

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO TRIPLE CIEGO Y
MULTICÉNTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA
MEZCLA DE OXÍGENO Y ÓXIDO NITROSO 50/50 EN EL
TRATAMIENTO DEL CÓLICO RENAL EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS**

Juan Mariano Aguilar Mulet

Madrid, 2016

**ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO TRIPLE CIEGO Y
MULTICÉNTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA
MEZCLA DE OXÍGENO Y ÓXIDO NITROSO 50/50 EN EL
TRATAMIENTO DEL CÓLICO RENAL EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS**

Juan Mariano Aguilar Mulet

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Directora

Dra. Carmen del Arco Galán

**Profesora Asociada de Medicina de la Universidad Autónoma
de Madrid**

Dedicada a mi mujer Charuca y a mis tres hijos Paloma, Jorge y Carlos.
Gracias por permitirme robaros tanto tiempo y porque siempre estáis ahí con
cariño y una sonrisa.
Os quiero.

Desempeñaré mi arte con conciencia y dignidad.

La salud y la vida del enfermo serán las primeras de mis preocupaciones.

No permitiré que entre mi deber y mi enfermo vengan a interponerse consideraciones de religión, de nacionalidad, de raza, partido o clase.

Tendré absoluto respeto por la vida humana desde su comienzo.

Aun bajo amenazas, no admitiré utilizar mis conocimientos médicos contra las leyes de la humanidad.

Hago estas promesas solemnemente, libremente, por mi honor.

(Fragmento del juramento Hipocrático de la convención de Ginebra)

ÍNDICE

Indice

| | |
|--|----|
| 1. Resumen..... | 3 |
| 2. Abstract..... | 7 |
| 3. Introducción..... | 11 |
| 3.1 El Dolor..... | 11 |
| 3.1.1 Definición..... | 11 |
| 3.1.2 Clasificación..... | 11 |
| 3.1.3 Mecanismos y vías del dolor..... | 13 |
| 3.1.4 Acción de los opioides..... | 22 |
| 3.1.5 El dolor en los Servicios de Urgencias..... | 25 |
| 3.1.6 Medición del dolor..... | 26 |
| 3.2 Cólico nefrítico..... | 29 |
| 3.2.1 Epidemiología..... | 29 |
| 3.2.2 Etiología..... | 29 |
| 3.2.3 Fisiopatología..... | 30 |
| 3.2.4 Clínica..... | 32 |
| 3.2.5 Diagnóstico..... | 32 |
| 3.2.6 Tratamiento..... | 34 |
| 3.3 Oxido nitroso..... | 39 |
| 3.3.1 Historia..... | 39 |
| 3.3.2 Vía de entrada, distribución y eliminación..... | 41 |
| 3.3.3 Sedación consciente..... | 42 |
| 3.3.4 Uso en clínica..... | 43 |
| 3.3.5 Propiedades del gas..... | 44 |
| 3.3.5.1 <i>Propiedades anestésicas</i> | 44 |
| 3.3.5.2 <i>Propiedades ansiolíticas</i> | 45 |
| 3.3.5.3 <i>Propiedades analgésicas</i> | 46 |
| 3.3.6 Seguridad, efectos secundarios y contraindicaciones..... | 49 |
| 3.4 Investigación en medicina. Ensayos clínicos..... | 53 |
| 3.4.1 Determinismo y probabilidad..... | 53 |
| 3.4.2 Epidemiología..... | 54 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 3.4.3 | Medicina basada en la evidencia | 55 |
| 3.4.4 | Metodología de la investigación..... | 57 |
| 3.4.5 | Validez y sesgos..... | 58 |
| 3.4.6 | Tipos de estudios..... | 60 |
| 3.4.7 | El ensayo clínico..... | 61 |
| 3.4.7.1 | <i>Clasificación de los ensayos clínicos</i> | 63 |
| 3.4.8 | Investigación en urgencias..... | 65 |
| 3.4.9 | Ética y marco legal | 68 |
| 4. | Ensayo clínico para la evaluación de una mezcla de N ₂ O/O ₂ 50/50 en el tratamiento del cólico nefrítico en Urgencias | 73 |
| 4.1 | Justificación..... | 73 |
| 4.2 | Hipótesis | 75 |
| 4.3 | Objetivos | 77 |
| 4.4 | Metodología..... | 79 |
| 4.4.1 | Diseño del estudio..... | 79 |
| 4.4.2 | Población del estudio..... | 80 |
| 4.4.2.1 | <i>Criterios de inclusión</i> | 80 |
| 4.4.2.2 | <i>Criterios de exclusión</i> | 80 |
| 4.4.3 | Calendario del estudio | 81 |
| 4.4.3.1 | <i>Año 2011</i> | 81 |
| 4.4.3.2 | <i>Año 2012</i> | 81 |
| 4.4.3.3 | <i>Año 2013</i> | 83 |
| 4.4.3.4 | <i>Año 2014</i> | 83 |
| 4.4.3.5 | <i>Año 2015</i> | 84 |
| 4.4.3.6 | <i>Año 2016</i> | 85 |
| 4.4.4 | Procedimiento del estudio..... | 87 |
| 4.4.5 | Variables de valoración | 101 |
| 4.4.5.1 | <i>Variables principales</i> | 101 |
| 4.4.5.2 | <i>Variables secundarias</i> | 101 |
| 4.4.6 | Tamaño muestral..... | 102 |
| 4.4.7 | Aleatorización y enmascaramiento..... | 103 |
| 4.5 | Análisis estadístico..... | 105 |
| 4.6 | Desviaciones del protocolo | 107 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.7 | Aspectos éticos..... | 109 |
| 4.8 | Resultados..... | 111 |
| 4.8.1 | Resultados para las variables principales del estudio..... | 114 |
| 4.8.2 | Resultados para las variables secundarias..... | 114 |
| 4.8.2.1 | <i>Control del dolor a lo largo de periodo de estudio.....</i> | 114 |
| 4.8.2.2 | <i>Tratamientos concomitantes.....</i> | 119 |
| 4.8.2.3 | <i>Uso de tratamiento analgésico previo.....</i> | 121 |
| 4.8.2.4 | <i>Grado de sedación.....</i> | 123 |
| 4.8.2.5 | <i>Realización de ecografía y hallazgos de la misma.....</i> | 124 |
| 4.8.2.6 | <i>Constantes vitales.....</i> | 127 |
| 4.8.2.7 | <i>Diagnóstico al alta.....</i> | 130 |
| 4.8.2.8 | <i>Destino del paciente y tiempo de permanencia en Urgencias.....</i> | 131 |
| 4.8.3 | Análisis de seguridad..... | 133 |
| 4.8.4 | Suspensión del tratamiento..... | 139 |
| 4.8.5 | Seguimiento..... | 141 |
| 4.8.6 | Análisis adicionales..... | 144 |
| 5. | DISCUSION..... | 147 |
| 5.1 | <i>Resultados del gas objeto de estudio en el tratamiento del cólico nefrítico..</i> | 147 |
| 5.2 | <i>Datos de interés sobre el cólico nefrítico en urgencias.....</i> | 151 |
| 5.3 | <i>Reflexiones sobre la investigación en urgencias.....</i> | 152 |
| 6. | CONCLUSIONES..... | 161 |
| 7. | ANEXOS..... | 165 |
| | ANEXO I. Dictamen provisional por parte del CEIC del Hospital Universitario de la Princesa..... | 165 |
| | ANEXO II. Memoria para la solicitud de ayuda al Ministerio de Sanidad..... | 167 |
| | ANEXO III. Comunicación de la concesión de la ayuda por parte del Ministerio de Sanidad..... | 185 |
| | ANEXO IV. Protocolo del ensayo..... | 187 |
| | ANEXO V. Cuadernos de Recogida de Datos (CRD)..... | 225 |
| | ANEXO VI. Aprobación CEIC Hospital Universitario de la Princesa..... | 243 |
| | ANEXO VII. Aprobación de la Agencia Española del Medicamento..... | 245 |
| | ANEXO VIII. Contrato para la realización del ensayo clínico en el Hospital Universitario de la Princesa..... | 247 |

| | |
|--|-----|
| Anexo IX. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos..... | 255 |
| ANEXO X. Certificado del placebo emitido por la empresa distribuidora..... | 263 |
| ANEXO XI. Publicaciones como consecuencia de la investigación desarrollada.... | 265 |
| 8. BIBLIOGRAFIA..... | 269 |

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Carmen del Arco Galán Coordinadora del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de la Princesa por impulsarme a llevar a cabo este proyecto de investigación y ofrecerme la ayuda y experiencia que el mismo requerían y de la que yo carecía.
- A los Dres. Virginia Alvarez Rodríguez, Alberto Borobia Pérez y Rafael Velayos Rubio, por creer en el proyecto y embarcarse en esta aventura fascinante de investigar en un Servicio de Urgencias.
- A mis compañeros médicos, personal de enfermería, auxiliares y celadores, sin cuya inestimable ayuda no se podría haber llevado a cabo este proyecto.
- Al Ministerio de Sanidad por la concesión de la ayuda con la que se pudo financiar el estudio, obtenida en el marco de la convocatoria de investigación clínica independiente orden SPI/2885/2011. N° de expediente EC11-104. Cofinanciado con fondos FEDER.
- 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.
- A los pacientes, por su generosidad al aceptar participar en este estudio, pese a que la situación que presentaban en el momento de acudir a Urgencias no resultaba la mejor para dicha colaboración.

ABREVIATURAS

Abreviaturas

ADH: Hormona antidiurética

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

AMPA: Acido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico

ANOVA: Análisis de la varianza

ATP: Adenosín trifosfato

CAM: Concentración alveolar mínima

CEIC: Comité Etico de Investigación Clínica

COX-2: Ciclooxygenasa-2

DE: Desviación estándar

DLPT: Dorsolateral pontomesencephalic tegmentum

DSUR: Informe anual de seguridad

EVA: Escala visual analgésica

FAS: Functional Activity Score

GABA: Acido γ -aminobutírico

IIS-IP: Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de la Princesa

MBE: Medicina basada en la evidencia

Mdn: Mediana

NMDA: N-metil-D-aspartato

NO: Oxido nítrico

N₂O₂: Oxido nitroso

N₂O₂/O₂ 50/50: Mezcla de óxido nitroso y oxígeno en proporción 50/50

NSAIDs: Nonsteroidal antiinflammatory drugs

O₂: Oxígeno

OAA/S: Modified Observer's Assesment of Alertness Sedation Scale

PAG: Periaqueductal gray sustance

PGE₂: Prostaglandina E₂

Q1: Primer cuartil

Q3: Tercer cuartil

Q1-Q3: Rango intercuartílico

RVB: Región reticular ventrobulbar

RVM: Rostroventromedial medulla

SD: Standard desviation

SGP: Sustancia gris periacueductal

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SUH: Servicio de urgencias hospitalario

TAM: Tensión o presión arterial media

TC: Tomografía computarizada

TDSP: Tegmento dorsolateral pontomesencefálico

VAS: Visual analogue scale

RESUMEN

1. Resumen

Objetivos

Evaluar la eficacia en la disminución del dolor y el grado de satisfacción de una mezcla de Oxido 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.

Método

Ensayo clínico aleatorizado triple ciego controlado con placebo multicéntrico. Se incluyeron 147 pacientes con el diagnóstico clínico de cólico nefrítico a grupo experimental (N=70) con N₂O/O₂ 50/50 o grupo control (N=77) con una mezcla de aire medicinal con una proporción de oxígeno del 50%. 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 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 escala visual analgésica (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, no siendo la diferencia significativa (p=0,603). No se encontraron diferencias significativas en el descenso medio de la EVA para cada grupo en cada uno de los momentos de seguimiento 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 ($p = 0,003$) presentaron uno o más efectos secundarios.

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 servicio de urgencias.

Palabras clave: Urolitiasis, Analgesia, Servicios médicos de urgencias, Oxido nitroso.

ABSTRACT

2. Abstract

Objective

Evaluate the efficacy in decreasing pain and the degree of satisfaction of a mixture of nitrous oxide and oxygen 50/50 in addition to the conventional treatment in patients being attended for suspicion of renal colic in the emergency department..

Methods

Randomised triple-blinded, placebo-controlled, multicentre trial. There were 147 patients with a diagnosis of renal colic enrolled to experimental group (N=70) with N₂O/O₂ 50/50 or control group (N=77) with a mix of medicinal air with 50% oxygen proportion. Both groups received the conventional treatment with dexketoprofen. Metamizol and opioids administered sequentially were added in case of insufficient pain control, as well as opioids as rescue medication. The primary endpoint was the decrease of the pain intensity in base of the VAS scale 5 minutes after beginning treatment, as well as patient satisfaction with the delivered treatment before discharge.

Results

The decrease in pain, measured by the visual analogue scale (VAS), after 5 minutes of onset of treatment was on average 1,84 (SD 2,05) in the group treated with N₂O/O₂ 50/50 and 1,67 (SD 1,91) in the placebo group, with no significant differences between them ($p = 0,63$). No significant differences were found in the average decrease in the VAS in both groups, in the different follow-up moments at 10, 15, 30 and 60 minutes. The satisfaction with the treatment before discharge was considered adequate (≥ 9) in 47 of 64 patients (73,4%) in

the N₂O/O₂ group and 52/72 (72,2%) in the placebo group without significant difference between them (p = 1). 33 patients (48,5%) of the N₂O/O₂ group and 19 patients (24,7%) of the placebo group had present one or more side effects.

Conclusions

The addition of N₂O/O₂ 50/50 to the conventional treatment failed to improve neither the efficacy in pain control nor the satisfaction of patients with a clinical diagnosis of renal colic in the emergency department.

Keywords: Urolithiasis, Analgesia, Emergency departments, Nitrous oxide.

INTRODUCCION

3. Introducción

3.1 El Dolor

3.1.1 Definición

El dolor se define por la Asociación internacional para el estudio del dolor (IASP por sus siglas en inglés) como una sensación desagradable, subjetiva y asociada a un componente emocional relacionado con la presencia de un daño tisular actual o potencial(1).

3.1.2 Clasificación

Se establecen distintas clasificaciones del dolor:

- 1) Desde un punto de vista *neurofisiológico* hablamos de **dolor nociceptivo**, como aquel desencadenado por la lesión de estructuras susceptibles al dolor, y **no nociceptivo** en el que englobamos al dolor neuropático y al psicógeno.
- 2) Por el *tiempo de evolución* hablamos de **dolor agudo** como aquel de comienzo reciente y duración probablemente limitada, relacionado de forma temporal y causal con una lesión o enfermedad. El **dolor crónico**, por el contrario, habitualmente persiste pese a la desaparición del mecanismo lesional inicial que lo produjo y frecuentemente no tiene una causa clara identificable.
- 3) En función del *mecanismo* que determina el origen del dolor podemos clasificarlo en:
 - **Dolor somático**. Se produce como consecuencia de la activación de los nociceptores localizados en la piel, músculo, pleura y peritoneo,

por la liberación de sustancias mediadoras de inflamación y del dolor por parte de las células dañadas en dichas localizaciones. Típicamente es un dolor agudo, punzante, bien localizado y con una causa evidente. Ejemplos de este dolor sería el producido por una herida, fractura, ...

- **Dolor visceral.** Se relaciona con la estimulación de los nociceptores a nivel de las vísceras. Los nociceptores localizados en las vísceras son similares a los que hemos mencionado en el dolor somático, salvo por el hecho de que son mucho menores en número y cuando se estimulan generan una localización difusa, imprecisa y en ocasiones referida a lugares distantes de dónde se generó el estímulo. El carácter de la sensación suele ser más vago que en el caso del dolor somático describiéndose como de carácter opresivo y/o de tipo cólico. La causa de este dolor puede incluir la isquemia/necrosis, la inflamación, el espasmo de la musculatura lisa o la distensión de una víscera hueca o la cápsula de un órgano.
- **Dolor neuropático.** Se produce como consecuencia de un daño a una estructura nerviosa, que condiciona un procesamiento aberrante del estímulo doloroso en el sistema nervioso periférico o central. No se produce como consecuencia de la estimulación de los nociceptores por una determinada agresión, sino que deriva del daño o disfunción de una estructura nerviosa central o periférica. La localización del dolor se produce alejada del lugar de la lesión y el carácter del mismo abarca la presencia de disestesias, sensación quemante o urente. A la exploración podemos encontrar alodinia,

hipo o hiperalgesia o hiperpatía. Con frecuencia es constante, pero puede presentar exacerbaciones. Es más frecuente en presencia de determinadas patologías como la diabetes mellitus, la esclerosis múltiple, la herniación discal y el SIDA. Así mismo puede aparecer como consecuencia del tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

En un mismo paciente pueden coexistir varios tipos de dolores. El conocimiento del/los mecanismos que producen el dolor nos ayudará a la hora de decidir el tratamiento más adecuado para el mismo.

3.1.3 Mecanismos y vías del dolor

Por su interés en el caso nos centraremos en la descripción del dolor agudo y más específicamente del dolor visceral agudo y los mecanismos y vías de transmisión del mismo, debiendo recordar que este tipo de dolor es el más frecuente producido por las enfermedades y una de las principales razones por la que los pacientes demandan asistencia médica(2).

Los nociceptores son los receptores sensoriales especializados en el procesamiento del estímulo doloroso. Son las terminaciones nerviosas libres de los aferentes sensoriales primarios (neuronas de primer orden) cuyos cuerpos neuronales se encuentran alojados en los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal (en el caso del cuerpo y las extremidades) y en el ganglio trigémino o de Gasser (en el caso de la cabeza).

La función principal del nociceptor es convertir el estímulo doloroso (de naturaleza térmica, mecánica o química) en un estímulo eléctrico que será conducido hasta la neurona situada en el asta posterior o dorsal de la médula espinal. La nocicepción es la detección del estímulo doloroso.

La piel está innervada por un número muy importante de terminaciones nerviosas o nociceptores que responden a distintos estímulos (térmicos, químicos y mecánicos), lo que permite establecer distintos tipos de sensaciones (tacto, temperatura y dolor, y otras como humedad, picor, sequedad,...).

Los órganos sólidos no disponen de nociceptores y respecto a las vísceras huecas el dolor es la única sensación que puede ser transmitida por parte de muchos de nuestros órganos internos, en contraposición con el resto de sensaciones que pueden vehicularse desde la piel. Además de los nociceptores, en el caso del dolor visceral se ha descrito el papel que juegan determinadas células no neuronales mediante la producción de sustancias ante determinados estímulos que pueden modificar la actividad de los aferentes localizados en dichos órganos.

La transmisión del estímulo doloroso se inicia con la liberación de determinadas sustancias en el lugar donde se produce la lesión. Estas sustancias incluyen iones, neurotransmisores e incluso receptores. Entre los que se han descrito destacan especialmente las prostaglandinas y concretamente la PGE₂, que actuaría como iniciador para la transmisión del impulso nervioso hasta la médula espinal por medio de la generación de un potencial de acción que se transmitirá a lo largo de las fibras aferentes que parten de los nociceptores. En el caso del dolor visceral toman protagonismo también distintas sustancias producidas por células no nerviosas, como por ejemplo el ATP y el NO en el caso concreto de las células uroteliales(3).

Los AINEs actúan a este nivel sobre el control del dolor al reducir la síntesis de PGE₂ por su acción sobre la COX-2.

La inflamación induce cambios en la síntesis de proteínas en el cuerpo neuronal localizado en los ganglios dorsales y modifica la expresión y transporte de los canales de iones y receptores como los de opioides, lo que explicaría la acción de los mismos en el tejido inflamado(4), efecto que, como veremos posteriormente, es motivo de controversia.

Los anestésicos locales actúan también a este nivel bloqueando los canales de sodio(5).

Las fibras aferentes que transmiten el dolor son de dos tipos: Por una parte, las fibras A δ que están ligeramente mielinizadas y procesan el llamado dolor rápido con una velocidad de conducción de 4 a 32 m/sg. Por otra parte, las fibras C que no tienen mielina y procesan el dolor lento con una velocidad de conducción de 0,5-2 m/sg. Estas últimas son las implicadas en la transmisión del dolor visceral. (figura 1)

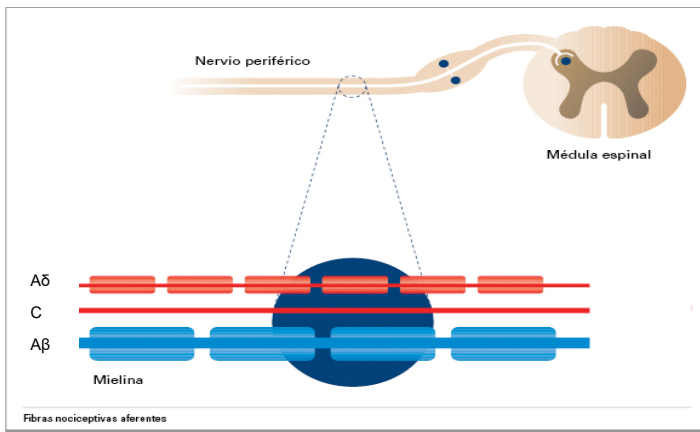


Figura 1. Fibras nociceptivas aferentes. Banco de imágenes CHANGE PAIN (www.changepain.org)

Estas fibras penetran en la médula espinal por la división lateral de las raíces posteriores (fascículo dorsolateral o tracto de Lissauer) hasta llegar al asta dorsal (a la lámina -o zona de Rexed- I y también a la V las Aδ y a las láminas I y II las C)(6) donde realizan sinapsis con las neuronas de relevo o con las interneuronas medulares espinales, liberándose multitud de sustancias (entre las que destacamos la sustancia P, la colecistoquinina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y aminoácidos excitadores como el glutamato) que facilitan la transmisión del impulso nervioso hacia los niveles supraespinales. En los casos de dolor agudo el glutamato, liberado en la sinapsis del aferente con la neurona de relevo, estimula a estas últimas a través de tres receptores: AMPA, kainato y NMDA.

Los aferentes primarios de la piel cubren territorios específicos muy bien delimitados y en el asta dorsal cada uno de ellos establece sinapsis con una neurona específica. Por el contrario los aferentes primarios viscerales son

menores en cantidad, cubren territorios más amplios y con límites no tan bien definidos y en el asta dorsal de la médula establecen sinapsis con alguna de las neuronas de relevo de la piel en una relación aproximada de 1/10, lo que se conoce como la teoría de la convergencia espinal (figura 2), siendo este el motivo que justifica el dolor referido(7).

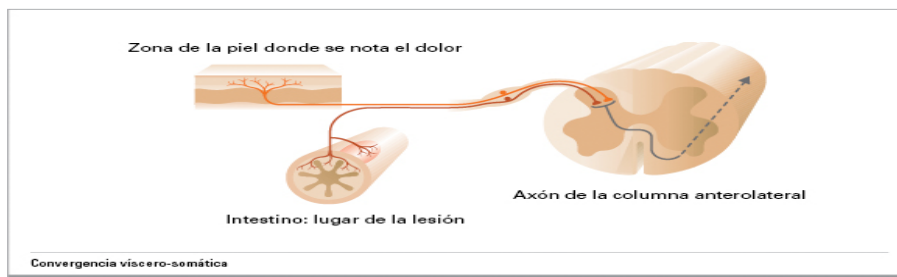


Figura 2. Convergencia espinal. Banco de imágenes CHANGE PAIN (www.changepain.org)

La inervación aferente de las vísceras se compone fundamentalmente de fibras amielínicas sin receptores terminales específicos que son estimulados por un rango amplio de estímulos(8). Muchas de las moléculas implicadas en la conversión del estímulo doloroso están presentes de forma habitual en las células no nerviosas, como es el caso del urotelio que ya hemos mencionado. Por otra parte, y como ya hemos comentado, no existen vías específicas en el sistema nervioso central para la transmisión de las señales dolorosas viscerales.

Las neuronas de relevo somatosensoriales localizadas en las láminas I a V constituyen la principal vía de comunicación entre el asta dorsal de la médula espinal y el cerebro(6). Son el origen de múltiples **vías ascendentes** (figura 3) incluyendo las espinotalámicas y espinoreticulares que conducen los estímulos dolorosos al tálamo y al tronco del encéfalo respectivamente. Las primeras son particularmente importantes en los aspectos discriminativos del dolor (dónde es el estímulo y cuál es su intensidad), mientras que las segundas están más implicadas en el dolor de localización imprecisa.

También se ha puesto el interés en proyecciones desde la médula espinal a la región parabraquial de la porción dorsolateral pontina, porque esta región proporciona una conexión rápida con la amígdala que se considera una estructura relevante en el procesamiento de las propiedades aversivas de la experiencia dolorosa(9).

Desde las estructuras troncoencefálicas y talámicas la información alcanza la corteza. No existe un área cerebral única para el procesamiento del dolor(10). La percepción dolorosa depende de la activación de un grupo de estructuras distribuidas a lo largo del cerebro. Las localizadas en la corteza somatosensorial se asocian más a los aspectos discriminativos del dolor y las localizadas en el giro cingulado anterior y la corteza insular están más relacionadas con los aspectos emocionales. También se ha detectado activación de áreas de corteza prefrontal y de regiones como los ganglios basales y el cerebelo.

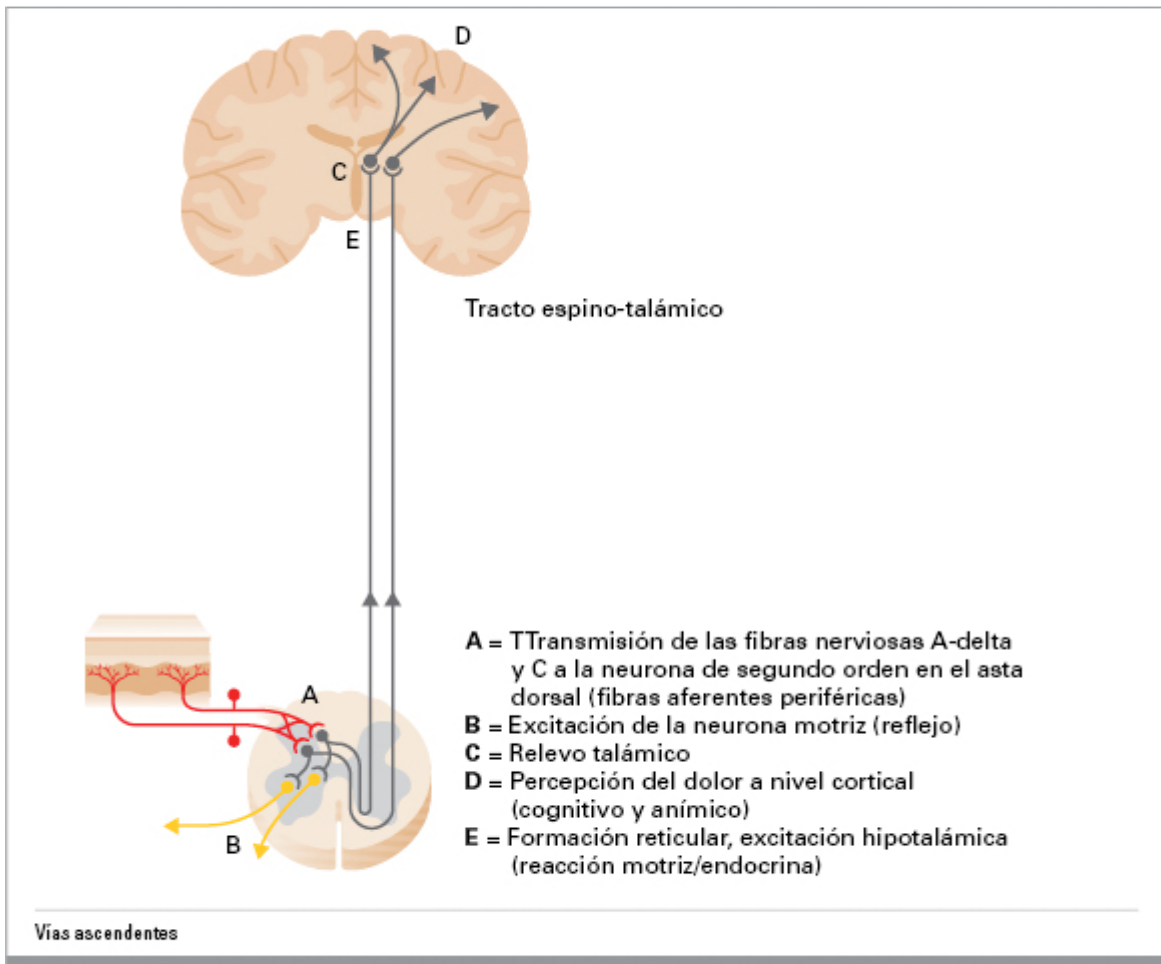


Figura 3. Vías ascendentes del dolor. Banco de imágenes CHANGE PAIN (www.changepain.org)

Pero en la percepción dolorosa no solo influyen las vías ascendentes, que vehiculan el estímulo desde la periferia a los niveles superiores, sino que existen **vías descendentes** (figura 4) que influyen de forma positiva o negativa sobre la transmisión del estímulo doloroso a nivel de la médula espinal.

La modulación del dolor a nivel del asta dorsal de la médula depende de dos mecanismos principales. El primero es un mecanismo local y el segundo correspondería a la modulación descendente.

En el asta dorsal superficial la actividad de las fibras mielinizadas A β (figura 1), que son fibras no nociceptivas, reduce la transmisión de las fibras nociceptivas A δ y C a través de mecanismos mediados por interneuronas locales. En situaciones normales de dolor, las fibras mielinizadas A β conducen potenciales de acción hasta el asta dorsal y liberan glutamato, que excita no solo a las neuronas de relevo, sino a las interneuronas gabaérgicas. Las interneuronas excitadas liberan GABA y activan los receptores adyacentes GABA_A que se encuentran en los aferentes primarios terminales. En el caso de los aferentes de las fibras nociceptivas, dicha sinapsis es entre axón y axón, lo que produce inhibición presináptica.

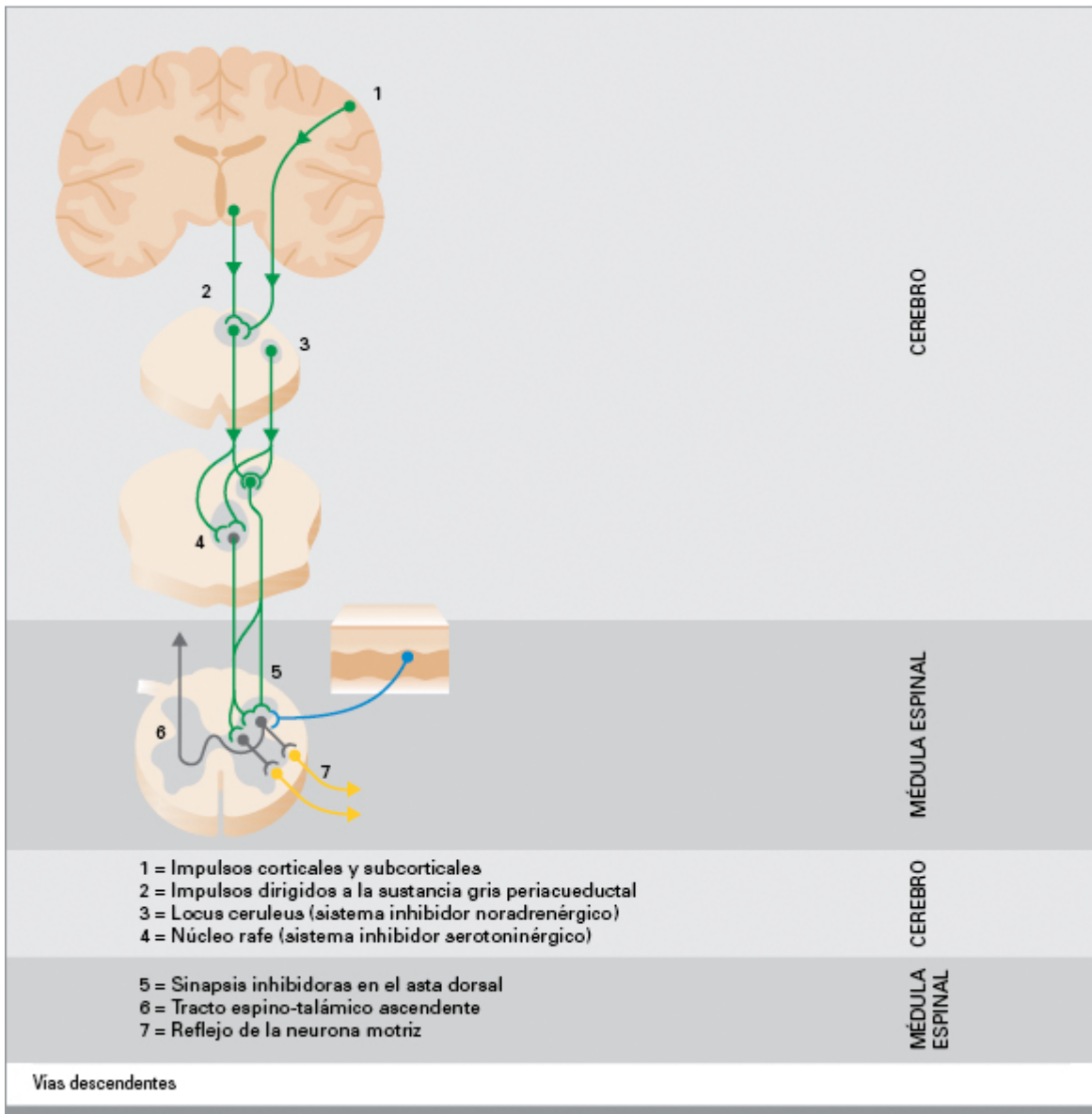


Figura 4. Vías descendentes. Banco de imágenes CHANGE PAIN (www.changepain.org)

Respecto a las vías descendentes (figura 4), hay varias zonas en el cerebro que pueden iniciar esta influencia. Las más estudiadas han sido la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada anterior, la corteza insular, el hipotálamo y el núcleo central de la amígdala. Todas se proyectan al mesencéfalo, donde se encuentra una zona rica en neuronas opioidérgicas llamada sustancia gris

periacueductal (SGP o PAG por sus siglas en inglés). Las neuronas del PAG se proyectan a los núcleos bulbares situados en la región reticular ventrobulbar (RVB o RVM por sus siglas en inglés). Las neuronas de la RVM se proyectan directamente hasta el asta dorsal de la médula espinal, a través del *funiculus dorsolateralis*(11,12). Entre el haz espinorreticular y PAG-RVM se forma un circuito cerrado que modula postsinápticamente la información nociceptiva. La modulación descendente desde RVM es bimodal, pudiendo ser o inhibidora o facilitadora. La doble modalidad se sustenta en que existen dos poblaciones celulares dentro de RVM: una población está formada por células pronociceptivas llamadas células-ON, y la otra, por las células antinociceptivas denominadas células-OFF(12). El dolor agudo activa las células-ON y produce facilitación descendente, mientras que los opioides y los AINEs activan selectivamente las células-OFF y producen analgesia.

3.1.4 Acción de los opioides

Por su interés en el objeto de este estudio describiremos brevemente la acción analgésica de los opioides. El término opioide se aplica a todos los agentes naturales, sintéticos y semisintéticos que tienen acción similar a la morfina(13). De forma más general se aplica el término opioide a las sustancias que ejercen su acción sobre los receptores opioides. Este término es más amplio que el de opiáceo que se refiere solo a los agentes naturales obtenidos de la planta del opio (morfina, codeína, tebaína, papaverina y noscapina).

Los opioides son analgésicos que alivian el dolor mediante la modulación de las vías medulares ascendentes y descendentes. Los receptores opioides se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en los tejidos periféricos.

En circunstancias normales son estimulados por péptidos endógenos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas) que se producen como respuesta a los estímulos dolorosos. Según sus agonistas tipo los receptores opioides se clasifican en:

- Receptores mu (μ) agonistas de la morfina. Se encuentran fundamentalmente en el tronco encefálico y en el tálamo medial interviniendo en la analgesia supraespinal, la depresión respiratoria, la euforia y la sedación.
 - o μ_1 se relaciona con la analgesia, la euforia y la serenidad.
 - o μ_2 se relaciona con la depresión respiratoria, el prurito, la liberación de prolactina, la dependencia, la anorexia y la sedación.
- Receptores kappa (κ) agonistas de la ketociclazocina. Relacionados con la analgesia espinal, la sedación, la disnea y la dependencia.
- Receptores delta (δ) agonistas de la δ -alanina δ -leucina encefalina. Sus efectos no son bien conocidos.
- Receptores sigma (σ) agonistas de la N-alilnormetazocina. Responsables de los efectos psicomiméticos, la disforia y la depresión inducida por el estrés. En la actualidad no se consideran receptores opioides, sino que son el lugar de acción de la fenciclidina y sus derivados.

La variabilidad de los efectos de los opioides vendrá determinada por el grado de afinidad por los distintos tipos de receptores.

Los opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas) actúan como neurotransmisores y puede que desempeñen labores relacionadas con la secreción hormonal, la termorregulación y el control cardiovascular. Las encefalinas se unen fundamentalmente a los receptores δ , mientras que los otros dos lo hacen a los receptores μ .

Los receptores opioides cerebrales se encuentran concentrados en el área tegmental ventral y en la sustancia gris periacueductal.

La estimulación presináptica de los receptores opioides inhibe la transmisión a lo largo de las vías excitadoras de la acetilcolina, las catecolaminas, la serotonina y la sustancia P. Además, los opioides endógenos y exógenos activan receptores presinápticos de las neuronas GABA, que inhiben la liberación de GABA en el área tegmental ventral. Como el GABA inhibe la liberación de dopamina, la estimulación de los receptores opioides excita las neuronas dopaminérgicas incrementando la concentración de dopamina en el núcleo accumbens, lo que produce una sensación intensamente placentera(4,5,14).

Respecto a la acción de los analgésicos opioides a nivel del procesamiento medular de la nocicepción está mediada por medio de receptores presinápticos y postsinápticos en la sustancia gelatinosa del asta dorsal. Los receptores espinales son en un 70% del tipo μ , 24% δ y 6% κ . Un 70% de todos los receptores μ y δ son presinápticos y los κ son más frecuentemente postsinápticos.

Los receptores opioides en las fibras amielínicas de tipo C median los efectos antinociceptivos de los opioides(15). En situaciones de inflamación estos

receptores son transportados a la periferia y existe además un incremento de péptidos opioides endógenos en el infiltrado de células inmunes que se produce en estas circunstancias (16–18). Aunque esto llevó a plantear la utilidad de la administración local de opioides para el control del dolor, sustentándose esta actitud en algunos estudios sobre el uso de los mismos en inyección intraarticular, no se pudo demostrar tal beneficio cuando se consideraron los factores de confusión, especialmente la intensidad del dolor posoperatorio precoz(19).

Respecto a la posibilidad de actuar sobre los mecanismos de modulación del dolor con determinados fármacos podemos favorecer los mecanismos inhibitorios con el uso de opioides, clonidina y antidepresivos o bien reduciendo los mecanismos excitadores por medio del uso de anestésicos locales y/o ketamina (antagonista del receptor NMDA).

Una vez más debemos insistir en que el conocimiento de los mecanismos de generación, transmisión y modulación del estímulo nociceptivo son fundamentales a la hora de diseñar una estrategia para el tratamiento del dolor.

3.1.5 El dolor en los Servicios de Urgencias

El dolor en urgencias es un motivo frecuente de consulta, considerándose que el manejo del mismo es deficiente en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. Estudios realizados en hospitales norteamericanos identifican la oligoanalgesia como una constante en los Servicios de Urgencias(20–25). También estudios realizados en el entorno europeo han puesto de manifiesto esta realidad(26–28).

El porcentaje de pacientes que experimentan dolor de intensidad grave puede ser tan alto como del 78% y los tratamientos analgésicos utilizados son escasamente efectivos.

En nuestro país también se ha analizado esta realidad. En un reciente estudio se comprobó que el porcentaje de pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor como único motivo de consulta era del 42,8%. El 15,9% de ellos presentaban un dolor calificado como grave, pudiendo estar estos datos infravalorados por el propio diseño del estudio(29).

La oligoanalgesia por tanto es un problema reconocido en urgencias donde los tratamientos analgésicos pueden directamente no aplicarse, resultar escasamente efectivos y/o administrados con excesivo retraso(30).

3.1.6 Medición del dolor

En cuanto a la medición del dolor existen múltiples sistemas descritos.

La propia definición del dolor hace que resulte complejo encontrar un sistema de medición óptimo. Los más empleados son las escalas categóricas y las numéricas.

Las primeras utilizan palabras para describir la magnitud del dolor. Tienen la ventaja de que son simples y aplicables a pacientes ancianos y/o con problemas visuales y a algunos niños, sin embargo, el limitado número de categorías puede hacer más difícil demostrar diferencias por ejemplo entre varios tratamientos.

Las escalas numéricas pueden ser verbales o escritas. En las primeras se suele indicar al paciente que indique de 0 a 10, siendo 0 la ausencia de dolor y

10 el peor dolor imaginable, dónde se situaría el dolor que experimenta. La escala visual analgésica (EVA o VAS) consiste en una línea horizontal de 10 cm donde el paciente marca la intensidad de su dolor y la puntuación es la distancia entre el lado izquierdo de la línea y la marca realizada por el paciente sobre la misma. Este tipo de escala se puede utilizar también para medir otros aspectos del dolor como la presencia de componentes afectivos, satisfacción del paciente y/o efectos secundarios con determinados tratamientos. Es la más utilizada en situaciones de dolor agudo en las que el paciente sea capaz de colaborar.

Otro tipo de medidas del dolor pueden basarse en el impacto funcional (FAS) pero esta escala, que establece tres niveles (A: no limitación; B: moderada limitación; C: limitación severa) no ha sido validada de forma independiente y el personal médico precisa entrenamiento para su utilización.

Finalmente las medidas multidimensionales no solo aportan información sobre la intensidad del dolor sino también sobre las características del mismo y su impacto sobre el paciente, siendo especialmente útiles en la valoración del dolor neuropático(5).

3.2 Cólico nefrítico

3.2.1 Epidemiología

El cólico nefrítico constituye el motivo más frecuente de consulta urológica en el servicio de urgencias, suponiendo el 2-5% de las urgencias hospitalarias.

Más de un 12% de la población sufrirá un cólico renal durante su vida, siendo la tasa de recurrencias del 50%. El 55% de los pacientes con enfermedad recurrente tienen antecedentes familiares(31).

En nuestro país la urolitiasis tiene una prevalencia del 4,2-5,6 % y una incidencia estimada del 0,27-0,73%, siendo mayor entre la tercera y quinta décadas de la vida y predominando en varones(32).

La frecuencia de presentación es mayor por las mañanas y durante las estaciones calurosas, relacionado con una situación de mayor concentración urinaria por disminución de la diuresis nocturna y/o mayores pérdidas insensibles.

3.2.2 Etiología

Se produce por la presencia de una obstrucción total o parcial al flujo de la orina desde los riñones hasta la vejiga como consecuencia en la mayor parte de las ocasiones (90%) de una litiasis. Las otras causas que justifican la presencia de un cólico nefrítico serían procesos que pueden ocasionar obstrucción intrínseca en la vía urinaria como: coágulos o pus, la necrosis papilar, los tumores del urotelio, la estenosis de la unión pieloureteral, las estenosis ureterales, el ureteroceles, los granulomas y la tuberculosis urinaria, o bien obstrucción extrínseca como consecuencia de lesiones vasculares

(aneurismas aortoiliacos, tromboflebitis posparto de la vena ovárica), embarazo, abscesos tuboováricos, neoplasias malignas genitourinarias, enfermedades gastrointestinales (apendicitis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal) y procesos retroperitoneales (fibrosis, abscesos y tumores).

3.2.3 Fisiopatología

Se han descrito tres fases sucesivas en la obstrucción ureteral aguda. La primera, que puede durar de 0 a 1,5 horas, donde aumenta el flujo sanguíneo renal y la presión ureteral. En la segunda fase, de 1,5-5 horas, cae el flujo sanguíneo renal mientras que continúa aumentando la presión ureteral y finalmente se produce una fase, más allá de las 5 horas, donde caen tanto el flujo sanguíneo renal como la presión ureteral(33,34).

El incremento de la presión en la pelvis renal estimula la síntesis local y liberación de prostaglandinas, así como produce un incremento del NO y como consecuencia de la vasodilatación inducida por las mismas se incrementa tanto el flujo sanguíneo renal como la diuresis, con el consiguiente incremento de presión.

La PGE₂ inhibe la secreción de ADH durante la obstrucción aguda lo que incrementa todavía más la presión ureteral. Además, las prostaglandinas actúan directamente sobre el uréter favoreciendo el espasmo de la musculatura lisa.

Posteriormente, el flujo sanguíneo renal y la presión ureteral disminuyen por la vasoconstricción preglomerular mediada por angiotensina II, tromboxano A₂, ADH y endotelinas. La disminución de la presión ureteral es secundaria a una

disminución muy importante del filtrado glomerular pero que siempre se mantiene dentro de unos mínimos, circunstancia que encontraría su explicación porque la orina acumulada en la pelvis renal podría escapar por reflujos pielovenosos y pielolinfáticos. Esto explicaría, al menos en parte, la observación clínica de una mejoría espontánea de la intensidad del dolor algunas horas después de su inicio, en la mayoría de pacientes(35,36).

El aumento brusco de la presión intraluminal, debido a la obstrucción ureteral aguda, estimula a los nociceptores localizados en la submucosa y la lámina propia de la cápsula renal peripiélica (responsable del dolor renal), de la pelvis renal (responsable del dolor renoureteral) y en menor densidad en el uréter proximal y se consideran la causa fundamental del dolor del cólico nefrítico. La presión media que se establece como necesaria para desencadenar el estímulo doloroso es de unos 30 mm de Hg.

Este efecto se ve incrementado por la inflamación y el edema causado por la impactación y el incremento de la peristalsis del uréter como consecuencia directa de la obstrucción producida por el cálculo. La peristalsis ureteral está modulada por alfa-receptores que producen contracción, beta-receptores que producen relajación y prostaglandinas que ocasionan tanto contracción como relajación.

Los estímulos nerviosos generados viajan por las vías aferentes de tipo C hasta los niveles D11 a L2. Es precisamente esa localización la que explica la irradiación del dolor a las zonas cutáneas correspondientes inervadas por los nervios genitofemoral, ilioinguinal e iliohipogástrico.

El resto de síntomas que con frecuencia se asocian al cólico nefrítico (náuseas, vómitos, disminución del peristaltismo intestinal) son debidos a las conexiones existentes entre los plexos renal, celiaco y mesentérico que acceden a la médula espinal en un nivel similar, provocando estimulación por vecindad.

3.2.4 Clínica

La clínica del cólico nefrítico viene determinada por la presencia de un dolor de inicio habitualmente brusco, unilateral y muy intenso, localizado en la fosa lumbar y el ángulo costovertebral, siguiendo el margen inferior de la 12^a costilla. Se irradia siguiendo el trayecto ureteral de forma antero-descendente hasta la vejiga, genitales externos e incluso la cara interna del muslo. El cuadro se acompaña de gran agitación con imposibilidad de encontrar una postura antiálgica. La irradiación del dolor permite sospechar la localización del cálculo. Cuando la obstrucción se sitúa en la porción superior del uréter o en la pelvis renal el dolor se localiza en el flanco. Cuando se localiza en las porciones inferiores del uréter el dolor se irradia al testículo (o a los labios en el caso de las mujeres) del mismo lado. La presencia de sintomatología irritativa (disuria y polaquiuria) suele indicar la proximidad del cálculo a la vejiga.

3.2.5 Diagnóstico

El diagnóstico del cólico nefrítico se basa en la clínica, e inicialmente en la realización de un sistemático de orina. Si añadimos la radiografía simple de abdomen, la presencia de al menos una de las siguientes: un cuadro compatible, hematuria y una radiografía simple de abdomen en la que se visualice el cálculo, está presente en el 90% de los pacientes.

La ausencia de hematuria en el análisis de orina (que acontece en el 10-30% de los casos) y/o de una imagen litiásica en la radiografía (la sensibilidad de la misma oscila entre el 45-59%, recordemos que no puede ver los cálculos radiotransparentes de ácido úrico y xantina) no descarta el diagnóstico.

En aquellos casos en los que se considere necesaria la realización de alguna prueba de imagen, distinta de la radiología simple, para el manejo de la situación aguda del cólico nefrítico, habitualmente se opta por la ecografía como prueba inicial, por su disponibilidad y no emisión de radiaciones ionizantes. Aunque presenta una especificidad muy elevada, su sensibilidad es muy baja (11-24%), sin embargo, en el ámbito de la medicina de urgencias, aunque no visualicemos directamente el cálculo sí podemos ver las consecuencias del mismo en forma de dilatación del sistema pielocalicial y/o extravasación de la orina como urinoma por rotura de la vía urinaria a nivel de los fónix caliciales. Estos datos pueden ser visualizados con un ecógrafo manejado por el propio médico de urgencias(36–38).

La prueba que se consideraba como gold-standard para el diagnóstico de la urolitiasis era la urografía excretora o pielografía intravenosa, pero en la actualidad ha sido desplazada por la TC(39,40) inicialmente sin contraste, con unos valores predictivos positivos y negativos del 100% y 91% respectivamente. Por otra parte, en el 57% de los pacientes con una TC negativa, podemos encontrar otras alteraciones como la presencia de apendicitis, enfermedad inflamatoria pélvica, diverticulitis, aneurisma de aorta abdominal y cáncer de vejiga.

Evidentemente en el caso de la medicina de urgencias la realización de las pruebas de imagen se debe reservar para aquellos casos en los que surgen complicaciones y/o en los que el diagnóstico no termina de aclararse.

3.2.6 Tratamiento

En los pacientes con un episodio agudo de litiasis el tratamiento suele ser conservador de inicio y el objetivo del mismo sería establecer un buen control del dolor y conservar al máximo la función renal suprimiendo o aliviando los efectos de la obstrucción ureteral.

La **descompresión de la vía urinaria** produce un alivio de la sintomatología dolorosa, lo que confirma que es precisamente el aumento de la presión en la misma, más que el proceso inflamatorio que se relaciona con el paso del cálculo a través de la vía urinaria, el que causa la clínica dolorosa. Las circunstancias en las que se debe proceder a la desobstrucción pasan por la presencia de infección proximal a la obstrucción, dolor o vómitos que no responden al tratamiento, anuria y un alto grado de obstrucción de un paciente monorreno.

El grupo farmacológico de elección para el tratamiento inicial de estos pacientes son los AINEs y los inhibidores de la COX2 aunque estos últimos por su escasa disponibilidad por vía parenteral no suelen ser empleados en el control del dolor del cólico nefrítico en el servicio de urgencias(41).

Los AINEs han demostrado un adecuado control del dolor en el caso del cólico nefrítico y son un tratamiento que se dirige a la causa principal del dolor, pues bloquean la producción de prostaglandinas, limitando el aumento del flujo sanguíneo renal, reduciendo la diuresis, el edema y la estimulación del músculo

liso ureteral. Producen náuseas con menos frecuencia que los opioides. El alivio sintomático se obtiene de forma más rápida cuando se utiliza por vía intravenosa(42). Son fármacos que en el control analgésico del dolor del cólico nefrítico presentan una potencia comparable a la de los opioides o incluso superior en algunos estudios. Por otra parte, tienen un efecto beneficioso en cuanto a la resistencia al tratamiento del paciente, siendo menos probable que se requieran nuevos fármacos para el control del dolor si el fármaco utilizado es un AINE. Finalmente, también son eficaces en la disminución del índice de recurrencia del dolor siendo este efecto más pronunciado en los 4 primeros días del tratamiento(43–45). Evidentemente no se pueden administrar dosis repetidas y crecientes del fármaco en un intervalo breve de tiempo si no se controla el dolor. En cuanto a la posibilidad de deterioro de la función renal, en los distintos estudios publicados no se ha determinado un efecto relevante con la utilización puntual de estos fármacos en una situación aguda como el cólico nefrítico y tampoco un efecto deletéreo sobre la función renal cuando ésta no se encuentra alterada(40).

Los opioides han demostrado su eficacia en el control sintomático de los pacientes con cólico nefrítico, tanto solos como en asociación con los AINEs. El mecanismo de acción de los opioides hace que no tengan un papel en lo que es la etiología del cólico nefrítico. Además se asocian a un mayor porcentaje de aparición de náuseas y vómitos y la recomendación es su utilización como terapia de rescate o bien concomitante con los AINEs en los casos en los que el dolor es muy intenso(36).

Los fármacos **espasmolíticos** o antimuscarínicos no han demostrado un mejor control del dolor que los AINEs ni cuando se han comparado de forma directa

con ellos ni cuando se ha comparado la adición de los mismos frente al uso solo de AINEs. Tampoco han demostrado un mejor porcentaje de expulsión del cálculo ni una disminución en la necesidad de utilizar opioides. Así pues, no sería un fármaco que deberíamos recomendar como terapia inicial en el tratamiento del cólico nefrítico. Podría tener su papel en aquellos pacientes en los que exista una contraindicación relativa o absoluta para el uso de los AINEs(46).

La **desmopresina** se ha utilizado también en el tratamiento del cólico nefrítico, habiendo demostrado su eficacia en el control de la sintomatología dolorosa(47).

Se han ensayado con éxito otros tratamientos como la acupuntura(48) y la aplicación de calor local(49).

Respecto a la **hidratación**, se debe evitar una excesiva hidratación del paciente durante la fase aguda de dolor pues puede aumentar el mismo y favorecer la rotura de la vía urinaria(31). Sin embargo, en aquellos casos en los que el paciente se encuentre deshidratado y/o sea incapaz de mantener una hidratación adecuada por la presencia de vómitos deberíamos proceder al uso de la hidratación intravenosa.

La **alcalinización de la orina**, con bicarbonato sódico o citrato sódico o potásico puede llegar a disolver los cálculos de ácido úrico y por tanto es una medida recomendable ante la sospecha de litiasis úrica.

El uso de **alfabloqueantes**, se ha incorporado al arsenal terapéutico de los casos con litiasis ureteral para facilitar el paso del cálculo. La literatura ofrece datos contradictorios(50–52), sin embargo, las Sociedades Americana y

Europea de Urología recomiendan su uso en pacientes con litiasis ureteral < 10 mm de reciente diagnóstico(40,53).

3.3 Óxido nitroso

3.3.1 Historia

El N_2O es un gas incoloro e inodoro (aunque se le atribuye en ocasiones cierto olor dulce) y no irritante para los tejidos.

Se trata de un gas presente en la naturaleza siendo las principales fuentes de emisión del mismo: los procesos de agricultura intensiva, la quema de biomasa y combustibles fósiles y el uso de fertilizantes nitrogenados. También se origina en procesos biológicos de suelos y océanos (ciclo del nitrógeno), en fenómenos tormentosos y emisiones volcánicas. Químicamente es un gas estable que no reacciona con otros elementos y compuestos. Contribuye en aproximadamente un 5% al efecto invernadero.

Aunque se reconoce a John Mayow como el primero que aisló una mezcla de óxido nítrico, dióxido de nitrógeno y óxido nitroso que se denominó como “nitrous air”, el descubrimiento del óxido nitroso se atribuye a Joseph Priestley (que también descubrió el oxígeno) en 1792.

En 1799 Humphry Davy, joven inventor y químico inglés que llegó a presidir la Royal Society, probó en sí mismo el gas describiendo sus efectos(54). Él mismo se dio cuenta de los efectos analgésicos del gas e incluso predijo su posible aplicación para la supresión del dolor en los procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, durante más de 40 años el uso del gas quedó reducido a ser un elemento recreativo en las reuniones de sociedad, en espectáculos o incluso como método de inspiración para los artistas, conociéndose como el gas de la risa o hilarante.

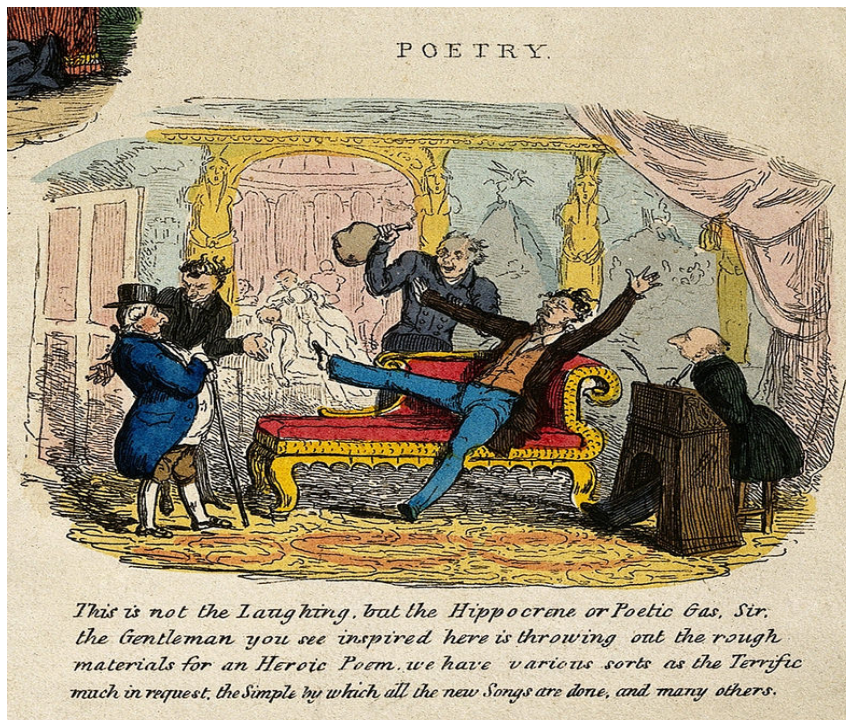


Figura 2. Un grupo de poetas divirtiéndose y componiendo poemas bajo los efectos del “gas de la risa”. R. Seymour, 1829 –[Source, The Wellcome Library](#).

Hubo que esperar hasta mediados del siglo XIX para ver su aplicación en el ámbito de la ciencia médica.

La primera vez que se utilizó el óxido nitroso como agente anestésico fue en 1844 de manos de un odontólogo de Connecticut llamado Horace Wells, que se extrajo una pieza dental bajo los efectos del gas.

Se abrió un periodo de uso amplio del gas como agente anestésico para procedimientos dentales. La introducción de la anestesia con N_2O se considera como un gran descubrimiento en la odontología, comparable al descubrimiento de la anestesia local y de la fluoración del agua.

Posteriormente siguió un periodo de abandono cuando se comprobó que las concentraciones elevadas del gas que se requerían para la anestesia se

asociaban de forma frecuente a situaciones de riesgo para los pacientes en forma de hipoxia severa y muerte por asfixia.

En la segunda mitad del siglo XIX se descubrió que la mezcla de los gases debía contener por lo menos 21% de oxígeno (en volumen) para evitar la hipoxia.

Hacia el final del siglo XIX, los efectos analgésicos del óxido nitroso ganaron diversas aplicaciones en medicina. En 1881, fue introducido como analgésico en el trabajo de parto.

En 1911, se describió una técnica analgésica en la cual los propios pacientes podían "controlar" la administración de una mezcla de óxido nitroso y oxígeno durante el parto o cuando eran sometidos a pequeñas cirugías.

En 1961, se describió por primera vez el uso médico de una mezcla de gases que contenía 50% de óxido nitroso y 50% de oxígeno como analgésico durante el trabajo de parto. Esa mezcla de gases es estable y se tornó muy difundida. Diez años después, la mezcla 50:50 de óxido nitroso y oxígeno pasó a ser usada también en las ambulancias.

En la actualidad el N₂O continúa siendo el agente anestésico más ampliamente utilizado.

3.3.2 Vía de entrada, distribución y eliminación

La vía de entrada en el organismo es inhalatoria, lo que unido al hecho de que no se une a la hemoglobina ni a proteínas tisulares y que presenta una baja solubilidad tanto en sangre como en la grasa explica el rápido inicio y terminación de su acción con mínimos efectos adversos.

El inicio de acción del gas se produce a los 2-3 minutos y el pico máximo de su efecto se alcanza en un plazo de tan solo 5 minutos. La eliminación se produce a través de los pulmones con una velocidad similar a la de su absorción. Además, el gas se puede autoadministrar lo que supone una ventaja adicional al ser el propio paciente el que ajusta el nivel de analgesia requerido, así como permite reducir el riesgo de sobredosificación.

3.3.3 Sedación consciente

Su administración en una concentración del 100% produce hipoxia y puede conducir a la muerte. Su mezcla con distintas proporciones de oxígeno, permite su uso en distintas situaciones clínicas. A mayor proporción del gas y menor de oxígeno mayor poder anestésico de la mezcla, sin embargo, proporciones del gas subanestésicas en el entorno del 20-50% han sido utilizadas desde hace mucho tiempo por su poder analgésico y ansiolítico, manejándose el concepto de sedación consciente. Este término corresponde a un grado de sedación mínimo o moderado, mediado por la administración de agentes que causan alteraciones en el nivel de conciencia, coordinación motora, grado de ansiedad y parámetros fisiológicos. No es un término que se asocia a medicaciones específicas o sus dosis, sino que viene determinado por la respuesta del paciente, que en el caso de la sedación consciente mantiene la capacidad de responder a instrucciones verbales solas o acompañadas por una estimulación ligera. Este estado es muy distinto de la anestesia que se produce en los casos en los que se utilizan concentraciones mayores del gas(55).

3.3.4 Uso en clínica

La mezcla fija de N₂O/O₂ a una concentración de 50/50 ha sido utilizada en múltiples escenarios clínicos para el control del dolor y la ansiedad.

Los beneficios de la utilización de esta mezcla de gases en proporción fija son: la obtención de un efecto analgésico predecible, el control efectivo del dolor y la ansiedad sin alterar de forma significativa el nivel de conciencia, un inicio y terminación rápido de su efecto, su acción ansiolítica, su autoadministración por el propio paciente y el excelente perfil de seguridad del mismo.

Su uso se encuentra extraordinariamente extendido en el ámbito de la odontología(56–60) y también de la asistencia pediátrica(61–67). Así mismo se ha incorporado al arsenal terapéutico de la obstetricia(68–71), la endoscopia digestiva(72,73) y la medicina de atención primaria(74), entre otras.

También se utiliza en el ámbito de la medicina de urgencias desde hace mucho tiempo, en el control del dolor de distintas localizaciones, así como en el asociado a determinados procedimientos, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario(75–91).

El N₂O tiene distintas propiedades que justifican su utilización en clínica: anestésicas, ansiolíticas, analgésicas y antinociceptivas. Nos detendremos brevemente en intentar describir cuál es el mecanismo que explica estas distintas acciones del gas.

3.3.5 Propiedades del gas

3.3.5.1 *Propiedades anestésicas*

Como anestésico ya hemos señalado que el N₂O fue el primer fármaco utilizado para la anestesia quirúrgica y continúa siendo el agente anestésico más ampliamente utilizado. Sin embargo, su potencia anestésica es muy limitada. Con una CAM de 104 en humanos el N₂O por sí mismo requiere elevados volúmenes, porcentajes y condiciones hiperbáricas para conseguir anestesiarse al 50% de los sujetos(92). La CAM representa el porcentaje o concentración del gas a 1 atmósfera que consigue que el 50% de los pacientes no respondan al estímulo quirúrgico.

Por este motivo solo se pueda utilizar con fines anestésicos de forma aislada en procedimientos menores, siendo más común su uso en combinación con otros anestésicos inhalados (como el isoflurano, sevoflurano y halotano) pues reduce los requerimientos de los mismos y de otros analgésicos. Además, el N₂O posee efectos simpaticomiméticos que son beneficiosos a la hora de contrarrestar los efectos simpaticolíticos de otros agentes anestésicos inhalados como los mencionados previamente.

Sobre el mecanismo anestésico del N₂O seguimos sin tener muchos datos concretos, pero sí varias hipótesis. Se ha planteado que actuaría de forma no específica sobre las membranas neuronales, alterando la permeabilidad y/o sobre los canales iónicos, pero más recientemente se ha sugerido que la acción anestésica del gas debe producirse sobre una o más superfamilias de ligandos de los canales iónicos que incluirían GABA_A, glicina, 5-hidroxitriptamina y receptores del glutamato. Muchos anestésicos potencian la actividad GABAérgica en los receptores GABA_A. El N₂O ha sido relacionado

con la interacción con varios ligandos de los canales iónicos. Así mismo los receptores de glutamato NMDA (n-metil-d-aspartato) también se han postulado como un objetivo del N₂O comportándose como un antagonista de estos receptores(93).

3.3.5.2 *Propiedades ansiolíticas*

Como ansiolítico tampoco los mecanismos están plenamente aclarados. El N₂O produce patrones de comportamiento que recuerdan a los efectos de las benzodiazepinas en distintos modelos animales. Además, estos efectos son antagonizados por la administración de flumacénilo y la aparición de fenómenos de tolerancia a las benzodiazepinas lleva asociado también el mismo fenómeno con el efecto ansiolítico del N₂O.

Las benzodiazepinas actúan facilitando la inhibición neuronal GABAérgica. Distintos estudios sostienen la impresión de que los efectos ansiolíticos del N₂O están mediados por la unión a los receptores benzodiazepínicos lo que facilita la activación de los receptores GABA_A, que contribuye a la síntesis de NO, que estimula la enzima guanilciclase que produce GMP-c, que a su vez estimula una proteinkinasa dependiente de GMP-c que determina el efecto ansiolítico del gas(93).

Aunque disponemos de evidencia sobre que es la estimulación de los receptores GABA_A la que inicia la vía de la ansiólisis en el caso del N₂O, no conocemos cómo se produce a nivel molecular la estimulación del sitio de unión de las benzodiazepinas y del receptor GABA_A.

3.3.5.3 *Propiedades analgésicas*

Respecto a las propiedades analgésicas y antinociceptivas se han realizado importantes avances en las últimas décadas en el conocimiento de los mecanismos que justifican esta propiedad del N₂O.

El N₂O por un mecanismo que hasta el momento desconocemos, induce liberación de péptidos opioides en la PAG en el mesencéfalo conduciendo a la activación de las vías descendentes inhibitorias lo que produce una modulación del dolor y la nocicepción procesado en la médula espinal.

De forma habitual las vías inhibitorias descendentes se encuentran sometidas a un proceso de supresión por la presencia de interneuronas GABAérgicas en la PAG. Los estímulos nociceptivos activan estas vías inhibitorias mediante la supresión de la inhibición de base que acabamos de referir. Esto se realiza mediante otras neuronas inhibitorias por ejemplo las opioidérgicas y se conoce como desinhibición.

Como ya hemos comentado la PAG modula el proceso de nocicepción en la médula fundamentalmente a través del DLPT o TDLP y de la RVM que contienen en abundancia núcleos de neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas. Existen múltiples conexiones neuronales entre PAG, RVM y DLPT que regulan la nocicepción por mecanismos complejos.

Existen tres tipos principales de vías inhibitorias que proyectan desde el tronco del encéfalo a la médula espinal: noradrenérgicas, serotoninérgicas y opioidérgicas. El núcleo noradrenérgico del DLPT (A5, A6 o locus ceruleus y A7) es la mayor fuente de neuronas noradrenérgicas descendentes. El núcleo serotoninérgico en la RVM (núcleo rafe magno y la formación reticular

adyacente) es la principal fuente de neuronas serotoninérgicas descendentes. Por el contrario, la mayor parte de las neuronas opioidérgicas que terminan en el asta lateral de la médula son interneuronas locales.

El primer estudio que demostró el efecto analgésico del N₂O fue realizado en 1937 y en el mismo se comprobó, usando un estímulo mecánico, que el uso del gas producía un incremento dosis-dependiente en el umbral del dolor en voluntarios(94).

Posteriormente se comprobó que este efecto antinociceptivo podía ser bloqueado en animales de experimentación mediante la administración de antagonistas de los receptores opioides (naloxona y naltrexona). Además, se demostró que los efectos antinociceptivos del N₂O se reducían en los animales que habían recibido previamente tratamiento con morfina. Estos experimentos demostraron por primera vez que el N₂O compartía la acción analgésica y antinociceptiva con los opioides.

Como ya habíamos adelantado la mejor explicación para describir los efectos similares a los opioides que se asocian al uso del N₂O es que este gas induce la liberación de péptidos opioides endógenos. Se cree que el NO puede jugar un papel en esta liberación.

El proceso por el que el N₂O produce liberación de los péptidos opioides no está aclarado. Los mecanismos que se plantean son: activación directa de las neuronas opioidérgicas que inervan el PAG; activación directa de las neuronas opioidérgicas del PAG y finalmente activación indirecta de las neuronas opioidérgicas del PAG a través de neuronas excitadoras de otras localizaciones(95).

Estos péptidos endógenos liberados por la acción del N₂O se unen a los receptores opioides en la PAG y es esta unión la que parece que media los efectos antinociceptivos del gas, influyendo en una estimulación de las vías inhibitorias descendentes. Se ha comprobado que la participación de los receptores opioides en el efecto antinociceptivo del N₂O tiene lugar a nivel supraespinal(96). Diversos estudios han implicado fundamentalmente a las neuronas noradrenérgicas descendentes como las responsables del efecto inhibitorio desencadenado a nivel del PAG por el N₂O. La afectación o bloqueo de estas neuronas produce un impacto negativo en las propiedades nociceptivas del gas(97–100).

Así pues, y resumiendo, se ha comprobado que el óxido nitroso induce la liberación de endorfinas en el tronco del encéfalo en la región periacueductal, produciendo una activación de las vías noradrenérgicas inhibitorias descendentes mediada por el GABA. Esto se traduce en una modulación a la baja de la nocicepción a nivel de la médula espinal(95). Así mismo actúa como antagonista de los receptores del NMDA(101,102), que han sido implicados en lo que se conoce como la hiperalgesia motivada por los propios estímulos nociceptivos(103). Este efecto tiene su interés especialmente en el dolor posoperatorio donde los opiáceos puede que de forma paradójica aumenten la activación de los sistemas dependientes del NMDA lo que podría curiosamente empeorar el componente de hiperalgesia que se puede asociar al dolor posoperatorio(101).

3.3.6 Seguridad, efectos secundarios y contraindicaciones

Respecto a la seguridad, el gas se ha utilizado y utiliza en múltiples situaciones y en todas ellas con un excelente perfil de tolerancia y seguridad(104). A continuación, detallamos brevemente algunos de los riesgos y/o efectos secundarios más frecuentemente asociados al uso de este gas.

El riesgo más grave asociado a la administración del N₂O es el desarrollo de una situación de asfixia. Como ya hemos indicado este riesgo, que es cierto con el uso de concentraciones de este gas del 100%, no se produce de forma habitual cuando utilizamos concentraciones menores del mismo. La única situación en la que se podría producir una eventualidad de este tipo con el uso de una mezcla de N₂O/O₂ 50/50 por ejemplo, sería que se alcanzara una temperatura crítica de -5,5 °C en la que el N₂O se podría separar como un líquido provocando que el contenido inhalado cayera en niveles de hipoxia conforme se vacía la bombona que contiene el gas(81).

El coeficiente de partición sangre/gas describe cómo el gas se distribuirá entre las dos fases después de que se haya alcanzado el equilibrio. Este coeficiente en el caso del N₂O es de 0,46, que es 30 veces mayor que el coeficiente del nitrógeno (0,014). Cuando un paciente respira aire ambiente el contenido de nitrógeno es del 78%. Si cambiamos ese aire ambiente por una mezcla que contiene por ejemplo un 70% de N₂O la velocidad con que el N₂O puede entrar en las cavidades que contienen gas es 30 veces superior que la del nitrógeno para abandonar dichas cavidades. Como consecuencia de ello el volumen dentro de estas cavidades puede aumentar. Con concentraciones subanestésicas también la velocidad con la que el N₂O accede a las cavidades

con gas es mayor que el que emplea el nitrógeno en abandonarlas. Esto puede producir problemas en casos de obstrucción intestinal, neumotórax, enfisema bulloso o en el oído medio en presencia de una trompa de Eustaquio comprometida por un proceso inflamatorio. Por este motivo se encuentra contraindicado el uso de este gas en presencia de la patología descrita, así como también si sospechamos la presencia de sinusitis, en pacientes con cirugía ocular y/o de oído medio reciente, en embolismo gaseoso, enfermedad por descompresión(105),...

Aunque se ha utilizado el N₂O con éxito en pacientes con patología psiquiátrica se recomienda ser cauteloso con su utilización en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar pues la interacción del gas con los agentes psicotrópicos habitualmente utilizados en estos pacientes puede resultar en efectos imprevisibles.

Así mismo tampoco se debería utilizar el gas en pacientes con deterioro del nivel de conciencia, o en aquellos que hayan sufrido un traumatismo craneoencefálico, para no interferir en la valoración neurológica de los mismos.

El N₂O oxida la cobalamina y como consecuencia inactiva a la vitamina B₁₂ que es un cofactor de la metionina sintetasa. Aunque podemos encontrar datos que confirmen este efecto tras un periodo breve de utilización del gas (1-4 horas), la presencia de afectación de la médula ósea en forma de megaloblastosis requiere una exposición prolongada, que puede producir también mieloneuropatía similar a la que se observa en los casos de degeneración combinada subaguda de la médula espinal. La exposición aguda puede

desencadenar estos efectos en aquellos pacientes con un déficit subclínico de vitamina B₁₂ preexistente.

El resto de efectos secundarios asociados al uso de este gas en proporciones subanestésicas suelen ser leves y con resolución completa y rápida tras la suspensión de la inhalación. De entre todos los efectos secundarios que se han descrito como asociados al uso del gas, solo dos grupos de ellos son relativamente consistentes en todos los estudios. Son los efectos digestivos, y concretamente la presencia de náuseas y vómitos, y los neurológicos entre los que destacan la presencia de vértigo, alucinaciones y pesadillas. El riesgo de náuseas es del 1,56% cuando el gas se usa solo y del 3% cuando se combina con otros fármacos. Por el contrario, el riesgo de efectos neurológicos es mayor (0,8%) cuando se utiliza el gas de forma aislada que cuando se combina con otros fármacos (0,5%).

3.4 Investigación en medicina. Ensayos clínicos

3.4.1 Determinismo y probabilidad

La investigación es algo consustancial a la naturaleza humana. Siempre surge como consecuencia de una pregunta, una duda que cuestiona lo que se ha hecho hasta entonces y busca nuevas respuestas para resolverla. Evidentemente con estas premisas la investigación no es patrimonio de la ciencia médica y está presente en cualquier actividad humana.

Al igual que en el resto de actividades humanas la investigación ha estado presente en la medicina desde el inicio de la misma, sin embargo, se acepta que el gran estructurador del método científico experimental fue Claude Bernard. Este fisiólogo francés utilizó el principio del determinismo fisiológico por el que consideraba que todo en fisiología tiene una razón absoluta y necesaria y en determinadas condiciones va a suceder siempre de una determinada manera. A partir de ello definió una mecánica de trabajo basada en la observación, la experimentación y el razonamiento. De este modo el objetivo de la medicina se convirtió en la búsqueda del verdadero cuadro de la enfermedad, la identificación de las causas reales y la búsqueda del mejor tratamiento.

Sin embargo, en la actualidad el paradigma determinista de la ciencia ha sido progresivamente sustituido por uno probabilístico, que se relaciona con la incertidumbre y los fallos de información. Desde este punto de vista cualquier logro en las ciencias de la salud está sometido al error aleatorio y al sistemático (sesgo), incluso en las condiciones más óptimas de experimentación. Además,

la información para la toma de decisiones casi nunca es completa y el que toma la decisión lo hace bajo un nivel de incertidumbre considerable.

3.4.2 Epidemiología

Así pues, la medicina es probabilística y se relaciona con los fallos de información como algo cotidiano y presente siempre en la investigación y en la práctica clínica. La epidemiología nos habitúa a trabajar con estos problemas en términos de probabilidades(106).

La epidemiología clásica puede definirse como el estudio de cómo se distribuyen las enfermedades en las poblaciones y los factores que determinan o influyen en esta distribución. Una definición más amplia es aquella que describe la epidemiología como el estudio de la distribución y determinantes de estados relacionados con la salud o eventos en poblaciones específicas y la aplicación de este estudio al control de los problemas de salud(107,108).

Los objetivos específicos de la epidemiología serían identificar la etiología y los factores de riesgo de una enfermedad; determinar el grado de extensión de la enfermedad en la población; estudiar la historia natural y el pronóstico de la enfermedad; evaluar medidas de prevención o tratamiento ya existentes o novedosas; proporcionar la base para el desarrollo de la política pública relacionada con los problemas ambientales, problemas genéticos, y otras consideraciones en relación con la prevención de enfermedades y promoción de la salud.

La epidemiología clínica es la ciencia y el método de estudiar las decisiones óptimas en la medicina clínica. Es la ciencia que utilizamos para hacer predicciones referentes a los individuos a partir de analizar eventos en un

grupo de individuos con similares características a él, utilizando un método científico robusto que permita obtener resultados exactos.

Los eventos más importantes en medicina clínica son los resultados de salud (health outcomes) de los pacientes, conocidos como las 5D (por sus siglas en inglés): la muerte, la enfermedad, el malestar, la incapacidad y la insatisfacción(108,109).

El objetivo de la epidemiología clínica es desarrollar y aplicar métodos de observación clínica que generen conclusiones válidas, evitando los errores sistemáticos y el efecto del azar(106).

3.4.3 Medicina basada en la evidencia

La medicina clínica se define de manera tradicional como una práctica que combina el conocimiento médico, la intuición y juicio en la atención a los pacientes.

La toma de decisiones en medicina puede centrarse en lo que se conoce como medicina basada en la eminencia, en la vehemencia, en la elegancia, en la providencia, en la deficiencia, en el nerviosismo, en la autoconfianza o en la evidencia(110).

La MBE actualiza el concepto de medicina tradicional al poner mayor énfasis en el proceso por el cual los médicos obtienen conocimiento de las investigaciones clínicas más relevantes y actualizadas para determinar si las intervenciones médicas alteran la evolución de la enfermedad y mejoran la duración o la calidad de vida. Los cuatro pasos fundamentales de la MBE son formular una pregunta que deba responderse, investigación en las publicaciones médicas y bases de datos, análisis de la información recopilada

con respecto a su validez y relevancia e integrar esta valoración con el conocimiento sobre aspectos singulares del paciente(111).

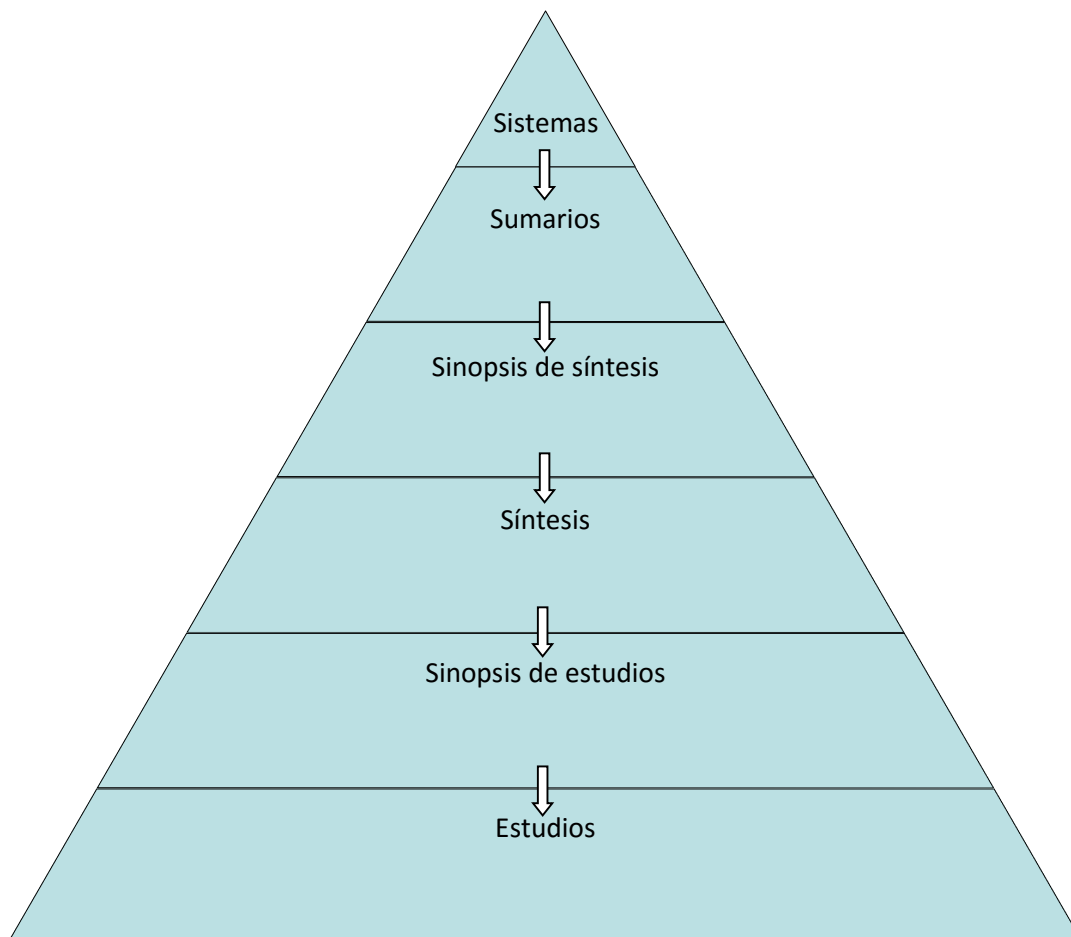


Figura 6. Pirámide de Haynes para jerarquizar las fuentes de información.

Evidentemente en el proceso que desarrollamos en el ámbito de la MBE, podemos encontrarnos con que no existe en la información que tenemos disponible la respuesta a la pregunta que nos hemos planteado.

La investigación logra nuevos conocimientos, que en el caso de la investigación biomédica intenta que redunden en beneficio del enfermo incidiendo en alguno de los aspectos contenidos en las 5D que mencionábamos previamente(109).

3.4.4 Metodología de la investigación

A la vista de lo recogido hasta el momento parece obvio que nuestra práctica clínica se debería basar en el uso racional de la evidencia científica. En ese sentido todos deberíamos estar comprometidos en su búsqueda. La investigación es un compromiso de todo profesional sanitario, siendo consustancial a la búsqueda de la excelencia clínica(106).

La investigación siempre surge del planteamiento de un problema al que hay que dar una solución. Para ellos nos planteamos una duda o pregunta. El principal obstáculo a la hora de intentar plantearla no es que no haya suficientes dudas para resolver, sino que las mismas sean importantes y puedan transformarse en un plan de estudio factible y válido. Es decir, la duda o problema planteado debe ser factible de resolverse, interesante, novedosa, ética y relevante.

La duda o pregunta a resolver nos lleva a la formulación de una hipótesis que es una afirmación que el método científico se encargará de demostrar si es verdadera o falsa. Constituye el vínculo entre la teoría y la observación. La hipótesis nula afirma que en la población de estudio no existe relación entre dos variables referidas a una población diana sobre la que se desea concluir los resultados del estudio. La hipótesis alternativa es por el contrario la proposición de que sí existe relación entre ambas variables. Esta hipótesis no se examina directamente. Es aceptada por exclusión, si tras el estudio debemos rechazar la hipótesis nula.

La investigación debe ser un proceso sistemático, organizado y objetivo destinado a responder a la pregunta planteada. Es por ello que es

absolutamente imprescindible antes de iniciar cualquier trabajo de investigación pensar y planificar los aspectos involucrados en el mismo y dejar constancia de ello en el protocolo del estudio. Este protocolo debe contener una introducción en la que se indica la finalidad del estudio, los antecedentes del tema en cuestión y las razones por las que se considera importante; los objetivos del estudio; la aplicabilidad y utilidad probable de los resultados; diseño y métodos; calendario previsto; limitaciones y posibles sesgos; plan de ejecución; organización del estudio y bibliografía(106).

El diseño de un estudio hace referencia a los procedimientos, métodos y técnicas mediante los que el investigador intenta obtener una respuesta válida y fiable a la pregunta planteada.

3.4.5 Validez y sesgos

Aunque la pregunta realizada lo es a nivel poblacional, raramente dispondremos de la totalidad de la población para dar respuesta a la misma. Por ello, tanto para la experimentación con voluntarios como para la observación de grupos poblacionales es necesario desarrollar estrategias muestrales y de medición que permitan estudiar subgrupos de la población y hacer extrapolaciones del conocimiento generado en esos subgrupos al total de la población. La validez de la información derivada de los estudios epidemiológicos depende de manera importante de lo adecuado y apropiado de los métodos utilizados(107).

La **validez** se define como la capacidad de medir lo que realmente se quiere medir. Existen dos tipos de validez: la interna que es el grado en que los resultados de un estudio son extraídos correctamente de sus participantes

(población de análisis) y la externa es el grado en que dichos resultados son extrapolables a la población diana o población definida en la hipótesis.

La validez se relaciona estrechamente con el error sistemático o sesgo que se produce cuando la recogida de información o su medición y el análisis de los datos son consistentemente desiguales entre los diferentes grupos de estudio. Por el contrario, el error aleatorio es debido al azar y se relaciona tanto con que trabajamos con muestras de pacientes y no poblaciones enteras, como con la variabilidad inherente al proceso de medición de variables. Está muy relacionado con el concepto de precisión o fiabilidad y se puede disminuir aumentando el tamaño de la muestra o mejorando la precisión de las mediciones, no afectando a la validez interna y/o externa de un estudio.

Existen varios tipos de **sesgos** o errores sistemáticos:

- Sesgo de selección que se produce cuando la muestra de la que se obtienen los resultados no es representativa de la población, pero no por efecto del azar, sino por un error en los criterios de inclusión o exclusión o en la sistemática del reclutamiento. Este tipo de sesgo afecta solo a la validez externa.
- Sesgo de información o clasificación que se produce cuando las mediciones de las variables de estudio se realizan de forma deficiente en todos o parte de los sujetos de estudio. Este tipo de sesgo puede ser no diferencial (nos equivocamos de manera similar en el grupo de intervención y en el control) en cuyo caso el sesgo favorece la hipótesis nula de modo que si el resultado del estudio permite rechazar dicha hipótesis dicho resultado es válido, o

diferencial (nos equivocamos a favor de un grupo) en cuyo caso la validez del estudio estará claramente comprometida.

- Sesgos de análisis son los que se producen cuando al evaluar el efecto de una variable de exposición o intervención en una variable de resultado no se tiene en cuenta la influencia de terceras variables (variables de confusión o modificadoras del efecto) relacionadas con las anteriores. Este tipo de sesgo además de poder evitarse en la fase de diseño, puede ser corregido en la fase de análisis mediante diferentes técnicas estadísticas.

3.4.6 Tipos de estudios

Existen diversos esquemas para agrupar los diferentes tipos de estudios, pudiendo clasificarlos en función de: la finalidad; el tipo de asignación de la exposición o variable de estudio; el número de mediciones que se realiza en cada sujeto de estudio para verificar la ocurrencia del evento o cambios en la exposición; la temporalidad del inicio de la exposición o concurrencia del evento; los criterios utilizados para la selección de la población a estudiar y finalmente la unidad de análisis donde se mide el evento en estudio.

En relación a la finalidad del estudio los dividimos en: analíticos que son aquellos que evalúan una presunta relación causa-efecto y descriptivos en los que la utilidad de los datos obtenidos es puramente descriptiva.

La asignación de la exposición es el criterio más importante de clasificación en términos de causalidad, dividiendo a los estudios epidemiológicos en tres tipos: experimentales cuando el investigador controla la exposición y utiliza la aleatorización como método de asignación; pseudoexperimentales cuando el

investigador controla la exposición, pero no usa métodos de aleatorización y no experimentales u observacionales cuando la exposición ocurre sin la participación del investigador.

De acuerdo al *número de mediciones* que realizan en cada sujeto los estudios se dividen en: longitudinales cuando se realizan al menos dos mediciones (la basal y una posterior) y transversales cuando se realiza una única medida.

Respecto a la *temporalidad* los estudios se dividen en: retrospectivos cuando en el momento de iniciar el estudio el evento de interés ya ocurrió y prospectivos cuando la exposición al evento de interés ocurre durante el estudio.

En función de los *criterios para la selección de los participantes* hablamos de: estudio de cohortes cuando el criterio de selección es la exposición; estudio de casos y controles cuando el criterio de selección es el evento; estudio de encuesta cuando no se tiene en cuenta para la selección ni la exposición ni el evento.

En cuanto a la *unidad de análisis* nos permite clasificar a los estudios en: ecológicos o de conglomerados cuando la unidad de análisis es un grupo e individuales en los que la unidad de análisis es el individuo.

3.4.7 El ensayo clínico

En relación a la escala de causalidad los estudios con mayor peso sobre la misma serán los analíticos, experimentales, longitudinales, prospectivos e individuales. Los estudios de este tipo proporcionan el máximo grado de evidencia para confirmar la relación causa efecto entre la exposición y el

evento de estudio. Además, es posible en los mismos minimizar la ocurrencia de sesgos.

El paradigma de este tipo de estudio es el ensayo clínico aleatorizado. Es un estudio analítico y experimental con dirección anterógrada (de la exposición al efecto) y temporalidad concurrente (el investigador está presente en el momento de la exposición y del efecto).

En el diseño paralelo habitual, partimos de una muestra que se divide en dos grupos, uno que recibe la intervención del estudio y otro que sirve de comparación (grupo control).

La aleatorización favorece que los grupos de control y experimental sean similares en todo excepto en la intervención, por lo que si detectamos diferencias podamos relacionarlas con la intervención objeto de estudio.

La validez interna del ensayo viene determinada por 6 elementos fundamentales:

- La pregunta clínica inicial debe ser estructurada estando bien definidos sus componentes habituales (población, intervención, comparación y resultado -outcome- PICO).
- La aleatorización debe ser correcta.
- La secuencia de aleatorización debe ser oculta;
- Debemos utilizar técnicas de enmascaramiento
- El seguimiento debe ser completo e igual en los dos grupos

- Análisis de resultados realizado de forma correcta, intentando analizar a los individuos según el grupo al que fueron inicialmente asignados (por intención de tratar) y no según en el que finalmente participaron (por protocolo).

Como ya hemos mencionado la principal ventaja de este tipo de estudios es el control que tenemos sobre el diseño de los mismos y que proporcionan información con la mejor calidad de evidencia. Sus resultados pueden ser reproducidos por otros autores y compararse con los de otros estudios.

El *inconveniente* principal radica en que el control del diseño limita la generalización de los resultados, por la rigidez en la que se realiza la intervención. Además, son estudios de coste elevado y en ocasiones producen dificultades de tipo ético si no existe incertidumbre verdadera sobre el resultado de una intervención. Un ensayo clínico solo se realizará cuando existen razones para creer que el tratamiento que se está estudiando puede ser beneficioso para el paciente en comparación con el mejor tratamiento disponible.

3.4.7.1 *Clasificación de los ensayos clínicos*

Existen varias clasificaciones de los ensayos clínicos.

La establecida por la industria farmacéutica se basa en las cuatro fases clínicas por las que atraviesa el desarrollo de un nuevo fármaco(112). En base a ello hablamos de:

- *Ensayos fase I*, en los que se prueba el efecto de un nuevo fármaco en personas generalmente sanas y voluntarias. Es la primera vez que el fármaco es administrado a humanos por lo que el objetivo

fundamental es determinar la seguridad a corto plazo del mismo. Se realizan habitualmente con un número bajo de pacientes y durante un periodo breve de tiempo.

- *Ensayos fase II* en que el fármaco es administrado por primera vez a pacientes. Su objetivo es estudiar las curvas dosis-respuesta para comparar los beneficios que se pueden obtener respecto a placebo en un pequeño grupo de pacientes durante un periodo de tiempo que también suele ser breve.
- *Ensayos fase III* en los que el fármaco es probado frente a placebo en un grupo grande de pacientes. Se pretende determinar la eficacia, toxicidad y riesgo-beneficio de la intervención. Es el último paso antes de la autorización y comercialización del fármaco. Se prolongan durante un periodo superior de tiempo (1-3 años habitualmente).
- *Ensayos fase IV* o estudios de postcomercialización. Importantes para acumular información sobre seguridad, eficacia, posibilidad de interacciones. Engloban a muchos pacientes durante un periodo de varios años(113).

También en función del tipo de diseño podemos hablar de:

- *Ensayo clínico paralelo*. Es el básico, el más habitual y que ya hemos descrito con anterioridad.
- *Ensayo clínico cruzado* en el que cada participante recibe en momentos distintos las dos intervenciones (estudio y control).

- *Ensayo clínico factorial* que permite evaluar dos o más intervenciones en un mismo estudio siempre y cuando los tratamientos o intervenciones ensayados tengan mecanismos de acción y efectos independientes.
- *Ensayo clínico con asignación de grupos* en el que los grupos están previamente establecidos.
- *Ensayo clínico comunitario*. La intervención no se lleva a cabo sobre individuos sino sobre poblaciones.
- *Ensayo clínico secuencial* en el que se programan una serie de análisis intermedios de los resultados y se define una regla de finalización explícita en función de los resultados intermedios obtenidos(114).

Finalmente hablamos de ensayos clínicos explicativos que pretenden definir con toda precisión la eficacia relativa de dos o más tratamientos cuando se administran en condiciones ideales y pragmáticos o por intención de tratar que pretenden definir dicha eficacia cuando estamos en condiciones reales con el objetivo de llegar a una decisión terapéutica.

3.4.8 Investigación en urgencias

Aunque la práctica de la Medicina de Urgencias es muy antigua, el reconocimiento de la especialidad no se ha producido hasta fechas relativamente recientes y de hecho no ha sido completo. Baste señalar que en nuestro país sigue sin encontrarse reconocida la misma en el ámbito de la formación especializada a nivel civil, aunque recientemente se ha dado un paso

muy importante con el reconocimiento de dicha especialidad en el ámbito militar por parte del Ministerio de Defensa(115).

La investigación en este campo ha sufrido también un curso evolutivo lento y mantiene un importante retraso respecto al resto de especialidades, pese a que todavía existen muchas dudas e incertidumbres que resolver. De hecho, el número de revistas indexadas en el ámbito de la Medicina de Urgencias y Emergencias continúa situándose muy por debajo, de las de otras especialidades. Por ejemplo, en 2011 suponían menos del 0,25% de las revistas indexadas en Web of Knowledge (WoK)(106). Así mismo el número de tesis doctorales sobre aspectos relacionados específicamente con la Medicina de Urgencias y Emergencias continúan siendo escasos en relación con el resto de especialidades médicas.

Sin embargo, la tendencia en los últimos años es a un crecimiento exponencial en la producción científica en este campo, tanto fuera de nuestras fronteras, como en nuestro propio país(116).

Pese a ello todavía queda mucho terreno que andar pues, aunque el ritmo de crecimiento es alto, la cantidad global y la calidad de la producción por parte de los Médicos de Urgencias continúa estando por debajo de lo esperable, por el volumen de actividad desarrollado y la cantidad de profesionales que en el momento actual nos dedicamos al ejercicio de la Medicina de Urgencias y Emergencias(117).

Algunas de las causas que podrían explicar esta inferioridad respecto a otras especialidades pasarían por la falta de reconocimiento de la especialidad, la ausencia de una formación reglada que incluya la metodología de la

investigación, la falta de cultura científica que nos hace creer que nuestra investigación termina con la comunicación al congreso sin pensar que realmente es la publicación de los resultados en una revista lo que permite alcanzar a toda la comunidad científica, la falta de reconocimiento del trabajo científico por parte de los gestores de nuestro sistema sanitario, la falta de infraestructuras para dar soporte metodológico, estadístico, ..., falta de apoyo y autoestima para competir en las convocatorias de proyectos de investigación y la escasez de redes de investigación cooperativa en este ámbito(118).

Sin embargo, frente a estas debilidades no podemos dejar de señalar las extraordinarias fortalezas que, en un sistema sanitario como el de nuestro país, presenta la Medicina de Urgencias, en este caso hospitalaria, para favorecer la investigación.

Dado el elevado volumen de pacientes que manejamos es posible desarrollar proyectos de investigación en un plazo de tiempo razonable y a un coste no muy alto. En base a la organización y casuística de la que disponemos podemos desarrollar proyectos de investigación que mejoren la primera y que permitan comunicar y estudiar las presentaciones atípicas y/o casos excepcionales con los que frecuentemente nos encontramos. El importante volumen de profesionales que desarrollamos nuestro trabajo en el ámbito de la Medicina de Urgencias y Emergencias, el carácter transversal de la especialidad, el cada vez mayor nivel de cualificación profesional entre los que nos dedicamos a las Urgencias y el uso de nuevas técnicas hasta ahora reservadas a otras especialidades hacen que las posibilidades de investigación se multipliquen.

3.4.9 Ética y marco legal

Debemos recordar por último que los proyectos de investigación se deben enmarcar dentro de la ética y las normas legales. Hay que tener en consideración no solo la metodología, sino también el respeto a los derechos fundamentales y a los principios éticos básicos: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia(106,113).

Estos derechos fundamentales y los principios éticos en la investigación con seres humanos vienen recogidos en:

- La declaración de Helsinki (la inicial es de 1964 y la última actualización es de 2013)(119). Los puntos básicos recogidos en la misma son: la investigación en humanos debe realizarse de acuerdo a los principios universalmente aceptados y basarse en los resultados de la experimentación animal; se debe realizar un protocolo en el que se especifiquen fines y métodos del estudio que será examinado y enjuiciado por un comité ético independiente; se realizará por personas con la formación adecuada; el consentimiento previa información adecuada debe ser voluntario y puede ser retirado en cualquier momento; los intereses del individuo deben prevalecer sobre los de la sociedad o la ciencia; debe proporcionarse a los participantes el mejor tratamiento posible, aunque excepcionalmente podría utilizarse el placebo como comparación; una vez finalizado el experimento se debe aplicar a todos los pacientes el tratamiento que ha resultado eficaz; independientemente de los resultados estos deben ser publicados; el

paciente debe conocer los intereses financieros del investigador y estar informado de ellos al otorgar el consentimiento (anexo IX).

- El informe Belmont(120) (1979) recopila los principios éticos básicos para la investigación biomédica: el respeto por la persona y el principio de autonomía; la beneficencia u obligación de proteger a las personas y asegurar su bienestar y la justicia distributiva.
- El convenio relativo a los Derechos Humanos y la biomedicina de Oviedo (1997)(121), se circunscribe a los estados miembros de la Unión Europea y desarrolla diferentes temas. Respecto a la investigación fundamentalmente recoge que para practicar la misma deberíamos: no tener un método alternativo a la investigación en humanos de eficacia comparable; que los riesgos no sean desproporcionados respecto a los beneficios; que el proyecto esté aprobado por la autoridad competente; que la persona haya sido informada y consienta por escrito y la instauración de garantías adicionales para personas incapaces.
- El Protocolo Adicional al Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la medicina y la biología (2001) por el que se prohíbe la clonación de seres humanos.

Así mismo se ha ido incorporando una gran cantidad de legislación a la investigación biomédica para proteger y regular los principios y derechos fundamentales como la dignidad, autonomía, confidencialidad, información, equidad y justicia.

De entre ellas la ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica tiene por objeto regular la investigación biomédica de carácter básico y clínico, excluyéndose de la misma a los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios que se veían cubiertos por la ley 29/2006 de 26 de julio de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios(122). El Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre, regula desde finales del 2015 los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos(123).

ENSAYO CLINICO

4. Ensayo clínico para la evaluación de una mezcla de N₂O/O₂ 50/50 en el tratamiento del cólico nefrítico en Urgencias

4.1 Justificación

El cólico nefrítico es una patología prevalente. 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 ansiedad(32,35,36). El tratamiento clásico incluye el uso de analgésicos de forma escalonada con AINEs, analgésicos y opiáceos(31,44,45). 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 N₂O/O₂ 50/50 se ha utilizado desde hace mucho tiempo en clínica para el control del dolor y la ansiedad(86,124,125). Los beneficios de esta mezcla son: obtención de un efecto analgésico predecible, control efectivo del dolor y la ansiedad sin alterar significativamente el nivel de conciencia, inicio y terminación rápido de su efecto, acción ansiolítica, autoadministración y excelente perfil de seguridad. Su uso se encuentra extendido en el ámbito de la odontología(60), pediatría(63), obstetricia(68), endoscopia digestiva(72),... También se utiliza en urgencias en el control del dolor de distintas localizaciones y en el asociado a determinados procedimientos(75,81,89). Sin embargo, no disponemos de muchos estudios controlados y aleatorizados en este medio que nos permitan validar la eficacia y seguridad del gas(90,91).

Se han revisado los mecanismos relacionados con el dolor, con las características del cólico nefrítico y con el mecanismo de acción y utilidad del óxido nitroso como analgésico, anestésico y sedante.

No existe ningún estudio publicado que analice específicamente la utilidad de este gas en el tratamiento del cólico nefrítico en urgencias.

4.2 Hipótesis

El uso de una mezcla fija de N₂O y oxígeno en proporción 50/50 añadida al tratamiento convencional produce un control del dolor más rápido y una mayor satisfacción del paciente.

4.3 Objetivos

El principal objetivo es determinar si el uso de este gas reduce el tiempo para disminuir la intensidad del dolor comparado con placebo y comprobar la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta.

Como objetivos secundarios comprobar si dicha mezcla de gases reduce el número de fármacos necesarios para disminuir el dolor, el uso de opiáceos, el tiempo que el paciente permanece en el servicio de urgencias, la necesidad de ingreso y de realización de ecografía.

4.4 Metodología

4.4.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, triple ciego, paralelo, controlado con placebo, sobre la utilidad del N₂O/O₂ 50/50 en el tratamiento del dolor agudo del cólico renal en el servicio de urgencias.

El ensayo fue registrado con el código EUDRA CT number: 2012-000200-15.

Fue financiado con la ayuda obtenida en la convocatoria de investigación clínica independiente del Ministerio de Sanidad Orden SPI/2885/2011. N° de expediente EC11-104. Cofinanciado con fondos FEDER.

Se desarrolló en los servicios de urgencia de 4 hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Dos de ellos de tercer nivel (Hospital Universitario de la Paz y Hospital Universitario de la Princesa) y otros dos de segundo nivel (Hospital Universitario de Getafe y Hospital Universitario Infanta Leonor). Cubren un área sanitaria de más de 1,3 millones de personas y atienden más de 510000 urgencias anuales. El periodo de reclutamiento abarcó entre el 1 de agosto de 2012 y el 8 de agosto de 2015.

4.4.2 Población del estudio

Pacientes ≥ 18 años que acudieron al servicio de urgencias de alguno de los hospitales participantes con un cuadro sugestivo de cólico nefrítico durante el periodo de reclutamiento. El reclutamiento no pudo ser continuo pues se realizó en situación de práctica clínica habitual debiendo encontrarse alguno de los investigadores presentes y ser viable la realización del mismo en el marco de la sobrecarga asistencial que habitualmente acompaña a nuestros servicios de urgencias.

4.4.2.1 *Criterios de inclusión:* dolor de localización lumbar irradiado o no, de carácter cólico y con puñopercusión positiva, debiendo cumplirse todos ellos.

4.4.2.2 *Criterios de exclusión:* alergia o intolerancia a alguno de los fármacos a utilizar, pacientes gestantes o dando lactancia, con patología psiquiátrica clínicamente relevante y/o con contraindicación relativa y/o absoluta para el uso de N₂O/O₂ 50/50. Estas contraindicaciones incluyeron pacientes incapaces de colaborar, con neumotórax, con distensión abdominal importante y/o sospecha de obstrucción intestinal, con enfisema bulloso severo, con antecedentes de buceo reciente, que hubieran sufrido un traumatismo craneoencefálico, a los que se les hubiera realizado una inyección intraocular reciente de gas, a los que se hubiera realizado un procedimiento quirúrgico reciente en el oído medio en los últimos 7 días, con saturación de oxígeno $< 94\%$ y/o con déficit conocido de B₁₂ o fólico.

4.4.3 Calendario del estudio

4.4.3.1 *Año 2011*

En septiembre de 2011 se realiza el diseño del estudio.

En octubre de 2011 se procede a la coordinación de las actividades del proyecto y preparación de la memoria económica.

En noviembre de 2011 se solicita dictamen del Comité Etico de Investigación Clínica sobre el proyecto, indicando por su parte el 24 de noviembre de 2011 que si se consigue financiación se deberá presentar nuevamente ante dicho Comité para su aprobación (anexo I).

En noviembre de 2011 presentación del proyecto a la convocatoria de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente convocada por el Ministerio de Sanidad, Igualdad y Políticas Sociales por orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre de 2011 (anexo II).

El 27 de diciembre de 2011 se obtiene la concesión de la ayuda para el fomento de la investigación clínica independiente convocada por el Ministerio de Sanidad, Igualdad y Políticas Sociales por orden SPI/2885/2011 (anexo III).

Se realiza el protocolo del estudio (anexo IV) y se preparan los cuadernos de recogida de datos (anexo V).

4.4.3.2 *Año 2012*

El 28 de abril de 2012 obtención del N° EUDRA CT 2012-000200-15 código de protocolo PG-ON-09.

Se solicitan los permisos a los CEIC de los centros de referencia que se incluyeron inicialmente en el estudio (Hospital Universitario de la Princesa y

Hospital Universitario de Getafe) y a la AEMPS consiguiéndose las oportunas autorizaciones: aprobación por el CEIC del Hospital Universitario de la Princesa con fecha 13 de marzo de 2012 (anexo VI) y de la AEMPS el 29 de mayo de 2012 (anexo VII).

El 20 de junio de 2012 firma del contrato para la realización del ensayo clínico entre la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario de la Princesa (como promotor), el propio Hospital Universitario de la Princesa y el Investigador Principal de dicho centro (anexo VIII).

El mismo 20 de junio de 2012 se realiza visita de inicio del ensayo en el Hospital Universitario de la Princesa.

El 9 de julio de 2012 firma del contrato para la realización del ensayo clínico entre la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital de Getafe (promotor), el Hospital de Getafe y el Investigador Principal de dicho centro.

El 1 de agosto de 2012 se inicia el ensayo, se incluye el primer paciente en el Hospital Universitario de la Princesa y se notifica el inicio a la AEMPS. Desde ese momento se procede al reclutamiento de pacientes, la aleatorización de los mismos, la administración del tratamiento correspondiente y la reevaluación mediante llamada telefónica en un periodo de unos 15 días.

El 3 de septiembre de 2012 se realiza visita de inicio en el Hospital Universitario de Getafe.

El 14 de septiembre de 2012 visita de monitorización en el Hospital Universitario de la Princesa.

El 3 de octubre de 2012 inclusión del primer paciente en el Hospital Universitario de Getafe.

El 5 de diciembre de 2012 nueva visita de monitorización en el Hospital Universitario de la Princesa.

4.4.3.3 *Año 2013*

El 26 de febrero y 3 de octubre de 2013 nuevas visitas de monitorización en el Hospital Universitario de Getafe.

El 28 de febrero, 17 de abril, 14 de junio, 20 de noviembre y 10 de diciembre de 2013 nuevas visitas de monitorización en el Hospital Universitario de la Princesa.

El 18 de julio de 2013 se remite el informe anual de seguridad (DSUR) (periodo 29 de mayo de 2012 a 28 de mayo de 2013) a la AEMPS.

4.4.3.4 *Año 2014*

El 8 de mayo de 2014 se aprueba por parte del CEIC del Hospital Universitario de la Princesa la ampliación del estudio al Hospital Universitario La Paz.

El 22 de mayo de 2014 firma del contrato para la realización del ensayo clínico entre la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital U. de La Princesa (como Promotor), el Hospital Infanta Leonor y el Investigador Principal de dicho centro.

El 29 de mayo de 2014 firma del contrato para la realización del ensayo clínico entre la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital U. de La Princesa (como Promotor), el Hospital U. de La Paz y el Investigador Principal de dicho centro.

El 12 de junio de 2014 se aprueba por parte del CEIC del Hospital Universitario de la Princesa la ampliación del estudio al Hospital Universitario Infanta Leonor.

El 26 de junio de 2014 se notifica a la AEMPS la ampliación de centros.

El 1 de julio de 2014 se remite informe anual de seguridad (DSUR) (periodo comprendido entre 29 de mayo de 2013 y 28 de mayo de 2014) a la AEMPS.

El 18 de julio de 2014 inclusión del primer paciente en el Hospital Universitario La Paz.

El 31 de julio de 2014 visita de monitorización en el Hospital Universitario La Paz.

El 12 de agosto de 2014 inclusión del primer paciente en el Hospital Infanta Leonor.

El 23 de septiembre de 2014 visita de monitorización en el Hospital Universitario de la Princesa.

El 26 de septiembre de 2014 visita de monitorización en el Hospital Universitario Infanta Leonor.

4.4.3.5 *Año 2015*

El 16 de enero, 19 de noviembre y 28 de diciembre de 2015 visita de monitorización en el Hospital Universitario de la Paz.

El 23 de septiembre de 2015 envío a la AEMPS del informe anual de seguridad (DSUR) (periodo del 29 de mayo de 2014 al 28 de mayo de 2015).

El 1 de diciembre de 2015 visita de monitorización del Hospital Universitario Infanta Leonor.

El 11 de diciembre de 2015 monitorización del Hospital Universitario de Getafe.

El 18 de diciembre de 2015 visita de cierre del Hospital Universitario Infanta Leonor.

4.4.3.6 *Año 2016*

El 12 de enero de 2016 visita de cierre del Hospital Universitario de la Princesa.

El 15 de enero se realiza notificación de fin del ensayo a la AEMPS.

El 28 de enero de 2016 visita de cierre del Hospital Universitario de Getafe.

4.4.4 Procedimiento del estudio

La identificación de los pacientes se realizó en el momento del triaje hospitalario. Se comprobaron los criterios de selección y antes de realizar cualquier procedimiento, se informó verbalmente y por escrito al paciente. Tras aceptar participar y firmar el consentimiento informado, era aleatorizado a una de las dos ramas del estudio (rama experimental: N₂O/O₂ 50/50 o rama control: aire medicinal con una proporción de O₂ del 50%).

A continuación, realizamos la valoración clínica habitual. Canalizamos una vía periférica, realizamos análisis de sangre y orina y una radiografía de abdomen.

El gas se administró a través de una mascarilla con válvula de demanda (figura 7).



Figura 7. Mascarilla con válvula de demanda para la administración del gas.

Todos los pacientes recibieron por vía intravenosa el tratamiento convencional del cólico nefrítico, analgesia secuencial con 50 mg de dexketoprofeno

(administrado a la vez que se iniciaba la inhalación del gas), seguido de 2 gramos de metamizol y petidina en dos dosis de 50 mg en caso de no control del dolor con el escalón anterior. Los intervalos de administración entre las distintas dosis de analgésicos fueron de 15 minutos. Se incluyó como fármaco inicial un antiemético metoclopramida 10 mg también por vía intravenosa.

Durante la hora en que el paciente pudo autoadministrarse el gas, recogimos en distintos tiempos el grado de control analgésico medido mediante la EVA y el grado de sedación del paciente medido por la escala OAA/S (126–128). (Tabla 1)

Tabla 1. Escala de sedación OAA/S

| PUNTUACION | RESPUESTA |
|------------|--|
| 5 | Responde correctamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 4 | Responde lentamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 3 | Responde tras llamarle con un tono de voz alta o repetidamente. |
| 2 | Responde tras zarandearle con insistencia |
| 1 | No responde tras zarandearle con insistencia |
| 0 | No responde al dolor |

A los 15 días realizamos una visita de seguimiento telefónico para evaluar aspectos sobre la recurrencia del cuadro, la seguridad y el grado de satisfacción (mediante una escala de Likert y una escala continua de 0 a 10). La información recogida fue anotada por los investigadores en el cuaderno de recogida de datos.

Se diseñó una aplicación específica dentro del programa de atención en urgencias para cubrir todos los aspectos relacionados con el ensayo. La comprobación de los criterios de inclusión de los pacientes, la valoración de los

criterios de exclusión, la asignación del tratamiento, así como la pauta del tratamiento convencional que debía recibir cada uno de los pacientes incluidos, la valoración de las constantes y del grado de sedación del paciente mediante la escala OAA/S.

A su llegada a triage el paciente es incluido como dolor lumbar.

The screenshot shows a web-based medical triage system. At the top, there is a navigation bar with tabs for 'Triage', 'Pac. en espera', 'Atendiendo', 'Altas a HIS', 'Administración', 'Interconsultas', 'Enfermería', 'Buscar paciente', 'Imagen en Urgencias', and 'Cerrar sesión'. The user is logged in as '22055 (AGUILAR MULET, JUAN-MARIANO) sup med enf aux adm'. The patient ID is 121212, and the date is 01/03/2016 at 08:20. The patient's condition is 'Dolor lumbar'. A large red box contains several medical alerts:

- PRUEBA RESIDENTES 2015, PRUEBA 10 (16 años)
- ALERTA HIS: OTRA ALERTA MEDICA (prueba) uica3 29/10/2015 13:43
- ALERTA HIS: ALERGI A (PENICILINA) 22017 10/11/2015 12:44
- ALERTA HIS: **CONFIDENCIAL** RESTRICCIÓN DE INFORMACIÓN CLÍNICA-Ver observaciones de la alerta (paciente agredida) admist 10/11/2015 12:43
- ALERTA HIS: **CONFIDENCIAL** RESTRICCIÓN DE INFORMACIÓN - Ver observaciones de la alerta (otra laerta) admist 10/11/2015 12:43
- ALERTA HIS: ALERGI A (aspirina) admist 10/02/2016 13:43

Below the alerts, there is a search bar with 'dolor lumbar' entered, and a 'Buscar' button. The 'Motivo de consulta' field contains 'Dolor lumbar'. The 'Observaciones' field is empty. A 'Continuar triage' button is at the bottom.

Se recoge que dicho dolor no sea consecuencia de un traumatismo.

The screenshot shows a web-based medical triage application. At the top, there is a navigation bar with tabs for 'Triage', 'Pac. en espera', 'Atendiendo', 'Altas a HIS', 'Administración', 'Interconsultas', 'Enfermería', 'Buscar paciente', 'Imagen en Urgencias', and 'Cerrar sesión'. Below this, a yellow header displays the current user '22055 (AGUILAR MULET, JUAN-MARIANO)' and their roles 'sup med enf aux adm'. The patient ID '121212' is visible in the top right.

The main content area is titled 'TRIAGE' and contains a table with the following data:

| TRIAGE | | | |
|--------|------------|-------|---|
| 121212 | 01/03/2016 | 08:20 | PRUEBA RESIDENTES 2015 , PRUEBA 10 (16 años) ALERTA HIS: OTRA ALERTA MEDICA (prueba) <i>uica3 29/10/2015 13:43</i> ALERTA HIS: ALERGIA (PENICILINA) <i>22017 10/11/2015 12:44</i> ALERTA HIS: CONFIDENCIAL RESTRICCIÓN DE INFORMACIÓN CLÍNICA-Ver observaciones de la alerta (paciente agredida) <i>admiest 10/11/2015 12:43</i> ALERTA HIS: CONFIDENCIAL RESTRICCIÓN DE INFORMACIÓN - Ver observaciones de la alerta (otra alerta) <i>admiest 10/11/2015 12:43</i> ALERTA HIS: ALERGIA (aspirina) <i>admiest 10/02/2016 13:43</i> |

Below the table, there is a section for 'Paso: 1 PIDO <' with tabs for 'TAS', 'Frec. cardíaca', 'Frec. respiratoria', 'Saturación O2', 'Temperatura', and 'Glucemia'. A dropdown menu for 'Traumatismo previo' is set to 'No', with the text 'Incluye traumatismos indirectos (sobreesfuerzo)'. A 'Continuar triage' button is located below this section.

The Windows taskbar at the bottom shows the system time as 8:23 on 01/03/2016.

Se comprueba la presencia de criterios de inclusión que además de la presencia de dolor lumbar incluye el carácter cólico del mismo y la presencia de puñopercusión renal en el mismo lado del dolor.

The screenshot shows a web-based medical triage system. At the top, there is a navigation bar with buttons for 'Triage', 'Pac. en espera', 'Atendiendo', 'Altas a HIS', 'Administración', 'Interconsultas', 'Enfermería', 'Buscar paciente', 'Imagen en Urgencias', and 'Cerrar sesión'. Below this, the user is identified as 'Usuario actual 22055 (AGUILAR MULET, JUAN-MARIANO)' with roles 'sup med enf aux adm inf tbi'. The patient ID is '121212' and the date is '01/03/2016'.

The main section is titled 'TRIAGE' and contains a table with patient information:

| | | | |
|--------|------------|-------|--|
| 121212 | 01/03/2016 | 08:20 | <p>PRUEBA RESIDENTES 2015 , PRUEBA 10 (16 años)</p> <p>ALERTA HIS: OTRA ALERTA MEDICA (prueba) pica3 29/10/2015 13:43</p> <p>ALERTA HIS: ALERGIA (PENICILINA) 22017 10/11/2015 12:44</p> <p>ALERTA HIS: CONFIDENCIAL RESTRICCIÓN DE INFORMACIÓN-Ver observaciones de la alerta (paciente agredida) admiesf 10/11/2015 12:43</p> <p>ALERTA HIS: CONFIDENCIAL RESTRICCIÓN DE INFORMACIÓN - Ver observaciones de la alerta (otra laerta) admiesf 10/11/2015 12:43</p> <p>ALERTA HIS: ALERGIA (aspirina) admiesf 10/02/2016 13:43</p> |
|--------|------------|-------|--|

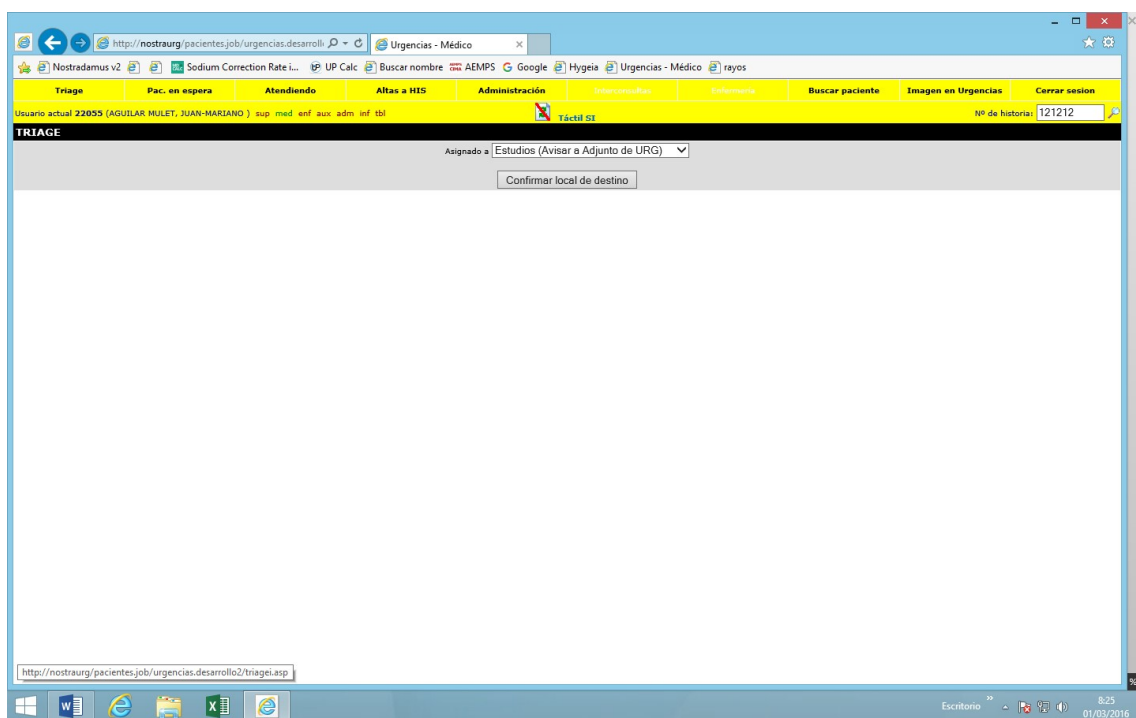
Below the table is a form for 'Paso: 3 PIDO <- EVALUO' with the following fields:

- Dolor cólico: SI
- Puñopercusión renal: SI
- Tensión arterial sistólica:
- Tensión arterial diastólica:
- Temperatura: °C
- Síntomas neurológicos periféricos recientes: NS
- Dolor: Escala EVA
- Tiempo de evolución del motivo (días):

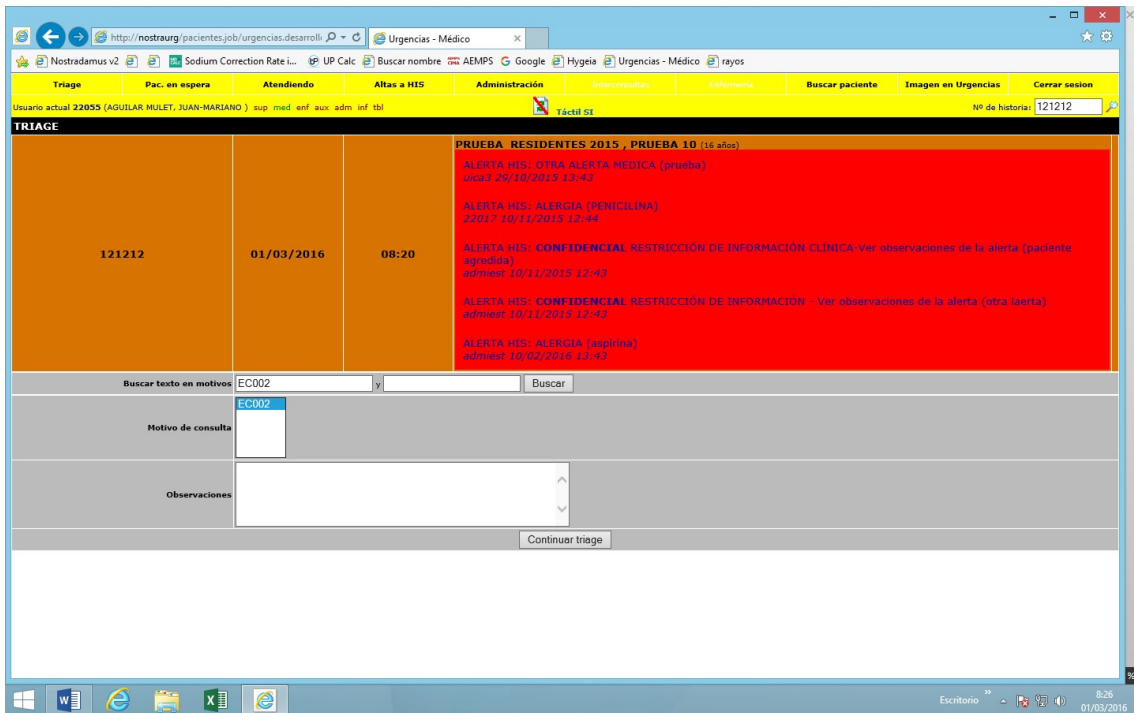
A 'Continuar triage' button is located at the bottom of the form.

Este proceso es realizado por el personal de enfermería asignado al triage.

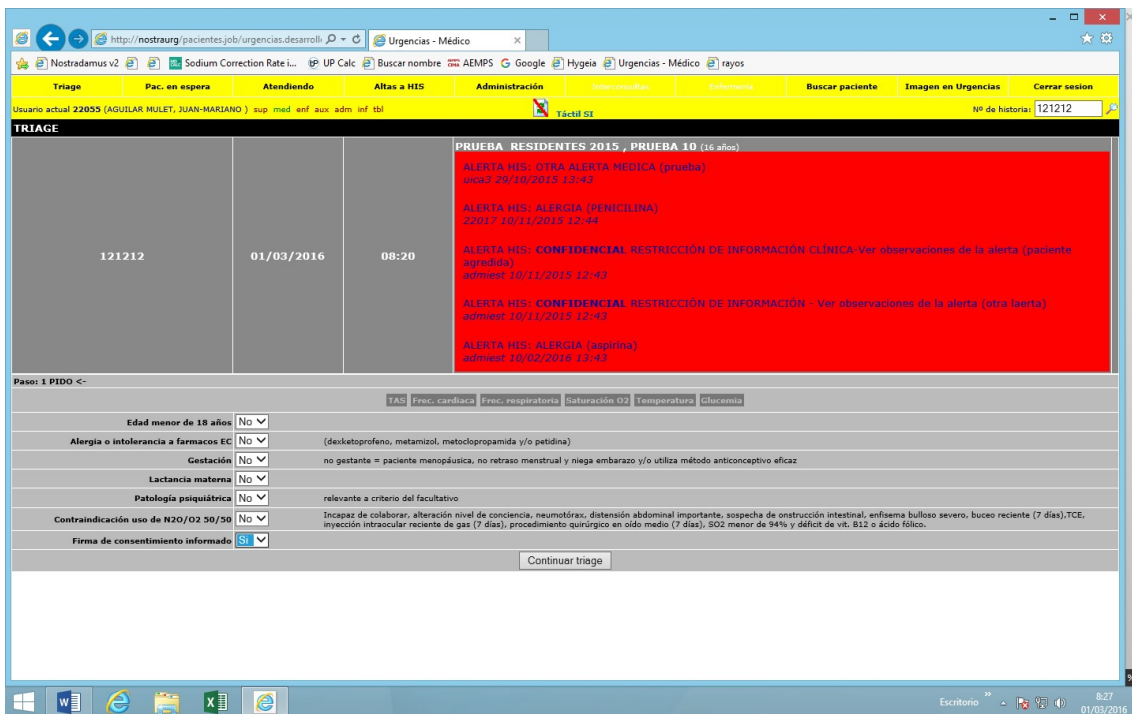
Una vez comprobada la presencia de todos los criterios de inclusión el paciente es incluido en una consulta específica asignada a uno de los médicos investigadores.



El paciente es valorado por el investigador que tras confirmar la presencia de criterios de inclusión y tras introducir el código EC002 continúa con el proceso de valoración del mismo.

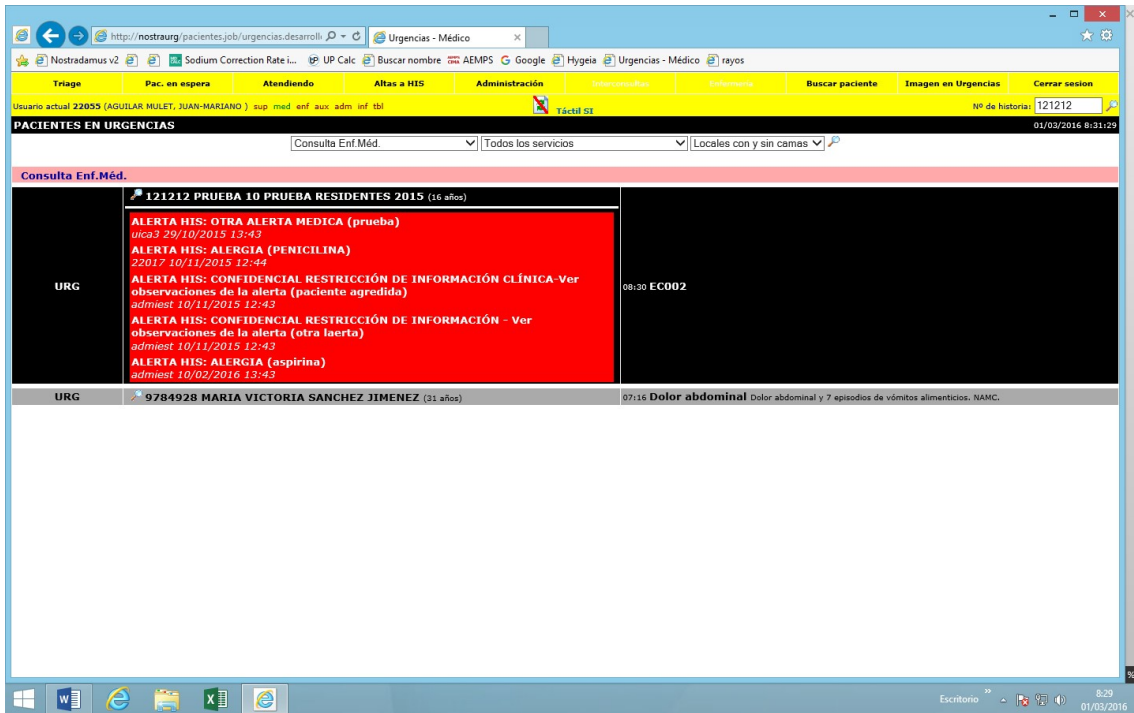


En ese momento el programa nos pregunta por los criterios de exclusión.

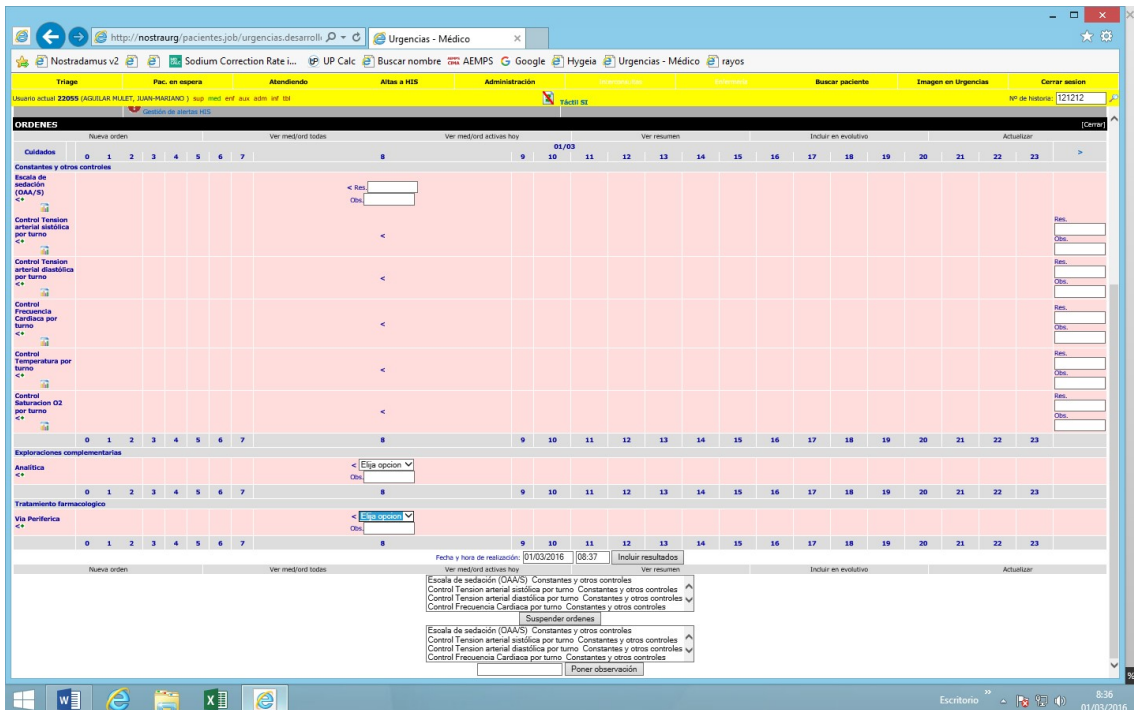


Si la respuesta a todas las cuestiones planteadas es negativa, excepto la relativa al consentimiento informado que tiene que ser afirmativa, se incluye al paciente en el estudio.

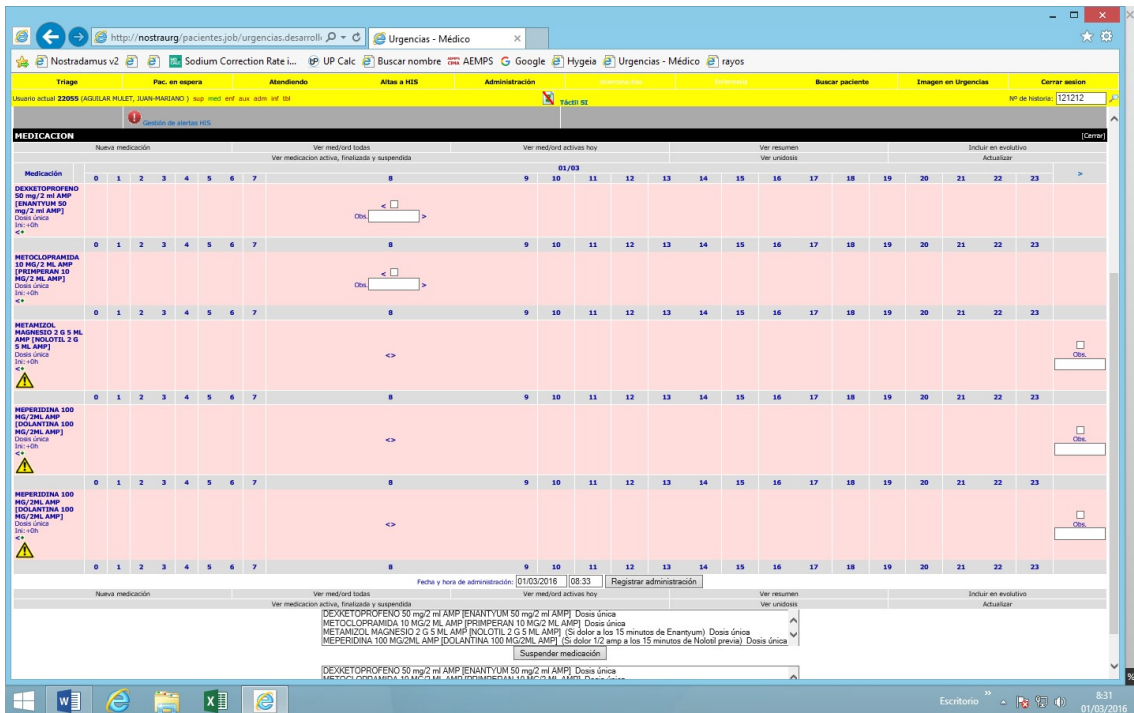
El enfermo es asignado a la consulta de enfermería.



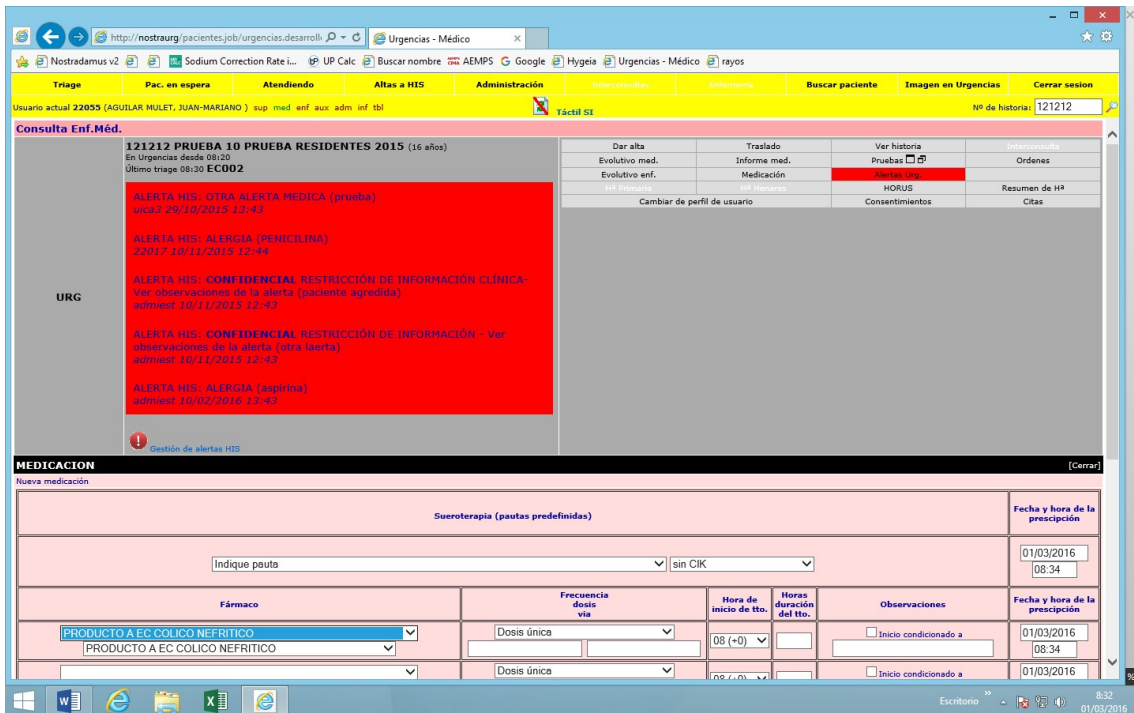
En ese momento se genera de forma automática la solicitud al personal de enfermería de la toma y registro de las constantes.



Así mismo se pauta automáticamente el tratamiento concomitante



El investigador solo tiene que incluir el producto que le corresponde al paciente como consecuencia de la aleatorización.

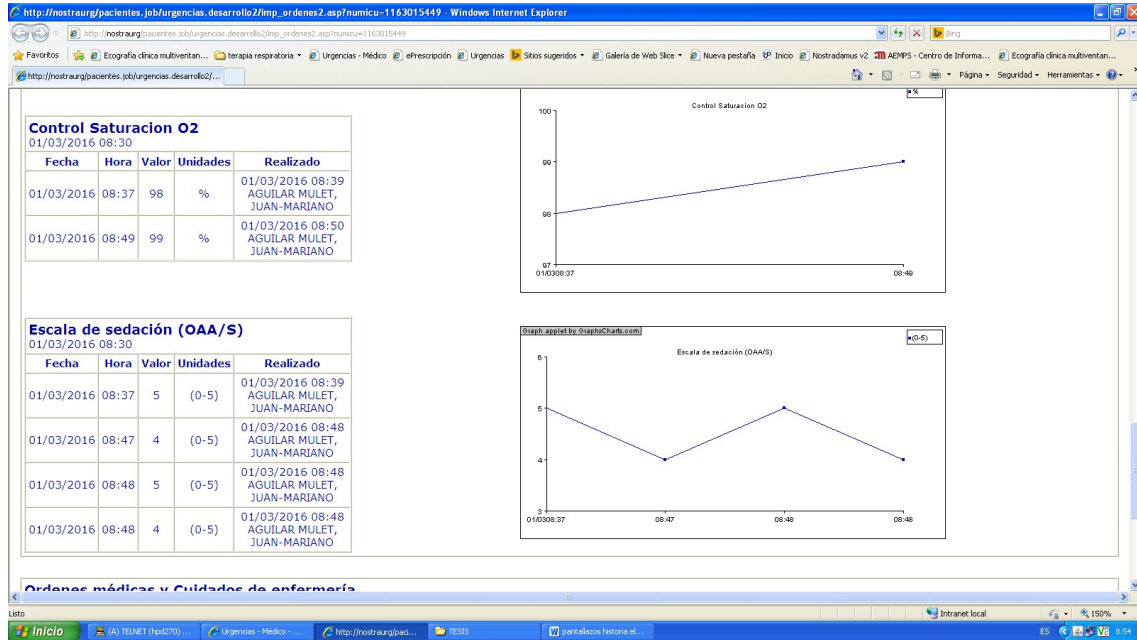


The screenshot shows a web browser window with the URL <http://nostraug/pacientes/job/urgencias.desarroll...>. The page title is "Urgencias - Médico". The main content area displays patient information for "121212 PRUEBA 10 PRUEBA RESIDENTES 2015". A red box highlights the patient's name and ID. Below this, there is a table for medication administration. The table has columns for medication name, date, time, and status. The medication names listed include "DEXKETOPROFENO 50 mg/2 ml AMP", "METILOCLORAMIDA 10 MG/2 ML AMP", "METAMIZOL MAGNESIO 2 G 5 ML AMP", "MEPERIDINA 100 MG/20ML AMP", and "PRODUCTO A EC COLICO NEFRITICO". The table shows that these medications were administered on 01/03/2016 at 08:37.

De este modo queda recogido en la historia clínica el tratamiento administrado y las constantes vitales del paciente.

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://nostraug/pacientes/job/urgencias.desarroll...>. The page title is "Urgencias - Médico". The main content area displays patient information for "121212 PRUEBA 10 PRUEBA RESIDENTES 2015". Below the patient information, there is a table for medication administration. The table has columns for medication name, date, time, and status. The medication names listed include "DEXKETOPROFENO 50 mg/2 ml AMP", "METILOCLORAMIDA 10 MG/2 ML AMP", "METAMIZOL MAGNESIO 2 G 5 ML AMP", "MEPERIDINA 100 MG/20ML AMP", and "PRODUCTO A EC COLICO NEFRITICO". The table shows that these medications were administered on 01/03/2016 at 08:37. Below the medication table, there are two line graphs showing vital signs. The first graph is titled "Control Tension arterial sistólica" and shows a single data point at 110 mmHg on 01/03/2016 at 08:37. The second graph is titled "Control Tension arterial diastólica" and shows a single data point at 70 mmHg on 01/03/2016 at 08:37.

El programa nos permite ver la evolución de los distintos parámetros físicos, incluyendo el grado de sedación en la escala OAA/S.



Evidentemente también nos permite dejar constancia de la anamnesis y exploración física realizada.

The screenshot shows a comprehensive medical record interface. It includes a patient header with name and ID, a list of alerts (e.g., 'ALERTA HIS, OTRA ALERTA MEDICA'), and a detailed 'EVOLUTIVO' section with medical notes and vital signs.

ALERTAS:

- ALERTA HIS, OTRA ALERTA MEDICA (previa) - 29/10/2015 13:43
- ALERTA HIS, ALERTA MEDICA (previa) - 10/11/2015 12:44
- ALERTA HIS, CONFIDENCIAL RESTRICCIÓN DE INFORMACIÓN CLÍNICA - Ver observaciones de la alerta (previa) - 10/11/2015 12:43
- ALERTA HIS, CONFIDENCIAL RESTRICCIÓN DE INFORMACIÓN - Ver observaciones de la alerta (previa) - 10/11/2015 12:43
- ALERTA HIS, ALERTA (previa) - 10/11/2015 12:43

EVOLUTIVO:

MC: Dolor lumbar

AP:

- NANC
- No antecedentes médicos quirúrgicos de interés
- No tratamiento habitual

EA: Consulta por cuadro de inicio brusco hace una hora de dolor en fémur derecho irradiado a genitales, de carácter cático sin otros síntomas asociados

EF: Sin hallazgos salvo PPRD positivo

La paciente acepta participar en EC, firma CI, se aleatoriza correspondiendo producto A. Se administra concomitantemente 50 mg de desatoprofeno y 10 mg de metoprolol.

Analisis en los que se han detectado: metformina.

Evolución favorable con control del dolor sin precisar más analgesia por lo que se da de alta

IC:

- Cólico nefrítico derecho

Plan:

- Seguimiento abundante fuera de los episodios de dolor
- Desatoprofeno 20 mg cada 8 horas durante 5 días alternando con metatolol 50 mg cada 8 horas si dolor
- Control por su método de cobertura
- Si persiste o empeora la sintomatología acudir nuevamente al servicio de urgencias.

Finalmente nos permite generar el correspondiente informe de alta, dejando constancia en el sistema del diagnóstico del paciente, incluyendo su codificación CIE 10.

Urgencias - Médico - Windows Internet Explorer

http://nostraug/pacientes.job/urgencias.desarrollo2/urgencias.asp?numerohc=121212&numicu=116

Triaje Pac. en espera Atendiendo Altas a HIS Administración Interconsultas Enfermería Buscar paciente Imagen en Urgencias Cerrar sesion

Usuario actual 22066 (LOPEZ ISIDRO, ISABEL) sup med enf aux adm inf tbi Tactil SI Nº de historia: []

ALTA [Cerrar]

Utiliza esta opción cuando el paciente abandona el Servicio de Urgencias ya sea por alta a domicilio, traslado a otro hospital o ingreso en planta. Si el paciente va a ser trasladado dentro del Servicio de Urgencias (p.ej.: a observación, a exploración quirúrgica o a una consulta externa (OFT, DER, etc.)) **no hay que dar de alta al paciente.** En este último caso utiliza la opción "Traslado" de menú de la parte derecha entre la franja rosa y la negra.

Motivo de alta: DOMICILIO

Diagnóstico principal: colico nefritico litiasis renal

| Fármacos dados en mano al paciente al alta | |
|--|-------------|
| Fármaco | nº unidades |
| [] | [] |
| [] | [] |
| [] | [] |
| [] | [] |

Dar de alta de urgencias

http://nostraug/pacientes.job/urgencias.desarrollo2/imp_informe.asp?numerohc=121212&numicu=116

Hospital Universitario de La Princesa
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

C/Diego de León, 62
28006 MADRID
ESPAÑA
Tel 915202200
http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=HospitalLaPrincesa/Page/HPRI_home

Informe Clínico de Alta de Urgencias

Paciente N°HC 121212 PRUEBA 10 PRUEBA RESIDENTES 2015

ICU: 1163015449
DNI: 12345678 Z N°S.S.: 28/12345678/40
CIAS: CIAS DADO DE BAJA (C.S. CASTELLO) Area: 0 Hosp.ref.: H021 HOSPITAL SANTA CRISTINA
Domicilio: CL PRUEBA, 10 Población: DESCONOCIDA Provincia: DESCONOCIDA
Código Postal: 0
Teléfono: 911234567 Sexo: Femenino Fecha de nacimiento: 10/01/2000 Edad: 16
Financiación: 101 MADRID Garante: 12 S.S. DE MADRID
Unidad asistencial responsable: Servicio de Urgencias Hospitalarias
Acude a Urgencias el 01/03/2016 a las 08:20
Procedencia: INDETERMINADO
Tipo de consulta: Enfermedad común
Primera atención el 01/03/2016 a las 08:30:51 en Consulta Enf.Méd.
Alta el 01/03/2016 a las 09:00
Motivo de alta: DOMICILIO

Informe

01/03/2016 08:58 AGUILAR MULET, JUAN-MARIANO

01/03/2016 08:47 AGUILAR MULET, JUAN-MARIANO cerrado 08:47

01/03/2016 08:47 AGUILAR MULET, JUAN-MARIANO cerrado 08:47

MC: Dolor lumbar

AP:
- NAMC
- No antecedentes médico quirúrgicos de interés
- No tratamiento habitual

EA: Consulta por cuadro de inicio brusco hace una hora de dolor en flanco derecho irradiado a genitales, de carácter cólico sin otros síntomas asociados

EF: Sin hallazgos salvo PPRD positiva

La paciente acepta participar en EC, firma CI, se aleatoriza correspondiendo producto A. Se administra concomitantemente 50 mg de dexketoprofeno y 10 mg de metoclopramida

Análisis en los que solo destaca microhematuria.

Evolución favorable con control del dolor sin precisar más analgesia por lo que es dada de alta

JC
1. Cólico nefrítico derecho

Plan
1. Ingesta hídrica abundante fuera de los episodios de dolor
2. Dexketoprofeno 25 mg cada 8 horas durante 5 días alternando con metamizol 575 mg cada 8 horas si dolor
3. Control por su médico de cabecera
4. Si persiste o empeora la sintomatología acudirá nuevamente al servicio de urgencias.

4.4.5 Variables de valoración

4.4.5.1 *Variables principales:* Intensidad de dolor medida por la escala EVA a los 5 minutos de iniciado el estudio y la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta.

4.4.5.2 *Variables secundarias:* Intensidad de dolor medida por la escala EVA a los 10, 15, 30 y 60 minutos. Número de fármacos para conseguir el control sintomático. Grado de sedación medido por OAA/S al ingreso, 15, 30, 60 minutos y antes del alta. Necesidad de uso de opiáceos. Efectos secundarios. Tiempo entre el ingreso y el alta de urgencias. Grado de satisfacción en la visita de seguimiento. Variables demográficas: edad, sexo y raza. Constantes vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura y saturación de oxígeno. Pruebas complementarias: radiografía de abdomen, recuento de leucocitos, hemoglobina, creatinina, análisis de orina y ecografía (en los casos que se consideró necesaria por parte del investigador que atendió al paciente).

4.4.6 Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó en cuenta la variable principal que requería el mayor tamaño, siendo ésta la satisfacción con el tratamiento al alta. Considerando que el porcentaje de pacientes totalmente satisfechos con el tratamiento será de 75% en la rama experimental y 55% en la rama placebo. Utilizando errores alfa y beta de 0,05 y 0,10 y un contraste bilateral se requiere una muestra de 236 pacientes (añadiendo 6 más por las posibles pérdidas a lo largo del estudio, lo que hace un total de 242 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 estudio de la otra variable principal, que se cifró también con un error alfa de 0,05 y una potencia del test del 90% en 46 pacientes considerando un descenso en la EVA de dolor de 0 en el grupo placebo y de 1,5 cm en el grupo tratado con N₂O/O₂ 50/50.

4.4.7 Aleatorización y enmascaramiento

Se realizó por parte de personal independiente una aleatorización simple estratificada por centros según un listado de números aleatorios asignado a cada uno de los pacientes del estudio. Se obtuvo un listado de números aleatorios (0,1), asignando cada uno de ellos a una rama del estudio y se aleatorizaron en bloques de 10. El listado de números aleatorios se mantuvo de forma segura sin que ninguno de los investigadores tuviera acceso a él.

El enmascaramiento del paciente y el personal que evaluó la respuesta al tratamiento se garantizó con un adecuado etiquetado (figura 8). La medicación se preparó por parte del suministrador en bombonas de 10 litros identificadas con las letras A y B. La medicación fue manejada como fármaco de ensayo por el servicio de farmacia y los investigadores.

La razón de asignación fue 1:1.



Figura 8. Etiquetado de una de las bombonas.

La información sobre a qué producto correspondía la etiquetación la tuvo el suministrador y no el paciente, el personal que lo atendía, ni el que realizó el análisis de los datos.

4.5 Análisis estadístico

Para el objetivo principal, se realizó un análisis por intención de tratar (ITT) en todos los sujetos asignados al azar a alguno de los tratamientos (147 pacientes). Para dicho análisis se imputaron los siguientes valores perdidos: 11 valores de EVA de dolor (un dato perdido en el minuto 10, dos en el 15, tres en el 30, tres en el 60 y dos al alta) sustituidos por la media global en el momento correspondiente para no alterar el ANOVA de medidas repetidas; 6 datos perdidos en el OAA/S (un dato perdido en el minuto 15, uno en el 30, dos en el 60 y dos al alta) sustituidos por la moda en el momento correspondiente para no alterar el análisis categórico, y un dato perdido en satisfacción al alta, sustituido por la mediana global para no alterar el análisis no paramétrico. 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 una de las ramas, que no llegó a recibir el tratamiento objeto de estudio debido a la presencia de vómitos. Finalmente se realizó un análisis de seguridad incluyendo todos los pacientes que recibieron tratamiento.

Resumimos los datos cuantitativos como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico 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 o la prueba de Mann-Whitney en el caso de rechazar el supuesto de normalidad.

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 dependiente, se ha controlado mediante el ANOVA 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 han realizado 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 exacta de Fisher en tablas 2x2 y la prueba de ji-cuadrado en tablas de mayores dimensiones.

Consideramos estadísticamente significativos valores $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21.0 (IBM SPSS, Armonk, New York, IBM Corp.)

4.6 Desviaciones del protocolo

Se produjeron dos desviaciones del protocolo.

Tres pacientes fueron asignados a una rama del estudio y llegaron a recibir la medicación pues presentaban una clínica y exploración física compatible con un cólico nefrítico, aunque finalmente el diagnóstico al alta fue diferente. Dichos pacientes se mantienen en todos los análisis por ITT, PP y seguridad.

Un paciente fue asignado a una rama del estudio, pero no llegó a recibir la medicación al presentar vómitos relacionados con el cólico que impidieron que recibiera el gas. Dicho paciente se mantiene en el análisis por intención de tratamiento al haber sido aleatorizado, pero se excluyó en los análisis por protocolo y de seguridad, al no haber llegado a recibir el gas.

4.7 Aspectos éticos

El ensayo fue aprobado por los comités de ética de investigación clínica (CEICs) de los distintos centros participantes. Este estudio se ha llevado a cabo de conformidad a la Declaración de Helsinki (revisión del año 2013) (Anexo IX) para el desarrollo de ensayos clínicos en humanos, a las normas de Buena Práctica Clínica y la Legislación Española vigente.

4.8 Resultados

Entre el 1 de agosto de 2012 y el 8 de agosto de 2015 se incluyeron 147 pacientes atendidos en los servicios de urgencias de los 4 hospitales participantes con diagnóstico clínico de cólico nefrítico, de acuerdo a las condiciones establecidas en los criterios de inclusión: presencia de dolor lumbar, de carácter cólico y con puñopercusión en el lado del dolor positiva.

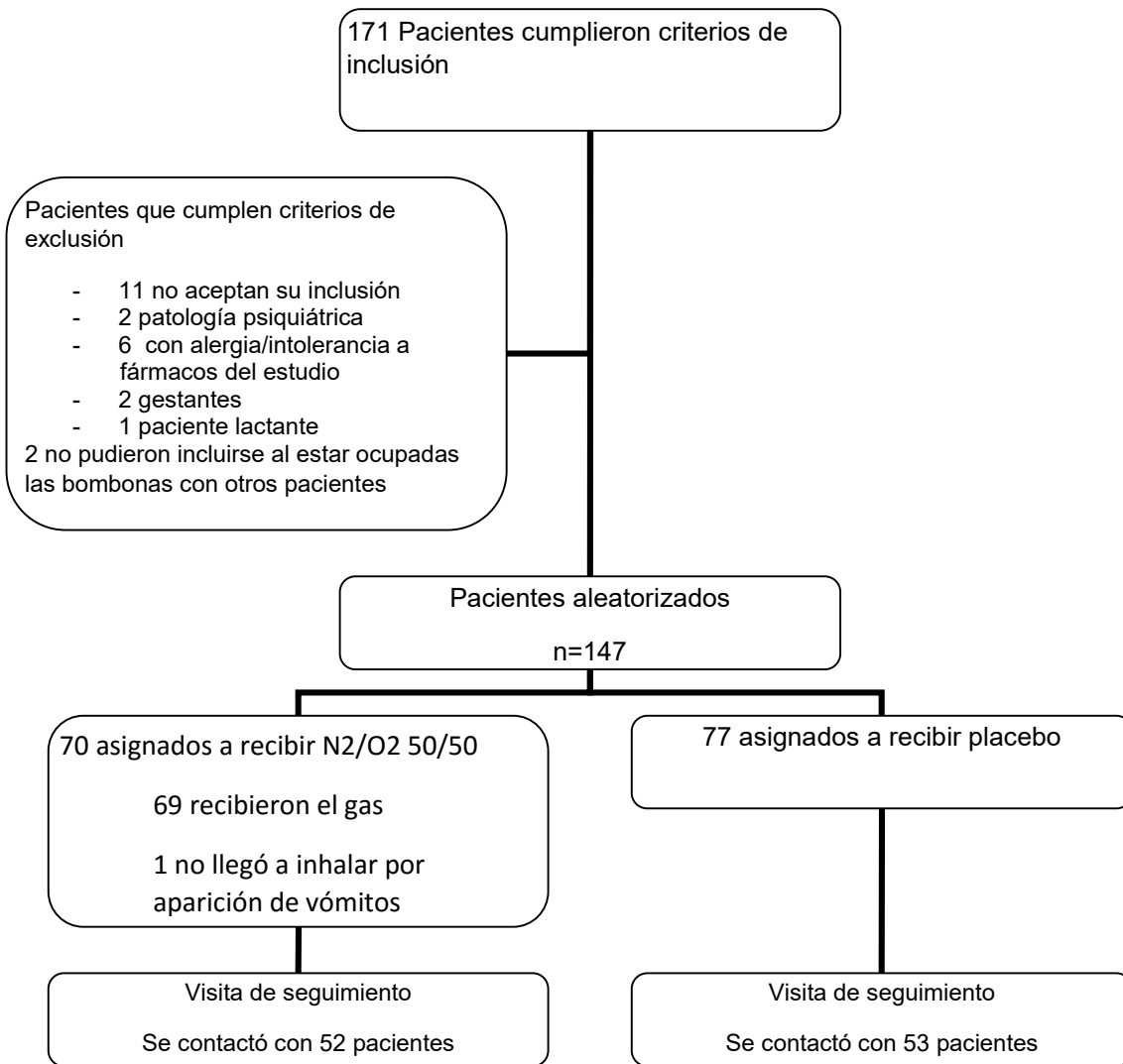
De ellos, 98 pacientes fueron incluidos en el Hospital Universitario de la Princesa, 20 en el Hospital Universitario de la Paz (ambos centros de nivel 3), 20 en el Hospital Universitario de Getafe y 9 en el Hospital Universitario de Vallecas (ambos centros de nivel 2). (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de tratamiento entre los distintos centros.

| Centro | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|---------------------------------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Hospital Universitario de la Princesa | 47 | 67,1% | 51 | 66,2% | 98 | 66,7% |
| Hospital Universitario de Getafe | 10 | 14,3% | 10 | 13,0% | 20 | 13,6% |
| Hospital Universitario de La Paz | 10 | 14,3% | 10 | 13,0% | 20 | 13,6% |
| Hospital Universitario Infanta Leonor | 3 | 4,3% | 6 | 7,8% | 9 | 6,1% |
| Total | 70 | 100,0% | 77 | 100,0% | 147 | 100,0% |

En el conjunto de la muestra 70 pacientes fueron aleatorizados a recibir el gas de estudio y 77 a recibir el placebo (figura 9), no encontrándose una asociación significativa entre el centro y la distribución de los tratamientos ($p=0,499$).

Figura 9. Asignación de pacientes.



Los grupos de estudio tenían unas características basales similares. (Tabla 3)

Tabla 3. Características basales de los pacientes.

| | N ₂ O/O ₂ (n=70) | | Placebo (n=77) | | p |
|---|--|-----------|--------------------------|-----------------------|-------|
| | Media(DE) | n(%) | Media(DE) | n(%) | |
| Sexo (varón) | | 36(51,4) | | 45(58,4) | 0,411 |
| Edad (años) | 43,6(14,1) | | 41,7(13,7) | | 0,401 |
| Grupo étnico Caucásico | | 65 (92,9) | | 69 (89,6) | 0,569 |
| Otras | | 5 (7,1) | | 8 (10,4) | |
| Tratamiento previo al ingreso | | | | | |
| Sí | | 29(41,4%) | | 34(44,2%) | 0,868 |
| No | | 41(58,6%) | | 43(55,8%) | |
| Constantes al ingreso | | | | | |
| TAM (mm Hg) | 99,2(14,0) | | 100,9(14,8) ^A | | 0,496 |
| Saturación de oxígeno (%) | 98,1(1,6) ^B | | 98,5(1,4) ^A | | 0,152 |
| Temperatura | 36,4(0,6) ^B | | 36,2(0,5) ^C | | 0,160 |
| Intensidad dolor (EVA 0-10) | 7,78(1,97) | | 7,41(1,93) | | 0,255 |
| OAA-S nivel conciencia normal | | 70(100,0) | | 77(100,0) | ----- |
| Valores analíticos | | | | | |
| Leucocitos en sangre (cel/mm ³) | 9957(3274) | | 10047(3356) | | 0,871 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 0,941(0,3) | | 0,96(0,29) | | 0,869 |
| Hematuria | | 50(71,4) | | 58(78,4) ^D | 0,345 |
| Piuria | | 11(15,7) | | 10(13,3) | 0,814 |
| Densidad urinaria (g/L) | 1020,4(5,9) | | 1020,7(6,6) | | 0,789 |
| pH | 6,08(1,05) | | 5,99(0,99) | | 0,583 |
| Pruebas de imagen | | | | | |
| Litiasis en Radiografía simple | | 23(32,9) | | 28(36,8) ^E | 0,728 |
| Tamaño de litiasis en Rx (mm) | 4,69(2,90) ^F | | 4,58(2,00) ^G | | 0,778 |

^A n=75; ^B n=68; ^C n=73; ^D n=74; ^E n=76; ^F n=18; ^G n=22

TAM: tensión arterial media; OAA-S: Modified Observer's Assessment of Alertness Sedation Scale; Rx: radiografía

4.8.1 Resultados para las variables principales del estudio

En relación a lo que fue la variable principal de estudio la media del descenso de la intensidad del dolor medido por la EVA a los 5 minutos de iniciado el tratamiento fue de 1,84 (DE 2,05) cm en el grupo tratado con N₂O/O₂ y de 1,67 (DE 1,91), en el grupo que recibió placebo (p=0,603).

La mediana de satisfacción con el tratamiento al alta, medida en una escala de 1 (mínima satisfacción) a 10 (máxima satisfacción) fue de 9,8 (Q₁ – Q₃, 8,7 – 10,0). Para el gas objeto de estudio fue de 9,8 (Q₁ – Q₃, 8,8 – 10,0) y para el placebo es de 9,8 (Q₁ – Q₃, 8,7 – 10,0), sin diferencias entre grupos (p = 0,470). Se alcanzó una satisfacción adecuada (considerada como una puntuación en la escala continua ≥ 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).

4.8.2 Resultados para las variables secundarias

4.8.2.1 *Control del dolor a lo largo de periodo de estudio*

Respecto al impacto sobre el control del dolor del tratamiento en función del tiempo transcurrido se realizó un ANOVA en el que se incluyeron los 147 pacientes (70 tratados con el gas objeto de estudio y 77 tratados con placebo). Se utilizó un modelo de dos factores, con un factor intrasujetos, *minutos*, con seis niveles (0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos) y un factor intersujeto, *tratamiento*, con dos niveles (gas de estudio y placebo). Se pusieron a prueba las hipótesis nulas referentes al efecto principal del factor *minutos*, al efecto principal del factor *tratamiento* y al efecto de interacción *minutosXtratamiento*.

Se encontró una reducción significativa de la intensidad del dolor a lo largo de los 60 minutos de monitorización (p<0,001) con descensos significativos entre

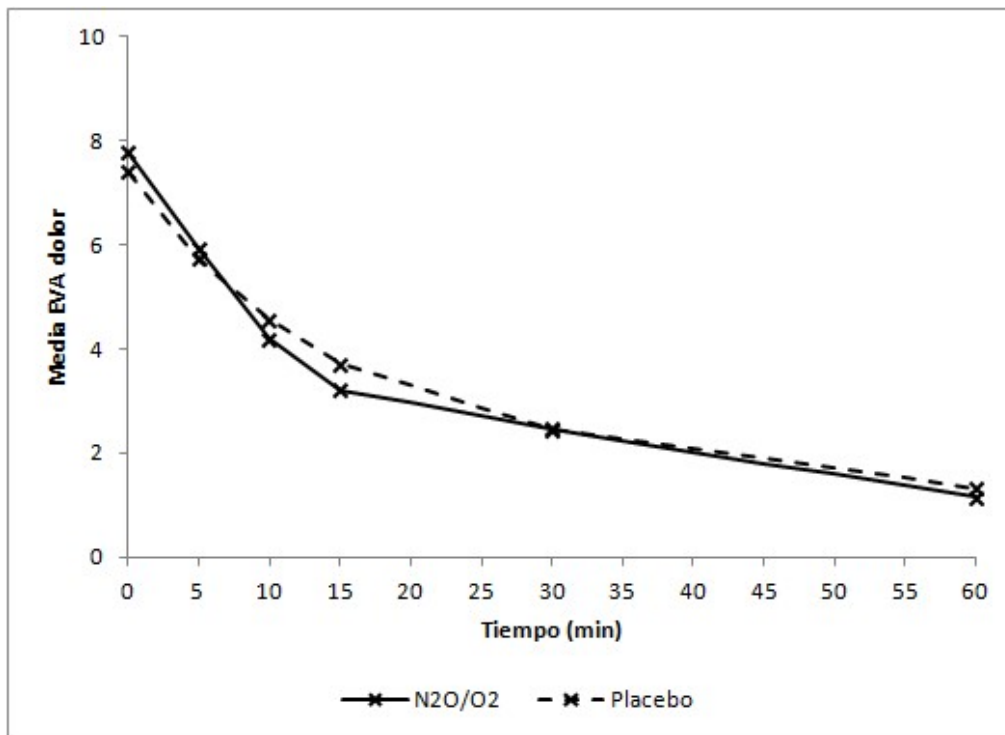
momentos consecutivos del estudio ($p < 0,001$ en todos los casos). No se encontraron diferencias entre tratamientos ($p = 0,791$), ni un efecto de interacción entre tiempo y tratamiento que denotaría una evolución diferente para ambos tratamientos durante el periodo de observación ($p = 0,151$) (tabla 4 y figura 10).

Tabla 4. Puntuaciones en la EVA de dolor a lo largo del estudio

| Tiempo | Tratamiento | n | Media | DT | min | max | Q ₁ | Mdn | Q ₃ |
|--------|-------------|-----|-------|------|-----|------|----------------|------|----------------|
| 0 min | N2O/O2 | 70 | 7,78 | 1,97 | 2,0 | 10,0 | 6,48 | 8,05 | 9,73 |
| | Placebo | 77 | 7,41 | 1,93 | 1,6 | 10,0 | 6,30 | 7,70 | 8,85 |
| | Total | 147 | 7,59 | 1,95 | 1,6 | 10,0 | 6,40 | 8,00 | 9,00 |
| 5 min | N2O/O2 | 70 | 5,94 | 2,65 | 0,0 | 10,0 | 4,28 | 6,00 | 8,00 |
| | Placebo | 77 | 5,74 | 2,48 | 0,6 | 10,0 | 4,25 | 6,00 | 7,70 |
| | Total | 147 | 5,84 | 2,55 | 0,0 | 10,0 | 4,30 | 6,00 | 8,00 |
| 10 min | N2O/O2 | 70 | 4,19 | 2,74 | 0,0 | 10,0 | 2,00 | 3,65 | 6,50 |
| | Placebo | 77 | 4,57 | 2,73 | 0,0 | 9,7 | 2,00 | 4,80 | 6,85 |
| | Total | 147 | 4,39 | 2,74 | 0,0 | 10,0 | 2,00 | 4,30 | 6,80 |
| 15 min | N2O/O2 | 70 | 3,21 | 2,72 | 0,0 | 9,6 | 0,78 | 2,45 | 5,50 |
| | Placebo | 77 | 3,71 | 2,73 | 0,0 | 9,5 | 1,30 | 3,30 | 6,00 |
| | Total | 147 | 3,47 | 2,73 | 0,0 | 9,6 | 1,00 | 3,00 | 5,80 |
| 30 min | N2O/O2 | 70 | 2,46 | 2,36 | 0,0 | 8,0 | 0,18 | 2,00 | 4,45 |
| | Placebo | 77 | 2,47 | 2,28 | 0,0 | 7,7 | 0,43 | 2,00 | 4,00 |
| | Total | 147 | 2,46 | 2,31 | 0,0 | 8,0 | 0,30 | 2,00 | 4,00 |
| 60 min | N2O/O2 | 70 | 1,16 | 1,57 | 0,0 | 7,5 | 0,00 | ,40 | 2,00 |
| | Placebo | 77 | 1,32 | 1,66 | 0,0 | 6,8 | 0,05 | ,70 | 2,00 |
| | Total | 147 | 1,25 | 1,61 | 0,0 | 7,5 | 0,00 | ,60 | 2,00 |

min: mínimo; max: máximo; Mdn: mediana; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil

Figura 10. Evolución del dolor medido por EVA.



| 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 $p < 0,001$

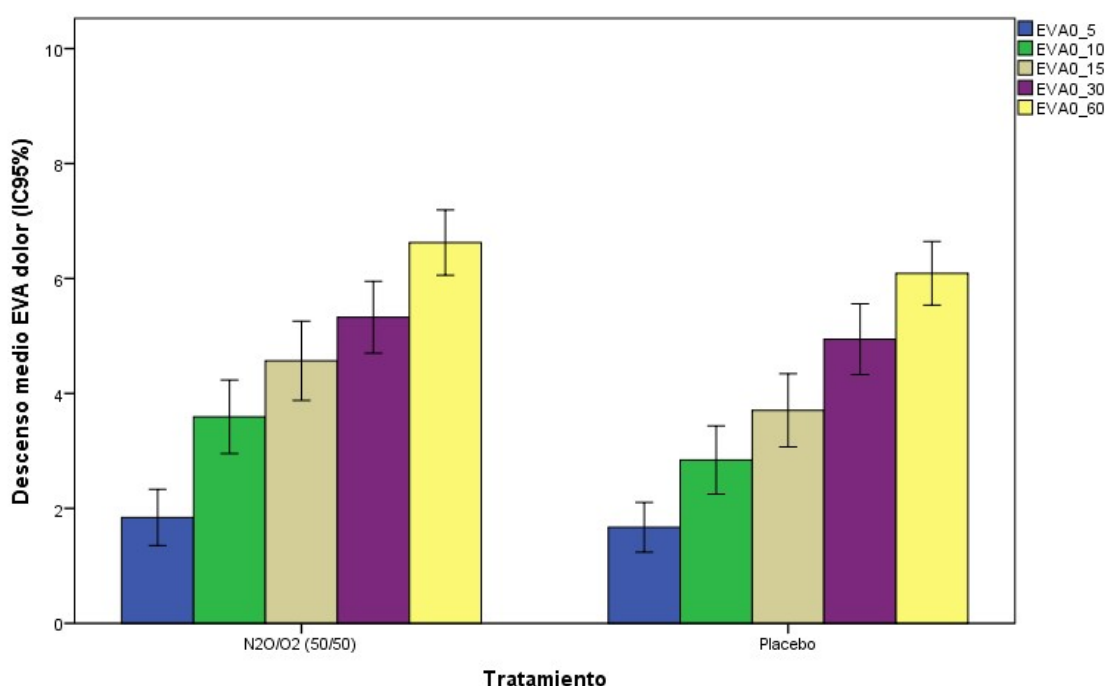
Efecto principal del factor tratamiento $p = 0,791$

Efecto de la interacción tiempo X tratamiento 0,151

Comparacion entre pares de momentos consecutivos (corrección de Bonferroni): $p < 0,05$ para todos los pares de momentos consecutivos

Se ha calculado el descenso medio del dolor medido por la escala EVA para cada producto en cada uno de los momentos de seguimiento. Como se aprecia en la figura 11 los descensos medios son similares para ambos grupos en cada momento del estudio y los intervalos de confianza para cada grupo incluyen siempre la media estimada para el otro grupo.

Figura 11. Descenso medio en la EVA de dolor desde el ingreso en cada momento del estudio.

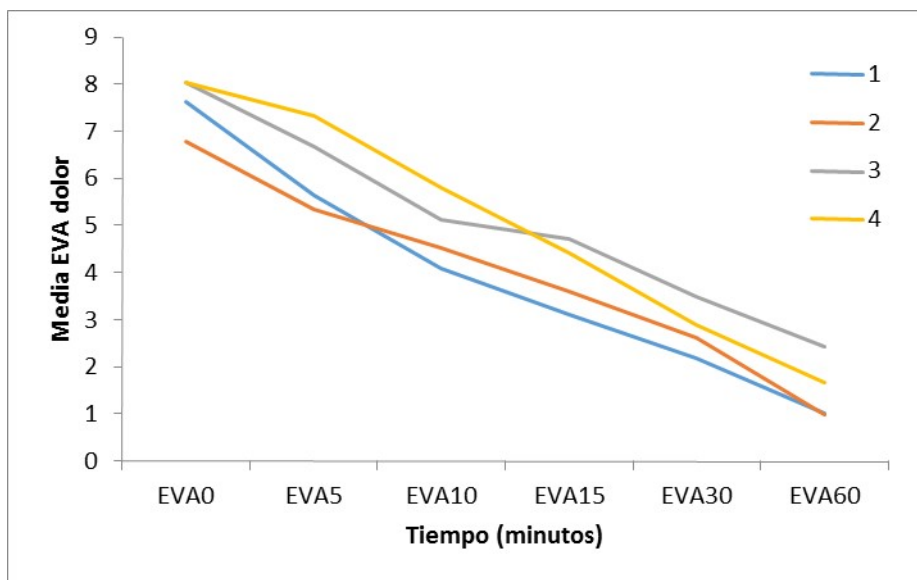


Puesto que cada paciente recibió el alta en un momento diferente, la comparación de las puntuaciones medias de la EVA en el momento del alta se efectuó de forma independiente por medio de la prueba t de Student. El descenso medio en la intensidad del dolor fue de 7,07(DE 2,28) en el grupo tratado con N₂O/O₂ y de 6,55(DE 2,75) cm en el grupo placebo (p=0,221).

Se realizó también un ANOVA de medidas repetidas con dos factores intersujetos, *Hospital*, con 4 niveles (1 -Hospital Universitario de la Princesa-, 2

-Hospital Universitario de Getafe-, 3 -Hospital Universitario de la Paz- y 4 - Hospital Universitario Infanta Leonor-) y *Tratamiento*, con dos niveles (N₂O/O₂ 50/50 y Placebo). Tan solo se encontró un efecto principal del factor intrasujetos *tiempo* ($p < 0,001$), no encontrándose interacciones significativas de los factores intersujetos *Hospital* con la variable *tiempo* ($p = 0,230$) ni con la variable *Tratamiento* ($p = 0,439$) (figura 12), indicando que las puntuaciones en la EVA de dolor evolucionaron de forma similar en todos los centros.

Figura 12. Evolución EVA dolor por centros



1=Hospital Universitario de la Princesa, 2=Hospital Universitario de Getafe, 3=Hospital Universitario de la Paz y 4=Hospital Universitario Infanta Leonor.

El descenso de la puntuación en la EVA de dolor desde el tiempo 0 hasta el alta no difirió significativamente entre hospitales (tabla 5).

Tabla 5. Descenso de la puntuación EVA dolor al alta por centros.

| HUP | | | HUG | | | HULP | | | HUIL | | |
|-----|-------|------|-----|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|
| n | media | DT | n | Media | DT | n | media | DT | n | media | DT |
| 96 | 6,98 | 2,43 | 20 | 5,83 | 3,03 | 20 | 6,55 | 2,69 | 9 | 7,49 | 2,29 |

HUP=Hospital Universitario de la Princesa, HUG=Hospital Universitario de Getafe, HULP=Hospital Universitario La Paz, HUIL=Hospital Universitario Infanta Leonor.

El ANOVA de un factor no encontró diferencias significativas en el descenso medio de la EVA de dolor entre el momento de iniciar la administración de los tratamientos y el momento del alta ($p = 0,242$) en función del hospital.

4.8.2.2 *Tratamientos concomitantes*

Además del N₂O/O₂ 50/50 o el placebo, todos los pacientes recibieron la terapia estándar para el cólico nefrítico consistente en un antiemético (metoclopramida) y analgésicos de forma escalonada (dexketoprofeno, metamizol y petidina) en función del grado de control sintomático alcanzado.

La utilización de analgésicos en función del grupo al que pertenecían los pacientes se detalla en la tabla 6.

Tabla 6. Tratamientos concomitantes.

| Tratamientos | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|--------------------------------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Dexketoprofeno | 29 | 42,0% | 25 | 32,5% | 54 | 37,0% |
| Dexketoprofeno y metamizol | 20 | 29,0% | 27 | 35,1% | 47 | 32,2% |
| Dexketoprofeno, metamizol y petidina | 20 | 29,0% | 25 | 32,5% | 45 | 30,8% |
| Total | 69 | 100,0% | 77 | 100,0% | 146 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de tratamientos concomitantes entre el gas de estudio y el placebo ($p = 0,482$).

Tampoco existieron diferencias significativas entre el número de pacientes que solo requirieron la administración de dexketoprofeno y los que tuvieron que recurrir a los siguientes escalones analgésicos ($p=0,232$) (tabla 7).

Tabla 7. Necesidad de uso de analgésicos distintos al dexketoprofeno.

| Tratamientos | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|---------------------------------------|--------------|---------------|-----------|---------------|------------|---------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Dexketoprofeno (DXT) solo | 29 | 42,0% | 25 | 32,5% | 54 | 37,0% |
| Metamizol y/o petidina además del DXT | 40 | 58,0% | 52 | 67,5% | 92 | 63,0% |
| Total | 69 | 100,0% | 77 | 100,0% | 146 | 100,0% |

Así mismo tampoco encontramos diferencias significativas en el número de pacientes que requirieron tratamiento con opioides ($p=0,649$). (Tabla 8)

Tabla 8. Necesidad de uso de opioides.

| Tratamientos | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|--------------|--------------|---------------|-----------|---------------|------------|---------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| No opioides | 49 | 71% | 52 | 67,5% | 101 | 69,2% |
| Opioides | 20 | 29,0% | 25 | 32,5% | 45 | 30,8% |
| Total | 69 | 100,0% | 77 | 100,0% | 146 | 100,0% |

Entre los 45 pacientes que utilizaron meperidina o petidina, 17 (37,8%) recibieron una dosis adicional (11 de 20 pacientes (55,0%) con el N₂O/O₂ 50/50 y 6 de 25 pacientes (24,0%) con el placebo). No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que repitieron petidina entre el producto de estudio y el placebo ($p = 0,062$).

4.8.2.3 *Uso de tratamiento analgésico previo*

63 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).

Tan solo hay cuatro pacientes que recibieron tratamiento con opioides, que en tres casos también recibieron analgésicos no opioides. Por tanto, no se hace distinción entre el tipo de fármacos recibidos antes de acudir a urgencias. Además, se ha estudiado si existe relación (negativa) entre el número de fármacos recibidos previamente y la puntuación basal en la EVA de dolor, no encontrándose una correlación significativa ($r = 0,046$, $p = 0,722$). Por tanto, el análisis se restringe a estudiar la influencia de la utilización de tratamientos previos (cualquiera) al ingreso en urgencias sobre la evolución de las puntuaciones en la EVA de dolor.

Tabla 9. Tratamiento previo

| Tratamiento previo | N ₂ O/O ₂ (50/50) | | Placebo | | Total | |
|--------------------|---|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| No | 41 | 58,6% | 43 | 55,8% | 84 | 57,1% |
| Sí | 29 | 41,4% | 34 | 44,2% | 63 | 42,9% |
| Total | 70 | 100,0% | 77 | 100,0% | 147 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la distribución por uso de tratamientos previos al ingreso en urgencias entre grupos de tratamiento (p=0,868)

Cuando se estudia el descenso de la puntuación en la EVA de dolor en los 5 primeros minutos de tratamiento incluyendo como factores el tratamiento actual

(N₂O/O₂ o placebo) y tratamiento previo (Sí/No) y utilizando la puntuación basal como covariable, no se encuentra efecto significativo del factor tratamiento ($p = 0,622$), ni del factor tratamiento previo ($p = 0,268$) ni de la interacción entre factores ($p = 0,376$).

Con objeto de averiguar si se produce alguna diferencia a lo largo de los 60 minutos de observación se ha realizado un ANOVA de tres factores, un factor intrasujeto con 6 niveles (basal, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos) y dos factores intersujetos, tratamiento, con dos niveles (N₂O/O₂ y placebo) y tratamiento previo (Sí/No). Puesto que no se cumple el supuesto de esfericidad se han utilizado estadísticos multivariantes concluyendo que se encuentra un efecto intrasujetos del factor tiempo ($p < 0,001$); no encontrándose un efecto significativo del factor tratamiento ($p = 0,667$), del factor tratamiento previo ($p = 0,293$), ni de la interacción entre estos dos factores ($p = 0,334$). Tampoco se encontró un efecto significativo de la interacción entre las variables minutoXtratamiento, que denotaría una diferente evolución según los tratamientos administrados ($p = 0,144$). Tampoco se encontró un efecto significativo de la interacción entre las variables minutoXtratamiento previo, que denotaría una diferente evolución en función de haber recibido o no algún tratamiento previo ($p = 0,318$), ni de la interacción minutoXtratamientoXtratamiento previo, que denotaría que la interacción entre el tratamiento y el tratamiento previo no sería la misma en todos los momentos del estudio ($p = 0,425$).

Cuando se estudia el descenso de la puntuación en la EVA de dolor desde el comienzo del tratamiento hasta el alta en urgencias incluyendo como factores el tratamiento actual (N₂O/O₂ o placebo) y tratamiento previo (Sí/No) y

utilizando la puntuación basal como covariable, no se encuentra efecto significativo del factor tratamiento ($p = 0,557$), ni del factor tratamiento previo ($p = 0,633$) ni de la interacción entre factores ($p = 0,506$).

En resumen, no existe ninguna evidencia de que el efecto del tratamiento sobre la evolución del dolor se modifique por haber recibido o no algún tratamiento previo al ingreso en urgencias.

4.8.2.4 *Grado de sedación*

En relación con el grado de sedación, inicialmente todos los pacientes presentaban un OAA/S de 5. En el minuto 15 un paciente de cada grupo presentaba puntuación en la OAA/S = 4 y a los 30 minutos 2 pacientes (uno recibiendo tratamiento convencional con dexketoprofeno y otro recibiendo dexketoprofeno + metamizol + petidina) de cada grupo presentaba puntuación en la OAA/S = 4. En el minuto 60 todos los pacientes presentaban una puntuación 5 en la escala OAA/S de sedación.

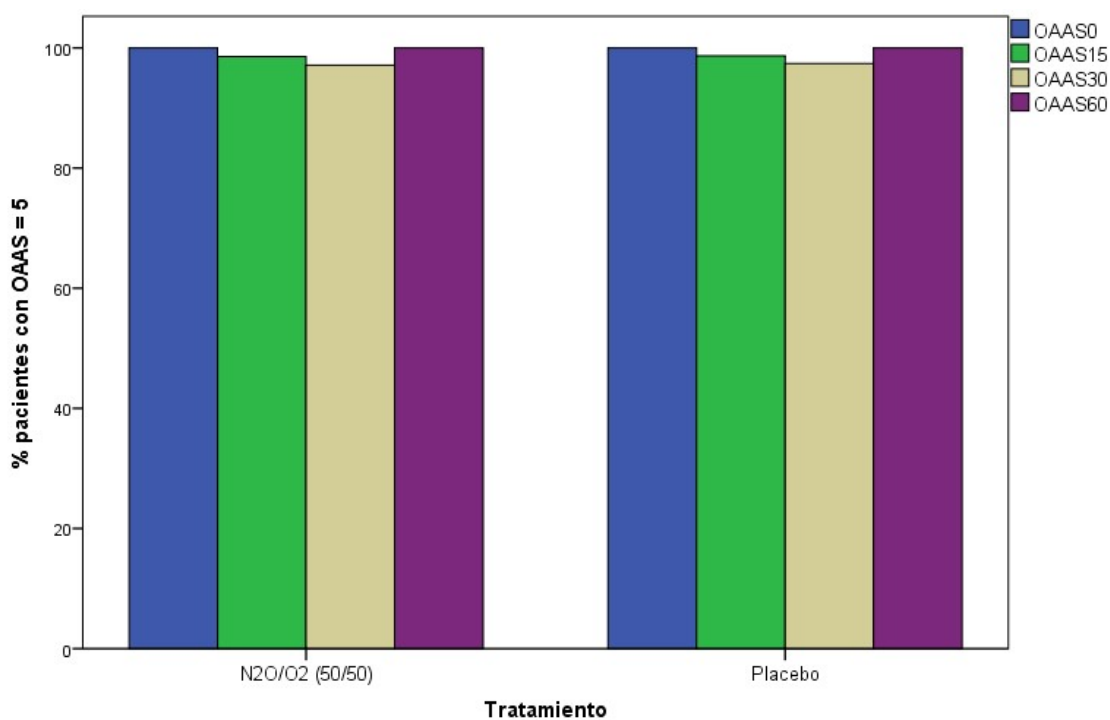
Debido a la fuerte asimetría en la distribución de las variables se realizó un análisis no paramétrico utilizando la prueba de Friedman, encontrándose que la distribución de las puntuaciones en la escala OAA/S no se modificó significativamente a lo largo del estudio en ninguno de los grupos ($p=0,194$).

La comparación transversal en cada momento del estudio por medio de la prueba de Mann-Whitney, no encontró diferencias entre tratamientos en la distribución de las puntuaciones en la escala OAA/S en el minuto 0 ($p = 1$), en el 15 ($p = 0,953$), en el 30 ($p = 0,923$) ni en el 60 ($p = 1,000$).

Se realizó un segundo tratamiento de la variable OAA/S considerando el porcentaje de pacientes que no presentaban sedación en ningún grado

(puntuación de 5 en la escala) frente a los que presentaron algún grado de sedación (figura 13).

Figura 13. Porcentaje de pacientes con OAA/S de 5 a lo largo del periodo de inhalación



La prueba de Cochran no encontró cambios significativos en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la puntuación 5 en el OAA/S a lo largo del estudio, ni con el gas de estudio ($p = 0,194$) ni con el placebo ($p = 0,194$). La comparación transversal en cada momento del estudio por medio de la prueba exacta de Fisher, no encontró diferencias entre tratamientos en el porcentaje de pacientes con puntuación 5 en la escala OAA/S en ninguno de los momentos del estudio.

4.8.2.5 Realización de ecografía y hallazgos de la misma

Se realizó ecografía abdominal en 27 pacientes, 13 en el grupo tratado con el gas de estudio y 14 en el grupo control. Las frecuencias de pacientes con litiasis en la ECO de abdomen se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Presencia de litiasis en ecografía abdominal.

| Litiasis en ECO de abdomen | N2O/O2 | | Placebo | | Total | |
|----------------------------|--------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| No | 7 | 53,8% | 8 | 57,1% | 15 | 55,6% |
| Sí | 6 | 46,2% | 6 | 42,9% | 12 | 44,4% |
| Total | 13 | 100,0% | 14 | 100,0% | 27 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con litiasis entre grupos de tratamiento ($p = 1,000$).

El tamaño de litiasis por ecografía se presenta en la figura 14 y en la tabla 11.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio ($p=0,810$)

Figura 14. Tamaño de la litiasis por ecografía.

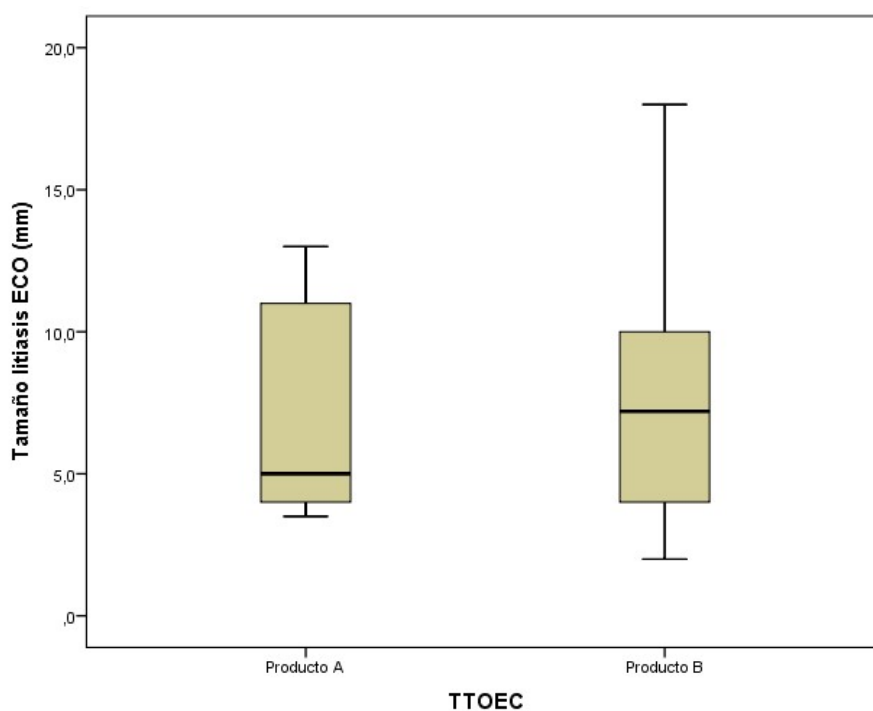


Tabla 11. Tamaño de la litiasis por ecografía.

| Tratamiento | n | media | DT | min | max | Q ₁ | Mdn | Q ₃ |
|--------------|----|-------|------|-----|------|----------------|------|----------------|
| N2O/O2 50/50 | 5 | 7,30 | 4,38 | 3,5 | 13,0 | 3,75 | 5,00 | 12,00 |
| Placebo | 6 | 8,07 | 5,63 | 2,0 | 18,0 | 3,50 | 7,20 | 12,00 |
| Total | 11 | 7,72 | 4,87 | 2,0 | 18,0 | 4,00 | 6,40 | 11,00 |

La frecuencia de pacientes con hidronefrosis se presenta en la tabla 12.

Tabla 12. Hidronefrosis en ecografía.

| Hidronefrosis | N2O/O2 | | Placebo | | Total | |
|---------------|--------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| No | 6 | 46,2% | 3 | 21,4% | 9 | 33,3% |
| Sí | 7 | 53,8% | 11 | 78,6% | 18 | 66,7% |
| Total | 13 | 100,0% | 14 | 100,0% | 27 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con hidronefrosis entre grupos de tratamiento ($p = 0,236$).

La severidad de hidronefrosis se resume en la tabla 13.

Tabla 13. Severidad de la hidronefrosis.

| Severidad de la hidronefrosis | N2O/O2 | | Placebo | | Total | |
|-------------------------------|--------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Leve | 4 | 57,1% | 7 | 63,6% | 11 | 61,1% |
| Moderada | 3 | 42,9% | 4 | 36,4% | 7 | 38,9% |
| Total | 7 | 100,0% | 11 | 100,0% | 18 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de la severidad de la hidronefrosis entre grupos de tratamiento ($p = 1,000$)

4.8.2.6 Constantes vitales

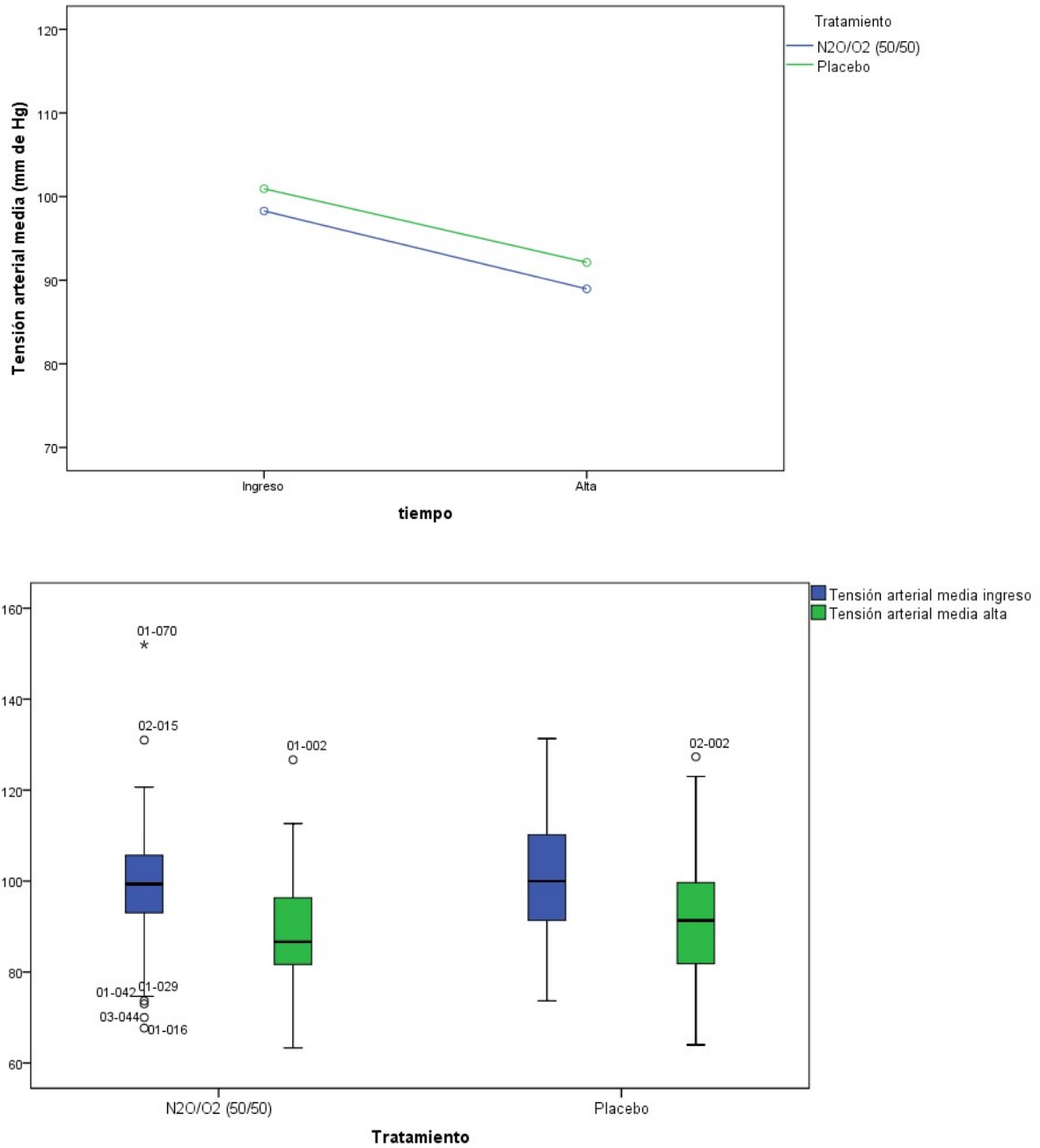
Se realizó un ANOVA en aquellos pacientes en los que dispusimos de los valores de TAM al ingreso y al alta. El análisis incluyó 62 pacientes tratados con N₂O/O₂ (50/50) y 67 pacientes tratados con placebo. Se utilizó un modelo de dos factores, un factor intrasujeto, *tiempo*, con dos niveles (ingreso y alta) y un factor intersujeto, *tratamiento*, con dos niveles (N₂O/O₂ (50/50) y placebo). (Tabla 14)

Tabla 14. Evolución de la TAM entre el ingreso y el alta

| | N ₂ O/O ₂ (50/50) | | | Placebo | | | Total | | |
|-------------|---|-------|------|---------|-------|------|-------|-------|------|
| | n | Media | DT | n | Media | DT | n | Media | DT |
| TAM ingreso | 62 | 98,3 | 14,2 | 67 | 100,9 | 15,3 | 129 | 99,7 | 14,8 |
| TAM alta | 62 | 89,0 | 11,9 | 67 | 92,1 | 13,6 | 129 | 90,6 | 12,9 |

El ANOVA encontró un efecto principal del factor *tiempo* ($p < 0,001$), no alcanzando significación estadística el efecto principal del factor *tratamiento* ($p = 0,180$), ni de la interacción *tiempo*X*tratamiento*, ($p = 0,822$). (Figura 15)

Figura 15. Evolución de la tensión arterial media (TAM) entre el ingreso y el alta



La saturación de oxígeno (figura 16) y la temperatura corporal (figura 17) no se modificaron significativamente a lo largo del estudio ni se observaron diferencias significativas entre grupos.

Figura 16. Evolución de la saturación de O2 entre el ingreso y el alta

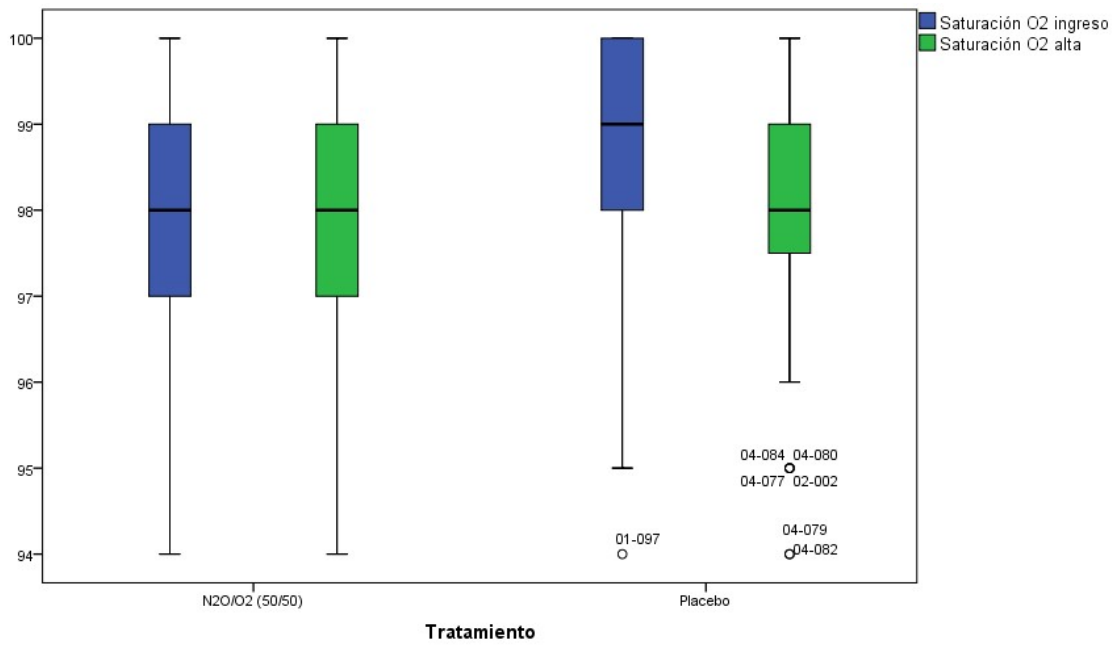
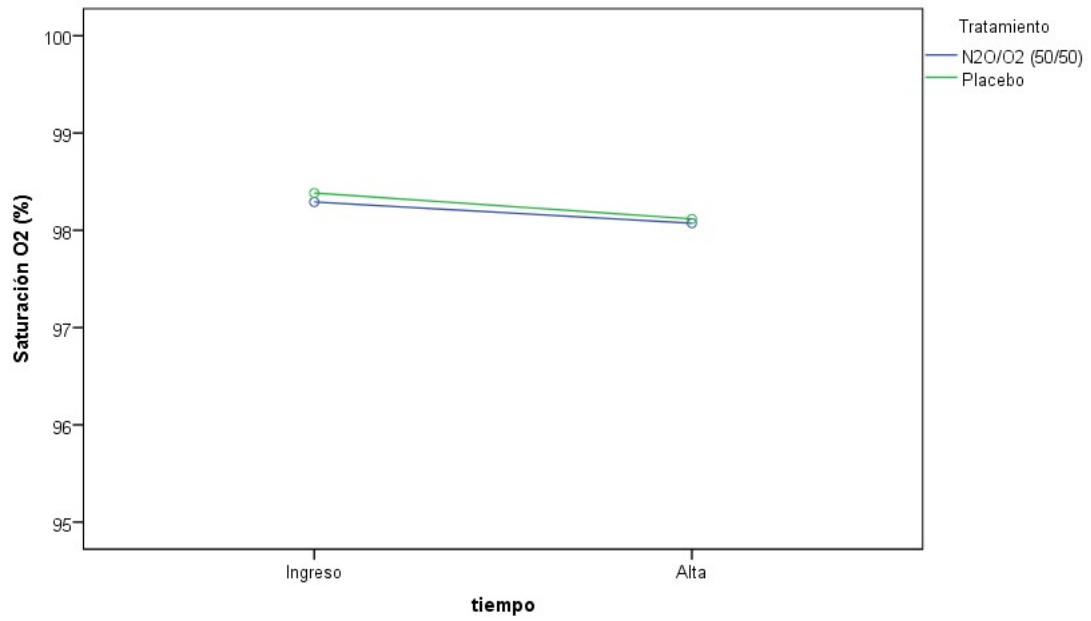
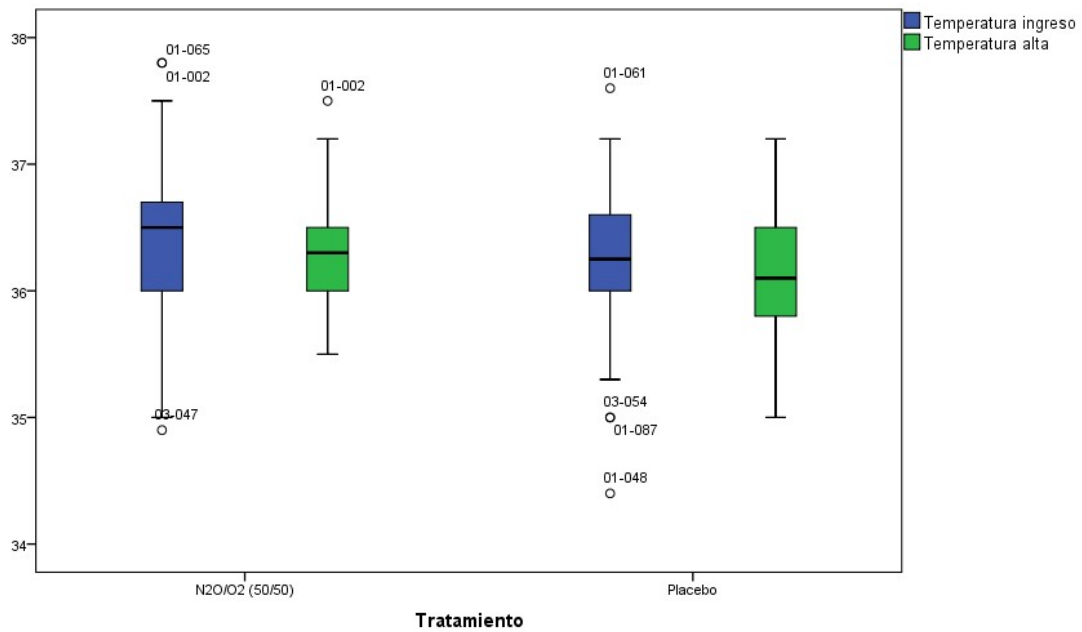
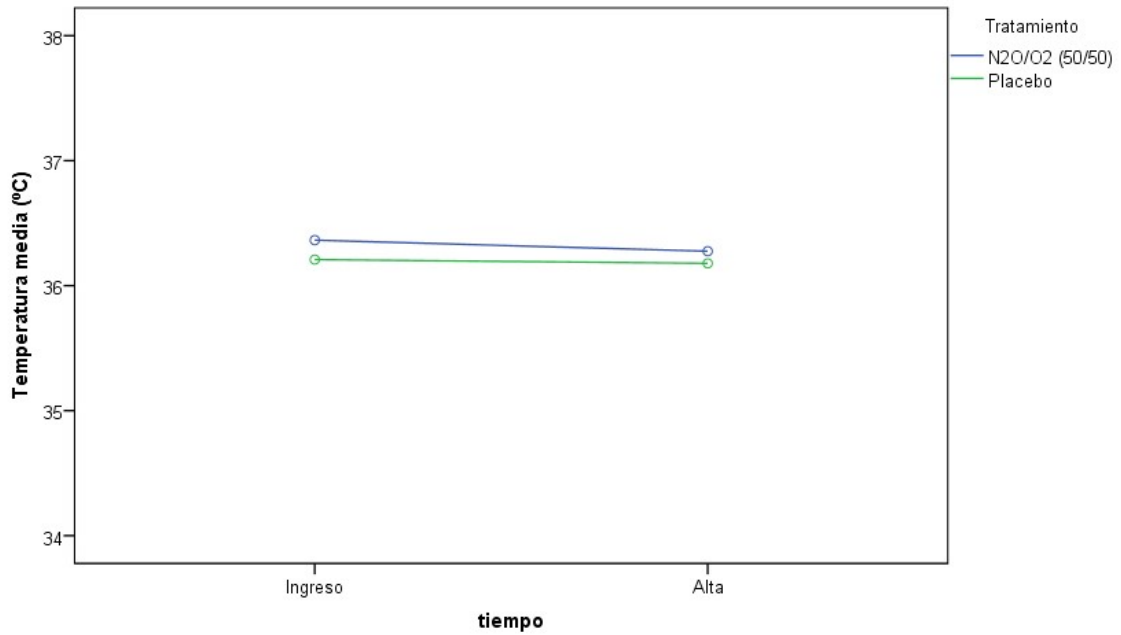


Figura 17. Evolución de la temperatura entre el ingreso y el alta



4.8.2.7 Diagnóstico al alta

El diagnóstico establecido al alta fue de cólico nefrítico en 129 pacientes (88,4%), 60 (87%) en el grupo tratado con el gas de estudio y 69 (89,6%) en los tratados con el placebo. El diagnóstico fue de cólico nefrítico y otros en 14

pacientes (9,6%), 8 (11,6%) en el grupo tratado con el gas de estudio y 6 (7,8%) en el grupo tratado con placebo. 3 (2,1%) pacientes recibieron un diagnóstico distinto al de cólico nefrítico (incluimos una neumonía, un dolor abdominal a estudio y un dolor abdominal de probable origen ginecológico), 1 (1,4%) en el grupo tratado con N₂O/O₂ 50/50 y 2 (2,6%) en el tratado con placebo. No existiendo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento entre los diagnósticos que incluyeron el cólico nefrítico y aquellos que recibieron otro diagnóstico distinto del de cólico nefrítico (p = 1,000). (Tabla 15)

Tabla 15. Diagnóstico en el momento del alta en Urgencias

| Tratamientos concomitantes | N ₂ O/O ₂ 50/50 | | Placebo | | Total | |
|----------------------------|---------------------------------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Cólico nefrítico | 60 | 87,0% | 69 | 89,6% | 129 | 88,4% |
| Otros | 1 | 1,4% | 2 | 2,6% | 3 | 2,1% |
| Cólico nefrítico+otros | 8 | 11,6% | 6 | 7,8% | 14 | 9,6% |
| Total | 69 | 100,0% | 77 | 100,0% | 146 | 100,0% |

4.8.2.8 Destino del paciente y tiempo de permanencia en Urgencias

En relación al destino del paciente al recibir el alta de urgencias, 125 (85,6%) fueron dados de alta, 60 (87%) en el grupo tratado con el gas de estudio y 65 (84,4%) en el grupo tratado con placebo. 9 (6,2%) precisaron observación, 3 (4,3%) en el grupo que recibió N₂O/O₂ 50/50 y 6 (6,2%) en el grupo que recibió placebo. 12 (8,2%) pacientes precisaron ingreso, 6 en cada grupo (8,7% en el que recibió N₂O/O₂ 50/50 y 7,8% en el que recibió placebo). (Tabla 16)

Tabla 16. Decisión sobre el destino de los pacientes al recibir el alta en Urgencias fue:

| Destino | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|-------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Alta | 60 | 87,0% | 65 | 84,4% | 125 | 85,6% |
| Observación | 3 | 4,3% | 6 | 7,8% | 9 | 6,2% |
| Ingreso | 6 | 8,7% | 6 | 7,8% | 12 | 8,2% |
| Total | 69 | 100,0% | 77 | 100,0% | 146 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en función del destino al alta entre el grupo tratado con N₂O/O₂ 50/50 y el que recibió placebo (p = 0,814).

Tampoco existió diferencia significativa en el tiempo de permanencia de los pacientes en el Servicio de Urgencias en función del tratamiento aplicado. (Tabla 17)

Tabla 17. Tiempo transcurrido entre el inicio de la medicación y la decisión sobre el destino del paciente en horas: minutos

| Tratamiento | n | media | DT | min | max | Q ₁ | Mdn | Q ₃ |
|-------------|-----|-------|------|------|-------|----------------|------|----------------|
| Producto A | 69 | 4:23 | 4:38 | 1:19 | 23:46 | 1:58 | 2:60 | 4:42 |
| Producto B | 76 | 3:42 | 3:35 | 0:29 | 22:01 | 1:46 | 2:30 | 4:09 |
| Total | 145 | 4:02 | 4:07 | 0:29 | 23:46 | 1:49 | 2:37 | 4:23 |

Prueba t para muestras independientes. p = 0,312

Prueba de Mann-Whitney. p = 0,286

A la luz de los resultados obtenidos no procede un análisis de costes.

4.8.3 Análisis de seguridad.

El análisis de seguridad se efectuó en la muestra formada por todos los pacientes que recibieron alguno de los productos de estudio, bien el N₂O/O₂ 50/50 o el placebo. Dicha muestra consta de 69 pacientes tratados con N₂O/O₂ 50/50 y 77 pacientes tratados con el placebo. En un paciente se perdió toda la información concerniente a los efectos secundarios, por lo que a efectos prácticos el análisis se restringe a 68 pacientes con el gas de estudio y 77 pacientes con el placebo. (Tabla 18)

Tabla 18. Aparición de efectos secundarios

| Efectos secundarios | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|---------------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| No | 35 | 51,5% | 58 | 75,3% | 93 | 64,1% |
| Sí | 33 | 48,5% | 19 | 24,7% | 52 | 35,9% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

La presencia de uno o más efectos adversos fue más frecuente con el N₂O/O₂ que con el placebo. (**p = 0,003**) (Figura 18).

Para determinar qué efectos secundarios son más frecuentes con el gas de estudio se analizaron las tablas de contingencia para cada uno de los efectos secundarios considerados.

A continuación, pasamos a detallarlas.

Tabla 19. Aparición de náuseas

| | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|---------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Nauseas | | | | | | |
| No | 64 | 94,1% | 71 | 92,2% | 135 | 93,1% |
| Sí | 4 | 5,9% | 6 | 7,8% | 10 | 6,9% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron náuseas entre el gas de estudio y el placebo ($p = 0,750$).

Tabla 20. Aparición de vómitos

| | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|---------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Vómitos | | | | | | |
| No | 65 | 95,6% | 75 | 97,4% | 140 | 96,6% |
| Sí | 3 | 4,4% | 2 | 2,6% | 5 | 3,4% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron náuseas entre el gas de estudio y el placebo ($p = 0,666$).

Tabla 21. Aparición de mareos

| | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|--------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Mareos | | | | | | |
| No | 49 | 72,1% | 69 | 89,6% | 118 | 81,4% |
| Sí | 19 | 27,9% | 8 | 10,4% | 27 | 18,6% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

La proporción de pacientes que presentaron mareos fue significativamente mayor con el gas de estudio (27,9%) que con el placebo (10,4%) ($p = 0,010$).

Tabla 22. Aparición de somnolencia

| | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|-------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Somnolencia | | | | | | |
| No | 53 | 77,9% | 73 | 94,8% | 126 | 86,9% |
| Sí | 15 | 22,1% | 4 | 5,2% | 19 | 13,1% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

La proporción de pacientes que presentaron somnolencia fue significativamente mayor con el gas de estudio (22,1%) que con el placebo (5,2%) (**p = 0,003**).

Tabla 23. Aparición de cefalea

| | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|---------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Cefalea | | | | | | |
| No | 67 | 98,5% | 77 | 100,0% | 144 | 99,3% |
| Sí | 1 | 1,5% | 0 | 0,0% | 1 | 0,7% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron cefaleas entre el gas de estudio y el placebo ($p = 0,469$).

Tabla 24. Aparición de parestesias

| | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|-------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Parestesias | | | | | | |
| No | 66 | 97,1% | 77 | 100,0% | 143 | 98,6% |
| Sí | 2 | 2,9% | 0 | 0,0% | 2 | 1,4% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron parestesias entre el gas de estudio y el placebo ($p = 0,218$).

Tabla 25. Aparición de excitación

| Excitación | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| No | 67 | 98,5% | 76 | 98,7% | 143 | 98,6% |
| Sí | 1 | 1,5% | 1 | 1,3% | 2 | 1,4% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron excitación entre el gas de estudio y el placebo ($p = 1,000$).

Tabla 26. Aparición de pánico

| Pánico | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|--------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| No | 67 | 98,5% | 76 | 98,7% | 143 | 98,6% |
| Sí | 1 | 1,5% | 1 | 1,3% | 2 | 1,4% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

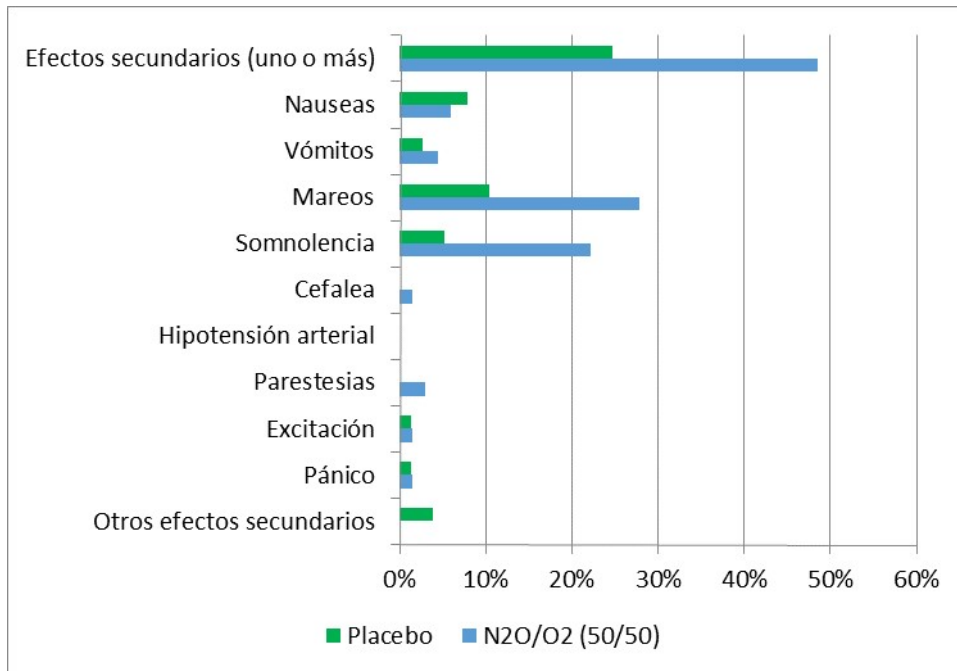
No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron sensación de pánico entre el gas de estudio y el placebo ($p = 1,000$).

Tabla 27. Aparición de otros efectos secundarios

| Otros efectos secundarios | N2O/O2 50/50 | | Placebo | | Total | |
|---------------------------|--------------|--------|---------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| No | 68 | 100,0% | 74 | 96,1% | 142 | 97,9% |
| Sí | 0 | 0,0% | 3 | 3,9% | 3 | 2,1% |
| Total | 68 | 100,0% | 77 | 100,0% | 145 | 100,0% |

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron otros efectos secundarios entre el gas de estudio y el placebo ($p = 0,248$).

Figura 18. Efectos secundarios.



No se encontró una asociación significativa 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 + metamizol y 18 de 45 pacientes (40,0%) con dexketoprofeno + metamizol + petidina ($p = 0,718$).

4.8.4 Suspensión del tratamiento

En 7 de 147 pacientes (4,8%), 4 de 70 pacientes (5,7%) con el gas de estudio y 3 de 77 pacientes (3,9%) con el placebo, fue necesario suspender el tratamiento, no encontrándose diferencias significativas entre tratamientos en la proporción de interrupciones ($p = 0,709$). Los motivos de abandono del gas fueron pánico, mareos (2 pacientes), y mareos con parestesias con el gas de estudio y náuseas, náuseas con pánico y excitación con el placebo. Los 7 pacientes fueron dados de alta.

4.8.5 Seguimiento

Se realizó un seguimiento telefónico en 105 de 147 pacientes (71,4%), 52 de 69 pacientes (74,3%) con el N₂O/O₂ 50/50 y 53 de 77 pacientes (68,8%) con el placebo, sin diferencias significativas entre grupos en la proporción de pacientes en los que se hizo seguimiento telefónico ($p = 0,584$).

El seguimiento se realizó entre los 10 y 22 días del alta en Urgencias en 101 pacientes (96,2%), existiendo un paciente en que el seguimiento se realizó a los 6 días y 3 pacientes en los que el seguimiento se realizó a los 44, 131 y 160 días respectivamente. La mediana de tiempo transcurrido entre el alta y el seguimiento telefónico fue de 15,0 días (Q₁ – Q₃ 15,0 – 17,0 días). 15,5 días (Q₁ – Q₃ 15,0 – 18,0 días) con el gas de estudio y 15,0 días (Q₁ – Q₃ 15,0 – 17,0 días) con el placebo, sin diferencias entre grupos ($p = 0,161$).

En dicho seguimiento se analizaron diversas cuestiones como las variables acudir a Urgencias por el mismo u otro motivo e ingresar por el mismo u otro motivo. Las mismas estuvieron disponibles en 106 pacientes (72,1%) al disponer de los datos de la historia clínica informatizada de un paciente adicional. Acudieron a Urgencias por el mismo motivo 6 pacientes de 106 (7,5%), 2 de 53 pacientes (3,8%) con el gas de estudio y 6 de 53 pacientes (11,3%) con el placebo, sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0,584$). Acudieron a Urgencias por otro motivo 2 pacientes de 106 (1,9%), 1 de 53 pacientes (1,9%) con el gas de estudio y 1 de 53 pacientes (1,9%) con el placebo, sin diferencias significativas entre grupos ($p = 1,000$). Ingresaron por el mismo motivo 3 pacientes de 106 (2,8%), 1 de 53 pacientes (1,9%) con el gas de estudio y 2 de 53 pacientes (3,8%) con el placebo, sin diferencias

significativas entre grupos ($p = 1,000$). Ningún paciente fue ingresado por otro motivo en ninguno de los dos grupos.

Respecto a la satisfacción con el tratamiento, se midió la satisfacción con la eficacia, control de síntomas y efectos secundarios por medio de una escala de Likert de cinco puntos. Los resultados se resumen en la tabla 28.

Tabla 28. Satisfacción con el tratamiento en la visita de seguimiento

| Satisfacción con: | Eficacia | | Control síntomas | | Efectos secundarios | |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | N2O/O2 (n = 52) | Placebo (n = 53) | N2O/O2 (n = 52) | Placebo (n = 53) | N2O/O2 (n = 52) | Placebo (n = 53) |
| Producto | | | | | | |
| Grado de satisfacción | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 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) |

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en la distribución de la satisfacción con la eficacia del tratamiento ($p = 0,761$), el control de síntomas ($p = 0,840$) y los efectos secundarios ($p = 0,648$).

La satisfacción global en la visita de seguimiento se midió en una escala continua de 0 (ninguna satisfacción) a 10 (total satisfacción) presentando una mediana de 9,0 puntos ($Q_1 - Q_3$ 8,0 – 10,0 puntos). 9,0 puntos ($Q_1 - Q_3$ 8,0 – 10,0 puntos) con el gas de estudio y 9,0 puntos ($Q_1 - Q_3$ 8,5 – 10,0 puntos) con el placebo, sin diferencias entre grupos ($p = 0,323$).

4.8.6 Análisis adicionales

En el análisis de sensibilidad del objetivo principal, en el que no se imputó ningún dato, y en el análisis por protocolo (146 pacientes, 69 en el grupo N₂O/O₂ y 77 en el grupo placebo), se encontraron los mismos hallazgos que en el análisis principal.

DISCUSSION

5. DISCUSION

En primer lugar nos centraremos en la discusión de los resultados obtenidos en el ensayo clínico, para posteriormente realizar algunas breves reflexiones sobre algunos aspectos del diseño y desarrollo del presente estudio.

5.1 *Resultados del gas objeto de estudio en el tratamiento del cólico nefrítico*

A la vista de los resultados obtenidos debemos señalar que **la adición de una mezcla de óxido nitroso y oxígeno en proporción 50/50 en el manejo del cólico nefrítico en urgencias no ha demostrado en nuestro estudio una mayor eficacia que el tratamiento convencional.**

Este resultado puede sorprender teniendo en cuenta lo que he comentado en la introducción en relación con la eficacia de esta mezcla de gases en el manejo de situaciones que comportan dolor o ansiedad, tanto en el ámbito de la medicina de urgencias, como fuera de él.

De hecho esta mezcla se ha utilizado con éxito en diversos procedimientos urológicos como la cistoscopia, la biopsia prostática e incluso en la litotricia extracorpórea, esta última claramente relacionada con la patología que era objeto de tratamiento en este estudio(129).

Esta aparente paradoja encuentra su explicación, en mi criterio, en el escenario clínico en el que se aplicó, en la fisiopatología del cólico nefrítico y en el mecanismo de acción del propio N₂O/O₂ 50/50.

El dolor del cólico nefrítico como su propio nombre indica presenta un carácter cólico o intermitente con episodios de dolor, seguidos de periodos de disminución y/o desaparición del mismo. Este alivio sintomático se puede

producir de forma espontánea sin necesidad de medicación. Este hecho favorece la posibilidad de no encontrar diferencias entre la rama del placebo y la del gas de estudio, pues existe un grupo de pacientes en los que la disminución del dolor se puede producir por el propio curso evolutivo del cuadro y no dependiente por tanto del efecto de la medicación de estudio.

Por otra parte, la intensidad del dolor en el momento de la administración del gas suele ser muy elevada(32). En estas circunstancias la efectividad del N₂O/O₂ puede verse comprometida(130). La intensidad muy elevada del dolor se asocia a una mayor liberación de endorfinas endógenas, con lo que puede suponer de depleción de las mismas para ser liberadas por el N₂O/O₂, así como de saturación de los receptores opioides donde actúan las endorfinas liberadas por el gas. En algunos estudios realizados en el ámbito de la medicina de urgencias, se ha incluido solo a pacientes con dolor leve a moderado, excluyendo a los pacientes con un dolor muy intenso(91). Algunos autores afirman que no debería emplearse este gas en procesos o procedimientos especialmente dolorosos(131). No obstante, esta recomendación no sería absoluta, sino que en este tipo de situaciones el gas que es objeto de nuestro estudio se deberá utilizar como una terapia añadida a otro tipo de medidas de sedación y/o analgesia.

En el caso que nos ocupa se optó por la técnica de autoadministración del N₂O/O₂ 50/50, pues es la más extendida y resultaba más adecuada al ámbito asistencial en el que se realiza este estudio al evitarse el riesgo de sedación excesiva, pues el paciente deja de inhalar el gas al producirse la misma, revirtiéndose los efectos en un plazo muy breve de tiempo. 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 resulta complejo en un SUH en el que hay que simultanear la asistencia a varios pacientes y en el contexto del estado de agitación y ansiedad que acompañan 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), ni por supuesto cuando se usa el gas en el contexto de un determinado procedimiento donde la administración se realiza con antelación a la aparición del dolor que queremos controlar(73,132).

El tratamiento con el N₂O/O₂ es un tratamiento sintomático que no incide sobre el mecanismo etiológico de producción del dolor del cólico nefrítico. El efecto del gas se ejerce finalmente por la acción de las endorfinas sobre los receptores opioides a nivel del sistema nervioso central que activan los circuitos descendentes de modulación del dolor. No ejerce un efecto sobre lo que es el mecanismo inicial de producción del dolor, que ya dijimos que venía determinado fundamentalmente por el aumento de la presión en la vía urinaria que inducía la liberación de prostaglandinas. Esto explica que la potencia analgésica en el contexto del cólico nefrítico de los AINEs sea equiparable e incluso superior a la conseguida con los opiáceos(44).

Los estudios con el N₂O/O₂ 50/50 en el ámbito de la medicina de urgencias en adultos se han realizado comparándolo exclusivamente con placebo(87,91) con un fármaco analgésico habitualmente opioide(90), o en otras ocasiones directamente no se ha utilizado un control(75), siendo mucho más probable demostrar un beneficio terapéutico en estas circunstancias que cuando el

fármaco en estudio se añade al tratamiento convencional que ya ha demostrado su eficacia(44,45).

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 mejore la efectividad del gas(75). Al no ser un objetivo del estudio no se pudieron obtener conclusiones.

El hecho de que el dolor se controle como consecuencia de la administración de otro analgésico puede hacer que los requerimientos de inhalación por parte del paciente sean menores, pudiendo influir en la disminución de la efectividad del tratamiento, pues el efecto del N₂O/O₂ viene influido por la administración del producto, desapareciendo la actividad analgésica de forma rápida en cuanto se suspende la inhalación. En el caso de que el analgésico utilizado fuera un opioide ocuparía los receptores sobre los que actúan las endorfinas liberadas por el N₂O₂ no permitiendo su acción.

El hecho de que en el presente estudio exista un mejor control sintomático en la rama asignada al N₂O/O₂ 50/50 entre los 10 y 15 minutos del inicio del estudio, pese a no alcanzar significación estadística, puede obedecer a que el paciente se haya familiarizado con la técnica de inhalación y/o la misma se haya podido ver favorecida por un mejor control sintomático. Quizá la administración continua del gas, que en otros escenarios mantiene un perfil de seguridad y tolerancia similar a la intermitente(71), pueda modificar estos resultados, pues eliminaría el componente de necesaria explicación y supervisión de la corrección de la técnica en una situación en la que, como hemos comentado, resulta complejo intentar dar instrucciones al paciente sobre cómo inhalar el gas.

Respecto a la seguridad del gas, 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 diferencias significativas 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(66,133).

5.2 *Datos de interés sobre el cólico nefrítico en urgencias*

En el estudio se obtuvieron datos sobre el cólico nefrítico que son congruentes con el resto de la literatura publicada al respecto(32,35,134). Es una patología que predomina ligeramente en varones (55,1% en el estudio), de raza caucásica (91% en el estudio), presentándose en la mayor parte de las ocasiones entre los 30 y los 70 años (edad media del estudio 42,6 DE 13,9). Así mismo el dolor asociado a esta patología se considera como severo (en el estudio la puntuación media en la EVA era de 7,59 DE 1,95). Respecto a las exploraciones complementarias realizadas en el diagnóstico de esta entidad en la serie que se aporta el porcentaje de pacientes en los que no existía hematuria en el sistemático de orina era del 25%, no siendo visible la litiasis en la radiografía de abdomen en un 65% (cifra ligeramente superior a la comunicada previamente que oscila entre el 41-58%)(32,35,134). Menos del 20% de los pacientes requirieron la realización de una ecografía. De ellos en 1/3 no se consiguió identificar dilatación de la vía urinaria, y solo se identificó la litiasis en un 44% de los pacientes. En base a estos datos hay autores que propugnan utilizar como prueba de elección la TC salvo en las mujeres gestantes(31). En mi criterio creo que el manejo inicial se debe seguir basando

en el uso de la ecografía y en un primer escalón en el uso de la ecografía realizada por los propios médicos de urgencias(38), dejando la ecografía reglada y por supuesto la TC abdominal para aquellos casos en los que se sospecha la presencia de una complicación.

5.3 Reflexiones sobre la investigación en urgencias

En el presente estudio podemos encontrar las luces y las sombras que definen el trabajo de investigación en los Servicios de Urgencias y que ya fueron abordados en el apartado específico de la introducción. Me permito detallar las más relevantes en este estudio concreto.

En primer lugar, comprobamos como el ámbito tan amplio de la Medicina de Urgencias permite plantear dudas sobre patologías extraordinariamente prevalentes y que pueden tener un impacto en el manejo de un grupo amplio de pacientes. La duda que planteamos en este caso era factible de resolverse, interesante, novedosa y relevante. En urgencias siguen existiendo muchas cuestiones pendientes de resolver.

Respecto a la pregunta de si la investigación es ética no solo basta con nuestra opinión, sino que debemos someter el estudio a la decisión del/los CEICs cuyo dictamen es imprescindible para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. En este caso se sometió inicialmente al CEIC del Hospital de la Princesa la propuesta de estudio y tras la obtención de la financiación, se volvió a solicitar su opinión obteniéndose la aprobación definitiva.

Una vez planteada la duda, y como consecuencia de ella la hipótesis que queremos demostrar (nivel conceptual), lo siguiente que debemos realizar es pasar al nivel metodológico. En este nivel plantearemos el diseño del estudio

para intentar demostrar nuestra hipótesis. Debemos decidir cuál es el diseño adecuado, de entre todos los disponibles, para intentar dar respuesta a la pregunta que nos habíamos planteado.

Es en este momento cuando surge una cuestión fundamental. ¿Con qué medios contamos para la realización del estudio? Esta cuestión no solo debe abordar los aspectos económicos, sino también de organización e infraestructura que permitan llevar a cabo la investigación. Es en este punto donde naufragan muchas ideas.

En el caso concreto que nos ocupa y tras el diseño del estudio nos dimos cuenta que necesitábamos en primer lugar una fuente de financiación.

El estudio que planteamos es un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo. Supone el tipo de estudio que proporciona un nivel de evidencia más alto, pero que como contrapartida tiene mayores requerimientos y exigencias.

Es necesario no solo adquirir el fármaco del estudio y preparar el placebo, sino que ambos deben ser producidos y envasados fuera de lo que es la cadena habitual de producción de la industria farmacéutica para mantener el carácter ciego del mismo. Eso supone evidentemente un sobre coste adicional. En el caso que nos ocupa fue necesario que la empresa suministradora preparara los cilindros que contienen la medicación del ensayo con un etiquetado especial (figura 8), debiendo realizar un certificado específico para el placebo (anexo X).

En el desarrollo de un ensayo clínico existen otra serie de gastos que hay que considerar como la obligatoria contratación de un seguro de responsabilidad y

los derivados de las necesarias autorizaciones administrativas que hay que conseguir para desarrollar el mismo.

La financiación vino dada por la presentación del proyecto a la Convocatoria de Investigación Independiente del Ministerio de Sanidad. Se trata por tanto de financiación pública. Muchos de los aspectos que tratamos en nuestra labor diaria en los servicios de urgencias tienen encaje en estas convocatorias. Para acceder a la misma hay que preparar previamente el proyecto con su correspondiente memoria económica. En este caso conté con la inestimable ayuda del IIS-IP, que facilitó mucho la tramitación de la solicitud.

Los investigadores principales desarrollan su actividad asistencial habitual, no reciben ingresos como consecuencia del estudio y no pueden atender a todos los elementos legales, de gestión económica y de monitorización del ensayo que exige nuestra legislación. En este punto es donde debemos recordar la necesidad de dos figuras que vienen recogidas en nuestra legislación.

El promotor del ensayo clínico resulta esencial en un proyecto de investigación como el que nos planteamos. Viene recogido en la normativa legal que rige los ensayos clínicos en nuestro país y se define como el individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico(135). En nuestro caso dicha labor fue realizada por el IIS-IP

Otra figura esencial es el monitor del ensayo. Según lo define la propia legislación el monitor es el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona y

facilita los trámites a realizar durante el estudio (p. ej. la comunicación de eventos adversos).

Una vez obtenidos todos los permisos y conseguida la financiación, no terminan las cuestiones que hay que abordar. En este caso concreto surgieron dificultades respecto a la consideración del producto de estudio por parte de los servicios de farmacia de algunos de los centros participantes. La legislación en materia de gases es en principio distinta de la que se aplica a los medicamentos, de este modo los requisitos de recepción y control por parte de los servicios de farmacia son distintos en un caso y en otro.

Una vez resueltos todos estos problemas nos enfrentamos a la aplicación del ensayo en el ámbito asistencial en el que se iba a desarrollar.

La primera dificultad con la que nos encontramos fue que el estudio se realizaba en un entorno de urgencia sin papel con lo que había que implementar en nuestro sistema de historia clínica electrónica los mecanismos para poder incluir y atender de forma adecuada a los pacientes del ensayo clínico. Hemos descrito en el apartado de metodología cómo resolvimos el problema en el Hospital Universitario de la Princesa, siendo similar las soluciones adoptadas en el resto de centros participantes.

El siguiente obstáculo con el que nos encontramos es que la Urgencia presenta una serie de peculiaridades en cuanto a organización y personal que pueden dificultar en muchas ocasiones el desarrollo de un estudio como el que hemos realizado:

- Existe un elevado grado de recambio profesional no solo de médicos sino también de personal de enfermería, auxiliares y celadores con lo

que es difícil mantener a todo el personal en todo momento al corriente del estudio.

- El estudio se realizó en situación de práctica clínica habitual. Debido a la sobrecarga asistencial de nuestros Servicios de Urgencias y la dotación habitualmente insuficiente de personal de los mismos los investigadores que lo desarrollaron no pudieron estar dedicados en exclusiva a la asistencia de los pacientes del ensayo.
- Además de la asistencia, el estudio requería la recogida de datos y volcado de los mismos, así como el seguimiento telefónico de los pacientes, con lo que como sucede habitualmente una buena parte de la investigación se debió realizar fuera del horario laboral habitual y por supuesto sin ninguna compensación económica.
- Era necesario para el desarrollo del estudio que estuviera presente alguno de los investigadores que se habían comprometido con la realización de la investigación y que la sobrecarga asistencial en el momento de presentarse el paciente permitiera el desarrollo del protocolo de estudio. Este hecho no introduce sesgos de selección por producirse la llegada de pacientes, la presencia del investigador en la sala y la ausencia de sobrecarga asistencial excesiva de forma aleatoria.

Las dudas y problemas que surgen durante el desarrollo del ensayo deben ser resueltas con prontitud y en muchas ocasiones con inmediatez por lo que los investigadores deben dedicar un esfuerzo adicional a esto y a repasar en varias

ocasiones a lo largo del estudio las cuestiones que el monitor del ensayo va planteando.

Finalmente, una vez se da por concluido el estudio hay que realizar el cierre del ensayo clínico, que no solo implica la constatación de que se han recogido todos los datos de forma correcta y que se ha seguido el protocolo del ensayo en todo momento, sino que incluye una serie de trámites desde la comunicación a las autoridades correspondientes del fin del estudio, hasta la retirada de la medicación sobrante. Una vez más en este punto es esencial contar con la colaboración del promotor y del monitor del ensayo.

Es el momento de realizar el análisis de los datos de los que disponemos y pasar al nivel analítico o estadístico. Resulta importante disponer del soporte necesario. Este apoyo sería fundamental que estuviera disponible desde el inicio de la idea, para poder incidir desde el principio en aquellos aspectos del diseño del estudio que puedan restar validez y/o incluir sesgos en el mismo.

Pese a lo complejo que aparentemente puede resultar un estudio como el desarrollado, lo cierto es que al final del mismo tengo que reconocer que ha merecido la pena. La investigación, incluso en el caso en el que el resultado de la misma no permita demostrar la hipótesis planteada, tiene un efecto positivo evidente.

En primer lugar, es beneficiosa para el paciente, pues permite conocer qué hacemos, cómo lo hacemos y sobre todo por qué lo hacemos de una manera determinada, favoreciendo la aplicación de la mejor evidencia posible al manejo de una situación clínica determinada. Es un elemento potentísimo para conseguir alcanzar la excelencia clínica que se merecen nuestros pacientes.

Por otra parte, también resulta positiva para el profesional. Investigar produce una enorme satisfacción personal y del grupo, establece sinergias que serán útiles en muchos otros aspectos de la actividad asistencial, ayuda a evitar fenómenos de burnout y favorece nuestra actualización clínica(106).

Finalmente resulta beneficiosa para nuestro sistema sanitario, pues el mismo presenta peculiaridades únicas que difieren sustancialmente de las de otros países y especialmente de las de Estados Unidos lugar del que importamos la mayor parte de la evidencia científica en medicina y más concretamente en la Medicina de Urgencias y por tanto nos ayuda a adaptar la asistencia a nuestra propia realidad.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La adición de una mezcla de óxido nitroso y oxígeno en proporción 50/50 en el manejo del cólico nefrítico en urgencias no ha demostrado en nuestro estudio una mayor eficacia que el tratamiento convencional.
2. Una de las causas que podría explicar este resultado estaría en las características peculiares del propio cuadro a tratar en que el dolor es intermitente o cólico, de aparición súbita y de intensidad muy elevada circunstancias en las que la eficacia del N₂O/O₂ 50/50 puede verse comprometida y la posibilidad de demostrar diferencias con el placebo resulta más difícil.
3. Así mismo el hecho de utilizar en todos los pacientes el tratamiento habitual del cólico nefrítico, que ya ha demostrado su eficacia, hace más complicado establecer diferencias entre las dos ramas de tratamiento.
4. El hecho de que exista un mejor control sintomático en la rama asignada al N₂O/O₂ 50/50 entre los 10 y 15 minutos del inicio del estudio, pese a no alcanzar significación estadística, puede obedecer a que el paciente se haya familiarizado con la técnica de inhalación y/o la misma se haya podido ver favorecida por un mejor control sintomático.
5. La administración continua del N₂O/O₂ 50/50, que en otros escenarios mantiene un perfil de seguridad y tolerancia similar a la intermitente o la disponibilidad de personal que pueda centrarse específicamente en la atención inicial a estos pacientes podría modificar estos resultados.
6. La aparición de efectos secundarios fue algo mayor en el grupo tratado con el N₂O/O₂ 50/50.

7. Los efectos secundarios fueron leves, en la mayor parte no obligaron a suspender el tratamiento (no existiendo diferencias significativas 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.
8. La investigación en urgencias es posible, pese a las dificultades propias de la actividad investigadora en general y las concretas asociadas al ámbito asistencial donde se desarrolla.
9. La investigación, incluso en los casos en los que no podemos demostrar la hipótesis planteada, tiene efectos beneficiosos para los pacientes, los profesionales y el sistema sanitario.

ANEXOS

ANEXO II. Memoria para la solicitud de ayuda al Ministerio de Sanidad



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y
PRODUCTOS SANITARIOS

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLINICA INDEPENDIENTE

Expediente nº

| | | | |
|---|------------|---------------|---|
| TITULO: ESTUDIO EN FASE IV RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS | | | |
| Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa | | | |
| Investigador/a principal: JUAN MARIANO AGUILAR MULET | | | |
| TIPO DE PROYECTO: | INDIVIDUAL | MULTICENTRICO | X |
| NOMBRE COORDINADOR/A (MULTICENTRICOS DE VARIAS SOLICITUDES): JUAN MARIANO AGUILAR MULET | | | |
| RESUMEN (Objetivos y metodología del proyecto): <i>(Máximo 250 palabras)</i> El cólico nefrítico es una patología muy prevalente en los servicios de urgencias. El dolor y ansiedad que acompaña a este proceso suele ser intenso y los analgésicos que se utilizan de forma habitual suelen demorar su inicio de acción durante un periodo de tiempo variable. Nos planteamos que dicha demora en el control del dolor puede influir en una necesidad mayor de analgesia y de recurrir a analgésicos de último escalón, así como a una prolongación de la estancia del paciente en el servicio de urgencias. La mezcla fija de óxido nitroso (N2O) y oxígeno (O2) en proporción 50/50 ya ha demostrado su utilidad para conseguir una sedación consciente y analgesia tanto en procedimientos instrumentales, como en el tratamiento del dolor en situaciones de urgencia, sin embargo no nos consta que se haya realizado ningún ensayo clínico que permita analizar el uso de este gas en el tratamiento del cólico nefrítico. En este sentido el inicio de acción rápido y el excelente perfil de seguridad de dicha mezcla podría hacer que fuera un tratamiento eficaz en el manejo inicial de los pacientes con esta patología. Diseñamos un estudio prospectivo en fase IV, randomizado y doble ciego en el que se compara el uso del tratamiento convencional del cólico nefrítico frente a la inclusión en el mismo de la mezcla fija (50/50) de N2O y O2. | | | |
| TITLE: A PHASE IV RANDOMISED DOUBLE-BLINDED MULTICENTRE STUDY TO EVALUATE THE USE OF OXYGEN AND NITROUS OXIDE 50/50 MIXTURE IN THE MANAGEMENT OF RENAL COLIC IN THE EMERGENCY DEPARTMENT | | | |
| SUMMARY (Objectives and methodology): Renal colic is a very prevalent disease in the emergency department. The pain and anxiety that accompanies this process is usually intense and analgesics used to delay its onset of action for a variable period of time. We propose that the delay in the control of pain can produce a greater use of analgesia and analgesic use last step as well as a prolongation of the patient's stay in the emergency department. The mixture sets of nitrous oxide (N2O) and oxygen (O2), 50/50 has already proved its usefulness to achieve conscious sedation and analgesia in both instrumental procedures, and treatment of pain in emergency situations, but not we know you have done any clinical trial to analyze the use of this gas in the treatment of renal colic. So, the rapid onset of action and their safety profile of the mixture could make it an effective treatment in the initial management of patients with this disease. We designed a prospective phase IV, randomized, double blind study comparing the use of conventional treatment of renal colic versus conventional treatment associated to fixed mixture (50/50) of N2O and O2 | | | |

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Titulo y resumen



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Expediente nº

Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa

Antecedentes y estado actual del tema (citar las referencias incluidas en el apartado siguiente).

Identificación del problema: antecedentes y estado actual

El óxido nítrico (N₂O) es un gas incoloro e inodoro que se absorbe rápidamente y se elimina por vía pulmonar. No se une a la hemoglobina ni a otras proteínas tisulares lo que explica el rápido inicio y terminación de su acción con mínimos efectos adversos (1,2).

Se trata de un potente analgésico que a concentraciones elevadas es usado con fines anestésicos, sin embargo a concentraciones inferiores (20-50%) mezcladas con oxígeno se ha utilizado como analgésico y ansiolítico en el parto (3), así como en multitud de procedimientos dolorosos (4,5,6,7,8) y en el ámbito de la medicina de urgencias y emergencias (9,10,11,12,13).

Produce su efecto analgésico por medio de la interacción con los receptores de opioides del mesencéfalo conllevando una activación de las vías descendentes inhibitorias que alteran el procesamiento del dolor en la médula espinal y un efecto ansiolítico a través de la interacción con los receptores gabaérgicos que inhibe la transmisión sináptica disminuyendo la actividad del sistema nervioso (1).

Los beneficios de la utilización de esta mezcla de gases (N₂O y O₂) en proporción fija (50/50) son la obtención de un efecto analgésico predecible, el control efectivo del dolor y la ansiedad sin alterar de forma significativa el nivel de conciencia, un inicio y terminación rápido de su efecto, su acción ansiolítica, su autoadministración por el propio paciente y el excelente perfil de seguridad del mismo (1,14).

El cólico nefrítico es una patología muy frecuente en los servicios de urgencias. El tratamiento clásico incluye el uso de analgésicos de forma escalonada con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y opiáceos. El dolor y la ansiedad asociados con esta patología son muy importantes.

No hemos encontrado publicaciones sobre el uso de esta mezcla de gases en el manejo de esta patología en el servicio de urgencias.

Relevancia científico-sanitaria del proyecto. Potencial impacto en el SNS tras la finalización del proyecto.

La aplicación de la mezcla fija 50/50 del N₂O y O₂ en el tratamiento del cólico nefrítico puede tener una influencia positiva en la seguridad del paciente al disminuir el número de analgésicos a utilizar y por tanto la posibilidad de efectos secundarios e interacciones entre los mismos. Además consideramos que puede producirse un descenso en el número de fármacos administrados, así como acortar el tiempo de estancia del paciente en urgencias, lo que puede repercutir en el coste global de la asistencia, así como en el grado de satisfacción del paciente.

Justificación de la necesidad del proyecto. Identificación de la población que se beneficia.

La elevada prevalencia del cólico nefrítico hace que el grupo de población que se puede beneficiar sea muy amplio, estimando que el porcentaje de cólicos nefríticos atendidos anualmente en los servicios de urgencias de nuestros hospitales es de un 1% del total de las urgencias atendidas y teniendo en cuenta que las asistencias anuales en urgencias superan los 20 millones al año, 200000 de estas asistencias se podrían beneficiar de la estrategia terapéutica propuesta.

Justificación de la ausencia de interés comercial de la propuesta

No existe ningún interés comercial puesto que es un fármaco ya admitido para el manejo del dolor en el servicio de urgencias y precisamente uno de los objetivos del estudio es valorar si la intervención propuesta supone una disminución en el coste de atención de los pacientes con cólico nefrítico.

Estudios realizados o que se estén realizando en relación con el proyecto

Ninguno.

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Antecedentes y estado actual del tema



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Expediente nº

| | |
|---|-------------------|
| Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa | |
| Bibliografía más relevante. | (Máximo 1 página) |
| <p>(1) Aboumarzouk OM, Agarwal T, Syed Nong Chek SA, Milewski PJ, Nelson RL. Nitrous oxide for colonoscopy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2011 Aug 10;(8):CD008506. PubMed PMID: 21833967.</p> <p>(2) Frost E. A history of nitrous oxide. In <i>Nitrous Oxide</i>. Edited by Eger E II. Elsevier New York 1985: 1-22.</p> <p>(3) Talebi H, Nourozi A, Jamilian M, Baharfar N, Eghtesadi-Araghi P. Entonox for labor pain: a randomized placebo controlled trial. <i>Pak J Biol Sci</i>. 2009 Sep 1;12(17):1217-21. PubMed PMID: 19943458.</p> <p>(4) Maslekar S, Balaji P, Gardiner A, Culbert B, Monson JR, Duthie GS. Randomized controlled trial of patient-controlled sedation for colonoscopy: Entonox vs modified patient-maintained target-controlled propofol. <i>Colorectal Dis</i>. 2011 Jan;13(1):48-57. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01988.x. PubMed PMID: 19575742.</p> <p>(5) Lepage L, Frangie MC, Detaint D, Brochet E, Guegueniat J, Partouche G, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Nitrous oxide inhalation for transoesophageal echocardiography: an alternative to benzodiazepine sedation? <i>Eur J Echocardiogr</i>. 2008 Sep;9(5):621-4. Epub 2008 Feb 6. PubMed PMID: 18296403.</p> <p>(6) Paris A, Horvath R, Basset P, Thiery S, Couturier P, Franco A, Bosson JL. Nitrous oxide-oxygen mixture during care of bedsores and painful ulcers in the elderly: a randomized, crossover, open-label pilot study. <i>J Pain Symptom Manage</i>. 2008 Feb;35(2):171-6. PubMed PMID: 18226725.</p> <p>(7) Mazdak H, Abazari P, Ghassami F, Najafipour S. The analgesic effect of inhalational Entonox for extracorporeal shock wave lithotripsy. <i>Urol Res</i>. 2007 Dec;35(6):331-4. Epub 2007 Nov 3. PubMed PMID: 17982746; PubMed Central PMCID: PMC2082064.</p> <p>(8) Gerhardt RT, King KM, Wiegert RS. Inhaled nitrous oxide versus placebo as an analgesic and anxiolytic adjunct to peripheral intravenous cannulation. <i>Am J Emerg Med</i>. 2001 Oct;19(6):492-4. PubMed PMID: 11593469.</p> <p>(9) Baskett J. F. Use of entonox in the Ambulance Service. <i>Br Med</i> 1970; 2:41-43.</p> <p>(10) Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? <i>Emerg Med J</i>. 2005 Dec;22(12):901-8. Review. PubMed PMID: 16299211; PubMed Central PMCID: PMC1726638.</p> <p>(11) Borland ML, Jacobs I, Rogers IR. Options in prehospital analgesia. <i>Emerg Med (Fremantle)</i>. 2002 Mar;14(1):77-84. Review. PubMed PMID: 11993839.</p> <p>(12) Kennedy RM, Luhmann JD, Luhmann SJ. Emergency department management of pain and anxiety related to orthopedic fracture care: a guide to analgesic techniques and procedural sedation in children. <i>Paediatr Drugs</i>. 2004;6(1):11-31. Review. PubMed PMID: 14969567.</p> <p>(13) Pons PT. Nitrous oxide analgesia. <i>Emerg Med Clin North Am</i>. 1988 Nov;6(4):777-82. Review. PubMed PMID: 3056711.</p> <p>(14) Thal ER, Montgomery SJ, Atkins JM, Roberts BG. Self-administered analgesia with nitrous oxide. Adjunctive aid for emergency medical care systems. <i>JAMA</i>. 1979 Nov 30;242(22):2418-9. PubMed PMID: 490853.</p> | |

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Bibliografía más relevante



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Expediente nº

Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa

Hipótesis de trabajo

El uso de una mezcla fija de N2O y oxígeno 50/50 es efectivo y seguro en el manejo del cólico nefrítico en el Servicio de Urgencias.

Objetivos

- El objetivo primario es comprobar si el uso de una mezcla de oxígeno y óxido nítrico 50/50 reduce el tiempo para disminuir el dolor y la intensidad del mismo analizado por la escala visual analgésica (EVA) comparado con el tratamiento analgésico convencional así como la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta.
- Como objetivos secundarios nos planteamos comprobar si dicha mezcla de gases disminuye el número de fármacos necesarios para disminuir el dolor, el uso de opiáceos, el tiempo que el paciente permanece en el servicio de urgencias, la necesidad de ingreso y de realización de ecografía. Así mismo como objetivo adicional analizaremos el impacto económico y sobre la satisfacción del paciente del uso de dicho gas frente al tratamiento convencional.

Ajustarse al espacio disponible

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Hipótesis y objetivos



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Expediente nº

| |
|---|
| Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa |
| Metodología (Máximo 3 páginas) |
| Diseño del estudio. Estudio fase IV, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo. Los pacientes que participen en el estudio serán asignados de forma aleatoria a recibir una mezcla fija de N2O y oxígeno 50/50 o placebo. Se llevará a cabo una aleatorización estratificada por centro. El enmascaramiento del paciente y el personal que evalúe la respuesta al tratamiento se garantizará con un adecuado etiquetado del gas medicinal del estudio |
| Población en estudio. Pacientes con cólico nefrítico atendidos en el servicio de urgencias (pertenecientes al Hospital Universitario de la Princesa y Hospital de Getafe). Se recogerá de su historia clínica toda la información relacionada con ese episodio: datos demográficos y los relacionados con los tratamientos, escalas y análisis que se les realicen durante su estancia a en los Servicios de Urgencias, así como la evolución clínica después de 15 días del alta, mediante una llamada telefónica. Por un lado, teniendo en cuenta el primer parámetro principal de evaluación, si consideramos que la disminución en la EVA a los 5 minutos de iniciar con el gas medicinal en el grupo de mezcla fija de N2O y oxígeno 50/50 es de 1.5 cm y en el grupo placebo de 0 cm, y aceptamos un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2, 30 pacientes son necesarios en cada grupo para conseguir una diferencia igual o mayor a 1.5 cm siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La desviación estándar asumimos que será 1. Por tanto, considerando que la tasa de abandonos será igual a 0, un total de 60 pacientes serán incluidos, 30 en cada grupo de tratamiento. Por otra parte, si tenemos en cuenta el otro criterio principal de evaluación de satisfacción del paciente con el tratamiento administrado, si consideramos que en el grupo placebo será de un 50% versus un 75% en el grupo experimental, serían necesarios un total de 242 pacientes para demostrar tal diferencia (121 en el grupo placebo y 121 en el experimental). Por tanto, el número total de pacientes a incluir será de 242 para demostrar eficacia y mayor satisfacción del grupo experimental. |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN: - Edad ≥ 18 años. - Con diagnóstico de cólico nefrítico definido como dolor lumbar, de carácter cólico y con puñopercusión ipsilateral positiva (debiendo cumplirse los tres criterios). |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: - Edad < 18 años. - Sin criterios diagnósticos de cólico nefrítico. - Con historia de hipersensibilidad a alguno de los fármacos a utilizar (metoclorpropamida, AINEs y/o meperidina). - Con contraindicaciones para el uso de una mezcla fija de N2O/O2 50/50. |
| VARIABLES PRINCIPALES: - Intensidad del dolor medida por la escala EVA (al ingreso y en los siguientes tiempos posteriores al inicio de la administración de la medicación en estudio: 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 60 min y antes del alta del Servicio de Urgencias) así como la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta. |
| VARIABLES SECUNDARIAS: - Número de fármacos para conseguir el control sintomático. - Grado de sedación medido por Modified Observer's Assessment of Alertness Sedation Scale (OAA/S). - Número de pacientes que requirieron el uso de opiáceos. - Efectos secundarios. - Tiempo transcurrido entre el ingreso y el alta de urgencias. - Grado de satisfacción del paciente. |



- Variables demográficas: edad, sexo y raza.
- Variables físicas: peso, altura, presión arterial y temperatura.
- Pruebas complementarias: radiografía de abdomen, recuento de leucocitos, hemoglobina, creatinina, análisis de orina ecografía en los casos que sea precisa.

Análisis de datos

Todos los pacientes aleatorizados serán incluidos en el análisis por intención de tratar. En el análisis de seguridad se incluirán todos los pacientes que hayan participado en el estudio.

Un análisis descriptivo se llevará a cabo para las variables registradas durante el estudio. Los datos cuantitativos se describen como media y desviación estándar (SD). Los datos cualitativos se describen como frecuencias o porcentajes con intervalos de confianza del 95%. Las diferencias entre grupos se analizarán mediante el test t de Student para variables cuantitativas y la prueba de chi-cuadrado para las cualitativas. Una diferencia se considerará significativa si $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizarán con SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

El análisis primario de eficacia será la reducción de la puntuación de la escala EVA a los 5 minutos de iniciar con la administración del gas medicinal respecto al grupo placebo.

Aspectos ético-legales (cumplimiento BPCs, seguro....)

Este estudio se ceñirá estrictamente en todo momento a la declaración de Helsinki y a las leyes de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal) y de protección de los derechos de los pacientes (Ley 41/2002). Todos los pacientes antes de iniciar el estudio serán informados y darán su consentimiento por escrito.

El presente estudio será evaluado y aprobado por el CEIC del Hospital de la Princesa antes del inicio del ensayo. El estudio además será presentado a los comités del resto de los centros participantes para su aprobación.

Se contratará una póliza de seguro para los posibles daños derivados del ensayo.

Aspectos relacionados con el medicamento en investigación (fabricación, etiquetado, distribución....)

La medicación del estudio será aportada por el fabricante de la misma y se etiquetará de acuerdo a las recomendaciones del RD 223/2004.

Fuentes de financiación del medicamento

La medicación no requerirá una fuente de financiación adicional a la solicitada.

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Metodología



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Expediente nº

Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa

Plan de trabajo.

Etapas de desarrollo y distribución de tareas de todo el equipo investigador

Noviembre 2011. Reunión de investigadores. Coordinación de las actividades del proyecto y preparación del cuaderno de recogida de datos realizado por el coordinador del estudio (Juan Mariano Aguilar Mulet) y los investigadores principales de cada centro (Juan Mariano Aguilar Mulet en el caso del Hospital de la Princesa y Virginia Alvarez Rodríguez en el caso del Hospital de Getafe), así como la investigadora de Farmacología Clínica (María Dolores Ochoa Mazarro).

Desde noviembre de 2011 solicitud de las oportunas autorizaciones administrativas y ayudas al ministerio.

Una vez obtenidas las mismas se inicia el reclutamiento de pacientes que se prolongará durante un periodo aproximado de 4 meses, la aleatorización de los mismos, la administración del tratamiento correspondiente y la reevaluación mediante llamada telefónica en un periodo de unos 15 días. Se procederá a la recogida de datos de variables demográficas, clínicas, de satisfacción del paciente y costes conforme al proyecto ya referido. De esta tarea se encargarán los diferentes investigadores (principales y colaboradores) de los dos centros.

Finalizado el periodo anterior se producirá una segunda reunión del coordinador del estudio, los investigadores principales de cada centro y la investigadora de farmacología clínica.

En el siguiente trimestre se procederá al análisis estadístico. Discusión de resultados. Preparación de comunicaciones y publicaciones por parte del coordinador del estudio con la colaboración de todos los investigadores.

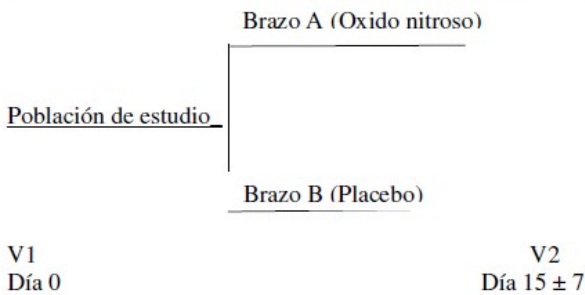
Asignaciones previstas para el personal técnico que se solicita.

No se solicita personal técnico.

Lugar de realización del proyecto y centros implicados

Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de la Princesa. Además de este centro participa el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Getafe.

Cronograma global del proyecto con su correspondiente inicio y finalización





Cronograma de distribución de actividades por centro e investigador

Es común para los dos centros implicados.

| | day 1 | DAY 15 ± 7 |
|------------------------------------|-------|------------|
| Procedimientos del estudio | | |
| Criterios de inclusión/exclusión | X | |
| Historia clínica | X | |
| Medicación concomitante | X | |
| Exploración física | X | |
| Constantes vitales | X | |
| Análisis de sangre | | |
| Hematología | X | |
| Bioquímica | X | |
| Coagulación | X | |
| Pruebas radiológicas | | |
| Radiografía simple de abdomen | X | |
| Intervención | | |
| Aleatorización | X | |
| Inicio del tratamiento del estudio | X | |
| Tratamiento convencional | X | |
| Medidas de eficacia | | |
| Intensidad del dolor (EVA) | X | |
| Satisfacción del paciente | X | X |
| Medidas de seguridad | | |
| Efectos adversos | X | X |
| Grado de sedación | X | |

Descripción de las actividades del proyecto en relación con los recursos solicitados

- 1) Diseño del estudio en el cual se requiere la colaboración de metodólogo.
- 2) Inclusión de los pacientes que se realizará por los investigadores participantes en el estudio.
- 3) Administración del fármaco o el placebo, para lo que se requiere tanto la mezcla fija de N₂O/O₂ 50/50, como el placebo en el que se incluirá una mezcla de aire y oxígeno para conseguir una concentración de oxígeno del 50%. Así mismo se requieren las válvulas de demanda, así como los filtros y mascarillas individuales.
- 4) Control del desarrollo del estudio para lo que se requiere un monitor externo.
- 5) Análisis de datos y obtención de resultados para lo que se requiere el soporte estadístico.
- 6) Publicación y difusión de los resultados.

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Plan de Trabajo



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Expediente nº

| |
|---|
| Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa |
| Experiencia del equipo investigador en relación con el área de estudio (5 últimos años) |
| 1) Estudios y ensayos clínicos en los que esté participando o haya participado el Investigador Principal Título del Proyecto: International Registry on Cardioversion for Atrial Fibrillation (RHYTHM-AF) Entidad Financiadora: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y MSD Fecha: 2010 Papel: Colaborador. |
| 2) Estudios y ensayos clínicos en los que esté participando o haya participado el equipo investigador 1) Título del proyecto: Evaluación de la efectividad de un modelo diagnóstico de trombosis venosa profunda en un servicio de urgencias (Expediente PI 020980) Entidad financiadora: FIS Fecha: Septiembre 2002 - agosto 2004 2) Título del proyecto: Estudio comparativo de amiodarona intravenosa y procainamida intravenosa para tratamiento de la taquicardia regular de QRS ancho (probablemente ventricular) con aceptable tolerancia clínica" Código PROCAMIO. Expediente: PI060675) Entidad financiadora: FIS y Sociedad Española de Cardiología. Fecha: 2004- 2009 3) Título del proyecto: Estudio prospectivo multicéntrico de la fibrilación auricular en urgencias (GEFAUR). Entidad financiadora: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Fecha: 1999- 2004 4) Título del proyecto: Estudio prospectivo multicéntrico del síncope en urgencias GESINUR Entidad financiadora: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias Fecha: 2003-2005. 5) Título del Proyecto: Estudio prospectivo de las urgencias en pacientes portadores de un desfibrilador automático implantable. GEDAIUR Entidad financiadora: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias Fecha: 2007-2009 6) Título del proyecto: Estudio español de vigilancia de la cardiopatía isquémica en urgencias: manejo agudo, rentabilidad diagnóstica y factores pronósticos en el síndrome coronario agudo. EVICURE II. Entidad financiadora: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Fecha: 2008 7) Título del proyecto: Grupo de estudio del virus de la varicela en Madrid. VIVAM. Entidad financiadora: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Fecha: 2009 8) Título del Proyecto: Estudio para determinar la prevalencia de enfermedad de Fabry entre los pacientes jóvenes con ECV que acuden al servicio de urgencias hospitalarias. Entidad financiadora: Genzyme Fecha: 2009- 2010 9) Título del Proyecto: International Registry on Cardioversion for Atrial Fibrillation (RHYTHM-AF) Entidad Financiadora: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y MSD Fecha: 2010 10) Título del Proyecto: Emergency Department Management strategies of atrial fibrillation (HERMES). Entidad Financiadora: Sociedad Española de medicina de Urgencias y Emergencias. Fecha: 2011 |
| 3) Breve resumen de la actividad investigadora del IP y del equipo de investigación en proyectos similares al presentado o en el área del estudio |
| 4) Breve resumen de la actividad investigadora global del IP y del equipo investigador El equipo investigador ha desarrollado su actividad investigadora fundamentalmente en el campo de la arritmología y la patología cardiovascular e infecciosa en los servicios de urgencias. |

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Experiencia del equipo investigador sobre el tema



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Expediente nº

| | |
|--|--|
| Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa | |
| Financiación adicional solicitada y concedida Ninguna. | |
| Medios disponibles para la realización del proyecto | |
| Descripción de los recursos necesarios que estén disponibles en el/los centros | |
| <ul style="list-style-type: none">- Programas de triage e historia clínica electrónica.- Ordenadores.- Personal médico, de enfermería, auxiliar, celadores y administrativo.- Servicio de radiodiagnóstico y análisis clínicos.- Material para extracción analítica y canalización de vías venosas. | |
| Descripción de los recursos que todavía no están disponibles para la realización del estudio justificando específicamente la necesidad de estos. | |
| <ul style="list-style-type: none">- Mezcla de N2O/O2 50/50 en forma de gas comprimido en botellas de 5 litros como preparado a estudio.- Mezcla de aire y oxígeno al 50% en forma de gas comprimido en botellas de 5 litros como placebo.- Válvulas a demanda para la correcta administración del gas.- Filtros para la prevención de la transmisión de infecciones por vía aérea.- Mascarillas para la administración del gas.- Servicios de monitorización.- Análisis estadístico. | |

Ajustarse al espacio disponible

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Unidad práctica de los resultados / Medios disponibles



MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

| | |
|--|--|
| Solicitante: Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa | |
| MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACION ANEXOS | |
| Expediente nº | |
| <p>Anexo I Hoja de consentimiento informado</p> <p>CONSENTIMIENTO INFORMADO</p> <p>ENSAYO CLINICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS</p> <p>Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del ensayo clínico en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.</p> <p>INTRODUCCION.</p> <p>El cólico nefrítico se produce por la obstrucción de la vía urinaria por un cálculo. Esta obstrucción produce un dolor intenso que requiere en muchas ocasiones la utilización de múltiples fármacos para su control, incluyendo el uso de fármacos similares a la morfina. Nos gustaría contar con su participación en un estudio para comprobar la utilidad del uso del N2O2/O2 50/50 en el manejo del cólico nefrítico.</p> <p>FUNDAMENTO</p> <p>Los fármacos que utilizamos de forma habitual en el cólico nefrítico tardan un tiempo en iniciar su acción lo que puede influir, además de en una demora en el control del dolor, en una necesidad de mayor uso de los mismos y en la utilización de derivados opiáceos con mayor frecuencia, lo que incrementa el número de efectos secundarios.</p> <p>El gas que combina óxido nitroso y oxígeno (N2O/O2) en una proporción de 50/50 lleva mucho tiempo empleándose en la atención del dolor en las situaciones de urgencias. La rapidez de acción del mismo, el excelente perfil de seguridad, sus efectos analgésicos y sedantes, y el hecho de que es un fármaco autoadministrable por el paciente lo convierten en un tratamiento que potencialmente puede mejorar el manejo del dolor en el cólico nefrítico.</p> <p>BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN</p> <p>El uso de la mezcla de óxido nitroso y oxígeno (N2O/O2) en una proporción de 50/50 ha demostrado en otras situaciones producir un control del dolor muy rápido por lo que en el caso del cólico nefrítico creemos que el tiempo hasta el control del dolor será menor, lo que potencialmente disminuirá el número de fármacos a utilizar, con la reducción de efectos secundarios y riesgo de interacciones entre ellos, así como la necesidad de uso de analgésicos de último escalón (opiáceos).</p> <p>Los efectos secundarios asociados al uso de este gas suelen ser leves y son equiparables a los que se pueden experimentar con alguno de los fármacos utilizados en el manejo convencional del cólico nefrítico. Además dada la</p> | |



rápida eliminación del gas una vez se suspende la administración del mismo su duración suele ser muy breve. Los principales incluyen náuseas, vómitos, mareos, somnolencia, cefalea, hipotensión, parestesias, excitación paradójica y sensación de pánico.

Además, le comunicamos que, como es habitual en las asistencias a los pacientes con cólico nefrítico en nuestro centro, se le va a colocar un catéter en el brazo durante el periodo que usted permanezca en el servicio de urgencias, para facilitar la toma de las muestras de sangre y la administración del tratamiento convencional del cólico. Puede que se produzca alguna lesión en la zona en la que se le ha colocado el catéter, como hematoma, hinchazón e incluso inflamación de la vena (flebitis).

Durante todo el tiempo que dure el estudio se le preguntará en numerosas ocasiones acerca de los posibles efectos adversos que pudieran aparecer, así como sobre el grado de control de su dolor.

DESARROLLO DEL ENSAYO

Si usted consiente participar en el estudio, y tras haber comprobado que cumple los criterios de inclusión en el mismo y que no presenta ninguna circunstancia que impida la utilización de la mezcla del N₂O/O₂ en proporción 50/50, le asignaremos de forma aleatoria a recibir este gas junto con el tratamiento convencional (que incluye un fármaco para disminuir las náuseas y el uso de medicación para controlar el dolor), o bien el tratamiento convencional junto con oxígeno a una concentración del 50% como placebo. El periodo aproximado de duración del periodo de tiempo donde podrá autoadministrarse la mezcla del gas será de aproximadamente una hora. Con posterioridad a este periodo de tiempo y en función del grado de control sintomático y/o resultado de las pruebas complementarias puede continuar necesitando la asistencia habitual en los casos de cólico nefrítico.

Canalizaremos una vía periférica como hacemos de forma habitual en los casos de cólico nefrítico, por la que además de obtener análisis para comprobar parámetros como la cifra de leucocitos en sangre y su nivel de función renal, administraremos la medicación que usted necesite para el control de sus síntomas.

Además comprobaremos a los 15 días mediante llamada telefónica su grado de satisfacción así como la posibilidad de aparición de efectos secundarios de forma diferida.

¿COMO SE PROTEGERA MI INTIMIDAD?

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.



El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

SEGURO

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros, contratada con la compañía que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero), que cubre todos los gastos en caso de daños derivados de su participación en este ensayo.

PERSONAS DE CONTACTO

Usted tendrá en todo momento a su disposición un equipo de profesionales sanitarios a los que no debe dudar en preguntar cualquier duda que le surja sobre medicación, comidas y bebidas que pueden tomar, etc. En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con el investigador principal del estudio, el Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet, o alguno de los investigadores colaboradores en los teléfonos 915202425 y 915202200 ext 23402

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Yo (nombre y apellidos):.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:(nombre del investigador).....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º Cuando quiera
 - 2º Sin tener que dar explicaciones.
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del voluntario:

Firma del investigador:

Nombre:


Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento de 3 páginas se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el voluntario

Memoria de solicitud del proyecto de investigación: Anexos

| | | | |
|--|--|---|--|
|  MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD | | AYUDAS PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE | |
| DATOS DE LA SOLICITUD | | | |
| PROYECTO | | | |
| Título del Proyecto: | | ESTUDIO EN FASE IV RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS | |
| Area prioritaria: | | Estudios para evaluar la calidad de utilización de medicamentos con alto impacto para el SNS y las estrategias de intervención dirigidas a conseguir la mejora de su empleo. | |
| Tipo de estudio (EC/Epidemiológico//Otros): | | ENSAYO CLINICO | |
| Unicéntrico / Multicéntrico: | | MULTICENTRICO | |
| Cantidad total solicitada: | | 42332,04 euros | |
| ¿Tiene Financiación previa este proyecto? NO . En caso afirmativo indique convocatoria | | | |
| CENTRO SOLICITANTE Y PERCEPTOR (Datos del interesado) | | | |
| Centro Solicitante y Perceptor: | | INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA | |
| Dirección/CP/ Población | | C/DIEGO DE LEON 62 | |
| CIF | | G-83727081 | |
| Tno/Fax | | | |
| Mail | | | |
| REPRESENTANTE LEGAL DEL CENTRO SOLICITANTE | | | |
| Nombre y Apellidos | | Rosario Ortiz de Urbina | |
| DNI | | 33508578Q | |
| Dirección/Población/CP | | Diego de León 62 | |
| Tno/Fax | | 915202476/915202560 | |
| Mail | | mrosario.ortizurbina@salud.madrid.org | |
| Lugar o medio de notificación | | | |
| Dirección/Población/CP | | Fundación Investigación Biomédica Hospital La Princesa | |
| Tno/Fax | | 915202476/915202560 | |
| Mail | | mrosario.ortizurbina@salud.madrid.org | |
| Preferencias a efectos de notificación Postal Fax Correo Electrónico <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| CENTRO DONDE SE VA A REALIZAR EL PROYECTO | | | |
| Nombre Centro | | HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA | |
| Dirección/Población/CP | | C/ DIEGO DE LEON 62 | |
| Tno/Fax | | | |
| PRESUPUESTO SOLICITADO | | | |
| Gastos de personal | | | |
| Gastos de equipamiento | | | |
| Gastos de material inventariable | | | |
| Gastos de material fungible | | 3252 | |
| Subcontratación (CRO) | | | |

| | |
|--|-----------------|
| Seguro | 6000 |
| Adquisición/fabricación MI | 10800 |
| Gastos autorizaciones administrativas | 1050 |
| Gastos de publicación y difusión | 6000 |
| Otros gastos (análisis estadístico) | 6000 |
| Viajes y dietas | |
| Subcontrataciones derivadas del proyecto (servicios de monitorización) | 8400 |
| Gastos generales suplementarios directos | |
| Costes indirectos (max 2%) | 830,04 |
| TOTAL | 42332,04 |

| INVESTIGADOR PRINCIPAL | | |
|--|--|------------------------------------|
| Nombre: | JUAN MARIANO AGUILAR MULET | Firma del Responsable del Proyecto |
| DNI/Pasaporte: | 33507648Y | |
| Centro | HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA | |
| Dirección/Población/ CP | C/DIEGO DE LEON 62 | |
| Teléfono: | 915202259 | |
| Correo electrónico: | aguilarmulet@telefonica.net | |
| Centro: | | |
| <p><i>(Los datos personales que aparecen en este documento sólo serán utilizados para los fines previstos en la correspondiente Convocatoria o para su tratamiento automatizado con fines estadísticos con las garantías previstas en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).</i></p> <p>Fecha: 10-11-11</p> <p>FIRMA ORIGINAL DEL REPRESENTANTE LEGAL DEL CENTRO</p> | | |
| <p>Fdo.:</p> <p>Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios Paseo del Prado 18-20, 28071 MADRID.</p> | | |

ANEXO III. Comunicación de la concesión de la ayuda por parte del Ministerio de Sanidad



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO INTERNO
D. G. DE FARMACIA
SALIDA
N. de Registro: 105
Fecha: 20/01/2012 12:06:40

DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA
BÁSICA DE SERVICIOS DEL SISTEMA
NACIONAL DE SALUD FARMACIA

FECHA: 19 de enero de 2012

ASUNTO: Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2011 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente

REMITENTE:

JEFE DE AREA DE LA UNIDAD DE SUBVENCIONES PARA LA INVESTIGACION

DIRECCION GENERAL DE CARTERA BASICA DEL SNS Y FARMACIA

DESTINATARIO: Fundación para la investigación Biomédica Hospital Universitario La PrincesaC/ Diego de León, 6228006 Madrid

TÍTULO: EC11-104 "Estudio en fase IV randomizado doble ciego y multicéntrico para la evaluación del uso de una mezcla de oxígeno y óxido nítrico 50/50 en el tratamiento del cólico renal en el servicio de urgencias"

Como continuación de la resolución del Ministerio de Sanidad y Política Social por la que se ha aprobado la relación definitiva de resultados de la convocatoria 2011 de acuerdo con lo establecido por la Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2011 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente le comunicamos lo siguiente:

- El plazo de ejecución de las ayudas es de un año de duración y comprenderá desde el **1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2012**.
- Las partidas presupuestarias concedidas para este proyecto son las siguientes:

| | |
|----------------------------------|-------------|
| Gastos de personal | 0,00 € |
| Gastos de equipamiento | 0,00 € |
| Gastos de material inventariable | 0,00 € |
| Gastos de material fungible | 3.252,00 € |
| Subcontratación (CRO) | 0,00 € |
| Seguro | 6.000,00 € |
| Adquisición/fabricación MI | 10.800,00 € |

| | | |
|--------------------------------|----------------|--------------------|
| Gastos administrativos | autorizaciones | 1.050,00 € |
| Gastos de publicación/difusión | | 6.000,00 € |
| Otros gastos | | 7.000,00 € |
| Viajes y dietas | | 0,00 € |
| Subcontrataciones derivadas | | 4.398,04 € |
| Gastos generales | | 0,00 € |
| Costes indirectos | | 772,00 € |
| Total concedido | | 39.272,04 € |

- La documentación justificativa final del proyecto se llevará a cabo a través de la presentación de cuenta justificativa con aportación de informe de auditor, que los beneficiarios deberán remitir en un plazo no superior a SEIS meses desde la finalización del plazo de ejecución. Las memorias finales científicas y económicas se presentarán a la Unidad de Subvenciones para la Investigación de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, Paseo del Prado 18-20 28014 Madrid. El incumplimiento de las obligaciones de la subvención dará lugar a su revocación y al reintegro del importe percibido más los correspondientes intereses de demora.

LA JEFE DE AREA DE LA
 UNIDAD DE SUBVENCIONES
 PARA LA INVESTIGACIÓN



Fdo. Natividad Calvente Cestafe

ANEXO IV. Protocolo del ensayo


PROTOCOLO
Código PG-ON-09
Versión 1, 13 de enero de 2012

EUDRA CT number: 2012-000200-15

**ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO
PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO
NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS**

HOJA DE FIRMAS

Investigador principal y coordinador
Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet
Hospital Universitario de la Princesa



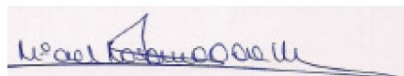
13-1-12
Fecha / Firma

Investigador principal
Dra. Virginia Alvarez Rodríguez
Hospital Universitario de Getafe



13-1-12
Fecha / Firma

Promotor
D^a Rosario Ortiz de Urbina
Fundación de Investigación Biomédica
Instituto de Investigación Sanitaria
Hospital Universitario de la Princesa



13-1-12
Fecha / Firma

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| <i>Hoja de Firmas</i> | 2 |
| <i>Índice</i> | 3 |
| <i>Resumen</i> | 6 |
| 1. Información general | 8 |
| 1.1. Identificación del ensayo..... | 8 |
| 1.2. Datos relativos al promotor | 8 |
| 1.3. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización..... | 8 |
| 1.4. Investigador principal y colaboradores | 8 |
| 1.5. Laboratorio responsable de análisis de seguridad | 8 |
| 1.6. Persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo y las modificaciones | 8 |
| 2. Justificación | 9 |
| 2.1. Descripción de los productos en estudio | 9 |
| 2.2. Razón de ser del proyecto | 9 |
| 2.3. Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta y periodo de tratamiento..... | 10 |
| 2.4. Normas generales y particulares para los investigadores | 10 |
| 2.5. Descripción de la población a estudiar | 10 |
| 3. Objetivos del estudio | 10 |
| 4. Diseño del ensayo | 10 |
| 4.1. Variables de valoración..... | 10 |
| 4.2. Diseño del ensayo clínico..... | 11 |
| 4.3. Proceso de aleatorización y técnicas de enmascaramiento..... | 11 |
| 4.4. Descripción del tratamiento..... | 11 |
| 4.5. Periodo de reclutamiento, lavado y seguimiento y duración del tratamiento | 11 |
| 4.6. Criterios de retirada y análisis | 12 |
| 4.7. Técnicas de enmascaramiento | 12 |
| 4.8. Identificación de los datos..... | 12 |
| 4.9. Definición de final del ensayo..... | 12 |
| 5. Selección y retirada de sujetos | 13 |
| 5.1. Criterios de inclusión (se deben cumplir todos ellos)..... | 13 |
| 5.2. Criterios de exclusión..... | 13 |
| 5.3. Criterios de retirada y análisis | 13 |
| 6. Tratamientos de los sujetos | 13 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 6.1. | Definición del tratamiento..... | 13 |
| 6.2. | Tratamientos concomitantes..... | 14 |
| 6.3. | Procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto | 14 |
| 7. | Valoración de la eficacia..... | 15 |
| 7.1. | Criterios de valoración clínica y evaluación..... | 15 |
| 7.2. | Desarrollo del estudio..... | 15 |
| 7.3. | Descripción de los métodos para la valoración de la respuesta..... | 16 |
| 7.3.1. | Control de calidad. Monitorización..... | 16 |
| 7.3.2. | Determinaciones de laboratorio..... | 16 |
| 7.3.3. | Procedimientos de recogida de datos clínicos (PA, FC y saturación de oxígeno)..... | 16 |
| 8. | Valoración de seguridad..... | 16 |
| 8.1. | Información mínima a especificar..... | 16 |
| 8.2. | Criterios de imputabilidad..... | 17 |
| 8.3. | Procedimientos de notificación de reacciones adversas graves e inesperadas..... | 18 |
| 8.4. | Normas generales y particulares para los investigadores | 18 |
| 9. | ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 19 |
| 9.1. | Descripción de los métodos estadísticos | 19 |
| 9.2. | Número de sujetos previsto y justificación | 19 |
| 10. | Acceso directo a los Datos/Documents Fuente | 20 |
| 11. | Control y garantía de calidad..... | 20 |
| 11.1. | Responsabilidades de los participantes del ensayo clínico..... | 20 |
| 11.2. | Desviaciones del protocolo | 20 |
| 12. | Ética..... | 20 |
| 12.1. | Normas generales y particulares para los investigadores | 20 |
| 12.2. | Consentimiento informado..... | 21 |
| 12.3. | Dispositivos de seguridad y confidencialidad | 21 |
| 13. | Manejo de los Datos y Archivo de los Registros..... | 21 |
| 13.1. | Archivo de la documentación..... | 21 |
| 13.2. | Identificación de las muestras | 21 |
| 13.3. | Enmiendas al protocolo..... | 22 |
| 13.4. | Aceptación del investigador | 22 |
| 14. | Financiación y Seguros | 22 |
| 14.1. | Seguro | 22 |
| 15. | Política de publicación..... | 22 |
| 16. | Bibliografía..... | 23 |
| 17. | APÉNDICES..... | 25 |

| | |
|--|----|
| A. Declaración de Helsinki..... | 25 |
| B. Memoria económica | 28 |
| C. Compromiso del Investigador..... | 29 |
| D. Hoja de consentimiento informado..... | 31 |
| E. Notificación de sospecha de reacción adversa, según Circular 15/2001 (17) | 35 |

RESUMEN

ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

0. Tipo de solicitud

Ensayo para la valoración de eficacia del tratamiento con un gas mezcla a partes iguales (50/50) de óxido nitroso (N₂O) y oxígeno (O₂) en el cólico nefrítico.

1. Promotor

Fundación de Investigación Biomédica. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de la Princesa.
C/ Diego de León 62
28006 Madrid
Tel: 91 520 24 76. Fax: 91 520 25 60

2. Título del ensayo clínico

ESTUDIO EN FASE IV RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.

3. Código del protocolo

Código PG-ON-09, 13 de enero de 2012
EUDRA CT number: 2012-000200-15

4. Investigador principal y dirección de su centro de trabajo

Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet
Servicio de Urgencias
Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León 62.
28006 Madrid.
Tel: +34 91 5202260. Fax: +34 91 5202251
e-mail: aguilarmulet@telefonica.net

5. Centros en los que se prevé realizar el ensayo

Hospital Universitario de la Princesa y Hospital Universitario de Getafe.

6. Comité Ético de Investigación Clínica que evalúa el ensayo

CEIC del Hospital Universitario de la Princesa.
CEIC del Hospital Universitario de Getafe.

7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización

Ana María Tello Miller
Hospital Universitario de la Princesa

Diego de León 62.
28006 Madrid.
Tel y Fax: +34 91 520 22 00 (Ext: 17524)
e-mail: anamaria.tello@salud.madrid.org

8. Fármaco experimental y control

Fármaco en estudio: Mezcla de N₂O y O₂ en una proporción de 50/50.

Fármaco control: Mezcla de aire medicinal y oxígeno para conseguir una concentración de oxígeno del 50%.

9. Fase del ensayo clínico

Ensayo clínico en fase IV.

10. Objetivo principal

Comprobar si el uso de una mezcla de oxígeno y óxido nitroso 50/50 reduce el tiempo para disminuir el dolor y la intensidad del mismo comparado con el tratamiento analgésico convencional en el manejo del cólico nefrítico, así como la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta.

Como objetivos secundarios comprobar si dicha mezcla de gases disminuye el número de fármacos necesarios para disminuir el dolor, el uso de opiáceos, el tiempo que el paciente permanece en el servicio de urgencias, la necesidad de ingreso y de realización de ecografía. Así mismo como objetivo adicional analizaremos el impacto económico y sobre la satisfacción del paciente del uso de dicho gas frente al tratamiento convencional.

11. Diseño

Estudio en fase IV prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo. Los pacientes que participen en el estudio serán asignados de forma aleatoria a recibir una mezcla fija de N₂O y oxígeno 50/50 o placebo. Se llevará a cabo una aleatorización estratificada por centro.

12. Enfermedad o trastorno en estudio

Pacientes de ambos sexos que acuden al servicio de urgencias de los dos centros participantes en el estudio con clínica compatible con cólico nefrítico que definimos como dolor lumbar, de carácter cólico y con puñopercusión ipsilateral positiva.

13. Variable principal de valoración

Intensidad del dolor analizado por la escala visual analgésica (EVA) y nivel de satisfacción del paciente analizado también mediante el uso de una escala visual.

14. Población en estudio y número total de pacientes

Se incluirán 242 pacientes de ambos sexos con clínica sugestiva de cólico nefrítico.

15. Duración del tratamiento

Cada uno de los sujetos participantes podrá autoadministrarse el fármaco de estudio y/o el fármaco control durante un periodo de una hora.

16. Calendario y fecha prevista de realización

La duración global del estudio se estima en unos 135 días, lo que incluirá el reclutamiento de los pacientes y la evaluación telefónica que se realizará a los 15 días de cada uno de los participantes. Se pretende realizar este ensayo en un periodo aproximado de unos 4-5 meses tras la obtención de los correspondientes permisos y trámites administrativos.

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. Identificación del ensayo

Título: ESTUDIO EN FASE IV RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.

Código del protocolo: PG-ON-09, 13 de enero de 2012.

1.2. Datos relativos al promotor

Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León 62
28006 Madrid
Tel: 91 520 24 76. Fax: 91 520 25 60

1.3. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización

Ana María Tello Miller
Hospital Universitario de la Princesa
Diego de León 62.
28006 Madrid.
Tel y Fax: +34 91 520 22 00 (Ext: 17524)
e-mail: anamaria.tello@salud.madrid.org

1.4. Investigador principal y colaboradores

Investigadores principales: Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet.
e-mail: aguilarmulet@telefonica.net

Dra. Virginia Alvarez Rodríguez.
e-mail: viralro@hotmail.com

Investigadores colaboradores: Dolores Ochoa Mazarro, Carmen del Arco Galán, Cristina Santiago Poveda, Daniel Afonso Rivero, Francisco Javier Val de Santos, Natalia Villalba Guijorro, Sonia González del Val, Isabel López Isidro, Esther Amaya Sánchez Cabeza, Isabel López Carretero, Manuel Jesús Ruiz Polaina, Corina Cazorla Cana, Juan Pedro Zabaleta Camino y Marta Merlo Loranca.

Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Madrid .
Diego de León 62. 28006, Madrid.
Tel: +34 91 520 22 60. Fax: 915202251.

Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo Km 12,500. 28905, Getafe (Madrid)
Tel y Fax: +34 91 683 93 60

1.5. Laboratorio responsable de análisis de seguridad

Laboratorios locales del Hospital Universitario de la Princesa y del Hospital de Getafe

1.6. Persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo y las modificaciones

Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet
Diego de León 62
28006 Madrid
Tel: +34 91 520 22 60. Fax: 915202251.
e-mail: aguilarmulet@telefonica.net

2. JUSTIFICACIÓN

2.1. Descripción de los productos en estudio

Fármaco en estudio: Mezcla de óxido nitroso (N₂O) y oxígeno en una proporción de 50/50. Entonox® fabricado por Laboratorios Abelló Linde.

Fármaco control: Mezcla de aire medicinal y oxígeno para conseguir una concentración de oxígeno del 50%.

2.2. Razón de ser del proyecto

El cólico nefrítico es una patología muy frecuente en los servicios de urgencias. El tratamiento clásico incluye el uso de analgésicos de forma escalonada con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y opiáceos. El dolor y la ansiedad asociados con esta patología son muy importantes.

El óxido nitroso (N₂O) es un gas incoloro e inodoro que se absorbe rápidamente y se elimina por vía pulmonar. No se une a la hemoglobina ni a otras proteínas tisulares lo que explica el rápido inicio y terminación de su acción con mínimos efectos adversos.

Se trata de un potente analgésico que a concentraciones elevadas es usado con fines anestésicos, sin embargo a concentraciones inferiores (20-50%) mezcladas con oxígeno se ha utilizado como analgésico y ansiolítico en el parto, así como en multitud de procedimientos dolorosos y en el ámbito de la medicina de urgencias y emergencias.

Produce su efecto analgésico por medio de la interacción con los receptores de opioides del mesencéfalo conllevando una activación de las vías descendentes inhibitorias que alteran el procesamiento del dolor en la médula espinal y un efecto ansiolítico a través de la interacción con los receptores gabaérgicos que inhibe la transmisión sináptica disminuyendo la actividad del sistema nervioso.

Los beneficios de la utilización de esta mezcla de gases (N₂O y O₂) en proporción fija (50/50) son la obtención de un efecto analgésico predecible, el control efectivo del dolor y la ansiedad sin alterar de forma significativa el nivel de conciencia, un inicio y terminación rápido de su efecto, su acción ansiolítica, su autoadministración por el propio paciente y el excelente perfil de seguridad del mismo.

La aplicación de la mezcla fija 50/50 del N₂O y O₂ en el tratamiento del cólico nefrítico puede tener una influencia positiva en la seguridad del paciente al disminuir el número de analgésicos a utilizar y por tanto la posibilidad de efectos secundarios e interacciones entre los mismos. Además consideramos que puede producirse un descenso en el número de fármacos administrados, así como acortar el tiempo de estancia del paciente en urgencias, lo que puede repercutir en el coste global de la asistencia, así como en el grado de satisfacción del paciente.

La elevada prevalencia del cólico nefrítico hace que el grupo de población que se puede beneficiar sea muy amplio, estimando que el porcentaje de cólicos nefríticos atendidos anualmente en los servicios de urgencias de nuestros hospitales es de un 1% del total de las urgencias atendidas y teniendo en cuenta que las asistencias anuales en urgencias superan los 20 millones al año, 200000 de estas asistencias se podrían beneficiar de la estrategia terapéutica propuesta.

EFECTOS ADVERSOS: Los efectos secundarios asociados al uso de este gas suelen ser leves y son equiparables a los que se pueden experimentar con alguno de los fármacos utilizados en el manejo convencional del cólico nefrítico. Además dada la rápida eliminación del gas una vez se suspende la administración del mismo su duración suele ser muy breve. Los principales incluyen náuseas, vómitos, mareos, somnolencia, cefalea, hipotensión, parestesias, excitación paradójica y sensación de pánico.

2.3. Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta y período de tratamiento

La mezcla de N₂O y oxígeno en proporción 50/50 se administra por vía inhalatoria. La dosis es variable y determinada por las necesidades analgésicas del paciente, pues el fármaco se administra por medio de una mascarilla dotada de una válvula de demanda lo que permite la autoadministración del gas por parte del paciente. El periodo establecido durante el cual el paciente podrá inhalar el gas es de una hora.

2.4. Normas generales y particulares para los investigadores

Los investigadores se atenderán estrictamente a lo dispuesto en este protocolo, cumplimentando totalmente las hojas de recogida de datos, que se enviarán a su debido tiempo al promotor o a la entidad colaboradora que éste designe para analizar los datos.

El ensayo se llevará a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki (apéndice A), revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Washington, Tokio y Seúl (2008), en las normas de Buena Práctica Clínica y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos.

Si durante el estudio algún paciente sufriera alguna enfermedad o acontecimiento adverso que en sí misma o por requerir tratamiento hiciera poco recomendable su administración, se excluirá al paciente del estudio consignando detalladamente la causa. Si la reacción adversa fuera leve o moderada, requiriera o no tratamiento, y no implicara la suspensión del gas, dicha reacción sería consignada detalladamente y el estudio proseguiría según lo previsto.

2.5. Descripción de la población a estudiar

Se incluirán 242 pacientes de ambos sexos con clínica compatible con cólico nefrítico.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

En el presente estudio se pretende realizar un análisis de eficacia del tratamiento con una mezcla de N₂O y oxígeno en proporción 50/50 en el tratamiento del cólico nefrítico.

El principal objetivo es comprobar si el uso de una mezcla de oxígeno y óxido nitroso 50/50 reduce el tiempo para disminuir el dolor y la intensidad del mismo comparado con el tratamiento analgésico convencional, así como la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta.

Como objetivos secundarios comprobar si dicha mezcla de gases disminuye el número de fármacos necesarios para disminuir el dolor, el uso de opiáceos, el tiempo que el paciente permanece en el servicio de urgencias, la necesidad de ingreso y de realización de ecografía. Así mismo como objetivo adicional analizaremos el impacto económico y sobre la satisfacción del paciente del uso de dicho gas frente al tratamiento convencional.

4. DISEÑO DEL ENSAYO

4.1. Variables de valoración

VARIABLES PRINCIPALES: Intensidad del dolor medida por la escala EVA (al ingreso y en los siguientes tiempos posteriores al inicio de la administración de la medicación en estudio: 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 60 min y antes del alta del Servicio de Urgencias) así como la satisfacción del paciente con el tratamiento administrado previo al alta.

VARIABLES SECUNDARIAS:

- Número de fármacos para conseguir el control sintomático.

- Grado de sedación medido por Modified Observer's Assesment of Alertness Sedation Scale (OAA/S) al ingreso y en los siguientes tiempos posteriores al inicio de la administración de la medicación en estudio: 15 min, 30 min, 60 min y antes del alta del Servicio de Urgencias.
- Número de pacientes que requirieron el uso de opiáceos.
- Efectos secundarios.
- Tiempo transcurrido entre el ingreso y el alta de urgencias.
- Grado de satisfacción del paciente.
- Variables demográficas: edad, sexo y raza.
- Variables físicas: presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura y saturación de oxígeno.
- Pruebas complementarias: radiografía de abdomen, recuento de leucocitos, hemoglobina, creatinina, análisis de orina y ecografía (esta última solo en los casos que se considere necesaria por parte del clínico que atiende al paciente).

4.2. *Diseño del ensayo clínico*

Estudio fase IV, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo.

El periodo de reclutamiento abarcará el suficiente para obtener el número de pacientes ya mencionado con anterioridad (242) y se prevé que se prolongue durante un periodo de 4-5 meses.

A los 15 días de la inclusión en el estudio se realizará la visita de seguimiento telefónico especificada en el apartado 7.3.2

4.3. *Proceso de aleatorización y técnicas de enmascaramiento*

Se llevará a cabo una aleatorización estratificada por centro. A cada paciente se le asignará un tratamiento A o B según un listado de números aleatorios. El enmascaramiento del paciente y el personal que evalúe la respuesta al tratamiento se garantizará con un adecuado etiquetado del gas medicinal y el gas placebo del estudio.

4.4. *Descripción del tratamiento*

La medicación se preparará por parte del suministrador en bombonas de 10 litros identificadas con las letras A y B, correspondiendo cada una de ellas al fármaco y/o al placebo. La información sobre a qué producto corresponde la etiquetación la tendrá el suministrador y no el paciente, el personal que lo atiende ni el que realiza el análisis de los datos.

Fármaco en estudio: Mezcla de óxido nitroso (N₂O) y oxígeno en una proporción de 50/50. Entonox®.

Fármaco control: Mezcla de aire medicinal y oxígeno para conseguir una concentración de oxígeno del 50%.

Ambos productos se autoadministrarán por parte del paciente en función de sus requerimientos analgésicos durante un periodo máximo de una hora, por vía inhalatoria por medio de una mascarilla de inhalación con un sistema de válvula a demanda.

4.5. *Periodo de reclutamiento, lavado y seguimiento y duración del tratamiento*

La duración global del estudio se estima en unos 135 días, lo que incluirá el reclutamiento de los pacientes y la evaluación telefónica que se realizará a los 15 días de cada uno de los participantes. Se pretende realizar este ensayo en un periodo aproximado de unos 4-5 meses tras la obtención de los correspondientes permisos y trámites administrativos.

El periodo de tiempo durante el que el paciente podrá inhalar el gas es de 1 hora.

A los 15 días se realizará una visita de seguimiento telefónico para comprobar aspectos relacionados con la satisfacción y la seguridad del paciente.

4.6. *Criterios de retirada y análisis*

El paciente podrá suspender su participación en el estudio en cualquier momento que lo desee. A su juicio y criterio, el médico investigador podrá también decidir la retirada de un paciente del ensayo si éste no cumple las normas del protocolo.

Solamente los sujetos excluidos del ensayo antes de recibir la medicación del estudio serán reemplazados por otros, de forma que el número de pacientes se mantenga en lo previsto en el cálculo del tamaño muestral. Las hojas individuales de recogida de datos de estos sujetos excluidos serán también enviadas a la Entidad Patrocinadora para su valoración.

4.7. *Técnicas de enmascaramiento*

La medicación se preparará por parte del suministrador en bombonas de 10 litros de iguales características, tanto para la medicación de estudio como para la mezcla utilizada como control, identificadas con las letras A y B, correspondiendo cada una de ellas al fármaco y/o al placebo. La información sobre a qué producto corresponde la etiquetación la tendrá el suministrador y no el paciente, el personal que lo atiende ni el que realiza el análisis de los datos, de forma que todos ellos estarán cegados.

4.8. *Identificación de los datos*

Los investigadores se atenderán a las normas de Buena Práctica Clínica. Toda la información recogida durante la realización del ensayo se anotará directamente en el cuaderno de recogida de datos. Cuando se haga una corrección se deberá anotar la fecha y las iniciales de la persona que la realiza.

Cuando se produzca una situación que ocasione una desviación del protocolo, la desviación será sólo para ese sujeto. Los investigadores presentes en tales circunstancias documentarán de forma completa la desviación y la razón en el CRD. En el caso de que la desviación tenga que ver con los criterios de inclusión/exclusión, los investigadores contactarán con el monitor clínico por teléfono a fin de informarle de tal desviación.

4.9. *Definición de final del ensayo*

Fecha en la que el último sujeto completa la visita de seguimiento del estudio.

5. SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

5.1. Criterios de inclusión (se deben cumplir todos ellos)

- Edad ≥ 18 años.
- Dolor lumbar irradiado o no.
- De carácter cólico.
- Puñopercusión positiva en el mismo lado del dolor.

5.2. Criterios de exclusión

- Pacientes < 18 años.
- Pacientes que no cumplan criterios para el diagnóstico de cólico nefrítico.
- Pacientes con alergia o intolerancia a alguno de los fármacos a utilizar en el estudio (dexketoprofeno, metamizol, metoclorpropamida y/o petidina).
- Pacientes gestantes, aplicando el criterio clínico habitual en el manejo de los pacientes con sospecha de cólico nefrítico. Se considerará como no gestante a la paciente menopáusica o a aquella que no ha presentado retraso en su ciclo menstrual y que niega la posibilidad de embarazo y/o utiliza método anticonceptivo eficaz.
- Pacientes dando lactancia materna.
- Se utilizará el criterio de la práctica clínica habitual descartándose embarazo si no existe retraso menstrual y/o la paciente realiza un tratamiento anticonceptivo eficaz.
- Pacientes con patología psiquiátrica clínicamente relevante a criterio del facultativo.
- Pacientes con contraindicación absoluta o relativa para el uso de N₂O/O₂ 50/50:
 - Incapaces de colaborar y/o con alteración del nivel de conciencia.
 - Con neumotórax.
 - Con distensión abdominal importante y/o sospecha de obstrucción intestinal.
 - Con enfisema buloso severo.
 - Con antecedentes de buceo reciente (en los 7 últimos días).
 - Que hayan sufrido un traumatismo craneoencefálico.
 - A los que se haya realizado inyección intraocular reciente de gas (en los 7 últimos días).
 - A los que se les haya realizado un procedimiento quirúrgico en el oído medio reciente (en los 7 últimos días).
 - Con saturación de oxígeno $< 94\%$.
 - Con déficit conocido de vitamina B12 o fólico.

5.3. Criterios de retirada y análisis

El paciente podrá suspender su participación en el estudio en cualquier momento que lo desee. A su juicio y criterio, el médico investigador podrá también decidir la retirada de un paciente del ensayo si éste no cumple las normas del protocolo.

Solamente los sujetos excluidos del ensayo antes de recibir la medicación del estudio serán reemplazados por otros, de forma que el número de pacientes se mantenga en lo previsto en el cálculo del tamaño muestral. Las hojas individuales de recogida de datos de estos sujetos excluidos serán también enviadas a la Entidad Patrocinadora para su valoración.

6. TRATAMIENTOS DE LOS SUJETOS

6.1. Definición del tratamiento

Fármaco en estudio: Mezcla de óxido nitroso (N₂O) y oxígeno en una proporción de 50/50. Entonox®.

5. SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

5.1. Criterios de inclusión (se deben cumplir todos ellos)

- Edad ≥ 18 años.
- Dolor lumbar irradiado o no.
- De carácter cólico.
- Puñopercusión positiva en el mismo lado del dolor.

5.2. Criterios de exclusión

- Pacientes < 18 años.
- Pacientes que no cumplan criterios para el diagnóstico de cólico nefrítico.
- Pacientes con alergia o intolerancia a alguno de los fármacos a utilizar en el estudio (dexketoprofeno, metamizol, metoclorpropamida y/o petidina).
- Pacientes gestantes, aplicando el criterio clínico habitual en el manejo de los pacientes con sospecha de cólico nefrítico. Se considerará como no gestante a la paciente menopáusica o a aquella que no ha presentado retraso en su ciclo menstrual y que niega la posibilidad de embarazo y/o utiliza método anticonceptivo eficaz.
- Pacientes dando lactancia materna.
- Se utilizará el criterio de la práctica clínica habitual descartándose embarazo si no existe retraso menstrual y/o la paciente realiza un tratamiento anticonceptivo eficaz.
- Pacientes con patología psiquiátrica clínicamente relevante a criterio del facultativo.
- Pacientes con contraindicación absoluta o relativa para el uso de N₂O/O₂ 50/50:
 - Incapaces de colaborar y/o con alteración del nivel de conciencia.
 - Con neumotórax.
 - Con distensión abdominal importante y/o sospecha de obstrucción intestinal.
 - Con enfisema buloso severo.
 - Con antecedentes de buceo reciente (en los 7 últimos días).
 - Que hayan sufrido un traumatismo craneoencefálico.
 - A los que se haya realizado inyección intraocular reciente de gas (en los 7 últimos días).
 - A los que se les haya realizado un procedimiento quirúrgico en el oído medio reciente (en los 7 últimos días).
 - Con saturación de oxígeno $< 94\%$.
 - Con déficit conocido de vitamina B12 o fólico.

5.3. Criterios de retirada y análisis

El paciente podrá suspender su participación en el estudio en cualquier momento que lo desee. A su juicio y criterio, el médico investigador podrá también decidir la retirada de un paciente del ensayo si éste no cumple las normas del protocolo.

Solamente los sujetos excluidos del ensayo antes de recibir la medicación del estudio serán reemplazados por otros, de forma que el número de pacientes se mantenga en lo previsto en el cálculo del tamaño muestral. Las hojas individuales de recogida de datos de estos sujetos excluidos serán también enviadas a la Entidad Patrocinadora para su valoración.

6. TRATAMIENTOS DE LOS SUJETOS

6.1. Definición del tratamiento

Fármaco en estudio: Mezcla de óxido nitroso (N₂O) y oxígeno en una proporción de 50/50. Entonox®.

Fármaco control: Mezcla de aire y oxígeno para conseguir una concentración de oxígeno del 50%.

6.2. *Tratamientos concomitantes*

A todos los pacientes se les administrará el tratamiento convencional para el cólico nefrítico que incluye el uso por vía intravenosa de un antiemético (metoclopramida) y analgésicos de forma escalonada (dexketoprofeno, metamizol y meperidina) en función del grado de control sintomático alcanzado.

6.3. *Procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto*

La medicación será pautada, supervisada y/o administrada por el investigador principal o alguno de sus colaboradores, con lo que el cumplimiento terapéutico está asegurado.

El investigador encargado de administrar la medicación procederá de la siguiente manera:

Se proporcionará al paciente una mascarilla con válvula de demanda de forma que pueda autoadministrarse el gas en estudio o el placebo. Así mismo se le canalizará una vía venosa por la que se le administrará inicialmente 10 mg de metoclopramida intravenosa y 50 mg de dexketoprofeno. A los 15 minutos si persistiera la sintomatología se administrarán 2 gramos de metamizol por vía intravenosa. Si a los 15 minutos de la administración del metamizol continuara sin controlarse el dolor se administrarán 50 mg de meperidina también por vía intravenosa, que se repetirán a los 15 minutos si continúa sin controlarse el dolor.

Fármaco control: Mezcla de aire y oxígeno para conseguir una concentración de oxígeno del 50%.

6.2. *Tratamientos concomitantes*

A todos los pacientes se les administrará el tratamiento convencional para el cólico nefrítico que incluye el uso por vía intravenosa de un antiemético (metoclopramida) y analgésicos de forma escalonada (dexketoprofeno, metamizol y meperidina) en función del grado de control sintomático alcanzado.

6.3. *Procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto*

La medicación será pautada, supervisada y/o administrada por el investigador principal o alguno de sus colaboradores, con lo que el cumplimiento terapéutico está asegurado.

El investigador encargado de administrar la medicación procederá de la siguiente manera:

Se proporcionará al paciente una mascarilla con válvula de demanda de forma que pueda autoadministrarse el gas en estudio o el placebo. Así mismo se le canalizará una vía venosa por la que se le administrará inicialmente 10 mg de metoclopramida intravenosa y 50 mg de dexketoprofeno. A los 15 minutos si persistiera la sintomatología se administrarán 2 gramos de metamizol por vía intravenosa. Si a los 15 minutos de la administración del metamizol continuara sin controlarse el dolor se administrarán 50 mg de meperidina también por vía intravenosa, que se repetirán a los 15 minutos si continúa sin controlarse el dolor.

7. VALORACIÓN DE LA EFICACIA

7.1. Criterios de valoración clínica y evaluación.

El análisis primario de eficacia será la reducción de la puntuación de la escala EVA a los 5 minutos de iniciar la administración del gas medicinal respecto al grupo placebo.

7.2. Desarrollo del estudio

Tras comprobar la presencia de criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión se solicitará el consentimiento informado y se realizará la valoración clínica habitual en casos de cólico nefrítico que incluye la toma de constantes y una exploración física básica que incluirá temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno por pulsioximetría.

Se canalizará una vía periférica, se realizarán análisis de sangre y orina, se solicitará una radiografía de abdomen y se iniciará la administración del tratamiento convencional y la autoadministración del gas (de estudio o placebo) por parte del paciente por medio de una mascarilla con válvula de demanda.

Durante la hora en que el paciente podrá autoadministrarse el gas, se recogerá en diversos momentos 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 (Modified Observer's Assessment of Alertness Sedation Scale).

A partir de la primera hora desde el inicio del tratamiento se tomará la decisión sobre si el paciente precisa la realización de nuevas pruebas y/o su destino (alta/observación/ingreso).

A los 15 días se realizará una visita de seguimiento telefónico en la que se evaluarán aspectos sobre la recurrencia del cuadro, la seguridad y el grado de satisfacción del paciente.

La duración global del estudio se estima en unos 135 días, lo que incluirá el reclutamiento de los pacientes y la evaluación telefónica que se realizará a los 15 días de cada uno de los participantes. Se pretende realizar este ensayo en un periodo aproximado de unos 4-5 meses tras la obtención de los correspondientes permisos y trámites administrativos.

Se llevará a cabo según el siguiente esquema:

ESQUEMA DEL ESTUDIO

| Procedimientos de Estudio | DÍA 1 | | | | | | | DÍA 15 ± 7 |
|----------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|------|-------------|
| | Basal | 5 min | 10 min | 15 min | 30 min | 60 min | Alta | Llamada tño |
| Criterios inclusión/exclusión | X | | | | | | | |
| Historia Clínica | X | | | | | | | |
| Medicación Concomitante | X | | | | | | | |
| Exámen Físico | X | | | | | | | |
| Constantes Vitales | X | | | | | | X | |
| Análisi de Sangre | | | | | | | | |
| Hematología | X | | | | | | | |
| Bioquímica | X | | | | | | | |
| Coagulación | X | | | | | | | |
| Análisis Radiológico | | | | | | | | |
| Radiografía Abdominal | X | | | | | | | |
| Ecografía Abdominal | | | | | | +/- | | |
| Intervención | | | | | | | | |
| Aleatorización | X | | | | | | | |
| Inicio del tratamiento a estudio | X | | | | | | | |
| Tratamiento convencional | X | X | X | X | X | X | X | |
| Medidas de Eficacia | | | | | | | | |
| Intensidad del dolor (EVA) | X | X | X | X | X | X | X | |
| Grado de satisfacción | | | | | | | X | X |
| Medidas de Seguridad | | | | | | | | |
| Acontecimientos Adversos | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Medidas del grado de sedación | X | | | X | X | X | X | |

7.3. Descripción de los métodos para la valoración de la respuesta

7.3.1. Control de calidad. Monitorización

Durante el periodo de reclutamiento, el monitor del ensayo clínico comprobará el grado de cooperación y cualificación de los investigadores y personal implicado para realizar el estudio y seleccionar los pacientes. En el transcurso del ensayo el monitor es el responsable de la buena marcha del estudio y de efectuar controles de calidad del mismo. Examinará toda la documentación, determinando su validez y el seguimiento del protocolo. Asimismo, se seguirá un protocolo para la monitorización de efectos adversos.

7.3.2. Determinaciones de laboratorio

Hematología clínica: hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, plaquetas, leucocitos, fórmula leucocitaria y actividad de protrombina.

Bioquímica clínica: creatinina, urea.

Análisis de orina: elemental y sedimento.

Test de embarazo, en el caso de las mujeres no menopáusicas en el momento en el que su realización sea posible, aplicándose para considerar la posibilidad de embarazo con anterioridad a la realización del test los criterios clínicos explicitados en los criterios de exclusión.

Esta batería de pruebas constituirá el análisis de laboratorio de la fase de ingreso. No se realizará evaluación analítica en la visita de seguimiento a los 15 días

Estos análisis se realizarán en los laboratorios locales del Hospital Universitario de la Princesa y del Hospital Universitario de Getafe.

7.3.3. Procedimientos de recogida de datos clínicos (PA, FC y saturación de oxígeno)

Presión arterial, temperatura frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno: Se medirá la presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura y saturación de oxígeno en decúbito o sedestación al inicio y al final del periodo de tratamiento en cada paciente.

8. VALORACIÓN DE SEGURIDAD

Durante toda la duración del estudio se recogerán todos los acontecimientos adversos que les ocurran a los sujetos participantes, independientemente de su relación con la medicación del estudio.

Se define un acontecimiento adverso (AA) como un suceso médico indeseable en un paciente o sujeto de investigación clínica, al que se le ha administrado un producto farmacéutico o nutricional, y que no tiene necesariamente relación causal con este tratamiento. Un AA puede ser un signo, síntoma, hallazgo de laboratorio o resultado de una prueba anormal. El periodo de comunicación de un AA comienza en el momento de la administración del fármaco en estudio y continúa hasta el último seguimiento.

8.1. Información mínima a especificar

El equipo investigador realizará un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos que pudieran surgir a lo largo del estudio, recogiendo el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento.

La recogida de los acontecimientos adversos se realizará mediante una pregunta genérica del tipo: ¿ha notado algo desde el uso de la medicación?, o la notificación espontánea del paciente.

8.2. Criterios de imputabilidad

Los acontecimientos adversos se clasificarán de acuerdo a los siguientes criterios (7):

1. **Probable:** el AA puede considerarse probablemente relacionado con la medicación si, tiene una relación temporal firme con la administración del fármaco en estudio, es un efecto conocido con ese fármaco y es poco probable o significativamente menos probable que sea producido por otra causa.
2. **Posible:** el AA puede considerarse posiblemente relacionado con la medicación si, tiene una relación temporal firme con la administración del fármaco en estudio, y la relación con una etiología alternativa es igual o menos probable que la posible relación con el producto en estudio.
3. **Improbable:** puede considerarse que la relación del AA con el fármaco es improbable si, tiene poca o ninguna relación temporal con la administración del fármaco en estudio, y/o existe una etiología alternativa más probable.
4. **No relacionado:** el AA puede considerarse que no está relacionado con la medicación del estudio si, se debe a una enfermedad subyacente o concurrente o es el efecto de otro fármaco, y no existe relación temporal congruente con la administración del fármaco en estudio.

Cuando resulte complicado incluir un AA en alguna categoría primará el criterio del investigador.

La intensidad vendrá definida como se especifica a continuación:

- **Leve:** se experimentan molestias que no interfieren con la actividad cotidiana.
- **Moderado:** suficiente incomodidad para reducir o afectar la actividad cotidiana.
- **Intenso:** incapacidad para trabajar o realizar la actividad cotidiana.

En general deberán considerarse **reacciones adversas graves** y/o amenazantes para la vida todos aquellos acontecimientos adversos con una relación posible o probable con la medicación y que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- ♦ un acontecimiento que cause el fallecimiento del voluntario o paciente
 - ♦ un acontecimiento que amenaza la vida del voluntario o paciente
 - ♦ un acontecimiento que requiera hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
 - ♦ un acontecimiento que cause invalidez o incapacidad permanente o significativa
 - ♦ una sobredosis accidental o voluntaria
 - ♦ un acontecimiento que ponga en evidencia una anomalía congénita o una malformación de nacimiento y los procesos malignos
 - ♦ un acontecimiento médico importante, entendiéndose como tal todo acontecimiento que precise de un tratamiento intensivo urgente
- **Inesperado:** se considera un acontecimiento adverso inesperado aquella experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del producto.

8.3. Procedimientos de notificación de reacciones adversas graves e inesperadas

La aparición de cualquier sospecha de acontecimiento adverso grave e inesperado asociada con el medicamento en investigación (reacción adversa), será comunicada inmediatamente por teléfono al promotor y/o al monitor del estudio con la mayor brevedad posible. Antes de los tres días siguientes al informe telefónico se enviará una confirmación por escrito (en español), adecuadamente evaluada, del suceso al monitor, siguiendo el modelo recogido en el anexo I de la Circular 15/2001 sobre ensayos clínicos con medicamentos (apéndice E del protocolo) o el formato electrónico estándar europeo. Será el monitor el que se encargará de comunicarlo al promotor, al CEIC del Centro y a las autoridades sanitarias, utilizando los procedimientos habilitados para tal fin. El monitor mantendrá unos registros detallados de todos los acontecimientos adversos graves e inesperados comunicados por el investigador, y que se presentarán a la AEMPS cuando ésta los solicite.

La comunicación a la AEMPS, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, (fax: 91 822 53 36); al CEIC del Hospital Universitario de la Princesa (fax 91 520 24 76) y a la Dirección General de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Servicio de Regulación Sanitaria, (fax: 91 586 71 62), se hará de forma individual. El plazo máximo de notificación será de 15 días, excepto cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, que será comunicada en los 7 días naturales después de su conocimiento, pudiendo completar la información en los 8 días siguientes. En esta comunicación debe indicarse el número EudraCT asignado al protocolo.

8.4. Normas generales y particulares para los investigadores

Si durante el estudio algún paciente sufriera alguna enfermedad o acontecimiento adverso que en sí misma o por requerir tratamiento farmacológico pudiera modificar la disposición de cualquiera de los fármacos en estudio, o hiciera poco recomendable su administración, se excluirá al voluntario del estudio consignando detalladamente la causa. Si la reacción adversa fuera leve o moderada, requiriera o no tratamiento, y no implicara la suspensión del fármaco, dicha reacción sería consignada detalladamente y el estudio proseguiría según lo previsto.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

9.1. Descripción de los métodos estadísticos

El análisis estadístico de los datos del ensayo clínico se llevará a cabo por los miembros del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa.

Para el análisis de los datos, se definen tres poblaciones de estudio de forma prospectiva:

- El análisis de eficacia: se basa en la intención de tratar (ITT), compuesto por todos los sujetos que han sido asignados al azar.
- Un segundo análisis de la eficacia será con la población según el protocolo (PP), compuesta por todos los sujetos que han recibido la medicación del estudio
- El análisis de Seguridad se llevará a cabo en la población de seguridad, compuesta por todos los sujetos que han recibido la medicación del estudio.

Un análisis descriptivo se llevará a cabo para las variables recogidas durante el estudio. Los datos cuantitativos se describen como media y desviación estándar (SD). Los datos cualitativos se describen como frecuencias o porcentajes con intervalos de confianza del 95%. Las diferencias entre grupos se analizarán mediante el test t de Student para variables cuantitativas y la prueba de chi-cuadrado para las cualitativas (considerando una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$). Todos los análisis estadísticos se realizarán con SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

El análisis primario de eficacia será la reducción de la puntuación VAS a los 5 minutos después de comenzar con la administración del gas en estudio en comparación con placebo

Análisis de coste-utilidad: Los costes son definidos como la multiplicación de la cantidad de recursos usados por el precio unitario de cada recurso. Los resultados del análisis serán presentados como una ratio de coste-utilidad ICUR (incremental cost-utility ratio).

$$ICER = \frac{\text{Cost B (Test and Treat strategy)} - \text{Cost A (Empirical strategy)}}{\text{Utility (B)} - \text{Utility (A)}}$$

La estimación de la utilidad será derivada de la escala de calidad de vida (EuroQoL). Esta calidad de vida ha sido validado como un medio para obtener un índice de utilidad.

9.2. Número de sujetos previsto y justificación

Sujetos experimentales: Pacientes de ambos sexos que acuden al servicio de urgencias de los hospitales participantes con clínica sugestiva de cólico nefrítico.

Número: 242 pacientes.

Cálculo del tamaño muestral: Por un lado, teniendo en cuenta el primer parámetro principal de evaluación, si consideramos que la disminución en la EVA a los 5 minutos de iniciar con el gas medicinal en el grupo de mezcla fija de N2O y oxígeno 50/50 es de 1.5 cm y en el grupo placebo de 0 cm, y aceptamos un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2, 30 pacientes son necesarios en cada grupo para conseguir una diferencia igual o mayor a 1.5 cm siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La desviación estándar asumimos que será 1. Por tanto, considerando que la tasa de abandonos será igual a 0, un total de 60 pacientes serán incluidos, 30 en cada grupo de tratamiento. Por otra parte, si tenemos en cuenta el otro criterio principal de evaluación de satisfacción del paciente con el tratamiento administrado, si consideramos que en el grupo placebo será de un 50% versus un 75% en el grupo experimental, serían necesarios un total de 242 pacientes para demostrar tal diferencia (121 en el grupo placebo y 121 en el experimental). Por tanto, el

número total de pacientes a incluir será de 242 para demostrar eficacia y mayor satisfacción del grupo experimental.

10. ACCESO DIRECTO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal. Los sujetos del estudio se identificarán por un código numérico de 5 cifras en el que las dos primeras corresponden al centro y las tres últimas al número de paciente. Tanto los investigadores responsables del ensayo clínico, como un representante del laboratorio promotor o de las Autoridades Sanitarias tendrán acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

11. CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

11.1. Responsabilidades de los participantes del ensayo clínico

Los investigadores se atenderán a las normas de Buena Práctica Clínica y conocerán y seguirán los procedimientos normalizados de trabajo de los Servicios de Urgencia de los hospitales participantes. Toda la información recogida durante la realización del ensayo se anotará directamente en el cuaderno de recogida de datos, que se adjunta como anexo I. Cuando se haga una corrección se deberá anotar la fecha y las iniciales de la persona que la realiza.

El personal auxiliar seguirá las instrucciones dadas por el investigador en cuanto a las extracciones de muestras de sangre, su manejo y demás exploraciones complementarias.

Previo al estudio, los pacientes deberán recibir información oral y escrita con respecto al diseño, fines del estudio y posibles riesgos que de él puedan derivarse (apéndice D). Si posteriormente acceden a participar en el mismo, deberán firmar su consentimiento, sin que ello impida que en cualquier momento y por cualquier razón puedan revocarlo y abandonar el estudio.

Los pacientes recibirán instrucciones respecto a la necesidad de respetar estrictamente las instrucciones de los investigadores. Se informará a los pacientes de la necesidad de ponerse en contacto con los investigadores si durante el estudio surgiera alguna incidencia, facilitándoles la forma de hacerlo durante el periodo ambulatorio del estudio.

11.2. Desviaciones del protocolo

Cuando se produzca una situación que ocasione una desviación del protocolo, la desviación será sólo para ese sujeto. Los investigadores presentes en tales circunstancias documentarán de forma completa la desviación y la razón en el CRD. En el caso de que la desviación tenga que ver con los criterios de inclusión/exclusión, los investigadores contactarán con el monitor clínico por teléfono a fin de informarle de tal desviación.

12. ÉTICA

12.1. Normas generales y particulares para los investigadores

Los investigadores se atenderán estrictamente a lo dispuesto en este protocolo, cumplimentando totalmente las hojas de recogida de datos, que se enviarán a su debido tiempo al promotor o a la entidad colaboradora que éste designe para analizar los datos.

El ensayo se llevará a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki (apéndice A), revisada en Tokio,

Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Washington, Tokio y Seúl (2008) y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos.

Si durante el estudio algún paciente sufriera alguna enfermedad o acontecimiento adverso que en sí misma o por requerir tratamiento farmacológico pudiera modificar la disposición de cualquiera de los fármacos en estudio, o hiciera poco recomendable su administración, se excluirá al voluntario del estudio consignando detalladamente la causa. Si la reacción adversa fuera leve o moderada, requiriera o no tratamiento, y no implicara la suspensión del fármaco, dicha reacción será consignada detalladamente y el estudio proseguiría según lo previsto.

12.2. Consentimiento informado

Todos los pacientes antes de iniciar el estudio serán informados y darán su consentimiento por escrito. La hoja de consentimiento informado aparece en el apéndice D. Al paciente se le entregará una copia de esta hoja de información para que se la lleve consigo.

12.3. Dispositivos de seguridad y confidencialidad

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal. Los sujetos del estudio se identificarán por un código numérico de 5 cifras en el que las dos primeras corresponden al centro y las tres últimas al número de paciente. Tanto los investigadores responsables del ensayo clínico, como un representante del promotor o de las Autoridades Sanitarias tendrán acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los voluntarios.

13. MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS

13.1. Archivo de la documentación

Existirá un archivo de documentación para todos los datos, que se conservarán íntegros en papel y en soporte informático durante 15 años tras la finalización del estudio. Este archivo deberá contener los siguientes elementos:

1. Aprobación por el CEIC del protocolo y de la hoja de consentimiento informado.
2. Copia del impreso de consentimiento por escrito, y del protocolo aprobados con cualquier enmienda si procede.
3. Cualquier correspondencia relativa al estudio con el promotor (Fundación de Investigación Biomédica. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital), durante el transcurso del mismo.
4. Cualquier correspondencia con el CEIC.
5. Aceptación firmada del protocolo.
6. *Curriculum vitae* del investigador principal y de los otros investigadores que formen el equipo investigador.
7. Registro de firmas de los miembros del equipo investigador.
8. Comunicaciones de AA graves.
9. Lista de identidad de los pacientes.
10. Copias de los CRD.

13.2. Identificación de las muestras

La medicación del estudio será aportada por el laboratorio suministrador y se etiquetará de acuerdo a las recomendaciones del Real Decreto 223/2004.

13.3. Enmiendas al protocolo

Ni el investigador ni el monitor ni el promotor modificarán este protocolo sin obtener previamente el consentimiento de las otras partes. La modificación debe documentarse por escrito. Cualquier cambio en la actividad de investigación, excepto los necesarios para eliminar un riesgo aparente inmediato para el paciente debe ser revisado y aprobado por el CEIC antes de su implantación. El monitor del ensayo debe enviar las enmiendas al protocolo a las autoridades sanitarias, y las modificaciones pueden precisar la revisión y aprobación del CEIC.

13.4. Aceptación del investigador

El compromiso de investigador está incluido en el apéndice C.

14. FINANCIACIÓN Y SEGUROS

14.1. Seguro

La Fundación de Investigación Biomédica Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital dispone, de acuerdo con la Legislación Española (Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero), de un seguro de responsabilidad civil, con vistas a eventuales adversidades que pudieran recaer en los sujetos incluidos en el ensayo y derivadas de la medicación en estudio (anexo V).

15. POLÍTICA DE PUBLICACIÓN

El monitor y la entidad patrocinadora deberán tener una copia de cualquier manuscrito que se desee publicar 30 días antes de que se envíe al editor.

16. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aboumarzouk OM, Agarwal T, Syed Nong Chek SA, Milewski PJ, Nelson RL. Nitrous oxide for colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD008506. PubMed PMID: 21833967.
- (2) Maslekar S, Balaji P, Gardiner A, Culbert B, Monson JR, Duthie GS. Randomized controlled trial of patient-controlled sedation for colonoscopy: Entonox vs modified patient-maintained target-controlled propofol. *Colorectal Dis*. 2011 Jan;13(1):48-57. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01988.x. PubMed PMID: 19575742.
- (3) 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 Apr;96(4):361-8. PubMed PMID: 19283736.
- (4) Gregory J. Using nitrous oxide and oxygen to control pain in primary care. *Nurs Times*. 2008 Sep 16-22;104(37):24-6. PubMed PMID: 18833717.
- (5) Lepage L, Frangie MC, Detaint D, Brochet E, Guegueniat J, Partouche G, Iung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Nitrous oxide inhalation for transoesophageal echocardiography: an alternative to benzodiazepine sedation? *Eur J Echocardiogr*. 2008 Sep;9(5):621-4. Epub 2008 Feb 6. PubMed PMID: 18296403.
- (6) Paris A, Horvath R, Basset P, Thiery S, Couturier P, Franco A, Bosson JL. Nitrous oxide-oxygen mixture during care of bedsores and painful ulcers in the elderly: a randomized, crossover, open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Feb;35(2):171-6. PubMed PMID: 18226725.
- (7) Mazdak H, Abazari P, Ghassami F, Najafipour S. The analgesic effect of inhalational Entonox for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Res*. 2007 Dec;35(6):331-4. Epub 2007 Nov 3. PubMed PMID: 17982746; PubMed Central PMCID: PMC2082064.
- (8) Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg Med J*. 2005 Dec;22(12):901-8. Review. PubMed PMID: 16299211; PubMed Central PMCID: PMC1726638.
- (9) Keidan I, Zaslansky R, Weinberg M, Ben-Shlush A, Jacobson JM, Augarten A, Mor Y. Sedation during voiding cystourethrography: comparison of the efficacy and safety of using oral midazolam and continuous flow nitrous oxide. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 2):1598-600; discussion 1601. PubMed PMID: 16148661.
- (10) Kennedy RM, Luhmann JD, Luhmann SJ. Emergency department management of pain and anxiety related to orthopedic fracture care: a guide to analgesic techniques and procedural sedation in children. *Paediatr Drugs*. 2004;6(1):11-31. Review. PubMed PMID: 14969567.
- (11) Borland ML, Jacobs I, Rogers IR. Options in prehospital analgesia. *Emerg Med (Fremantle)*. 2002 Mar;14(1):77-84. Review. PubMed PMID: 11993839.
- (12) 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 Oct;19(6):492-4. PubMed PMID: 11593469.
- (13) Johnson JC, Atherton GL. Effectiveness of nitrous oxide in a rural EMS system. *J Emerg Med*. 1991 Jan-Apr;9(1-2):45-53. PubMed PMID: 2045648.
- (14) Pons PT. Nitrous oxide analgesia. *Emerg Med Clin North Am*. 1988 Nov;6(4):777-82. Review. PubMed PMID: 3056711.
- (15) Colohan DP. Nitrous oxide: a nonnarcotic analgesic for emergency use. *Med Instrum*. 1982 Nov-Dec;16(6):293-4. PubMed PMID: 7155020.
- (16) Donen N, Tweed WA, White D, Guttormson B, Enns J. Pre-hospital analgesia with Entonox. *Can Anaesth Soc J*. 1982 May;29(3):275-9. PubMed PMID: 7074407.

- (17) Tooth R. Postbasic nursing procedures. 2. Entonox and short-term pain relief. *Nurs Mirror*. 1982 Apr 28;154(17):54-5. PubMed PMID: 6176948.
- (18) McKinnon KD. Prehospital analgesia with nitrous oxide/oxygen. *Can Med Assoc J*. 1981 Oct 15;125(8):836-40. PubMed PMID: 7306895; PubMed Central PMCID: PMC1862698.
- (19) Amey BD, Ballinger JA, Harrison EE. Prehospital administration of nitrous oxide for control of pain. *Ann Emerg Med*. 1981 May;10(5):247-51. PubMed PMID: 7224273.
- (20) McKinnon KD, Culver D, Prno JM. Nitrous oxide/oxygen analgesia in emergency care. *Can Fam Physician*. 1980 Jan;26:83-7. PubMed PMID: 21297843; PubMed Central PMCID: PMC2383538.
- (21) Thal ER, Montgomery SJ, Atkins JM, Roberts BG. Self-administered analgesia with nitrous oxide. Adjunctive aid for emergency medical care systems. *JAMA*. 1979 Nov 30;242(22):2418-9. PubMed PMID: 490853.
- (22) Diggory G, Tiffany R. The use of Entonox in the relief of pain. *Cancer Nurs*. 1979 Aug;2(4):279-82. PubMed PMID: 256774.
- (23) Symes D. First at the scene: the relief of pain at an accident. Entonox has proved to be a valuable and relatively safe analgesic. *Nurs Times*. 1979 Jul 12;75(28):1173. PubMed PMID: 257429.
- (24) Marsden AK. Entonox in the emergency department. *Injury*. 1979 May;10(4):311-2. PubMed PMID: 478627.
- (25) Willis BA, Rosen M. Entonox analgesia--a method of reducing the delay between demand and supply. *Anaesthesia*. 1977 Jun;32(6):573-6. PubMed PMID: 879470.
- (26) Kerr F, Brown MG, Irving JB, Hoskins MR, Ewing DJ, Kirby BJ. A double-blind trial of patient-controlled nitrous-oxide/oxygen analgesia in myocardial infarction. *Lancet*. 1975 Jun 28;1(7922):1397-400. PubMed PMID: 49560.
- (27) Aboumarzouk O, Agarwal T, Syed Nong Chek S, Milewski P, Nelson R. Óxido nitroso para la colonoscopia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 8. Art. No.: CD008506. DOI: 10.1002/14651858.CD008506.
- (28) Frost E. A history of nitrous oxide. In *Nitrous Oxide*. Edited by Eger E II. Elsevier New York 1985: 1-22.
- (29) Guedel A.E. Nitrous Oxide air anaesthesia self administered in obstetrics: a preliminary report. *Indianapolis Med J* 1911; 14:476-479
- (30) Tunstall M.E. Obstetric analgesia. *The Lancet* 1961;2:964.
- (31) Baskett J. F. Use of entonox in the Ambulance Service. *Br Med* 1970; 2:41-43
- (32) Kind P. Guidelines for value sets in economic and non-economic studies using EQ-5D. Chapter 4 in: Brooks R, Rabin R, de Charro F, editors. *The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective*. Kluwer 2003.

17. APÉNDICES

A. Declaración de Helsinki

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL
Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964; y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Etica Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.
14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre

financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a

menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

B. Memoria económica

Título: Estudio en fase IV randomizado doble ciego y multicéntrico para la evaluación del uso de una mezcla de oxígeno y óxido nitroso 50/50 en el tratamiento del cólico renal en el servicio de urgencias.

Código: PG-ON-09, 13 de enero de 2012.

Promotor: Fundación de Investigación Biomédica. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de la Princesa.

Lugar de realización: Servicios de Urgencias de los Hospitales Universitario de la Princesa y Universitario de Getafe.

Número de sujetos: 242

Presupuesto total del proyecto

- 9 botellas de 10 litros de la mezcla del gas (N₂O/O₂ 50/50) comprimido (equivale a 2800 litros del gas): 350 eurosx9= 3150 euros.
- 9 botellas de 10 litros del placebo (conteniendo una mezcla de aire y oxígeno para conseguir una concentración de O₂ del 50%): 350 eurosx9= 3150 euros.
- 4 válvulas a demanda: 300 eurosx4= 1200 euros.
- 242 filtros con válvula de exhalación para mascarilla: 3 eurosx242=726 euros
- 242 mascarillas anestésicas de adulto: 3 eurosx242=726 euros.
- Servicios de monitorización 8400 euros.
- Análisis estadístico 6000 euros.
- Gastos de autorizaciones administrativas 1050 euros
- Gastos del seguro obligatorio para ensayos clínicos 6000 euros.
- Gastos de publicación y difusión de resultados 6000 euros.

| | |
|--|-----------------|
| TOTAL DEL PRESUPUESTO (IVA no incluido) | 36402,00 |
|--|-----------------|

Fuentes de financiación

Ayuda de la convocatoria de investigación independiente 2011 convocada por el Ministerio de Sanidad y consumo por orden SPI/2885/2011..... 39272,04

Plazo de realización: 4-5 meses a partir de la obtención de las autorizaciones pertinentes.

C. Compromiso del Investigador

ESTUDIO EN FASE IV RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.

Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet y Dra. Virginia Alvarez Rodríguez.

Hacen constar:

Que conocen y aceptan participar como investigadores principales en el ensayo clínico, código de protocolo PG-ON-09, 13 de enero de 2012. (EUDRA CT number: 2012-000200) titulado: **“Estudio en fase IV randomizado doble ciego y multicéntrico para la evaluación del uso de una mezcla de oxígeno y óxido nitroso 50/50 en el tratamiento del cólico renal en el servicio de urgencias”**.

Que se comprometen a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Agencia Española del Medicamento.

Que respetarán las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de Dolores Ochoa Mazarro, Carmen del Arco Galán, Cristina Santiago Poveda, Daniel Afonso Rivero, Francisco Javier Val de Santos, Natalia Villalba Guijorro, Sonia González del Val, Isabel López Isidro, Esther Amaya Sánchez Cabeza, Isabel López Carretero, Manuel Jesús Ruiz Polaina, Corina Cazorla Cana, Juan Pedro Zabaleta Camino y Marta Merlo Loranca como investigadores colaboradores.

En Madrid a 16 de enero de 2012.



D. Hoja de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN DE PACIENTES

ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

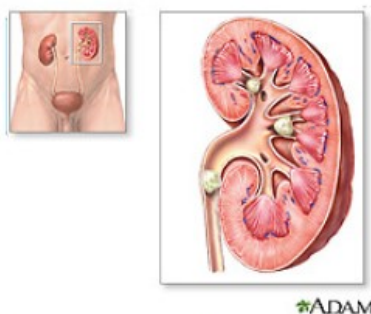
Código de protocolo PG-ON-09 (Versión 1, 13 de enero de 2012)

EUDRA CT number: 2012-000200-15

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del ensayo clínico en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

INTRODUCCION.

El cólico nefrítico se produce por la obstrucción de la vía urinaria por un cálculo.



Esta obstrucción produce un dolor intenso que requiere en muchas ocasiones la utilización de múltiples fármacos para su control, incluyendo el uso de fármacos similares a la morfina.

Nos gustaría contar con su participación en un estudio para comprobar la utilidad del uso del gas mezcla de óxido nitroso (N₂O) con oxígeno (O₂) en proporción 50/50 en el manejo del cólico nefrítico.

FUNDAMENTO

Los fármacos que utilizamos de forma habitual en el cólico nefrítico tardan un tiempo en iniciar su acción lo que puede influir, además de en una demora en el control del dolor, en una necesidad de mayor uso de los mismos y en la utilización de derivados opiáceos con mayor frecuencia, lo que incrementa el número de efectos secundarios.

El gas que combina óxido nitroso y oxígeno (N₂O/O₂) en una proporción de 50/50 lleva mucho tiempo empleándose en la atención del dolor en las situaciones de urgencias. La rapidez de acción del mismo, el excelente perfil de seguridad, sus efectos analgésicos y sedantes, y el hecho de que es un fármaco autoadministrable lo convierten en un tratamiento que potencialmente puede mejorar el manejo del dolor en el cólico nefrítico.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN

El uso de la mezcla de óxido nitroso y oxígeno (N₂O/O₂) en una proporción de 50/50 ha demostrado en otras situaciones producir un control del dolor muy rápido por lo que en el caso del cólico nefrítico creemos que el tiempo hasta el control del dolor será menor, lo que potencialmente disminuirá el número de fármacos a utilizar, con la reducción de efectos secundarios y riesgo de interacciones entre ellos, así como la necesidad de uso de analgésicos de último escalón (opiáceos derivados de la morfina).

Los efectos secundarios asociados al uso de este gas suelen ser leves y son equiparables a los que se pueden experimentar con alguno de los fármacos utilizados en el manejo convencional del cólico nefrítico. Además dada la rápida eliminación del gas una vez se suspende la administración del mismo su duración suele ser muy breve. Los principales incluyen náuseas, vómitos, mareos, somnolencia, cefalea, hipotensión, parestesias, excitación paradójica y sensación de pánico.

Además, le comunicamos que, como es habitual en las asistencias a los pacientes con cólico nefrítico en nuestro centro, se le va a colocar un catéter en el brazo durante el periodo que usted permanezca en el servicio de urgencias, para facilitar la toma de las muestras de sangre y la administración del tratamiento convencional del cólico. Puede que se produzca alguna lesión en la zona en la que se le ha colocado el catéter, como hematoma, hinchazón e incluso inflamación de la vena (flebitis).

Durante todo el tiempo que dure el estudio se le preguntará en numerosas ocasiones acerca de los posibles efectos adversos que pudieran aparecer, así como sobre el grado de control de su dolor.

DESARROLLO DEL ENSAYO

Si usted consiente participar en el estudio, y tras haber comprobado que cumple los criterios de inclusión en el mismo y que no presenta ninguna circunstancia que impida la utilización de la mezcla del N₂O/O₂ en proporción 50/50, le asignaremos de forma aleatoria a recibir este gas junto con el tratamiento convencional (que incluye un fármaco para disminuir las náuseas y el uso de medicación para controlar el dolor), o bien el tratamiento convencional junto con oxígeno mezclado con aire para conseguir una concentración del primero del 50% como placebo.

El periodo aproximado de tiempo donde podrá autoadministrarse la mezcla del gas será de aproximadamente una hora. Con posterioridad a este periodo de tiempo y en función del grado de control sintomático y/o resultado de las pruebas complementarias puede continuar necesitando la asistencia habitual en los casos de cólico nefrítico.

Canalizaremos una vía periférica como hacemos de forma habitual en los casos de cólico nefrítico, por la que además de obtener análisis para comprobar parámetros como la cifra de leucocitos en sangre y su nivel de función renal, administraremos la medicación que usted necesite para el control de sus síntomas.

Además comprobaremos a los 15 días mediante llamada telefónica su grado de satisfacción.

¿COMO SE PROTEGERA MI INTIMIDAD?

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los

derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

SEGURO

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros, contratada con la compañía que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero), que cubre todos los gastos en caso de daños derivados de su participación en este ensayo.

PERSONAS DE CONTACTO

Usted tendrá en todo momento a su disposición un equipo de profesionales sanitarios a los que no debe dudar en preguntar cualquier duda que le surja sobre medicación, comidas y bebidas que pueden tomar, etc. En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con el investigador principal del estudio, el Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet en el Hospital Universitario de la Princesa o la Dra. Virginia Alvarez Rodríguez en el Hospital Universitario de Getafe, o alguno de los investigadores colaboradores en los teléfonos +34 91 520 22 60 (en el caso del Hospital de la Princesa) y 91 683 93 60 (en el caso del Hospital de Getafe).

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Código de protocolo PG-ON-09 (Versión 1, 13 de enero de 2012)

EUDRA CT number: 2012-000200-15

Yo (nombre y apellidos):.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:(nombre del investigador)
-
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento de 4 páginas se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el voluntario

E. Notificación de sospecha de reacción adversa, según Circular 15/2001 (17)

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación. Se considera medicamento en investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
2. Las sospechas de reacciones adversas mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

1. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
7. Se describirá la reacción adversa en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
- 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

| | | |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN | CODIGO DE PROTOCOLO (promotor) | Nº NOTIFICACION (Promotor) |
| | PACIENTE Nº | Nº NOTIFICACION |

I. INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

| | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|-----|-----|----------|---------|----------|-----------|---|-----|-----|
| 1a. PAIS | 2. FECHA DE NACIMIENTO | | | 2a. EDAD | 3. SEXO | 3a. PESO | 3b. TALLA | 4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN | | |
| | DIA | MES | AÑO | | | | | DIA | MES | AÑO |
| 7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede). | | | | | | | | 8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE | | |
| | | | | | | | | <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLÍNICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN | | |

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

| | | | | | | |
|---|------------------|---|---------------------------|---|---------------------|------------------------------|
| 14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO | 15. DOSIS DIARIA | 16. VIA | 17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO | 18. FECHAS DE INICIO | 18. FECHAS DE FINAL | 19. DURACION DEL TRATAMIENTO |
| | | | | | | |
| 20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? | | 20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? | | 21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? | | |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE | | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE | | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE | | |

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

| | | | | | |
|--|-------------------|----------|-----------------------|----------------------|--------------------------------|
| 22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos) | 22a. DOSIS DIARIA | 22b. VIA | 22c. FECHAS DE INICIO | 22c. FECHAS DE FINAL | 22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| 23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.) | | | | | |
| | | | | | |

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

| | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|
| 24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR | | 24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR | |
| 24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEM) | 25a. TIPO DE INFORME Y INICIAL Y SEGUIMIENTO | 24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA: | |
| 24e. FECHA DEL INFORME | 24f. FECHA DE ENTRADA AEM | 25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO | |

ANEXO V. Cuadernos de Recogida de Datos (CRD)

**ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y
MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE
OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO
RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS**

Código de protocolo PG-ON-09 (Versión 1, 13 de enero de 2012)

EUDRA CT number: 2012-000200-15

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|
| Nº DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE | | | - | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|

| | | |
|-------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| SEXO | <input type="checkbox"/> Masculino | <input type="checkbox"/> Femenino |
|-------------|------------------------------------|-----------------------------------|

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|
| FECHA (dd/mm/aaaa) | | | / | | | / | | | | |
|---------------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|

Centro participante (marcar el que corresponda):

PRINCESA (01) GETAFE (02)

HORA DE LLEGADA (24h) ____:____

HORA DE TRIAGE (24h) ____:____

HORA DE 1ª ASISTENCIA (24h) ____:____

HORA DE INICIO DE LA MEDICACION (24h) ____:____

HORA DE SOLICITUD DE ECOGRAFIA (24h) ____:____

A) Criterios de inclusión (se cumplen todos):

- Edad ≥18 años.
- Dolor lumbar (irradiado o no)
- De carácter cólico.
- Puñopercusión positiva en el mismo lado del dolor.

B) Criterios de exclusión (se cumple alguno de ellos, señalarlo):

- Pacientes <18 años.
- Pacientes que no cumplan criterios para el diagnóstico de cólico nefrítico.
- Pacientes con alergia o intolerancia a alguno de los fármacos a utilizar en el estudio (dexketoprofeno, metamizol, metoclorpropamida y/o petidina).
- Pacientes gestantes o dando lactancia materna.
- Pacientes con patología psiquiátrica clínicamente relevante a criterio del facultativo.
- Pacientes con contraindicación absoluta o relativa para el uso de N2O/O2 50/50:
 - Incapaces de colaborar y/o con alteración del nivel de conciencia.
 - Con neumotórax.
 - Con distensión abdominal importante y/o sospecha de obstrucción intestinal.
 - Con enfisema bulloso severo.
 - Con antecedentes de buceo reciente (en los 7 últimos días).
 - Que hayan sufrido un traumatismo craneoencefálico.
 - A los que se haya realizado inyección intraocular reciente de gas (en los 7 últimos días).
 - A los que se les haya realizado un procedimiento quirúrgico en el oído medio.
 - Con saturación de oxígeno <94%.
 - Con déficit conocido de vitamina B12 o fólico.

C) FIRMA CONSENTIMIENTO INFORMADO

SI NO (DETALLAR MOTIVO): _____

ESCALAS AL INGRESO.

ESCALA VISUAL ANALGESICA

(valor obtenido)

| <i>A completar por el médico</i> | |
|----------------------------------|--|
| Medida escala (cm) | |
| Medida marcada por paciente | |

GRADO DE SEDACION (OAA/S).

| PUNTUACION | RESPUESTA |
|------------|--|
| 5 | Responde correctamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 4 | Responde lentamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 3 | Responde tras llamarle con un tono de voz alta o repetidamente. |
| 2 | Responde tras zarandearle con insistencia |
| 1 | No responde tras zarandearle con insistencia |
| 0 | No responde al dolor |

ESCALAS A LOS 15 MINUTOS DEL INICIO DE LA MEDICACION.

ESCALA VISUAL ANALGESICA

(valor obtenido)

| <i>A completar por el médico</i> | |
|----------------------------------|--|
| Medida escala (cm) | |
| Medida marcada por paciente | |

GRADO DE SEDACION (OAA/S).

| PUNTUACION | RESPUESTA |
|------------|--|
| 5 | Responde correctamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 4 | Responde lentamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 3 | Responde tras llamarle con un tono de voz alta o repetidamente. |
| 2 | Responde tras zarandearle con insistencia |
| 1 | No responde tras zarandearle con insistencia |
| 0 | No responde al dolor |

ESCALAS A LOS 30 MINUTOS DEL INICIO DE LA MEDICACION.

ESCALA VISUAL ANALGESICA

(valor obtenido)

| <i>A completar por el médico</i> | |
|----------------------------------|--|
| Medida escala (cm) | |
| Medida marcada por paciente | |

GRADO DE SEDACION (OAA/S).

| PUNTUACION | RESPUESTA |
|------------|--|
| 5 | Responde correctamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 4 | Responde lentamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 3 | Responde tras llamarle con un tono de voz alta o repetidamente. |
| 2 | Responde tras zarandearle con insistencia |
| 1 | No responde tras zarandearle con insistencia |
| 0 | No responde al dolor |

ESCALAS A LOS 60 MINUTOS DEL INICIO DE LA MEDICACION.

ESCALA VISUAL ANALGESICA

(valor obtenido)

| <i>A completar por el médico</i> | |
|----------------------------------|--|
| Medida escala (cm) | |
| Medida marcada por paciente | |

GRADO DE SEDACION (OAA/S).

| PUNTUACION | RESPUESTA |
|------------|--|
| 5 | Responde correctamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 4 | Responde lentamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 3 | Responde tras llamarle con un tono de voz alta o repetidamente. |
| 2 | Responde tras zarandearle con insistencia |
| 1 | No responde tras zarandearle con insistencia |
| 0 | No responde al dolor |

ESCALAS AL ALTA (BIEN SEA A DOMICILIO O PASO A OBSERVACION/HOSPITALIZACION).

ESCALA VISUAL ANALGESICA

(valor obtenido)

| <i>A completar por el médico</i> | |
|----------------------------------|--|
| Medida escala (cm) | |
| Medida marcada por paciente | |

GRADO DE SEDACION (OAA/S)

| PUNTUACION | RESPUESTA |
|------------|--|
| 5 | Responde correctamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 4 | Responde lentamente a la orden dada con un tono de voz normal |
| 3 | Responde tras llamarle con un tono de voz alta o repetidamente. |
| 2 | Responde tras zarandearle con insistencia |
| 1 | No responde tras zarandearle con insistencia |
| 0 | No responde al dolor |

VARIABLES DEMOGRAFICAS.

1. FECHA DE NACIMIENTO (dd/mm/aaaa)

| | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|
| | | / | | | / | | | | |
|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|

2. NACIONALIDAD: _____

3. RAZA:

CAUCASICA

OTRAS (ESPECIFICAR): _____

PARAMETROS FISICOS.

1. PESO (Kg)

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|--|
| | | | | , | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|--|

2. TALLA

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

 (cm)

3. TENSION ARTERIAL (mm de Hg) (decúbito supino)

a. INGRESO

| | | | |
|--------------|--|--|--|
| TA SISTOLICA | | | |
|--------------|--|--|--|

| | | | |
|---------------|--|--|--|
| TA DIASTOLICA | | | |
|---------------|--|--|--|

b. ALTA

| | | | |
|--------------|--|--|--|
| TA SISTOLICA | | | |
|--------------|--|--|--|

| | | | |
|---------------|--|--|--|
| TA DIASTOLICA | | | |
|---------------|--|--|--|

4. SATURACION DE OXIGENO POR PULSIOXIMETRÍA. (% saturación o₂)

| INGRESO | ALTA |
|---------|------|
| | |

5. TEMPERATURA (°C)

| INGRESO | ALTA |
|---------|------|
| | |

- axilar
- auricular

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1. LEUCOCITOS (/mm³)

2. NEUTROFILOS:

a. PORCENTAJE (%)

b. VALOR ABSOLUTO (/mm³)

3. HEMOGLOBINA (g/dL):

4. CREATININA (mg/dL):

5. Presencia en tira de orina de:

a. Hematuria SI

NO

b. Piuria (>5 leucocitos por campo) SI

NO

c. Cristaluria SI

NO

d. Densidad:

e. pH

6. LITIASIS EN RADIOGRAFÍA DE ABDOMEN

SI - DIAMETRO MAXIMO (mm):

NO

7. ECOGRAFIA ABDOMINAL

NO

SI

i. PRESENCIA DE LITIASIS:

1. SI NO

2. TAMAÑO (mm)

ii. HIDRONEFROSIS.

1. SI NO

2. GRADO leve moderado severo

TRATAMIENTO.

1. N° DE ANALGESICOS EMPLEADOS:

a. 1 (DEXKETOPROFENO)

b. 2 (DEXKETOPROFENO Y METAMIZOL)

c. 3 (DEXKETOPROFENO, METAMIZOL Y PETIDINA)

¿NECESITO REPETIR DOSIS DE PETIDINA?

SI

NO

2. EFECTOS SECUNDARIOS. (señalar el que se presentó, su intensidad – leve-moderado-grave- e indicar si obligó a suspender el tratamiento).

| | APARICION | INTENSIDAD | | | SUSPENSION DEL TTO | |
|-----------------------|-----------|------------|----------|-------|--------------------|----|
| | | leve | moderado | grave | SI | NO |
| NAUSEAS | | | | | | |
| VOMITOS | | | | | | |
| MAREOS | | | | | | |
| SOMNOLENCIA | | | | | | |
| CEFALEA | | | | | | |
| HIPOENSION(TAS<90) | | | | | | |
| PARESTESIAS | | | | | | |
| EXCITACIÓN PARADOJICA | | | | | | |
| SENSACION DE PANICO | | | | | | |
| OTROS (ESPECIFICAR) | | | | | | |

DESTINO DEL PACIENTE (Especificar fecha y hora)

○ Domicilio.

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|------|--|---|--|--|
| Fecha (dd/mm/aaaa) | | | / | | | / | | | | Hora | | : | | |
|--------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|------|--|---|--|--|

○ Observación de Urgencias (especificar destino final, fecha y hora)

○ Domicilio

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|------|--|---|--|--|
| Fecha (dd/mm/aaaa) | | | / | | | / | | | | Hora | | : | | |
|--------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|------|--|---|--|--|

○ Ingreso

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|------|--|---|--|--|
| Fecha (dd/mm/aaaa) | | | / | | | / | | | | Hora | | : | | |
|--------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|--|------|--|---|--|--|

4) Necesidad de ingreso por otro motivo:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Sí Fecha (dd/mm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | Centro <input type="checkbox"/> mismo <input type="checkbox"/> otro: _____ | |
| | | | / | | | / | | | | | | | | | | | | | Motivo (especificar): _____ |

No

5) Encuesta de satisfacción.

Por favor conteste a las preguntas indicando la que mejor refleje su opinión respecto al grado de satisfacción con el control del dolor con la medicación que se le administró en el servicio de urgencias.

a) ¿Se siente satisfecho con la eficacia del tratamiento?

- Muy satisfecho
- Bastante satisfecho
- Ni satisfecho ni insatisfecho
- Bastante insatisfecho
- Muy insatisfecho

b) ¿Se siente satisfecho de cómo se controlaron los síntomas?

- Muy satisfecho
- Bastante satisfecho
- Ni satisfecho ni insatisfecho
- Bastante insatisfecho
- Muy insatisfecho

c) ¿Se siente satisfecho con los efectos secundarios o molestias del tratamiento?

- Muy satisfecho
- Bastante satisfecho
- Ni satisfecho ni insatisfecho
- Bastante insatisfecho
- Muy insatisfecho

d) Valore de 0 a 10 (siendo 0 la peor y 10 la mejor calificación) la satisfacción global con el tratamiento recibido:

6) **Comunicación de efectos secundarios tras el alta.**

| | Señalar los que aparecieron |
|-------------------------|-----------------------------|
| NAUSEAS | |
| VOMITOS | |
| MAREOS | |
| SOMNOLENCIA | |
| CEFALEA | |
| HIPOENSION (<90 de TAS) | |
| PARESTESIAS | |
| EXCITACIÓN PARADOJICA | |
| SENSACION DE PANICO | |
| OTROS (especificar) | |

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE

| Acontecim.Adverso | Fecha inicio | Fecha fin | Relación con medicación del estudio | Severidad (leve moderado grave) | Tratamiento |
|-------------------|--------------|-----------|---|---|---|
| | | | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no |
| | | | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no |
| | | | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no |
| | | | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no |
| | | | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no |
| | | | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no |
| | | | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no | <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave | <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no |

| Tratamiento (indicar fármaco y dosis) | Posología y vía de administración | Fecha inicio tto | Fecha fin tto |
|--|-----------------------------------|------------------|---------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

**ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO DOBLE CIEGO Y
MULTICENTRICO PARA LA EVALUACIÓN DEL USO DE UNA MEZCLA DE
OXÍGENO Y OXIDO NITROSO 50/50 EN EL TRATAMIENTO DEL COLICO
RENAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS**

Código de protocolo PG-ON-09 (Versión 1, 13 de enero de 2012)

EUDRA CT number: 2012-000200-15

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.
(ESCALAS PACIENTE)**

| | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|--|
| Nº DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE | | | - | | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|--|

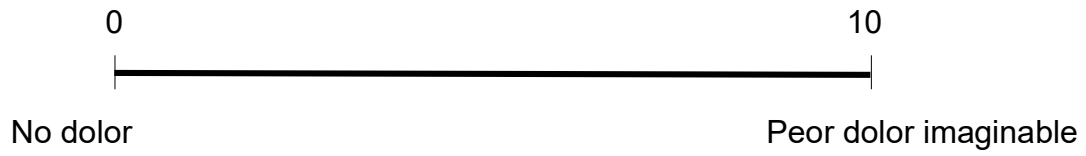
ESCALA AL INGRESO.

ESCALA VISUAL ANALGESICA



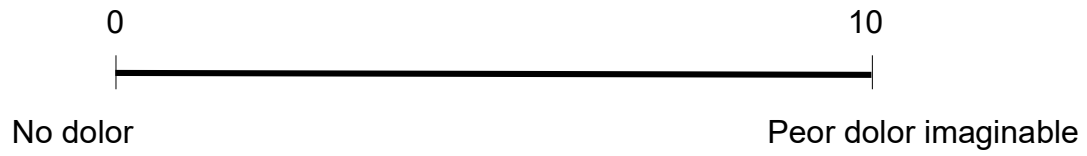
ESCALA A LOS 5 MINUTOS DEL INICIO DE LA MEDICACIÓN

ESCALA VISUAL ANALGESICA.



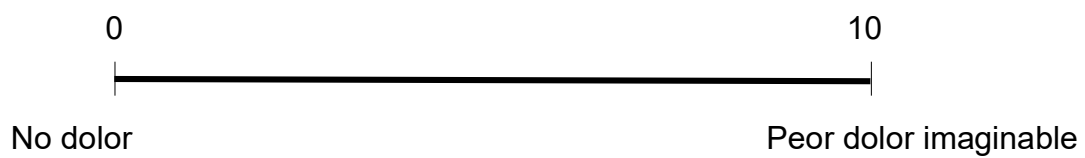
ESCALA A LOS 10 MINUTOS DEL INICIO DE LA MEDICACIÓN

ESCALA VISUAL ANALGESICA.



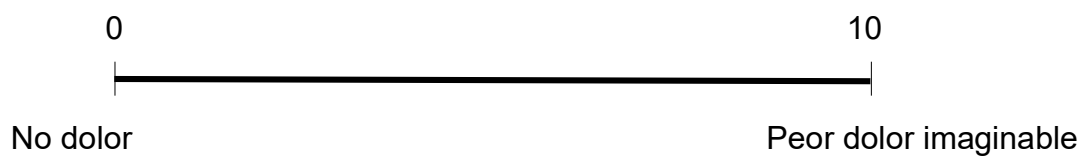
ESCALA A LOS 15 MINUTOS DEL INICIO DE LA MEDICACION.

ESCALA VISUAL ANALGESICA.



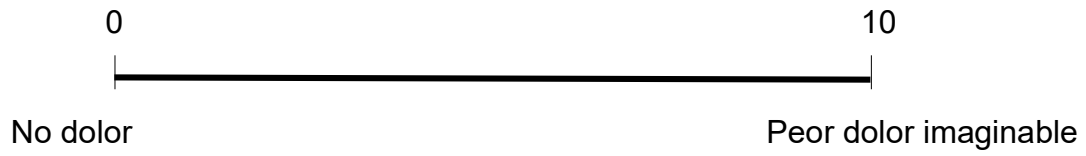
ESCALA A LOS 30 MINUTOS DEL INICIO DE LA MEDICACION.

ESCALA VISUAL ANALGESICA.



ESCALA A LOS 60 MINUTOS DEL INICIO DE LA MEDICACION.

ESCALA VISUAL ANALGESICA.



ESCALA AL ALTA (BIEN SEA A DOMICILIO O PASO A OBSERVACION/HOSPITALIZACION).

ESCALA VISUAL ANALGESICA.



SATISFACCIÓN DEL PACIENTE CON EL TRATAMIENTO



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid.

Certifica

- Que el ensayo clínico, código de protocolo PG-ON-09, N^o EUDRACT 2012-000200-15, promovido por Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Princesa, titulado: Ensayo clínico en fase IV randomizado doble ciego y multicéntrico para la evaluación del uso de una mezcla de oxígeno y óxido nítrico 50/50 en el tratamiento del cólico renal en el servicio de urgencias;(Versión 1: 13-01-12) y cuyo investigador principal es el Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet (Servicio de Urgencias) en el Hospital Universitario de la Princesa:

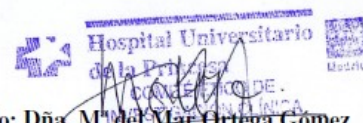
Que en la fecha de aprobación de dicho estudio, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente: Francisco Abad Santos (Servicio de Farmacología Clínica)
Vicepresidente: Rosario Ortiz de Urbina Barba (no perteneciente a profesiones sanitarias, Directora de la Fundación para la Investigación Biomédica).
Secretario: M^a del Mar Ortega Gómez (Especialista en Inmunología Clínica)
Vocales: Dolores Ochoa Mazarro (Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica)
Carmen del Arco Galán (Servicio de Urgencias)
Rafael Fernández Alonso (Fundación para la Investigación Biomédica)
Jesús González Cajal (Servicio de Psiquiatría; miembro del Comité Asistencial de Ética)
Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2)
Elena Martín Pérez (Servicio de Cirugía General y Digestiva)
Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, especialista en Farmacia Hospitalaria)
Raquel Nuñez Álvarez (no perteneciente a profesiones sanitarias)
Igor Pinedo García (licenciado en Derecho, no perteneciente al Hospital)
Jesús Álvarez Duque (Farmacéutico, Atención Primaria, Área 2)
Eduardo Sánchez Sánchez (Subdirector Médico)
Tania Tineo Drove (Servicio de Enfermería)
Licinio Medina Moreno (Jefe Servicio Económico-Financiero)
Alberto Sebastián Palomino (Director de Continuidad Asistencial)
Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)

Que en las reuniones en las que se ha evaluado este protocolo existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid (resolución de acreditación 19-07-10).

Lo que firmo, a petición del promotor, en Madrid a 13 de marzo de 2012


Hospital Universitario
de la Princesa
COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Fdo: Dña. M^a del Mar Ortega Gómez

CEIC Hospital Universitario La Princesa

C/ Diego de León 62, MADRID (28006) Tel.: 91 520 24 76/Fax: 91 520 25 60

ANEXO VII. Aprobación de la Agencia Española del Medicamento

4. Jun. 2012 14:42

AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS

Nº4830 P. 1/3



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

FIB. Instituto I.S. H Universitario de La Princesa
Ana María Tello
C/ Diego de León 62
28006 Madrid
España

REFERENCIA: MUH/AEC

FECHA: 29/05/2012

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "Ensayo Clínico en Fase IV randomizado doble ciego y multicéntrico para la evaluación del uso de una mezcla de oxígeno y óxido nítrico 50/50 en el tratamiento del cólico renal en el servicio de urgencias", Nº EudraCT "2012-000200-15".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS -según proceda- y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

CORREO ELECTRÓNICO

secciem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28072 MADRID
TEL: 902 101 322
FAX: 91 6226076

ANEXO VIII. Contrato para la realización del ensayo clínico en el Hospital Universitario de la Princesa



Hospital Universitario
de La Princesa

Comunidad de Madrid

CONTRATO PARA LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO Titulado "Ensayo clínico randomizado doble ciego y multicéntrico para la evaluación del uso de una mezcla de oxígeno y óxido nítrico 50/50 en el tratamiento del cólico renal en el servicio de urgencias"

(Código de protocolo PG-ON-09, código en la Fundación 1921)

En Madrid, a 20 de junio de 2012

REUNIDOS

De una parte, Dña. María del Rosario Ortiz de Urbina Barba, con N.I.F. nº 33.508.578-Q, actuando en nombre y representación de la FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA, (en adelante, FUNDACIÓN y PROMOTOR), con domicilio social en la Calle Diego de León, número 62 de Madrid (Código Postal 28006) y con C.I.F. nº G-83727081, autorizado al efecto conforme a los poderes expedidos en Madrid, con fecha tres de noviembre de dos mil nueve y número de protocolo mil novecientos ochenta y tres, ante la notario de Madrid Dña. Carmen Boulet Alonso.

D. Miguel Ángel Andrés Molinero actúa asimismo en nombre y representación del Hospital Universitario de La Princesa (en adelante, HOSPITAL), en virtud y de conformidad con los acuerdos entre la FUNDACION y el HOSPITAL.

Y de otra parte D. Juan Mariano Aguilár Mulet, con N.I.F. nº 33507648Y, actuando en su propio nombre y derecho (en adelante, INVESTIGADOR PRINCIPAL), con domicilio, a efectos de notificaciones, en el Servicio Urgencias del HOSPITAL situado en la Calle Diego de León, número 62, de Madrid (Código Postal 28006) y con C.I.F. nº Q-28-77007-A.

Reconociéndose las Partes la capacidad mutua necesaria para obligarse por el presente Contrato (en adelante, las Partes)

EXPONEN

Que el **PROMOTOR** está interesado en la realización del ENSAYO CLÍNICO descrito en la cláusula primera del contrato.

Que la **FUNDACIÓN** es la estructura del Hospital Universitario de La Princesa que tiene delegada la gestión de la investigación que se desarrolla en el Hospital, según consta en el Convenio entre el Instituto Madrileño de Salud y LA FUNDACIÓN sobre la articulación de relaciones entre las Fundaciones para la Investigación Biomédica y los Centros Hospitalarios de fecha cinco de mayo de dos mil cuatro.

Basándose en lo anteriormente expuesto, deciden formalizar el presente Contrato, de acuerdo a las siguientes

CLÁUSULAS

PRIMERA.- OBJETO

1.1. El objeto del presente Contrato es la realización del ENSAYO cuyo título es "Ensayo clínico randomizado doble ciego y multicéntrico para la evaluación del uso de una mezcla de oxígeno y óxido nítrico 50/50 en el tratamiento del cólico renal en el servicio de urgencias"(en adelante ENSAYO) código de protocolo "PG-ON-09" (en adelante PROTOCOLO), que se llevará a cabo fundamentalmente en las dependencias del HOSPITAL identificadas en el Expositivo del presente Contrato, bajo la dirección y

responsabilidad del Dr. Juan Mariano Aguilar Mulet que actuará como **INVESTIGADOR PRINCIPAL** del mismo. El **ENSAYO** se realizará de acuerdo al contenido especificado en el **PROTOCOLO**, de igual versión y fecha que el informado con fecha **Versión 1: 13-01-12** por el CEIC del Hospital Universitario de La Princesa y con Dictamen Favorable del CEIC de referencia del Hospital Universitario de La Princesa de fecha 13 de marzo de 2012.

SEGUNDA- INICIO Y DURACIÓN

- 2.1.- El **ENSAYO** no se iniciará bajo ningún concepto hasta que se haya emitido la preceptiva autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante, **AEMPS**). Las Partes se comprometen a velar porque el **ENSAYO** se realice de acuerdo a lo especificado en el **PROTOCOLO** y, en particular, para que el **ENSAYO** no se inicie sin la autorización de la **AEMPS**.
- 2.2.- La duración prevista del **ENSAYO** es de 12 meses, plazo que se contará a partir de la obtención de la autorización de la **AEMPS** según lo indicado en el **PROTOCOLO**. En el caso de reclutamiento competitivo, el número de sujetos reclutados puede variar respecto a lo previsto inicialmente.

TERCERA- NORMATIVA APLICABLE

- 3.1. Las Partes se comprometen, en todo momento, a respetar y dar cumplimiento a la legislación vigente aplicable a la firma de este Contrato y durante su vigencia, así como a observar expresamente los principios y normas éticas, en particular, las siguientes:
 - 3.1.1. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.
 - 3.1.2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.
 - 3.1.3. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (en adelante, **RD 223/2004**).
 - 3.1.4. Decreto 39/1994, de 28 de abril, por el que se regulan las competencias en materia de ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad de Madrid.
 - 3.1.5. Orden SCO 256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano y la Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero, que la modifica.
- 3.2. Las Partes, asumen el cumplimiento de la normativa sobre incompatibilidades del personal al servicio de las Administraciones Públicas, según se establece en la Ley 53/1984, de 26 de diciembre y en el Real Decreto 598/1985, de 30 de abril.

CUARTA- OBLIGACIONES DE LAS PARTES

- 4.1. Las Partes vienen obligadas a la completa ejecución de las prestaciones previstas en el presente Contrato, de conformidad con lo previsto en el mismo y en el **PROTOCOLO**. Cada Parte cumplirá con las obligaciones que le son propias de conformidad y a tenor de la normativa señalada en la Cláusula Tercera. Las obligaciones, deberes y funciones previstos en el **RD 223/2004** para cada una de las

Partes constituyen, a todos los efectos, contenido obligatorio en el presente Contrato, de forma que su inobservancia se reputará un incumplimiento del presente Contrato.

- 4.2. Son obligaciones de las Partes:
- 4.2.1. Colaborar en las visitas de seguimiento del ENSAYO que se realicen por parte de: (i) el CEIC, (ii) los monitores y auditores que actúen a instancias del PROMOTOR y (iii) las autoridades competentes, cuando realicen actuaciones de inspección. Estas visitas serán comunicadas con una antelación mínima de una semana salvo que exista acuerdo de otro plazo entre las Partes. Durante la realización de dichas visitas de seguimiento, monitorización y auditorías, se adoptarán las medidas de índole técnico u organizativo que garanticen el máximo respeto de la normativa sobre protección de datos de carácter personal.
- 4.2.2. Observar el INVESTIGADOR, el PROMOTOR, los monitores y auditores las normas de régimen interno del HOSPITAL y de la FUNDACIÓN, así como las indicaciones que sobre el desarrollo del ENSAYO realice el CEIC responsable de su seguimiento.
- 4.2.3. No pactar con relación a la realización del ENSAYO acuerdos o términos ajenos o que excepcionen este Contrato o que contravengan el mismo. A estos efectos, cada una de las Partes manifiesta que a fecha de este Contrato no son parte en ningún acuerdo o pacto que contravenga el mismo. En particular, en virtud de esta Cláusula las Partes aceptan que no podrá acordarse ni pagarse al INVESTIGADOR PRINCIPAL ni a ninguno de sus colaboradores contraprestaciones de cualquier tipo distintas de las previstas en este Contrato. Se excluyen de esta prohibición los gastos para reuniones celebradas con la finalidad de organizar y supervisar la realización del ENSAYO, así como las que pretendan analizar o dar a conocer los resultados del mismo (presentaciones o publicaciones científicas).
- 4.3. Son obligaciones del PROMOTOR, además de las previstas en la normativa aplicable, el dar continuo apoyo al INVESTIGADOR PRINCIPAL y proporcionar a éste y al CEIC cualquier nueva información de relevancia que se suscite sobre el medicamento en investigación.
- 4.4. Son obligaciones de la FUNDACIÓN, la gestión económica del presente ENSAYO, recibiendo los pagos realizados por el PROMOTOR y distribuyéndolos de conformidad con lo previsto en el Anexo I.
- 4.5. El INVESTIGADOR PRINCIPAL, se compromete a custodiar los códigos de identificación de los pacientes. El PROMOTOR y el INVESTIGADOR PRINCIPAL se comprometen a conservar los documentos esenciales del ENSAYO durante el tiempo y en las condiciones establecidas en la legislación vigente.
- 4.6. Corresponde igualmente al INVESTIGADOR PRINCIPAL la selección de los miembros del equipo investigador y del personal de apoyo al ENSAYO, que podrá estar formado tanto por personas físicas como por entidades mercantiles o de otra índole, que cuenten con medios materiales y humanos apropiados para la ejecución del mismo.

QUINTA.- ASPECTOS ECONÓMICOS

- 5.1. El importe del coste de este ENSAYO se ha presupuestado inicialmente en 39.272,04 EUROS (0 €) (en adelante, **Presupuesto de Ensayo**). Este importe ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Dirección General de Farmacia). Se adjunta a este contrato la resolución a la convocatoria Orden SPI/2885/2011, DE 20 de octubre por la que se aprueba la convocatoria correspondiente

al año 2011 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente.

SEXTA- SEGURO Y RESPONSABILIDADES

- 6.1. El **PROMOTOR** tiene suscrita una póliza de seguro de responsabilidad civil que cumple en todos **sus aspectos** lo establecido en el RD 223/2004. Dicha póliza, número GL000240F GP12 / 0006, **ha sido CONCERTADA CON LA ENTIDAD** aseguradora Lloyd's, cubre los perjuicios que pudieran derivarse de la participación de los sujetos en el **ENSAYO** objeto de este Contrato, y está vigente al estar el **PROMOTOR** al corriente de pago de las primas. Dicha póliza incluye también en su ámbito de cobertura, y así lo explicita, al **INVESTIGADOR PRINCIPAL** y sus colaboradores, al **HOSPITAL** y a la **FUNDACIÓN** (se adjunta copia de la póliza o certificado de la misma). Dicha póliza también está financiada con los fondos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Dirección General de Farmacia. (Ver resolución adjunta).

SÉPTIMA- GARANTÍAS DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL

- 7.1. Las Partes se comprometen a poner todos los medios a su alcance para garantizar la confidencialidad de la información facilitada para la realización del **ENSAYO** y obtenida durante su realización, así como la de los datos de carácter personal de los sujetos reclutados para el mismo, a fin de cumplir con todos los requisitos establecidos en la normativa vigente. Se exceptuará de este compromiso de confidencialidad aquella información que: (i) sea de dominio público, (ii) fuera conocida previamente por el **INVESTIGADOR PRINCIPAL** o por la **FUNDACIÓN** en el momento de ser revelada, o (iii) fuera obligatorio revelar por imperativo legal.
- 7.2. Todas las Partes, en la medida en que accedan y traten datos de carácter personal de los sujetos del **ENSAYO**, deberán tomar las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos por parte de terceros no autorizados. Las Partes quedan obligadas a la más estricta observancia de lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales 15/1999 de 13 de Diciembre, la Ley 8/2001, de 13 de julio, de Protección de Datos de Carácter Personal en la Comunidad de Madrid y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.

OCTAVA- MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

- 8.1. El **PROMOTOR** suministrará gratuitamente los medicamentos en investigación, incluidos los de comparación y placebos, en los términos que se establecen en el RD 223/2004.
- 8.2. El/Los medicamentos en investigación serán suministrado/s a través del Servicio de Farmacia del **HOSPITAL**, dispensándose de manera controlada y de conformidad con las directrices del **PROTOCOLO**.
- 8.3. No se pondrán a disposición de los investigadores el medicamento en investigación hasta que no se cuente con el informe favorable del CEIC y la preceptiva autorización de la AEMPS.
- 8.3. Esta medicación está financiada con fondos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Dirección General de Farmacia. (Ver resolución adjunta).

NOVENA.- MODIFICACIÓN, CANCELACIÓN O SUSPENSIÓN DEL CONTRATO.

- 9.1. Cualquier modificación a lo previsto en este Contrato deberá realizarse por escrito y firmado por las Partes como *addendum* al mismo. En todo caso, en la modificación se observará lo previsto en el artículo 25 del RD 223/2004.
- 9.2. El **ENSAYO** podrá ser terminado o suspendido por una de las Partes en cualquiera de las situaciones previstas en el artículo 26 del RD 223/2004, así como en los siguientes casos:
 - 9.2.1. Por incumplimiento de las obligaciones esenciales asumidas por alguna de las Partes.
 - 9.2.2. Por incumplimiento o cumplimiento defectuoso de las restantes obligaciones asumidas por otra de las Partes, siempre que tal incumplimiento no sea subsanado en el plazo de quince (15) días a contar desde que la otra Parte le intime por escrito el cumplimiento
 - 9.2.3. Por mutuo acuerdo entre las Partes, manifestado por escrito.
- 9.3. La terminación o suspensión de la ejecución del **ENSAYO** permitirá la resolución del Contrato por la Parte que no haya incumplido sus obligaciones contractuales
- 9.4. Las Partes garantizarán la seguridad del sujeto en la finalización del **ENSAYO**, así como la continuidad del tratamiento y el cumplimiento de la normativa legal vigente en la materia.

DÉCIMA.- RESULTADOS Y PUBLICACIONES

- 10.1. La totalidad de los datos, los resultados del **ENSAYO**, así como todos los trabajos y derechos de propiedad industrial derivados del mismo, son propiedad del **PROMOTOR**, quedando sujetas las Partes a lo establecido en la legislación que resulte de aplicación. Esta circunstancia no impedirá al **INVESTIGADOR PRINCIPAL** y a la **FUNDACIÓN** el uso de los resultados en sus actividades profesionales.
- 10.2. Conforme a lo establecido en el RD 223/2004, el **PROMOTOR** se compromete a publicar una vez finalizado el **ENSAYO** los resultados obtenidos, sean positivos o negativos. Esta publicación tendrá lugar en medios científicos de acceso público.
- 10.3. Si los resultados finales del **ENSAYO** no han sido sometidos a publicación por parte del **PROMOTOR**, el **INVESTIGADOR PRINCIPAL** podrá dar a conocer con fines profesionales, y en revistas y publicaciones científicas, dichos datos, descubrimientos o invenciones, con mención al menos del **PROMOTOR** de acuerdo a los siguientes criterios: Ensayos con productos no comercializados: en el primer año después de su autorización y comercialización en cualquier país; Ensayos realizados después de la comercialización: en el año posterior a la finalización del ensayo, a menos que se comprometa la publicación en una revista médica sometida a revisión por pares o contravenga la legislación nacional. El **PROMOTOR**, deberá recibir para revisión copia del texto propuesto para su publicación y/o divulgación, al menos cuarenta y cinco (45) días antes de la fecha de envío a la revista científica y, al menos, veinte (20) días antes en el caso de que se trate de un resumen. En cualquier caso, el **INVESTIGADOR PRINCIPAL** sólo podrá utilizar estos datos previa autorización expresa y por escrito del **PROMOTOR**.



UNDÉCIMA.- JURISDICCIÓN

- 11.1. Para resolver cualquier discrepancia en la aplicación o interpretación de lo establecido en este Contrato, las Partes se someten, con renuncia expresa al fuero que pudiese corresponderles, a la jurisdicción de los juzgados y tribunales de la localidad de la Comunidad de Madrid donde radique el Hospital.
- 11.2. En el caso de disponer de una copia de este Contrato en otra lengua o idioma, prevalecerá la versión en español.

Y para que conste, y en prueba de conformidad, las Partes firman este documento por triplicado, y a un solo efecto

Fdo.: Dr. D. Juan Mariano Aguilar Mulet
Investigador Principal. Servicio de Urgencias
Hospital Universitario de la Princesa

Fdo.: Dña. María del Rosario Ortiz de Urbina Barba
Directora Fundación Investigación Biomédica
Hospital Universitario de La Princesa

Fdo.: D. Miguel Ángel Andrés Molinero
Director Gerente
Hospital Universitario de La Princesa

Anexo IX. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964
y enmendada por la
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas

deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación.

El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para

mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

 Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o

 cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

 Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

 Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

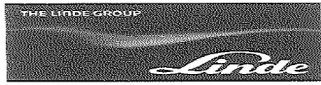
36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

****Los párrafos 26, 27, 28 y 29 han sido revisados editorialmente por el Secretariado de la AMM el 5 de mayo de 2015.***

ANEXO X. Certificado del placebo emitido por la empresa distribuidora



HiQ® Certificate.

HOSPITAL UNIV. DE LA PRINCESA
C/ DIEGO DE LEÓN, 62
28006 MADRID

Orden de producción: 103000238186/01
Botella N°: 492499
Botella propiedad de: Botella Linde
Capacidad de la botella [l]: 10

Página 1 of 1

CERTIFICADO DE ANALISIS DIN EN ISO 6141

| Componentes | Valor nominal | Valor analítico | Incertidumbre rel. en % (1) |
|-------------|---------------|-----------------|--------------------------------|
| OXIGENO | 50 % | 50,12 % | ± 1 |
| NITROGENO | Resto | | |

Los valores expresados en porcentajes y ppm deben interpretarse como partes por volumen ideal (=partes por mol). Todos los valores expresados en volumen se refieren a las condiciones ST 100000 Pa= 1 bar, 273.15K=0°C 1) expresado como incertidumbre expandida (factor de cobertura k=2)

| | | |
|-----------------|--------------------------|---|
| Presión [15°C]: | 170 bar | Temp. de almacenamiento: De 0°C a 40°C |
| Volumen ideal: | 1500L | Presión mín. utilización: 5% del contenido real |
| Estabilidad: | 24meses | Temp. de utilización recomendada: 10°C - 30°C |
| Válvula: | Inox SVR- DIN 477 No. 14 | Peso neto [Kg]: 1,91 |
| Orden: | 315317759/000020 | |
| Pedido N°: | NEGM25 | |

Fecha de emisión: 01/03/2012 Responsable del análisis: Laura Silgado
Este certificado ha sido generado automáticamente después de una verificación meticulosa y es válido sin firma.
Abello Linde, S.A. - Pol. Rubí Sur / Avda. Antoni Gaudí, 151 - 08191 Rubí (Barcelona).
Telf.: +34 934767400 Fax: +34 932075764 www.abello-linde-sa.es

ANEXO XI. Publicaciones como consecuencia de la investigación desarrollada

1. “Evaluación del uso de una mezcla de oxígeno y óxido nitroso 50/50 en el tratamiento del cólico nefrítico en el Servicio de Urgencias. Desarrollo de un proyecto”. Publicada en el Libro de Comunicaciones del XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias celebrado en Santiago de Compostela del 12 al 14 de junio de 2013. ISBN: 978-84-15694-06-9
2. “Ensayo Clínico para la evaluación del uso de una mezcla de N₂O/O₂ 50/50 en el tratamiento del cólico nefrítico en Urgencias”. Comunicación oral aceptada para el XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias a celebrar en Burgos del 8 al 10 de junio de 2016.
3. “N₂O/O₂ 50/50 en el cólico nefrítico en urgencias. ¿Influye en el tratamiento y manejo?”. Comunicación oral aceptada para el XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias a celebrar en Burgos del 8 al 10 de junio de 2016.
4. “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.”. Remitido el 12 de febrero de 2016 a la revista Emergencias y aceptado para su publicación el 4 de abril de 2016.

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. In: Merskey H, Bogduk N, editors. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage IASP task force on taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. p. 209–14.
2. Bonica JJ, Chapman CR, Fordyce WE, Loeser J, editors The Management of Pain. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990.
3. Cervero F, Laird JMA. Understanding the signaling and transmission of visceral nociceptive events. *J Neurobiol.* 2004 Oct;61(1):45–54.
4. Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Feb;9(1):3–8.
5. Macintyre P, Scott D, Schug S. Acute pain management: scientific evidence. 2nd ed [Internet]. Australian and New Zealand College of Anaesthetists 2007. [citado 12 marzo 2016] Disponible en: http://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/Acute Pain Management/books-and-publications/acutepain_update.pdf
6. Basbaum AI, Jessell T. The Perception of Pain. In: Kandel E, Schwartz J, Jessell T, editors. *Principles of Neuroscience.* New York: Appleton and Lange; 2000. p. 472–91.
7. Cervero F. Visceral versus somatic pain: similarities and differences. *Dig Dis.* 2009;27 Suppl 1:3–10.
8. Cervero F. Visceral nociceptors. In: Belmonte C, Cervero F, editors. *Neurobiology of nociceptors.* Oxford: Oxford University Press; 1996. p.

220–40.

9. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267–84.
10. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005 Aug;9(4):463–84.
11. Serrano-Atero MS, Peramo F, Cañas A, García-Saura P, Serrano-Álvarez C, Caballero J. Modulación descendente de la información nociceptiva (I). *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9(6):382–90.
12. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2009 Apr;60(1):214–25.
13. Bardsley CH. Opioids. In: Adams JG, Barton ED, Collings JL, Deblieux PMC, Gisondi MA, Nadel ES. *Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014. p. 2052-56.
14. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.
15. Stein C, Hassan AH, Przewłocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Aug;87(15):5935–9.
16. Smith HS. Peripherally-acting opioids. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2

Suppl):S121–32.

17. Schäfer M. Peripheral opioid analgesia: from experimental to clinical studies. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1999 Oct;12(5):603–7.
18. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med.* 1995 Jun 22;332(25):1685–90.
19. Rosseland LA. No evidence for analgesic effect of intra-articular morphine after knee arthroscopy: a qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med.* Jan;30(1):83–98.
20. Ducharme J, Barber C. A prospective blinded study on emergency pain assessment and therapy. *J Emerg Med.* Jan;13(4):571–5.
21. Guru V, Dubinsky I. The patient vs. caregiver perception of acute pain in the emergency department. *J Emerg Med.* 2000 Jan;18(1):7–12.
22. Johnston CC, Gagnon AJ, Fullerton L, Common C, Ladores M, Forlini S. One-week survey of pain intensity on admission to and discharge from the emergency department: a pilot study. *J Emerg Med.* 1998 May-Jun;16(3):377–82.
23. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med.* 2004 Apr;43(4):494–503.
24. Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, Crandall CS, Fosnocht DE, Homel P, et al. Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. *J Pain.* 2007 Jun;8(6):460–6.
25. Wilson JE, Pendleton JM. Oligoanalgesia in the emergency department.

- Am J Emerg Med. 1989 Nov;7(6):620–3.
26. Gaakeer MI, Veugelers R, Houser CM, Berben SAA, Bierens JJLM. Acute pain at the emergency department: better treatment required [abstract]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011 Jan;155:A2241.
 27. Guéant S, Taleb A, Borel-Kühner J, Cauterman M, Raphael M, Nathan G, et al. Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study. Eur J Anaesthesiol. 2011 Feb;28(2):97–105.
 28. Tcherny-Lessenot S, Karwowski-Soulié F, Lamarche-Vadel A, Ginsburg C, Brunet F, Vidal-Trecan G. Management and relief of pain in an emergency department from the adult patients' perspective. J Pain Symptom Manage. 2003 Jun;25(6):539–46.
 29. Barrientos FC, Alcalá MCB, Pérez AM, Sánchez JLA, De la Torre R. Encuesta nacional sobre dolor en las urgencias hospitalarias. Rev Soc Esp Dolor. 2014;21(1):3–15.
 30. Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, Crandall CS, Fosnocht DE, Homel P, et al. Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. J Pain. 2007 Jun;8(6):460–66.
 31. Teichman JMH. Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. N Engl J Med. 2004;350(7):684–93.
 32. Pérez Hermida JA, Pérez Palmes MDLP, Loro Ferrer JF, Ochoa Urdangarain O, Buduen Núñez A. Arch. Esp. Urol. Arch Españoles Urol.

2010;63(3):173–87.

33. Gonzalez Enguita C, Vela Navarrete R, Salcedo de Diego A, Rodriguez-Miñon Cifuentes JL, Cabrera Perez J, Castillon Vela I. Mecanismos de contracción-relajación ureteral en el cólico nefrítico. *Arch españoles Urol.* 2002 May;55(4):351–68.
34. Moody TE, Vaughn ED, Gillenwater JY. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. *Invest Urol.* 1975 Nov;13(3):246–51.
35. 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(3):268–80.
36. Wang RC. Managing Urolithiasis. *Ann Emerg Med.* 2016 Apr;67(4):449-54.
37. Riddell J, Case A, Wopat R, Beckham S, Lucas M, McClung CD, et al. Sensitivity of emergency bedside ultrasound to detect hydronephrosis in patients with computed tomography-proven stones. *West J Emerg Med.* 2014 Feb;15(1):96–100.
38. Herbst MK, Rosenberg G, Daniels B, Gross CP, Singh D, Molinaro AM, et al. Effect of provider experience on clinician-performed ultrasonography for hydronephrosis in patients with suspected renal colic. *Ann Emerg Med.* 2014 Sep;64(3):269–76.
39. Vieweg J, Teh C, Freed K, Leder RA, Smith RH, Nelson RH, et al.

- Unenhanced helical computerized tomography for the evaluation of patients with acute flank pain. *J Urol*. 1998 Sep;160(3 Pt 1):679–84.
40. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica C, Seitz C, Straub M et al. Guía clínica sobre la urolitiasis [Internet]. European Association of Urology; 2010 [citado 12 diciembre 2015]. Disponible en: http://217-116-20-133.redes.acens.net/UserFiles/07-GUIA_CLINICA_SOBRE_LA_UROLITIASIS.pdf
41. Glina S, Damiao R, Afif-Abdo J, Santa Maria CF, Novoa R, Cairoli CED, et al. Efficacy and safety of parecoxib in the treatment of acute renal colic: a randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*. 2011 Jan;37(6):697–705.
42. Tramrr DMR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Jan;42(1):71–9.
43. 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 Jan;6:CD006027.
44. 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 Jun 12;328(7453):1401-9.
45. 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 Apr;2(2):83–9.

46. Papadopoulos G, Bourdoumis A, Kachrilas S, Bach C, Buchholz N, Masood J. Hyoscine N-butylbromide (Buscopan®) in the treatment of acute ureteral colic: what is the evidence? *Urol Int.* 2014 Jan;92(3):253–7.
47. Pricop C, Branisteanu DD, Orsolya M, Puia D, Matei A, Checherita IA. Sublingual desmopressin is efficient and safe in the therapy of lithiasic renal colic. *Int Urol Nephrol.* 2016 Feb;48(2):183–9.
48. Kaynar M, Koyuncu F, Buldu İ, Tekinarslan E, Tepeler A, Karatağ T, et al. Comparison of the efficacy of diclofenac, acupuncture, and acetaminophen in the treatment of renal colic. *Am J Emerg Med.* 2015 Jun;33(6):749–53.
49. Kober A, Dobrovits M, Djavan B, Marberger M, Barker R, Bertalanffy P, et al. Local active warming: an effective treatment for pain, anxiety and nausea caused by renal colic. *J Urol.* 2003 Sep;170(3):741–4.
50. Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, Thomas R, Burr J, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2015 Jul 25;386(9991):341–9.
51. Parsons JK, Hergan LA, Sakamoto K, Lakin C. Efficacy of alpha-blockers for the treatment of ureteral stones. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):983–7.
52. Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2006 Sep 30;368(9542):1171–9.
53. Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallucci M,

- et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2418–34.
54. Humphry D. *Researches, chemical and philosophical : chiefly concerning nitrous oxide, or diphlogisticated nitrous air, and its respiration*. London: J. Johnson, St Paul's Church-Yard; 1800
 55. Clark MS, Campbell SA, Clark AM. Technique for the administration of nitrous oxide/oxygen sedation to ensure psychotropic analgesic nitrous oxide (PAN) effects. *Int J Neurosci*. 2006 Jul;116(7):871–7.
 56. Mohan R, Asir VD, Shanmugapriyan, Ebenezer V, Dakir A, Balakrishnan, et al. Nitrous oxide as a conscious sedative in minor oral surgical procedure. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015 Apr;7(Suppl 1):S248–50.
 57. Guideline on use of nitrous oxide for pediatric dental patients. *Pediatr Dent*. 2013 Sep-Oct;35(5):E174–8.
 58. Collado V, Nicolas E, Faulks D, Tardieu C, Manière M-C, Droz D, et al. Evaluation of safe and effective administration of nitrous oxide after a postgraduate training course. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Jan;8:3. Cited in PubMed PMID: 18547418.
 59. Nicolas E, Lassauzay C. Interest of 50% nitrous oxide and oxygen premix sedation in gerodontology. *Clin Interv Aging*. 2009 Jan;4:67–72.
 60. Merin RL, Klokkevold. Conscious Sedation. In: Carranza FA, Forrest JL, Jepsen S, Klokkevold PR, Newman MG, Preshaw P et al. *Carranza's Clinical Periodontology*. 12th ed. St. Louis: Elsevier Inc.; 2015. p. 411-419.

61. Lee JH, Kim K, Kim TY, Jo YH, Kim SH, Rhee JE, et al. A randomized comparison of nitrous oxide versus intravenous ketamine for laceration repair in children. *Pediatr Emerg Care*. 2012 Dec;28(12):1297–301.
62. Schofield S, Schutz J, Babl FE. Procedural sedation and analgesia for reduction of distal forearm fractures in the paediatric emergency department: a clinical survey. *Emerg Med Australas*. 2013 Jun;25(3):241-7.
63. 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 Jun;60(6):A4627. Citado en PubMed PMID: 23743110.
64. Germán M, Pavo MR, Palacios A, Ordoñez O. Use of fixed 50% nitrous oxide-oxygen mixture for lumbar punctures in pediatric patients. *Pediatr Emerg Care*. 2011 Mar;27(3):244–5.
65. Reinoso-Barbero F, Pascual-Pascual SI, de Lucas R, García S, Billoët C, Dequenne V, et al. Equimolar nitrous oxide/oxygen versus placebo for procedural pain in children: a randomized trial. *Pediatrics*. 2011 Jun;127(6):1464–70.
66. 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 Jan;98-B(1):131–6.
67. Srinivasan M, Carlson DW. Procedural sedation by pediatric hospitalists:

- analysis of the nature and incidence of complications during ketamine and nitrous oxide sedation. *Hosp Pediatr*. 2013 Oct;3(4):342–7.
68. Likis FE, Andrews JC, Collins MR, Lewis RM, Seroogy JJ, Starr SA, et al. Nitrous Oxide for the Management of Labor Pain. *Anesth Analg*. 2014;118(1):153–67.
69. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth*. 2007 Jan 1;98(1):110–5.
70. Sewell E. Entonox(R) for the relief of pain or anxiety during IUS/IUD fitting. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2014 Apr;40(2):150. Citado en PubMed PMID: 24648533.
71. 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 Jan;2014:245907. Citado en PubMed PMID: 25525519.
72. Aboumarzouk OM, Agarwal T, Syed Nong Chek SAH, Milewski PJ, Nelson RL. Nitrous oxide for colonoscopy. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD008506.
73. 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 Apr;96(4):361–8.
74. Jahromi MB. Nitrous Oxide Sedation. In: Pfenninger JL, Fowler GC editors. *Procedures for Primary Care*. 3th ed. Philadelphia: Mosby, Inc.;

2011. p. 29-34.
75. 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.* 2016 Oct 24;34(2):269–73.
 76. Oglesbee S, Selde W. Nitrous oxide. New delivery of an old drug. *JEMS.* 2014 Apr;39(4):34–7.
 77. Ebersson CP, Hsu RY, Borenstein TR. Procedural sedation in the emergency department. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015 Apr;23(4):233–42.
 78. Symes D. First at the scene: the relief of pain at an accident. Entonox has proved to be a valuable and relatively safe analgesic. *Nurs Times.* 1979 Jul 12;75(28):1173.
 79. Frampton A, Browne GJ, Lam LT, Cooper MG, Lane LG. Nurse administered relative analgesia using high concentration nitrous oxide to facilitate minor procedures in children in an emergency department. *Emerg Med J.* 2003 Sep;20(5):410–3.
 80. Jaslow D, Lemecha D. Prehospital pharmacology: nitrous oxide. *Emerg Med Serv.* 2007 Feb;36(2):71–3.
 81. O’Sullivan I, Bengner J. Nitrous oxide in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2003 May;20(3):214–17.
 82. Johnson JC, Atherton GL. Effectiveness of nitrous oxide in a rural EMS system. *J Emerg Med.* 1991 Jan-Apr;9(1-2):45–53.
 83. McKinnon KD. Prehospital analgesia with nitrous oxide/oxygen. *Can Med Assoc J.* 1981 Oct 15;125(8):836–40.

84. Amey BD, Ballinger JA, Harrison EE. Prehospital administration of nitrous oxide for control of pain. *Ann Emerg Med*. 1981 May;10(5):247–51.
85. Colohan DP. Nitrous oxide: a nonnarcotic analgesic for emergency use. *Med Instrum*. 1982 Nov-Dec;16(6):293–4.
86. Thal ER, Montgomery SJ, Atkins JM, Roberts BG. Self-administered analgesia with nitrous oxide. Adjunctive aid for emergency medical care systems. *JAMA*. 1979 Nov 30;242(22):2418–9.
87. 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 Oct;19(6):492–4.
88. 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*. 2016 Oct 24;34(2):269–273.
89. Wyatt JP, Illingworth RN, Graham CA, Hogg K, Robertson C, Clancy M. *Oxford Handbook of Emergency Medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.
90. 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 Dec;23(6):761–8.
91. 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 Feb;20(2):178–84.

92. Hornbein TF, Eger EI, Winter PM, Smith G, Wetstone D, Smith KH. The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth Analg.* 1982 Jul;61(7):553–6.
93. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog.* 2007 Jan;54(1):9–18.
94. Seevers MH, Bennett JH, Pohle HW, Reinardy EW. The analgesia produced by nitrous oxide, ethylene and cyclopropane in the normal human subject. *J Pharmacol Exp Ther.* 1937 Mar 1;59(3):291–300.
95. Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol.* 2002 Apr;25(2):167–89.
96. Guo TZ, Poree L, Golden W, Stein J, Fujinaga M, Maze M. Antinociceptive response to nitrous oxide is mediated by supraspinal opiate and spinal alpha 2 adrenergic receptors in the rat. *Anesthesiology.* 1996 Oct;85(4):846–52.
97. Bajic D, Proudfit HK. Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *J Comp Neurol.* 1999 Mar 15;405(3):359–79.
98. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Kobilka BK, et al. Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of alpha2B adrenoceptors. *J Neurosci.* 2000;20(24):9242–51.
99. Zhang C, Davies MF, Guo TZ, Maze M. The analgesic action of nitrous

- oxide is dependent on the release of norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology*. 1999 Nov;91(5):1401–7.
100. Fukuhara N, Ishikawa T, Kinoshita H, Xiong L, Nakanishi O. Central noradrenergic mediation of nitrous oxide-induced analgesia in rats. *Can J Anaesth*. 1998 Nov;45(11):1123–29.
 101. Richebé P, Rivat C, Creton C, Laulin J-P, Maurette P, Lemaire M, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology*. 2005 Oct;103(4):845–54.
 102. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*. 1998 Apr;4(4):460–3.
 103. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1765–69.
 104. Collado V, Nicolas E, Faulks D, Hennequin M. A review of the safety of 50% nitrous oxide/oxygen in conscious sedation. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(5):559–71.
 105. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog*. 2008 Jan;55(4):124–30.
 106. Miró i Andreu O editor. Manual básico para el urgenciólogo investigador. De la idea original a la publicación final. Barcelona: Ergon; 2013.
 107. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex*. 2000 Apr;42(2):144–54.
 108. Leon Gordis M. *Epidemiology*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;

2014.

109. Fletcher R, Fletcher S, Fletcher G. Clinical Epidemiology: the essentials. Fifth. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins; 2014.
110. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. BMJ. 1999 Dec;319(7225):1618.
111. Virgilio RF, Chiapa AL, Palmarozzi EA. Evidence-Based Medicine, Part 1. An Introduction to Creating an Answerable Question and Searching the Evidence. J Am Osteopath Assoc. 2007 Aug 1;107(8):295–7.
112. Duolao W, Bakhai A. Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting. London: Remedica; 2006.
113. Arias Molina M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (II). Fases . Aspectos legales. Evidencias en Pediatría. 2014;10(71):2–5.
114. Arias Molina M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (I). Definición . Tipos . Estudios cuasiexperimentales. Evidencias en Pediatría. 2014;10(52):1–6.
115. Orden DEF/2892/2015, de 17 de diciembre por la que se establecen las especialidades complementarias del Cuerpo Militar de Sanidad. Boletín Oficial del Estado, nº 6, (7 enero 2016).
116. Miró O, Salgado E, González-Duque A, Tomás S, Burillo-Putze G, Sánchez M. Producción científica de los urgenciólogos españoles durante los últimos 30 años (1975-2004). Análisis bibliométrico descriptivo. Emergencias 2007;19:6–15.
117. Miro O, Salgado E, Gonzalez Duque A, Tomas S, Burillo Putze G,

- Sanchez M. Producción científica de los urgenciólogos españoles durante los últimos 30 años (1975-2004). Análisis comparativo con la actividad de otras especialidades en España y con la de urgenciólogos de otros países. *Emergencias*. 2007;19:59–64.
118. Miró O, Sesma J, Burillo-Putze G. La investigación en medicina de urgencias y emergencias. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33(Supl.1):215–27.
119. World Medical Association (WMA) [Internet] Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [actualizada 19 octubre 2013; citada 28 febrero 2016]; Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
120. National Institutes of Health [Internet]. The Belmont Report. [citado 28 febrero 2016] disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html#>
121. Instrumento de ratificación del convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. *Boletín Oficial del Estado*, nº 251, (20 octubre 1999).
122. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 178, (27 julio 2006).
123. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios

Clínicos. Boletín Oficial del Estado, nº 307, (24 diciembre 2015).

124. 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 Nov 21;2(5420):1303–1305.
125. Baskett PJ, Bennett JA. Pain relief in hospital: the more widespread use of nitrous oxide. *Br Med J.* 1971 May 29;2(5760):509–511.
126. 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(9 Suppl 1):S16–29.
127. 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 Aug;10(4):244–51.
128. Aldrete JA, López UG, Capmourteres EM. Texto de Anestesiología Teórico-práctica. 2ª ed. México DF: El Manual Moderno; 2003.
129. 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 Jan;94(1):8–11.
130. Babl FE, Oakley E, Puspitadewi A, Sharwood LN. Limited analgesic efficacy of nitrous oxide for painful procedures in children. *Emerg Med J.* 2008 Nov;25(11):717–21.

131. Krauss B, Green SM. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med.* 2000 Mar 30;342(13):938–45.
132. 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 Apr;27(4):485–91.
133. 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 Jan;29(7):633–40.
134. Shokeir AA. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Urol.* 2002 Jul;12(4):263–69.
135. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 33, (7 febrero 2004).