, gastritis, insuficiencia renal aguda, así como asma bronquial. Aunque pueden existir riesgos impredecibles que escapan al conocimiento del investigador.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, y su decisión será respetada íntegramente.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable, **Dr. Hugo Manzanilla**, que podrá Ud. localizar las 24 hrs. en el teléfono así como a los **Drs. René Rodríguez** al 5591863722 e **Isaac Labra** al 553-731-74-11.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

Título del protocolo:
3/3

Uso de analgesia oral con un anti-inflamatorio no esteroideo para el alivio del dolor relacionado con la cistoscopia rígida

Fecha:

Dr. Hugo Manzanilla García

Dr. Balmis 148 Col. Doctores
México, D.F.
Tel. 554-354-84-77

Investigador Principal

Nombre del paciente
Domicilio:
Tel:

Nombre del Testigo
Relación con el paciente:
Domicilio:
Tel.

Nombre del testigo
Relación con el paciente:
Domicilio:
Tel.

Bibliografía:

1. Akira Komiya, Oral analgesia by non-steroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen to manage cystoscopy-related pain: A prospective study, *international Journal of Urology* (2009) 16, 874–880
2. Gildasio S. De Oliveira, Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials, www.anesthesia-analgesia.org, February 2012 • Volume 114 • Number 2
3. JÖRG SCHEDE, Effects of intraurethral injection of anaesthetic gel for transurethral instrumentation, *B J U I N T E R N A T I O N A L* 97 , 11 6 5 – 11 6 7
4. Amelia Williamson, Pain: a review of three commonly used pain rating scales, *Journal of Clinical Nursing*, 14, 798–804
5. Mendoza-Álvarez LA, Efectividad de una preparación de lubricante anestésico intrauretral en la disminución del dolor durante la cistoscopia rígida en pacientes masculinos, *Rev Mex Urol* 2009;69(3):88-93
6. Lomelín Ramos José, Estudio comparativo de la eficacia de dos anestésicos locales intrauretrales para la realización de cistoscopia rígida en pacientes masculinos, Tesis de Posgrado, División de estudios de Posgrado, UNAM.
7. Dagnino-Sepúlveda J. Respuesta sistémica al dolor. *Boletín Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile* 1994;23:152-4.
8. Stein M, Lubetkin D, Taub HC, Skinner WK, *et al.* The effects of intraurethral lidocaine anesthetic and patient anxiety on pain perception during cystoscopy. *J Urol* 1994;151(6):1518-21
9. Buggedo G, Dagnino J, Muñoz H, Torregrosa S. Escala visual análoga: Comparación de seis escalas distintas. *Rev Chil Anestesia* 1989;18:132.
10. Goldfischer ER, Cromie WJ, Karrison TG, Naszkiewicz L, *et al.* Randomized, prospective, double-blind study of the effects on pain perception of lidocaine jellies versus plain lubricant during outpatient rigid cystoscopy. *J Urol* 1997;157(1):90-4.
11. Scarfone RJ, Jasani M, Gracely EJ. Pain of local anesthetics: rate of administration and buffering. *Ann Emerg Med* 1998;31(1):36-40.
12. Hargreaves KM, Roszkowski MT, Swift JQ. Bradykinin and inflammatory pain. *Agents Actions Suppl.* 1993; 41: 65–73.
13. Muezzinoglu T, Ceylan Y, Temeltas G, Lekili M, Buyuksu C. Evaluation of pain caused by urethrocystoscopy in patients with superficial bladder cancer: a perspective of quality of life. *Onkologie* 2005; 28: 260–4.
14. Ho KJ, Thompson TJ, O'Brien A, Young MR, *et al.* Lidocaine gel: does it cause urethral pain rather than prevent it? *Eur Urol* 2003;43(2):194-6.
15. Yoshimura R, Wada S, Kishimoto T. Why the flexible cystoscope has not yet been widely introduced?: A questionnaire to Japanese urologists. *Int. J. Urol.* 1999; 6: 549–59.
16. Goldfischer ER, Cromie WJ, Karrison TG, Naszkiewicz L, Gerber GS. Randomized, prospective, double-blind study of the effects on pain perception of lidocaine jelly versus plain lubricant during outpatient rigid cystoscopy. *J. Urol.* 1997; 157: 90–4.
17. Brekkan E, Ehrnebo M, Malmstrom PU, Norlen BJ, Wirbrant A. A controlled study of low and high volume anesthetic jelly as a lubricant and pain reliever during cystoscopy. *J. Urol.* 1991; 146: 24–7.

18. Thompson TJ, Thompson N, O'Brien A, Young MR, McCleane G. To determine whether the temperature of 2% lignocaine gel affects the initial discomfort which may be associated with its instillation into the male urethra. *BJU Int* 1999; 84 : 1035–7
19. Birch BR, Ratan P, Morley R, Cumming J, Smart CJ, Jenkins JD. Flexible cystoscopy in men: is topical anaesthesia with lignocaine gel worthwhile? *Br J Urol* 1994; 73 : 155–9
20. Chen YT, Hsiao PJ, Wong WY, Wang CC, Yang SS, Hsieh CH. Randomized doubleblind comparison of lidocaine gel and plain lubricating gel in relieving pain during flexible cystoscopy. *J Endourol* 2005; 19 : 163–6
21. Schug SA, Chong C. Pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:738–43
22. Choong S, Whitfield HN, Meganathan V, Nathan MS, Pazack A, Gleeson M. A prospective, randomized, double-blind study comparing lidocaine gel and plain lubricating gel in relieving pain during flexible cystoscopy. *Br J Urol* 1997; 80 : 69–71
23. Rodriguez-Rubio F, Sanz G, Garrido S, Sanchez C, *et al.* Patient tolerance during outpatient flexible cystoscopy –a prospective, randomized, double-blind study comparing plain lubrication and lidocaine gel. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(6):477-80.
24. Kobayashi T, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogura K. Instillation of anesthetic gel is no longer necessary in the era of flexible cystoscopy: a crossover study. *J Endourol* 2004;18(5):483-6.