

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA



**“EFECTO DE TRAMADOL COADYUVANTE EN BIOPSIA
TRANSRECTAL DE PRÓSTATA GUIADA POR ECOGRAFÍA”**

Por

DR. ROGELIO GONZÁLEZ SALAZAR

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

ENERO, 2017

**“EFECTO DE TRAMADOL COADYUVANTE EN BIOPSIA
TRANSRECTAL DE PRÓSTATA GUIADA POR ECOGRAFÍA”**

Aprobación de la tesis:



**Dr. Med. Lauro Salvador Gómez Guerra
Director de la tesis**



**Dr. Rodolfo Jaime Dávila
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. Med. Lauro Salvador Gómez Guerra
Coordinador de Investigación**



**Dr. Med. Adrián Gutiérrez González
Jefe de Servicio o Departamento**



**Dr. med. Felipe Arturo Martínez Morales
Subdirector de Estudios de Posgrado**

Capítulo I

Resumen

Introducción

La biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía se ha convertido en el procedimiento estándar para el diagnóstico de cáncer de próstata. El diagnóstico histológico es imprescindible antes de cualquier tipo de tratamiento en el cáncer de próstata. El bloqueo nervioso periprostático es el estándar de oro para la analgesia durante la toma de biopsia transrectal de próstata.

Material y métodos

Se llevó a cabo un ensayo clínico, transversal, aleatorizado, doble ciego, donde se compara la eficacia analgésica del bloqueo nervioso periprostático (grupo B) versus el bloqueo nervioso periprostático más tramadol oral (grupo A) durante la toma de biopsia transrectal de próstata en pacientes con sospecha de cáncer prostático. El dolor se evaluó utilizando la escala analógica visual numérica. Las variables utilizadas fueron: escalas de dolor, edad, antígeno prostático específico y el tamaño prostático.

Resultados

Cuarenta y nueve pacientes fueron incluidos en el estudio. La media de las variables fueron: edad de 65 años, volumen prostático de 55.48 y antígeno prostático de 61.52. Las puntuaciones medias de dolor en el grupo A durante el bloqueo nervioso periprostático y durante la biopsia fueron de 4.32 ± 2.88 y 3.68 ± 2.70 respectivamente. Las puntuaciones medias de dolor en el grupo B durante el bloqueo nervioso periprostático y durante la biopsia fueron 4.93 ± 2.42 y 4.20 ± 2.46 respectivamente.

Discusión y conclusiones.

No se encontró diferencia significativa en la puntuación de dolor. No consideramos conveniente el uso rutinario del tramadol, para la realización de la toma de biopsia.

Capítulo II

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más comúnmente diagnosticado y la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres estadounidenses. En 2015, se estima que 220,800 hombres serán diagnosticados con cáncer de próstata y 27,540 morirán de esta enfermedad [1]. Durante este mismo período, casi 20 millones de hombres en los Estados Unidos se enfrentan a decisiones importantes con respecto a la detección temprana del cáncer de próstata. Los hombres en los USA tienen una posibilidad entre 7 de ser diagnosticado con esta patología y aproximadamente uno entre 30 de morir por CaP [2]. Según GLOBOCAN 2012, en México, se estimó un incidencia es 14,016 casos de cáncer de próstata y se estima que en el 2015 será de 14,892 caso [3]. En general, durante la última década, los porcentajes de supervivencia relativa a 5 años para CaP aumentaron de manera constante de un 73,4% entre 1999-2001 a 83,4% en 2005- 2007 [4].

En el 2015, la tasa de mortalidad por CaP en los Estados Unidos habían caído 47% de su tasas máxima, en gran parte debido a la detección precoz y un mejor tratamiento [5]. Con el aumento previsto de la esperanza de vida de los hombres y en la incidencia de cáncer de próstata, también se espera que la carga económica de la enfermedad en Europa aumente sustancialmente. Se

estima que los costos económicos totales de cáncer de próstata en Europa superen los 8,430 millones € [6].

Los factores que determinan el riesgo de desarrollar CaP no son bien conocidos, aunque se han identificado algunos. Existen tres factores de riesgo bien establecidos para CaP:

- Aumento en la edad
- Origen étnico
- Herencia

Si un pariente de primera línea tiene CaP, al menos el riesgo se duplica. Si dos o más parientes de primera línea se ven afectados, el riesgo aumenta en 5 a 11 veces [7, 8]. Una pequeña subpoblación de hombres con CaP (alrededor del 9%) tiene CaP hereditaria. Esto se define como tres o más parientes afectados, o al menos dos parientes que han desarrollado una enfermedad de inicio temprano, es decir, antes de los 55 años [8]. Los pacientes con CaP hereditaria por lo general tienen un inicio seis a siete años antes que los casos espontáneos, pero no difieren en otras formas [8]. La frecuencia de los cánceres detectados incidentalmente y autopsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo [9]. Este hallazgo está en marcado contraste con la incidencia de CaP clínico, que difiere ampliamente entre las diferentes áreas geográficas, siendo alta en los EE.UU. y el norte de Europa y baja en el sudeste de Asia. Sin embargo, si los japoneses se trasladan de Japón a Hawaii, su riesgo de CaP aumenta. Si se trasladan a California su riesgo aumenta aún más, acercándose al de los hombres estadounidenses [10]. Estos hallazgos

indican que los factores exógenos afectan el riesgo de progresión del llamado CaP latente a CaP clínico. Factores tales como los alimentos consumidos, el patrón de comportamiento sexual, el consumo de alcohol, la exposición a la radiación ultravioleta, la inflamación crónica [11, 12] y la exposición ocupacional se han discutido, siendo etiológicamente importante [12].

El cáncer de próstata es considerado ideal para implementar medidas preventivas exógenas, tales como la prevención dietética y farmacológica, debido a las siguientes características específicas:

- Alta prevalencia
- Latencia larga
- Dependencia endocrina
- Disponibilidad de marcadores séricos
- La lesión histológica precursora de la neoplasia intraepitelial prostática

[13].

Sin embargo, actualmente no hay evidencia que sugiera que las intervenciones dietéticas reducirían el riesgo de CaP. El resultado de la Prueba de Prevención de Cáncer de Selenio y Vitamina E (SELECT) fue negativo, es decir que la vitamina E y el selenio no son recomendados para la prevención de CaP [14].

Del mismo modo, un meta-análisis de ocho ensayos controlados aleatorios que comparan el licopeno con placebo no identificó una disminución significativa en la incidencia de CaP [15].

El síndrome metabólico es débil y no significativamente asociado con el riesgo de CaP, pero las asociaciones varían con la geografía. Entre los componentes

únicos del síndrome (índice de masa corporal, disglucemia o dislipidemia, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo) sólo la hipertensión y circunferencia de la cintura > 102 cm se asociaron con un riesgo significativamente mayor de CaP, aumentando en un 15% ($p = 0,035$) Y 56% ($p = 0,007$), respectivamente [16].

Actualmente, no hay datos que sugieran que la intervención médica efectivamente reduciría la progresión de CaP. Se han estudiado varios inhibidores de la 5-alfa-reductasa (inh5 α R) para evaluar su efecto sobre la reducción del riesgo de desarrollar CaP. Aunque parece que los inh5 α R tienen un beneficio potencial en prevenir o retrasar el desarrollo de CaP (~ 25%, sólo de cáncer de Gleason 6), esto debe ser pesado contra los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, así como el potencial riesgo aumentado de Alto grado CaP [17- 19]. Ninguno de los inh5 α R disponibles ha sido aprobado para esta indicación.

En resumen, los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de desarrollar CaP clínico, mientras que los factores exógenos pueden tener un impacto importante en el riesgo de progresión. Hasta ahora, no hay pruebas suficientes para recomendar cambios en el estilo de vida (como una reducción de la ingesta de grasa animal y un aumento de la ingesta de frutas, cereales y verduras) con el fin de disminuir el riesgo [20].

La biopsia transrectal (BTR) de próstata guiada por ecografía se ha convertido en el procedimiento estándar para el diagnóstico de CaP. El diagnóstico histológico es imprescindible antes de cualquier tipo de tratamiento del

carcinoma de próstata. En los últimos años, se ha llegado a un consenso de que el número de muestras debe ser mínimo de 10 [21]. De igual forma, el número de muestras obtenidas por BTR, se traduce en un aumento de dolor acumulado si no se administra analgesia. Este concepto se llama “dolor acumulativo” descrito por Kaver et al [22].

Los estudios muestran que casi el 20% de los pacientes reportan dolor significativo y se negarían a una segunda biopsia sin analgesia. Los pacientes posicionados para realización de la BTR experimentan, además, estrés psicológico. Las razones de este estrés son múltiples, tales como el miedo del diagnóstico de cáncer, penetración anal, examinación genital, y anticipar el dolor durante el procedimiento. Aunque la mayoría de las morbilidades son traumas leves y preocupación del paciente. Crudwell et al. encontró una escala de dolor de moderado a severo durante la BTR en el 34% de 104 pacientes [23]. Además, la ansiedad es común en los hombres antes y durante el procedimiento. En aquellos pacientes que están ansiosos experimentan mayores puntuaciones de dolor [24].

Diversas modalidades han sido descritas en la literatura para proporcionar analgesia durante la BTR, pero ninguna técnica ha demostrado ser más eficaz que otra. En los últimos tiempos el bloqueo nervioso periprostático se ha convertido en el estándar de oro para la analgesia durante la BTR, pero se ha demostrado por varios autores que proporcionan analgesia significativa pero insuficiente, es decir, aceptable. Esto llevó a la combinación de otros

analgésicos con bloqueo nervioso periprostático como tramadol o bloqueo nervioso intraprostático [25]. Pero sólo unos pocos estudios disponibles en la actualidad y las necesidades más estudios para llegar a un consenso.

Capitulo III

Justificación

El bloqueo nervioso periprostático, estándar de oro. Se ha demostrado por varios autores que proporcionan analgesia significativa pero insuficiente, es decir, aceptable.

Combinación de otros analgésicos

Pocos estudios disponibles en la actualidad, y hay necesidad de más estudios para llegar a un consenso.

Capítulo IV

Hipótesis

Disminución de la escala del dolor durante la toma de biopsia prostática.

Capitulo V

Material y Métodos

Se llevo acabo un ensayo clínico, transversal, aleatorizado, doble ciego, donde se compara la eficacia analgésica del bloqueo nervioso periprostático contra el bloqueo nervioso periprostático más tramadol durante la toma de BTR en pacientes con sospecha de CaP. Se lleva acabó este estudio en el Servicio de Urología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”; El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética e Investigación bajo el número de registro UR15-005. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos usando un método de aleatorización doble ciego, A o B; el grupo A recibió una cápsula con 100mg de tramadol y el grupo B una cápsula con placebo.

Los criterios de inclusión fueron: antígeno prostático específico (PSA) mayor de 4 ng/mL y/o un examen digito rectal anormal (nódulo, induración focal o próstata pétreo).

Los criterios de exclusión: antecedente de ingesta de analgésicos dentro de las últimas 24 horas, biopsia previa, neuropatía, prostatitis crónica, dolor pélvico crónico, infección urinaria activa o alérgicos al anestésico local.

Se inicia antibióticoterapia y un enema evacuante la noche previa al procedimiento. Se les cita 3 horas previas del procedimiento. A su llegada, se le entrego un frasco etiquetado con un número, el cual contenía una capsula con tramadol o placebo, dos horas y medias después de la toma de la capsula se inició la toma de biopsia.

La BTR se realizó de manera sistematizada, con el pacientes colocados en posición de decúbito lateral izquierdo. Se coloco gel lubricante y se avanzo el transductor en el recto, hasta visualizar las vesículas seminales y próstata. Se utilizaron 5mL de lidocaína al 2% para el bloqueo de los nervios periprostáticos, en la porción lateral a la unión entre la base de la próstata y la vesícula seminal antes de la biopsia, utilizando una aguja chiba calibre 22G. La colocación exitosa del anestésico se confirmó cuando al inyectar la lidocaína, provoca una separación de las vesículas seminales y la próstata de la pared rectal de forma bilateral. La toma de tejido prostático se realizó con Trucut de calibre de aguja 18, se adquieren 12 muestras de biopsia del núcleo de la próstata.

El dolor se evaluó utilizando la escala analógica visual numérica por el mismo urólogo en dos tiempos, al aplicar el anestésico local y al momento de la toma de biopsia. Además de lo mencionado se les preguntó a los pacientes si se volverían a realizar dicho procedimiento en caso de ser necesario.

Las variables utilizadas fueron las escalas de dolor numérica, edad, PSA y el tamaño de la glándula. Se analizaron en el software IBM SPSS versión 20, utilizando la distribución t de Student, para valorar la homogeneidad de los grupos y puntuación de dolor.

Capitulo VI

Resultados

Se incluyeron 50 pacientes; uno de ellos fue dado de baja del protocolo por tomar diclofenaco 24 horas previas al procedimiento, 19 pacientes fueron del grupo A y 30 del B; se encontró una edad media de 65 años, volumen prostático de 55.48 y un PSA de 61.52. Los grupos de estudio fueron comparables en edad, PSA y volumen prostático [Tabla 1].

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes			
Grupo	A	B	A vs B
Edad	64.21 (\pm 10.19)	65.53 (\pm 7.32)	P =0.600
PSA	51.95 (\pm 133.79)	66.47 (\pm 207.21)	P =0.807
Volumen prostático	61.31 (\pm 37.67)	51.79 (\pm 26.67)	P =0.306

PSA = Antígeno prostático específico

Las puntuaciones medias de dolor en el grupo A durante el bloqueo nervioso periprostático y durante la biopsia fueron de 4.32 ± 2.88 y 3.68 ± 2.70 respectivamente. Las puntuaciones medias de dolor en el grupo B durante el bloqueo nervioso periprostático y durante la biopsia fueron 4.93 ± 2.42 y 4.20 ± 2.46 respectivamente [Tabla 2].

Tabla 2. Resultado de la puntuación media del dolor			
Grupo	A	B	A vs B
Dolor durante bloqueo nervioso periprostático	4.32 (\pm 2.88)	4.93 (\pm 2.42)	P =0.424
Dolor durante toma de biopsia	3.68 (\pm 2.70)	4.20 (\pm 2.46)	P =0.496

En relación a la pregunta de que si se volvieran a realizar una nueva toma de biopsia prostática, el 49% de los pacientes respondieron que no (24) y 51% que si (25) [Tabla 3].

Tabla 3. Nueva toma de biopsia prostática en caso de ser necesario			
	A	B	Total
No	9 (47.4%)	15 (50%)	24 (49%)
Si	10 (52.6%)	15 (50%)	25 (51%)

Nuestras complicaciones fueron sangrado rectal en dos pacientes, hematuria en uno, prostatitis en uno, mareo y náuseas en otro más.

Capítulo VII

Discusión

No se encontró diferencia significativa en la puntuación de dolor, por lo que no consideramos conveniente el uso rutinario del tramadol, para la realización de la toma de biopsia. Sin embargo es evidente el desagrado de este procedimiento por los pacientes, negándose el 49% a una nueva toma de biopsia. Creemos importante buscar alternativas para mejorar el dolor durante el procedimiento a bajo costo, efectivo, menos invasivo y pocos efectos adversos. Recientemente FarsadImani, publico un trabajo donde utilizo una combinación de Lidocainadiltiazem y agregaban meperidine, obteniendo una media en el puntaje de escala de dolor de 2.5 [26], podría ser una alternativa a considerar.

Capítulo VIII

Conclusión

En nuestro estudio, el uso de tramadol como adyuvante para la BTR guiada por ecografía no mejora la analgesia.

Capítulo IX

Bibliografía

1. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancerstatistics, 2015. *Cancer J clin* 2015;65:5-29.
2. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Statistics Review, 1975-2004. 2007. Accessed April 26, 2012.
3. GLOBOCAN 2012 (IARC).
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jan;15(1):23-34.
5. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *Cancer J clin* 2015;65:5-29.
6. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. Economic burden of cáncer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1165-74.
7. Jansson KF, Akre O, Garmo H, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Oct;62(4):656-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386193>
8. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>

9. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2010 May;105(9):1231-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817743>
10. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov;20(5):680-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691>
11. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(4):366-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12878745>
12. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291478>
13. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(4):366-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12878745>
14. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009 Jan;301(1):39-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>
15. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012 Aug;72(4):269-76.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633187>

16. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013 Feb;36(2):132-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481613>

17. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al; American Society of Clinical Oncology Health Services Committee; American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha- reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/ American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009 Mar 20;27(9):1502-16.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>

18. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 Apr;362(13):1192-202.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>

19. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(3):215-24.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>

20. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 Dec;4(12):2110-21.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930800

21. Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289>
22. Kaver I, Mabjeesh NJ, Matzkin H. Randomized prospective study of periprostatic local anesthesia during transrectal ultrasound - guided prostate biopsy. *Urology* 2002;59:405 - 8.
23. Crundwell MC, Cooke PW, Wallace DM. Patients' tolerance of transrectal ultrasound - guided prostatic biopsy: An audit of 104 cases. *BJU Int* 1999;83:792 - 5.
24. Saraçoğlu T, Unsal A, Taşkın F, Sevinçok L, Karaman CZ. The impact of pre - procedural waiting period and anxiety level on pain perception in patients undergoing transrectal ultrasound - guided prostate biopsy. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:195 - 9.
25. Kumar A, Griwan MS, Singh SK, Sen J, Pawar D S. Is periprostatic nerve block a gold standard in case of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy? *Urol Ann* 2013;5:152-6
26. Imani F, Moghaddam Y, Shariat Moharari R, Etezadi F, Khajavi MR, Hosseini SR. Intrarectal Lidocaine-Diltiazem-Meperidine Gel for Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy. *Anesth Pain Med.* 2015;5