

ORIGINAL

Ensayo clínico aleatorizado triple ciego y multicéntrico para evaluar la eficacia en la disminución del dolor y el grado de satisfacción de una mezcla de óxido nitroso y oxígeno (N₂O/O₂) 50/50 como tratamiento añadido al convencional en los pacientes atendidos por cólico nefrítico en el servicio de urgencias

Juan Mariano Aguilar Mulet¹, Virginia Álvarez Rodríguez², Alberto M. Borobia Pérez³, Rafael Velayos Rubio⁴, María Dolores Ochoa Mazarro⁵, Carmen del Arco Galán¹

Objetivo. Evaluar la eficacia en la disminución del dolor y el grado de satisfacción de una mezcla de óxido nitroso y oxígeno al 50% (N₂O/O₂ 50/50) añadido al tratamiento convencional en los pacientes atendidos con sospecha de cólico nefrítico en los servicios de urgencias (SU).

Método. Ensayo clínico aleatorizado triple ciego controlado con placebo multicéntrico. Se incluyeron 147 pacientes con el diagnóstico clínico de cólico nefrítico a grupo experimental con N₂O/O₂ 50/50 (N = 70) o grupo control con una mezcla de aire medicinal con una proporción de oxígeno del 50% (N = 77). Ambos grupos recibieron el tratamiento convencional con dexketoprofeno, al que se añadió metamizol y opioides administrados de forma secuencial en caso de no control del dolor, así como medicación de rescate con opioides. La variable de resultado principal fue la reducción en la intensidad de dolor, según la escala visual analgésica (EVA), a los 5 minutos de inicio del tratamiento y el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta.

Resultados. El descenso del dolor medido por la EVA a los 5 minutos de iniciado el tratamiento fue de media 1,84 (DE 2,05) en el grupo tratado con N₂O/O₂ 50/50 y de 1,67 (DE 1,91) en el grupo que recibió el placebo (p = 0,603). Tampoco se encontraron diferencias a los 10, 15, 30 y 60 minutos. La satisfacción con el tratamiento al alta se consideró adecuada (≥ 9) en 53 de 70 pacientes (75,7%) en el grupo de N₂O/O₂ y en 56 de 77 (72,7%) en el grupo placebo (p = 0,412). Treinta y tres pacientes (48,5%) en el grupo N₂O/O₂ y 19 pacientes (24,7%) en el grupo placebo presentaron uno o más efectos secundarios (p = 0,003).

Conclusiones. La adición de N₂O/O₂ 50/50 al tratamiento estándar no ha demostrado una mayor eficacia en el control del dolor ni en la satisfacción del paciente con un diagnóstico clínico de cólico nefrítico en el SU.

Palabras clave: Urolitiasis. Analgesia. Servicios médicos de urgencias. Óxido nitroso.

Multicenter, triple-blind randomized placebo controlled trial of adjuvant nitrous oxide 50% in oxygen 50%: efficacy for reducing pain and increasing satisfaction in patients treated for renal colic in the emergency department

Objective. To assess the efficacy of a nitrous oxide and oxygen mixture (N₂O/O₂ 50/50) for reducing pain and increasing satisfaction in patients with an initial clinical diagnosis of renal colic in the emergency department.

Methods. Multicenter, triple-blind randomized placebo-controlled trial. We randomized 147 patients with a clinical diagnosis of renal colic to an experimental group to receive the N₂O/O₂ 50/50 mixture (n = 70) or a control group to receive 50% oxygen in air (n = 77). Both groups also received conventional analgesia with dexketoprofen plus metamizol and opiates administered sequentially until pain was brought under control; rescue doses of opioids were also available. The endpoints were the reduction in pain intensity expressed on a visual analog scale (VAS) 5 minutes after the start of treatment and the patient's level of satisfaction with treatment on discharge.

Results. The mean (SD) reduction in pain 5 minutes after starting analgesic treatment was 1.84 (2.05) VAS points in the intervention group and 1.67 (1.91) in the placebo group. The difference was not significant (P = .603). Neither were between-group differences significant at other pain evaluation times (10, 15, 30, and 60 minutes). Treatment was considered satisfactory (≥ 9 on a VAS) by 53 of the 70 intervention-group patients (75.7%) and 56 of the 77 (72.7%) placebo-group patients (P = .412). Adverse effects appeared in 33 of the 70 patients (48.5%) who received the N₂O/O₂ mixture and in 19 patients (24.7%) who received the placebo (P = .003).

Conclusions. The addition of N₂O/O₂ 50/50 to standard analgesic therapy does not enhance the efficacy of pain control or the satisfaction of patients treated for renal colic in the emergency department.

Keywords: Urinary calculi. Analgesia. Emergency medical services. Nitrous oxide.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de la Princesa (IIS-IP), Madrid, España.

²Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España.

³Servicio de Farmacología Clínica y Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de la Paz, IdiPAZ, Plataforma Española de Ensayos Clínicos (SCReN), Madrid, España.

⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

⁵Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de la Princesa (IIS-IP), Plataforma Española de Ensayos Clínicos (SCReN), Madrid, España.

Contribución de los autores:

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

Autor para correspondencia:

Juan Mariano Aguilar Mulet
Servicio de Urgencias
Hospital Universitario de la Princesa
C/ Diego de León 62, planta -1
28006 Madrid, España

Correo electrónico:

aguilarmulet@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 12-2-2016

Aceptado: 4-4-2016

Online: 16-6-2016

Editor responsable:

Francisco Javier Martín Sánchez,
MD, PhD.

Introducción

El cólico nefrítico es una patología prevalente que se produce por la presencia de una obstrucción al flujo de la orina desde los riñones hasta la vejiga, frecuentemente (90%) por una litiasis. El dolor es de inicio brusco, de elevada intensidad y asociado a una importante inquietud y ansiedad¹⁻³. El tratamiento incluye el uso de analgésicos de forma escalonada con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y opioides⁴⁻⁶. Sin embargo, el control sintomático no es inmediato y existen efectos secundarios asociados a la medicación. El tratamiento ideal sería aquel que tuviera una adecuada potencia analgésica, con inicio de acción rápida, cierta acción sedante reversible en poco tiempo y con un perfil de efectos secundarios aceptable. La mezcla fija de óxido nitroso y oxígeno (N₂O/O₂) 50/50 se ha utilizado desde hace mucho tiempo en clínica para el control del dolor y ansiedad^{7,9}. Los beneficios de esta mezcla son la obtención de un efecto analgésico predecible, el control efectivo del dolor y la ansiedad sin alterar significativamente la conciencia, el inicio y la terminación rápida de su efecto, la acción ansiolítica, la autoadministración y el excelente perfil de seguridad. Su uso se encuentra extendido en el ámbito de la odontología, pediatría, obstetricia y endoscopia digestiva¹⁰⁻¹³. También se utiliza en urgencias en el control del dolor de distintas localizaciones y en el asociado a determinados procedimientos¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, no disponemos de muchos estudios controlados y aleatorizados en este medio que nos permitan validar la eficacia y seguridad del gas^{17,18} y de ninguno, específicamente, sobre su utilidad en el tratamiento del cólico nefrítico en urgencias.

Teniendo en cuenta lo anteriormente escrito, los objetivos principales del estudio fueron valorar la eficacia de una mezcla de N₂O/O₂ 50/50 añadido al tratamiento estándar en los primeros 5 minutos de administración en el control del dolor del cólico nefrítico y la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta. Los objetivos secundarios fueron comprobar si dicha mezcla de gases mejoraba el control del dolor a lo largo del resto del periodo de inhalación, reducía el número de fármacos necesarios y el uso de opioides para disminuir el dolor, la realización de ecografía y el tiempo que el paciente permanecía en el servicio de urgencias (SU), así como la necesidad de ingreso. La seguridad se evaluó mediante la valoración del grado de sedación medido por la escala OAA/S modificada (*Modified Observer's Assessment of Alertness Sedation*) y la aparición de efectos secundarios.

Método

Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, paralelo, controlado con placebo y multicéntrico, sobre la eficacia, la seguridad y el grado de satisfacción del N₂O/O₂ 50/50 en el tratamiento del dolor agudo del cólico renal en el SU. El ensayo fue aprobado por los Comités de Ética de Investigación de los centros participantes. Este estudio se llevó a cabo de conformidad a la Declaración de Helsinki para el desarrollo de ensayos clínicos en humanos, a las nor-

mas de buena práctica clínica y a la legislación española vigente. Su registro EUDRA CT fue: 2012-000200-15.

Los sujetos participantes fueron pacientes de 18 años o más atendidos con un cuadro sugestivo de cólico nefrítico en los SU. El periodo de reclutamiento abarcó entre el 1 de agosto de 2012 y el 8 de agosto de 2015. Los criterios de inclusión fueron la presencia de dolor de localización lumbar, irradiado o no, de carácter cólico y con puñopercusión positiva, debiéndose cumplir todos ellos. Los criterios de exclusión fueron tener alergia o intolerancia a alguno de los fármacos del estudio, y la presencia de embarazo, lactancia o patología psiquiátrica clínicamente relevante. No se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento analgésico previo a la llegada a urgencias.

El estudio se desarrolló en cuatro SU de hospitales públicos de la Comunidad de Madrid de segundo (Hospital Universitario de Getafe y Hospital Universitario Infanta Leonor) y tercer nivel (Hospital Universitario de la Paz y Hospital Universitario de la Princesa) que dan cobertura sanitaria a más de 1,3 millones de personas y tienen un promedio global de 510.000 visitas urgentes anuales.

La identificación de los pacientes se realizó en el momento del *triaje* hospitalario. Los investigadores comprobaron los criterios de inclusión y exclusión y antes de realizar cualquier procedimiento, informaron verbalmente y por escrito al paciente. Tras aceptar participar y firmar el consentimiento informado, los investigadores asignaron 1:1 al paciente, mediante una aleatorización simple estratificada por centros, a uno de los grupos de tratamiento: 1) grupo experimental: N₂O/O₂ 50/50; 2) grupo control: aire medicinal con una proporción de O₂ del 50%. La valoración clínica habitual se realizó por parte de los investigadores del estudio. Se canalizó por parte del personal de enfermería una vía periférica, se realizaron análisis de sangre y orina y una radiografía de abdomen. El paciente pudo autoadministrarse el gas a demanda por medio de una mascarilla con válvula durante la primera hora, y transcurrido dicho periodo se suspendió la inhalación. Todos los pacientes recibieron por vía intravenosa 50 mg de dexketoprofeno, administrado de forma concomitante al inicio de la inhalación, seguido en los casos en los que no se consiguió controlar el dolor de 2 g de metamizol y petidina (50 mg como dosis inicial, con una segunda dosis si fue necesario). Los intervalos de administración entre las distintas dosis de analgésicos fueron de 15 minutos. Se incluyó un antiemético (metoclopramida 10 mg) inicialmente a todos los pacientes. Durante la primera hora, en que el paciente pudo autoadministrarse el gas, se recogió el grado de control analgésico medido mediante la escala visual analgésica (EVA) y el grado de sedación del paciente medido por la escala OAA/S^{19,21} en distintos tiempos (10, 15, 30 y 60 minutos). En el momento de la toma de decisión de alta, observación o ingreso, se evaluó el grado de satisfacción mediante una escala continua de 0 a 10. A los 15 días, se realizó una visita de seguimiento telefónico por parte de los investigadores para evaluar el grado de satisfacción, mediante una escala de Likert y una escala continua de 0 a 10, el control de síntomas y los efectos secundarios.

El enmascaramiento del paciente y el personal que evaluó la respuesta al tratamiento se garantizó con un adecuado

etiquetado. La medicación se preparó por parte del suministrador en bombonas de 10 litros identificadas con las letras A y B. La información sobre a qué producto correspondía el etiquetado la tuvo el suministrador, y no el paciente, el personal que lo atendía, ni el que realizó el análisis de los datos.

La información fue recopilada en un cuaderno de recogida de datos por los investigadores. Se documentaron las variables demográficas (edad, sexo y raza), las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura y saturación de oxígeno) y las pruebas complementarias (radiografía de abdomen, recuento de leucocitos, hemoglobina, creatinina y análisis de orina).

Las variables de resultado principales fueron la intensidad del dolor medida por la escala EVA a los 5 minutos de iniciada la inhalación del gas y la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta. Las variables secundarias fueron la intensidad del dolor medida por la escala EVA a los 10, 15, 30, 60 minutos y en el momento del alta, el número de fármacos y la necesidad de uso de opioides para conseguir el control sintomático, la necesidad de ecografía, el destino final desde urgencias, el tiempo entre la llegada a urgencias y la inclusión en el estudio y entre la llegada a urgencias y la administración de la primera medicación, entre la llegada a urgencias y el momento del alta, y el destino final. Respecto a las variables de resultado de seguridad, se midieron el grado de sedación según OAA/S al ingreso, 15, 30, 60 minutos y antes del alta y los efectos secundarios (náuseas, vómitos, mareos, somnolencia, cefalea, hipotensión arterial, parestesias, excitación, pánico y otros). En la visita de seguimiento, se recogieron datos sobre el grado de satisfacción, el control de los síntomas y los efectos secundarios.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó la variable principal que requería un mayor tamaño de la muestra, es decir, la satisfacción con el tratamiento al alta. Considerando un porcentaje de pacientes totalmente satisfechos con el tratamiento de un 75% en el grupo experimental y de un 55% en el grupo control, utilizando errores alfa y beta de 0,05 y 0,10 y un contraste bilateral, se requería una muestra mínima de 236 pacientes. A lo largo de los 3 años de duración del estudio, se incluyeron 147 pacientes cerrándose el reclutamiento debido a la dificultad para alcanzar el tamaño muestral previsto y haber alcanzado el necesario para el análisis de la otra variable principal.

Para el objetivo principal, se realizó un análisis por intención de tratar (ITT) en todos los sujetos asignados a los grupos de tratamiento. La imputación de los datos perdidos de las variables cualitativas se hizo por la moda y de las variables cuantitativas se hizo mediante la media o la mediana global, en función de la distribución normal de la variable, en el momento correspondiente de evaluación. Se realizó un análisis de sensibilidad en la muestra por ITT sin ningún dato imputado y un análisis por protocolo excluyendo un paciente asignado a uno de los grupos de tratamiento al no recibir el tratamiento objeto de estudio por la presencia de vómitos. Finalmente se realizó un análisis de seguridad incluyendo todos los pacientes que recibieron tratamiento.

Las variables cuantitativas se resumieron como media y desviación estándar (DE) o como mediana y rango inter-

cuartil (RIC), en función de si se cumplía el supuesto de normalidad, y los datos cualitativos como frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas realizamos la comparación entre grupos por medio de la prueba t de Student para muestras independientes, excepto para las medidas de satisfacción en las que se eligió la prueba de Mann-Whitney. Para medidas repetidas utilizamos el ANOVA de dos factores, con un factor intrasujetos, tiempo, con 6 niveles (0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos), y un factor intersujetos, tratamiento, con dos niveles (N₂O/O₂ o placebo) y corrección de Bonferroni para las comparaciones *post hoc* entre pares de momentos consecutivos del estudio. Respecto a la satisfacción del paciente al alta se consideró como adecuada si alcanzaba una puntuación ≥ 9 . El posible efecto de la administración de analgésicos previa a la entrada en el estudio sobre la variable dependiente se controló mediante el análisis de varianza de dos factores, considerando la interacción entre la administración previa de analgésicos (sí o no) y el tratamiento asignado (N₂O/O₂ o placebo) sobre la puntuación en la escala de dolor. Se realizaron análisis secundarios estratificando la muestra por la terapia convencional recibida. Analizamos la evolución de variables categóricas por medio de la prueba de Cochran y para la comparación entre tratamientos utilizamos la prueba la prueba de ji - cuadrado y la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21.0 (IBM SPSS, Armonk, New York, IBM Corp.).

Resultados

Se incluyeron 147 pacientes con diagnóstico clínico de cólico nefrítico, de los cuales 70 pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a recibir la mezcla de N₂O/O₂ (50/50) y 77 a recibir placebo (Figura 1). No hubo diferencias significativas en las características basales de ambos grupos (Tabla 1).

El descenso medio de la intensidad del dolor medido por la EVA a los 5 minutos de iniciado el tratamiento con gas y dexketoprofeno de forma concomitante fue de 1,84 (DE 2,05) en el grupo tratado con N₂O/O₂ y de 1,67 (DE 1,91) en el grupo que recibió placebo ($p = 0,603$). Hubo una reducción significativa ($p < 0,001$) de la intensidad del dolor durante los primeros 60 minutos tras inicio del tratamiento, así como una disminución significativa entre los diferentes momentos de medición ($p < 0,001$) en todos los casos. No se encontraron diferencias entre los grupos de estudio ($p = 0,791$), ni un efecto de interacción entre el tiempo y el grupo de tratamiento ($p = 0,151$) (Figura 2).

En el momento del alta el descenso medio en la intensidad del dolor fue de 7,07 (DE 2,28) en el grupo de intervención y de 6,55 (DE 2,75) en el grupo control ($p = 0,221$). La mediana (RIC) de satisfacción al alta fue de 9,8 (8,8-10,0) en el grupo tratado con N₂O/O₂ y de 9,8 (8,7-10,0) en el grupo placebo ($p = 0,470$). Se alcanzó una satisfacción adecuada (≥ 9) en 53 (75,7%) pacientes en el grupo de intervención y en 56 (72,7%) pacientes en el grupo control ($p = 0,412$).

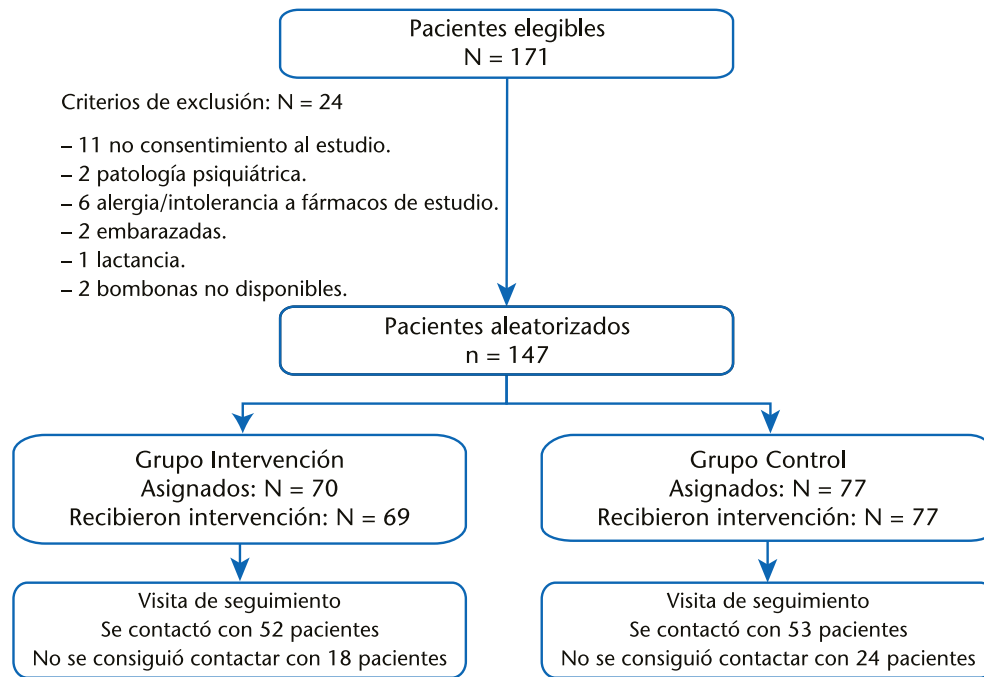


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes.

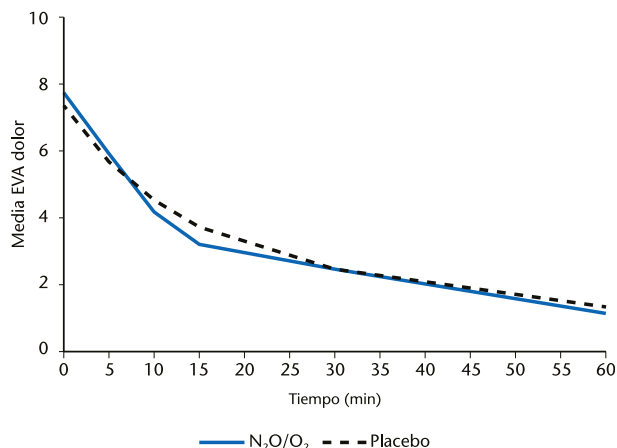
La analgesia convencional utilizada a lo largo de los 60 minutos de seguimiento fue dexketoprofeno en 54 pacientes (37,0%), dexketoprofeno y metamizol en 47 pacientes (32,2%), y dexketoprofeno, metamizol y petidina en 45 pacientes (30,8%), y sin diferencias significativas entre grupos de tratamiento ($p = 0,482$) (Tabla 2), 17 pacientes precisaron una nueva dosis de petidina no encontrando diferencias significativas en la reutiliza-

ción de petidina entre los grupos de estudio ($p = 0,062$). Un análisis estratificado por el número y tipo de fármacos utilizado, no encontró interacción entre el tiempo y el tratamiento en los pacientes que recibieron solo dexketoprofeno ($p = 0,938$), dexketoprofeno y metamizol ($p = 0,361$) o dexketoprofeno, metamizol y petidina ($p = 0,734$) en la evolución del dolor. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos en rela-

Tabla 1. Características basales de los pacientes

| | Grupo Intervención (n = 70) | Grupo Control (n = 77) | p |
|---|--------------------------------|---------------------------|-------|
| Edad (años) [media (DE)] | 43,6 (14,1) | 41,7 (13,7) | 0,401 |
| Sexo varón [n (%)] | 36 (51,4) | 45 (58,4) | 0,411 |
| Grupo étnico caucásico [n (%)] | 65 (92,9) | 69 (89,6) | 0,569 |
| Tratamiento farmacológico previo al ingreso [n (%)] | 29 (41,4) | 34 (44,2) | 0,868 |
| Constantes al ingreso | | | |
| PAM (mm Hg) [media (DE)] | 99,2 (14,0) | 100,9 (14,8) | 0,496 |
| Saturación de oxígeno (%) [media (DE)] | 98,1 (1,6) | 98,5 (1,4) | 0,152 |
| Temperatura media (°C) [media (DE)] | 36,4 (0,6) | 36,2 (0,5) | 0,16 |
| Intensidad dolor (EVA 0-10) [media (DE)] | 7,8 (2,0) | 7,4 (1,9) | 0,255 |
| Nivel de conciencia normal según la escala OAA-S modificada [n (%)] | 70 (100,0) | 77 (100,0) | 0,999 |
| Valores analíticos | | | |
| Leucocitos en sangre (cel/mm ³) [media (DE)] | 9.957 (3.274) | 10.047 (3.356) | 0,871 |
| Creatinina sérica (mg/dL) [media (DE)] | 0,9 (0,3) | 1,0 (0,3) | 0,869 |
| Hematuria [n (%)] | 50 (71,4) | 58 (78,4) | 0,345 |
| Piuria [n (%)] | 11 (15,7) | 10 (13,3) | 0,814 |
| Densidad urinaria (g/L) [media (DE)] | 1020 (5,9) | 1.020 (6,6) | 0,789 |
| pH [media (DE)] | 6,1 (1,0) | 6,0 (1,0) | 0,583 |
| Pruebas de imagen | | | |
| Litiasis en radiografía simple [n (%)] | 23 (32,9) | 28 (36,8) | 0,728 |
| Tamaño de litiasis en Rx (mm) [media (DE)] | 4,7 (2,9) | 4,6 (2,00) | 0,778 |
| Litiasis en ecografía [n (%)] | 6,0 (46,2) | 6,0 (46,2) | 0,999 |
| Tamaño litiasis en eco (mm) [media (DE)] | 7,3 (4,38) | 8,1 (5,63) | 0,810 |
| Tiempos | | | |
| Llegada-atención médica (min) [media (DE)] | 17,6 (16,3) | 24,0 (32,7) | 0,141 |
| Llegada-medicación de estudio (min) [media (DE)] | 36,3 (46,3) | 35,6 (34,9) | 0,919 |

PAM: presión arterial media; OAA-S: Modified Observer's Assessment of Alertness Sedation; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.



| Tiempo (min) | Tratamiento | | | | | |
|--------------|--------------------|-------|------|---------------|-------|------|
| | Grupo Intervención | | | Grupo Control | | |
| | n | media | DT | n | media | DT |
| 0 | 70 | 7,78 | 1,97 | 77 | 7,41 | 1,93 |
| 5 | 70 | 5,94 | 2,65 | 77 | 5,74 | 2,48 |
| 10 | 70 | 4,19 | 2,74 | 77 | 4,57 | 2,73 |
| 15 | 70 | 3,21 | 2,72 | 77 | 3,71 | 2,73 |
| 30 | 70 | 2,46 | 2,36 | 77 | 2,47 | 2,28 |
| 60 | 70 | 1,16 | 1,57 | 77 | 1,32 | 1,66 |

ANOVA de medidas repetidas:
 Efecto principal del factor tiempo $p < 0,001$.
 Efecto principal del factor tratamiento $p = 0,791$.
 Efecto de la interacción tiempo X tratamiento 0,151.
 Comparación entre pares de momentos consecutivos (corrección de Bonferroni):
 $p > 0,05$ para todos los pares de momentos consecutivos.

Figura 2. Evolución del dolor medido por la escala visual analógica (EVA).

ción con la necesidad de realización de ecografía, el tiempo que el paciente permaneció en el SU y la necesidad de ingreso (Tabla 2).

Sesenta y tres pacientes recibieron analgesia previa a su inclusión en el estudio, 29 (41,4%) en el grupo tratado con N₂O/O₂ y 34 (44,2%) en el grupo placebo ($p = 0,868$). No se encontraron diferencias respecto a la administración de analgésicos previa a la inclusión en el

estudio que modificase el efecto de los tratamientos sobre el control del dolor a los 5 minutos ($p = 0,376$) ni durante los 60 minutos de tratamiento con el gas ($p = 0,334$).

Todos los pacientes presentaban una puntuación de 5 en la escala OAA/S, es decir, nivel de conciencia normal, al inicio del estudio. Durante el seguimiento, 2 pacientes de cada grupo pasaron a un nivel 4 en el minuto 30, recuperando posteriormente el nivel a normal. El porcentaje de pacientes que mantuvieron un nivel de conciencia normal a lo largo del seguimiento no se modificó significativamente ni con el tratamiento experimental, ni con el placebo ($p = 0,194$).

La muestra para el análisis de seguridad estuvo formada por 146 pacientes, 69 en el grupo de intervención y 77 en el grupo control. Presentaron uno o más efectos secundarios 33 pacientes (48,5%) en el grupo N₂O/O₂ y 19 pacientes (24,7%) en el grupo placebo ($p = 0,003$). Se encontraron diferencias respecto a los grupos en la presencia de somnolencia (22,1% vs 5,2%; $p = 0,003$) y mareos (27,9% vs 10,4%; $p = 0,010$) (Tabla 3). No se encontraron asociaciones entre el tratamiento convencional recibido y la presencia de acontecimientos adversos: 19 de 54 pacientes (35,2%) con dexketoprofeno, 15 de 47 pacientes (31,9%) con dexketoprofeno y metamizol y 18 de 45 pacientes (40,0%) con dexketoprofeno, metamizol y petidina ($p = 0,718$). Siete pacientes suspendieron el tratamiento, 4 (5,7%) en el grupo N₂O/O₂ y 3 (3,9%) en el grupo placebo, sin diferencias significativas en la tasa de abandonos ($p = 0,709$).

Se realizó un seguimiento telefónico a 105 pacientes (71,4%). La satisfacción global presentó una mediana de 9 (RIC 8-10) con el tratamiento experimental y de 9 (RIC 8,5-10) con el placebo ($p = 0,323$). No se encontraron diferencias en la satisfacción de los pacientes en relación con la eficacia del tratamiento, el control de síntomas y los efectos secundarios (Tabla 4).

En el análisis de sensibilidad del objetivo principal, en el que no se imputó ningún dato, y en el análisis por protocolo se encontraron los mismos hallazgos que en el análisis principal.

Tabla 2. Resultados en función de los objetivos del estudio

| | Grupo Intervención (n = 70) | Grupo Control (n = 77) | p |
|---|-----------------------------|------------------------|-------|
| Objetivos principales | | | |
| Descenso de dolor medido por EVA a los 5 min [media (DE)] | 1,8 (2,0) | 1,7 (1,9) | 0,603 |
| Satisfacción al alta/ingreso: | | | |
| Puntuación global en escala 0-10 [Mediana (RIC)] | 9,8 (8,8-10) | 9,8 (8,7-10) | 0,470 |
| Buena (puntuación ≥ 9) [n (%)] | 53 (75,7%) | 56 (72,7%) | 0,412 |
| Objetivos secundarios | | | |
| Descenso de dolor medido por EVA al alta [media (DE)] | 7,1 (2,3) | 6,5 (2,7) | 0,221 |
| Tratamientos concomitantes [n (%)] | | | 0,482 |
| Dexketoprofeno | 29 (42) | 25 (32,5) | |
| Dexketoprofeno y metamizol | 20 (29) | 27 (35,1) | |
| Dexketoprofeno, metamizol y petidina | 20 (29) | 25 (32,5) | |
| Petidina rescate [n (%)] | 11 (55) | 6 (24) | 0,062 |
| Ecografía [n (%)] | 13 (18,6) | 14 (18,18) | 0,999 |
| Tiempo en urgencias (min) [mediana (RIC)] | 2:60 (1:58-4:42) | 2:30 (1:46-4:09) | 0,286 |
| Destino del paciente [n (%)] | | | 0,814 |
| Alta | 60 (87,0) | 65 (84,4) | |
| Observación | 3 (4,3) | 6 (7,8) | |
| Ingreso | 6 (8,7) | 6 (7,8) | |

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

Tabla 3. Efectos secundarios

| Efectos secundarios | Total (n = 145) n (%) | Grupo Intervención (n = 69) n (%) | Grupo Control (n = 77) n (%) | p |
|-------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|-------|
| Algún efecto secundario | 52 (35,9) | 33 (48,5) | 19 (24,7) | 0,003 |
| Náuseas | 10 (6,9) | 4 (5,9) | 6 (7,8) | 0,750 |
| Vómitos | 5 (3,4) | 3 (4,4) | 2 (2,6) | 0,666 |
| Mareos | 27 (18,6) | 19 (27,9) | 8 (10,4) | 0,010 |
| Somnolencia | 19 (13,1) | 15 (22,1) | 4 (5,2) | 0,003 |
| Cefalea | 1 (0,7) | 1 (1,5) | 0 (0,0) | 0,469 |
| Hipotensión arterial | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Parestesias | 2 (1,4) | 2 (2,9) | 0 (0,0) | 0,218 |
| Excitación | 2 (1,4) | 1 (1,5) | 1 (1,3) | 0,999 |
| Pánico | 2 (1,4) | 1 (1,5) | 1 (1,3) | 0,999 |
| Otros | 3 (2,1) | 0 (0,0) | 3 (3,9) | 0,248 |

Discusión

La adición del N₂O/O₂ 50/50 en el manejo del cólico nefrítico en urgencias no ha demostrado en nuestro estudio una mayor eficacia que el tratamiento convencional. Dada la abundante literatura existente sobre la eficacia de este gas en múltiples situaciones clínicas, incluyendo el tratamiento del dolor en el contexto de procedimientos urológicos²², los resultados obtenidos pueden resultar sorprendentes. Sin embargo, según nuestro criterio, pueden tener una explicación que resulta coherente con el escenario clínico en el que se aplicó y con las limitaciones propias de este estudio. El dolor del cólico nefrítico aparece de forma súbita y en el momento de la administración del gas la intensidad del mismo suele ser muy elevada. En estas circunstancias la efectividad del N₂O/O₂ puede verse comprometida²³, siendo una situación muy distinta del uso del gas para el control del dolor en un determinado procedimiento en el que la administración se realiza con antelación a la aparición del síntoma que queremos controlar^{24,25}. La autoadministración del N₂O/O₂ 50/50 requiere explicar al paciente la técnica inhalatoria y que la misma se realice de forma correcta, con la mascarilla aplicada firmemente en la cara y respirando normalmente. Esto puede resultar complejo en un SU hospitalario en el que hay que simultanear la asistencia a varios pacientes y en el contexto del estado de agitación y ansiedad que acompaña al cólico nefrítico, y que no suele estar presente de forma tan intensa en otros procesos dolorosos. Incluso en el caso del dolor obstétrico el inicio suele ser más gradual y predecible. La tendencia a un mejor control sintomático, aunque sin alcanzar la

significación estadística, con el N₂O/O₂ 50/50 en el periodo comprendido entre los 10 y 15 minutos del inicio de la autoadministración del gas puede obedecer a que el paciente se haya familiarizado con la técnica de inhalación y/o la misma se vea favorecida por un mejor control sintomático derivado del efecto del tratamiento convencional.

Por otra parte, los estudios realizados con el gas en el ámbito de la medicina de urgencias en adultos se han realizado comparándolo exclusivamente con placebo^{18,26} o con un fármaco analgésico habitualmente opioide¹⁷, siendo mucho más fácil demostrar un beneficio terapéutico en estas circunstancias que cuando el fármaco en estudio se añade al tratamiento convencional con eficacia demostrada^{4,6,27}. Un estudio reciente sugiere la posibilidad de que la adición de un fármaco analgésico al uso de la mezcla de N₂O/O₂ 50/50 no mejora la efectividad¹⁵. Al no ser un objetivo del estudio no se pudieron obtener conclusiones, pero al igual que en el nuestro, puede que el uso de analgesia concomitante, bien por el control del dolor producido por la misma o por los efectos secundarios asociados (p. ej la somnolencia que producen los opioides), interfiera de forma determinante en la autoadministración del gas, lo que puede explicar esta aparente paradoja. Quizá la administración continua del gas, que en otros escenarios mantiene un perfil de seguridad y tolerancia similar a la intermitente²⁸, pueda modificar estos resultados. Pese a que la aparición de efectos secundarios fue algo mayor en el grupo del N₂O/O₂, los mismos fueron leves, en la mayor parte no obligaron a suspender el tratamiento (no existiendo diferencia significativa en este aspecto con el placebo) y no tuvieron un impacto negativo en las escalas de satisfacción, por lo que se confirma que nos encontramos ante un fármaco seguro y con un excelente perfil de tolerancia^{29,30}.

El presente estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, la inclusión de los pacientes no fue consecutiva, al requerirse la presencia de alguno de los investigadores y depender la posibilidad de aplicación del protocolo de la sobrecarga asistencial del propio SU. En segundo lugar, los investigadores y el personal que estaban atendiendo al paciente incluido en el ensayo desarrollaban su actividad asistencial habitual lo que limitó la posibilidad de corrección de la técnica inhalatoria una vez iniciada la misma. En tercer lugar, no se excluyeron a los pacientes que habían recibido tratamiento analgésico previo a su inclusión en el estudio.

Tabla 4. Satisfacción con el tratamiento en visita de seguimiento

| | Eficacia* | | Control síntomas** | | Efectos secundarios*** | |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | Intervención (n = 52) n (%) | Control (n = 53) n (%) | Intervención (n = 52) n (%) | Control (n = 53) n (%) | Intervención (n = 52) n (%) | Control (n = 53) n (%) |
| Grado de satisfacción | | | | | | |
| Muy insatisfecho | 0 (0,0) | 1 (1,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,9) |
| Bastante insatisfecho | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 1 (1,9) | 2 (3,8) | 0 (0,0) |
| Ni satisfecho ni insatisfecho | 6 (11,5) | 5 (9,4) | 2 (3,8) | 2 (3,8) | 6 (11,5) | 3 (5,7) |
| Bastante satisfecho | 17 (32,7) | 14 (26,4) | 16 (30,8) | 15 (28,3) | 14 (26,9) | 15 (28,3) |
| Muy satisfecho | 28 (53,8) | 32 (60,4) | 33 (63,5) | 35 (66,0) | 30 (57,7) | 34 (64,2) |

*p = 0,761; **p = 0,840; ***p = 0,648.

Por último, los pacientes recibieron el tratamiento estándar que además fue distinto en función de las necesidades analgésicas. A pesar de las limitaciones expuestas, el presente estudio nos permite concluir que la adición de N₂O/O₂ 50/50 al tratamiento estándar no ha demostrado una mayor eficacia en el control del dolor ni en la satisfacción del paciente con un diagnóstico clínico de cólico nefrítico en el SU. Por tanto, se requieren nuevos estudios para valorar la eficacia del N₂O/O₂ en el tratamiento del cólico nefrítico en urgencias. La utilización de otras estrategias de administración del gas o la disponibilidad de personal que pueda centrarse específicamente en la atención inicial a estos pacientes podrían modificar estos resultados.

Conflicto de intereses

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

Financiación

Financiado por la ayuda obtenida en la convocatoria de investigación independiente 2011 del Ministerio de Sanidad y Consumo por orden SPI/2885/2011. N.º de expediente EC11-104. Investigación cofinanciada con fondos FEDER.

Responsabilidades éticas

Los Comités de Ética e Investigación Clínica de los cuatro hospitales participantes aprobaron la realización del estudio.

Se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS, en conformidad a la Declaración de Helsinki para el desarrollo de ensayos clínicos en humanos, a las normas de buena práctica clínica y a la legislación española vigente. Su registro EUDRA CT fue: 2012-000200-15.

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

Agradecimientos

A la Plataforma Española de Ensayos Clínicos (SCReN) por su labor en la gestión y la monitorización del ensayo clínico. Al Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de la Princesa (IIS-IP) por su labor como promotor del ensayo clínico.

Adenda

Anexo de Investigadores: Hospital Universitario de la Princesa: Cristina Santiago Poveda, Elvira Contreras Murillo, Francisco Javier Val de Santos, Daniel Afonso Rivero, Sonia González del Val, Isabel López Isidro, Mónica Negro Rúa, Raquel Caminero García, Natalia Villalba Guijorro, Andrés von Wernitz Teleki, Bárbara Retana Fernández, Daniel Mesa-do Martínez, Diego Morena de Diago, Guillermo Fernández Jiménez. Hospital Universitario de la Princesa-Plataforma Española de Ensayos Clínicos (SCReN): Francisco Abad Santos, Ana María Tello Miller, Isabel Moreno Arza, Juan Diego López de la Reina Maroto, Gina Paola Mejía Abril. Hospital Universitario de Getafe: Marta Merlo Loranca, Juan Pedro

Zabaleta Camino, Zaida Caurel Sastre, Rodolfo Romero Pareja, Victoria Olalla Martín, Patricia Bazán Domínguez, Ana Ruiz de la Fuente, Raquel Casero Gómez, Pedro Alvarez Vallespín, Corina Cazorla Cana. Hospital Universitario de la Paz: Lorena López Corcuera, Marina Nogueuel Gutiérrez, Rosa Mayayo Alvira, Alejandro Martín Quirós. Dpto. Psicología Social y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid: Jesús Garrido.

Bibliografía

- Esquena S, Millán Rodríguez F, Sánchez-Martín FM, Rousaud Barón F, Marchant F, Villavicencio Mavrich H. Cólico renal: Revisión de la literatura y evidencia científica. *Actas Urológicas Españolas*. 2006;30:268-80.
- Pérez Hermida JA, Pérez Palmes MDLP, Loro Ferrer JF, Ochoa Urdangarain O, Buduen Núñez A. *Arch Esp Urol*. 2010;63:173-87.
- Wang RC. Managing Urolithiasis. *Ann Emerg Med*. 2016;67:449-54.
- Wood VM, Christenson JM, Innes GD, Lesperance M, McKnight D. The NARC (nonsteroidal anti-inflammatory in renal colic) trial. Single-dose intravenous ketorolac versus titrated intravenous meperidine in acute renal colic: a randomized clinical trial. *CJEM*. 2000;2:83-9.
- Teichman JMH. Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med*. 2004;350:684-93.
- Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*. 2004;328:1401-8.
- Thal ER, Montgomery SJ, Atkins JM, Roberts BG. Self-administered analgesia with nitrous oxide. Adjunctive aid for emergency medical care systems. *JAMA*. 1979;242:2418-9.
- Parbrook GD, Kennedy BR. Value of premixed nitrous-oxide-and-oxygen mixtures in the relief of post-operative pain. Double-blind trial of 25 percent nitrous oxide in oxygen, 15 percent nitrous oxide in oxygen, and oxygen. *Br Med J*. 1964;2:1303-5.
- Baskett PJ, Bennett JA. Pain relief in hospital: the more widespread use of nitrous oxide. *Br Med J*. 1971;2:509-11.
- Merin RL, Klokkevold PR. Conscious Sedation en: Carranza FA editor. *Carranza's Clinical Periodontology*. Twelfth Ed. Elsevier Inc.; 2015. pp. 411-9.
- Pedersen RS, Bayat A, Steen NP, Jacobsson M-LB. Nitrous oxide provides safe and effective analgesia for minor paediatric procedures-a systematic review. *Dan Med J*. 2013;60:1-8.
- Likis FE, Andrews JC, Collins MR, Lewis MR, Seroogy JJ, Starr SA. Nitrous Oxide for the Management of Labor Pain. *Anesth Analg*. 2014;118:153-67.
- Aboumarzouk OM, Agarwal T, Syed Nong Chek SA, Milewski PJ, Nelson RL. Nitrous oxide for colonoscopy. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;8:CD008506.
- O'Sullivan I, Benger J. Nitrous oxide in emergency medicine. *Emerg Med J*. 2003;20:214-7.
- Herres J, Chudnofsky CR, Manur R, Damiron K, Deitch K. The use of inhaled nitrous oxide for analgesia in adult ED patients: a pilot study. *Am J Emerg Med*. 2015;34:269-73.
- Wyatt JP, Illingworth RN, Graham CA, Hogg K, Robertson C, Clancy M. *Oxford Handbook of Emergency Medicine*. OUP Oxford; 2012.
- Kariman H, Majidi A, Amini A, Dolatabadi AA, Derakhshanfar H, Hatamabadi H, et al. Nitrous oxide/oxygen compared with fentanyl in reducing pain among adults with isolated extremity trauma: a randomized trial. *Emerg Med Australas*. 2011;23:761-8.
- Ducassé J-L, Siksik G, Durand-Béchu M, Couarraze S, Vallé B, Lecoules N, et al. Nitrous oxide for early analgesia in the emergency setting: a randomized, double-blind multicenter prehospital trial. *Acad Emerg Med*. 2013;20:178-84.
- Robinson BRH, Berube M, Barr J, Riker R, Gélinas C. Psychometric analysis of subjective sedation scales in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2013;41(Suppl 1):S16-29.
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:244-51.
- Ferrentino GA, Jegier MA. Monitorización en anestesia. En Aldrete JA, López UG, Capmourteres EM editores. *Texto de Anestesiología Teórico-Práctica*. México DF: Editorial el Manual Moderno; 2004. pp. 519-90.
- Young A, Ismail M, Papatsoris AG, Barua JM, Calleary JG, Masood J. Entonox® inhalation to reduce pain in common diagnostic and therapeutic outpatient urological procedures: a review of the evidence. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94:8-11.
- Babl FC, Oakley E, Puspitadewi A, Sharwood LN. Limited analgesic efficacy of nitrous oxide for painful procedures in children. *Emerg Med J*. 2008;25:717-21.

- 24 Maslekar S, Gardiner A, Hughes M, Culbert B, Duthie GS. Randomized clinical trial of Entonox versus midazolam-fentanyl sedation for colonoscopy. *Br J Surg.* 2009;96:361-8.
- 25 Ujhelyi M, Hoyt RH, Burns K, Fishman RS, Musley S, Silverman MH. Nitrous oxide sedation reduces discomfort caused by atrial defibrillation shocks. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:485-91.
- 26 Gerhardt RT, King KM, Wiegert RS. Inhaled nitrous oxide versus placebo as an analgesic and anxiolytic adjunct to peripheral intravenous cannulation. *Am J Emerg Med.* 2001;19:492-4.
- 27 Afshar K, Jafari S, Marks AJ, Eftekhari A, MacNeily AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD006027.
- 28 Agah J, Baghani R, Safiabadi Tali SH, Tabarraei Y. Effects of continuous use of Entonox in comparison with intermittent method on obstetric outcomes: a randomized clinical trial. *J Pregnancy.* 2014;2014:1-5.
- 29 Kurien T, Price KR, Pearson RG, Dieppe C, Hunter JB. Manipulation and reduction of paediatric fractures of the distal radius and forearm using intranasal diamorphine and 50% oxygen and nitrous oxide in the emergency department: a 2.5-year study. *Bone Joint J.* 2016;97-B:131-6.
- 30 Onody P, Gil P, Hennequin M. Safety of inhalation of a 50% nitrous oxide/oxygen premix: a prospective survey of 35 828 administrations. *Drug Saf.* 2006;29:633-40.