

# ESTUDIO RANDOMIZADO, CONTROLADO, DOBLE CIEGO, COMPARANDO EL USO TÓPICO DE TRINITRATO DE GLICERINA, EL BLOQUEO NERVIOSO PERIPROSTÁTICO CON LIDOCAÍNA O AMBOS PARA LA BIOPSIA DE PRÓSTATA TRANSRECTAL ECOGUIADA

## RANDOMIZED, CONTROLLED, DOUBLE BLIND STUDY COMPARING TOPIC USE OF GLYCERIN TRINITRATE VS LIDOCAINE PERIPROSTATIC BLOCKAGE FOR TRANSRECTAL ULTRASOUND PROSTATE BIOPSY

IVAR VIDAL, GONZALO RUBIO, PABLO BERTELSEN, PABLO PIZZI, CRISTIÁN DIAZ<sup>a</sup>, FELIPE CASTILLO<sup>b</sup>.

Servicio de Urología Hospital del Salvador; <sup>a</sup>Servicio de Urología Hospital Militar; <sup>b</sup>Servicio de Salud Concepción

### RESUMEN

*Introducción:* El bloqueo nervioso periprostático (BNPP) con lidocaína provee buena analgesia para la biopsia transrectal ecoguiada. Sin embargo la introducción del transductor se asocia a dolor significativo durante el procedimiento. El uso tópico de trinitrato de glicerina (NTG) podría proveer alivio adicional. Se evaluó la eficacia y tolerancia de la pasta de NTG tópica y de la combinación BNPP con lidocaína y NTG tópica, comparada con el BNPP de lidocaína.

*Materiales y Métodos:* Entre Marzo de 2005 y Julio de 2006, 144 pacientes consecutivos referidos para una biopsia de próstata por primera vez fueron randomizados en tres grupos. Grupo 1: BNPP con lidocaína; Grupo 2: Pasta NTG al 0.2% tópica; Grupo 3: Combinación de BNPP con lidocaína y NTG. Los tratamientos tópicos fueron administrados 30 minutos previo a la biopsia. En todos los pacientes se tomaron 12 muestras. Cada participante completó una escala de dolor visual análoga de 10 puntos después de la introducción del transductor del ecógrafo y al finalizar el procedimiento.

*Resultados:* El dolor de la biopsia fue significativamente menor en los pacientes que recibieron lidocaína sola o en combinación comparada con NTG sola (3.5 vs 4.8,  $p < 0.05$ ). A su vez la combinación fue superior a lidocaína sola ( $p = 0.165$ ). No hubo diferencias significativas en relación al dolor debido a la introducción del transductor. En el grupo NTG sola, ocho pacientes (5.6%) experimentaron cefalea y dos pacientes hipotensión sintomática.

*Conclusión:* La pasta de NTG al 0.2% tópica es un método efectivo y bien tolerado para disminuir el dolor asociado a la biopsia de próstata ecoguiada. Es seguro y fácil de usar y debiera ser ofrecido a los pacientes que van a ser sometidos a este procedimiento.

*Palabras clave:* próstata, biopsia, analgesia, nitroglicerina.

### ABSTRACT

*Introduction.* Lidocaine periprostatic nervous blockage (LPNB) provides an adequate analgesia for transrectal ultrasound prostate biopsy (TUPB). The placement of the rectal transducer is associated with important pain during the procedure. The topic use of Glycerin trinitrate (GN) could offer improved analgesia during TUPB. We aimed to evaluate analgesic efficacy of GN vs GN + LPNB in TUPB.

*Methods.* Between March 2005 and July 2006, 144 consecutive patients received primary TUPB at our institution. Patients were randomly assigned to three different groups. Group 1: LPNB, Group 2: Topic GN, Group 3: GN + LPNB. Topic treatment were administered 30 minutes before the procedure. All patients received sextant biopsy and completed a 10 points analgesic visual scale after transducer placement and at the end of the procedure.

*Results.* Pain sensation was significantly lower in patients in groups 1 and 3 vs group 2 (3.5 vs 4.8,  $p < 0.05$ ). Analgesia was also superior in group 3 vs group 1 ( $p = 0.165$ ). There were no significant differences in pain regarding

transductor placement. In group 2, eight patients (5,6%) experienced cephalaea and two other symptomatic hypotension. Conclusion. TG is an effective and well tolerated method for analgesia during TUPB. It is a safe and practical method that could be offered to patients undergoing TUPB.

Key words: Prostate biopsy, analgesia, nitroglycerine.

## INTRODUCCIÓN

La biopsia transrectal ecoguiada es el método estándar para obtener confirmación histológica del diagnóstico de cáncer de próstata.<sup>1</sup> Con el incremento en el uso del antígeno prostático específico (APE) el número de biopsias tenderá a aumentar en el futuro.<sup>2</sup> El procedimiento es usualmente realizado en forma ambulatoria con anestesia local.<sup>3</sup>

Muchos pacientes consideran que la distensión anal durante la introducción del transductor es la parte más estresante del procedimiento. Nosotros evaluamos el efecto de disminuir el tono del esfínter anal previo al ultrasonido transrectal con el uso tópico de una pasta de trinitrato de glicerina (NTG) al 0.2%.

La pasta tópica de NTG ha sido usada para el manejo conservador de la fisura anal crónica por más de 5 años. Su mecanismo de acción se basa en la disminución del tono del esfínter anal y se ha demostrado una disminución significativa dentro de los 10 minutos, actuando por más de 90 minutos después de la aplicación.<sup>6</sup>

Se evaluó la eficacia y tolerancia de la pasta de NTG tópica y de la combinación BNPP con Lidocaína y NTG tópica, comparada con el BNPP de lidocaína.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Entre marzo de 2005 y julio de 2006, se reclutaron pacientes referidos para una biopsia de próstata por APE elevado o tacto rectal alterado.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con biopsias de próstata previa; consumo nitratos (trinitrina, nitroglicerina v.o.); cardiopatía severa (IC CF IV) o enfermedad neurológica discapacitante

Los pacientes fueron randomizados por sorteo en tres grupos. Grupo 1: BNPP con Lidocaína 1% 10 mL por lado +

pasta placebo de parafina; Grupo 2: Pasta NTG al 0.2% tópica (1 gr) + BNPP con solución fisiológica; Grupo 3: Combinación de BNPP con Lidocaína y NTG. Los tratamientos tópicos fueron administrados 30 minutos previo a la biopsia.

Las biopsias fueron tomadas según nuestro protocolo. Aplicación de supositorio de vaselina el día previo al procedimiento y antibiótico profilaxis con Ciprofloxacino completando 3 días. Se utilizó un transductor de ultrasonido de 7.5 MHz

En todos los pacientes se tomaron 12 muestras, utilizando una aguja 18 G.

El pulso y la presión arterial fueron registrados inmediatamente antes y después del procedimiento.

Cada participante completó una escala de dolor visual análoga de 10 puntos después de la introducción del transductor del ecógrafo y al finalizar el procedimiento.

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 6.0. Para detectar un cambio medio de al menos 1.0 U en la escala visual análoga con un poder de 80 % usando un nivel de significancia de 5% fue necesario admitir al menos 120 pacientes en el estudio. Las variables fueron comparadas con la prueba t Student.

## RESULTADOS

Un total de 144 pacientes fueron randomizados. Los grupos fueron comparables en cuanto a edad, APE y volumen prostático. (Tabla 1)

No hubo diferencias significativas en las escalas de dolor, debido a la presencia del transductor. El dolor en relación a la biopsia fue significativamente menor en el grupo BNPP con lidocaína sola o en combinación comparado con NTG sola. (p=0.01) (Tabla 2).

Existió una disminución leve, pero estadísticamente significativa en la presión arterial sistólica, diastólica y media du-

Tabla 1. Características de los 3 grupos

	BNPP Lidocaína +placebo	Pasta NTG 0.2%+placebo	Combinación	P Value
Nº pacientes	48	48	48	
Edad promedio	65.3	66.9	65.1	0.4
APE promedio (ng/mL)	7.6	8.35	7.4	0.37
Vol prostático promedio (mL)	63.1	64.4	77.1	0.21

Tabla 2. Dolor según escala visual análoga en los 3 grupos

	BNPP Lidocaína +placebo	Pasta NTG 0.2%+placebo	Combinación	P Value
N° pacientes	48	48	48	
Transductor	1.95 (1.45-4.05)	3.0 (1.42-4.47)	2.0 (1.0-3.25)	0.165
Biopsia	1.95 (1.08-3.12)	3.0 (1.25-5.47)	1.8 (0.8-3.0)	0.01

rante el procedimiento en los grupos a los que se les administró NTG, pero no existieron diferencias en cuanto al pulso.

En el 80% del grupo 1, 79% del grupo 2 y 89% del grupo 3, los pacientes repetirían el procedimiento con el mismo tipo de analgesia. Solo un paciente en el grupo de NTG + placebo, preferiría anestesia general.

En el grupo NTG + placebo, 8 pacientes (5,6%) experimentaron cefalea y dos pacientes hipotensión sintomática.

### DISCUSIÓN

No hubo diferencias en las escala de dolor debido a la introducción o presencia del transductor y ninguno de los agentes fue efectivo en este aspecto.

El dolor debido a la biopsia fue significativamente menor en los grupos 1 y 3.

Estudios previos en relación a la infiltración analgésica<sup>5-7</sup>, independiente del método de administración de la anestesia local, no han abordado el dolor respecto a la inserción del transductor. Nosotros usamos un transductor estándar sin encontrar una disminución significativa en cuanto a su introducción en el grupo NTG, pero si al combinarla con el BNPP con lidocaína. Esto último podría ser explicado por su efecto en la disminución del tono de esfínter anal.

El grupo 2, no demostró ser tan efectivo como estudios previos, que comparaban NTG v/s placebo. Lo anterior lo atribuimos a la administración de solución fisiológica como placebo, la cual produciría un efecto irritante del tejido periprostatico.

La NTG tiene un rápido efecto en la disminución del tono del esfínter anal.<sup>8-10</sup> Ha demostrado ser bien tolerado en pacientes con fisura anal crónica, es fácil de aplicar y puede ser usado en forma ambulatoria. En nuestro estudio se asoció a un 5,6% de incidencia de cefalea y solo un paciente experimentó hipotensión sintomática que se recuperó al cabo de 10 minutos.

### CONCLUSIÓN

La pasta de NTG al 0.2% tópica es un método efectivo y bien tolerado para disminuir el dolor asociado a la biopsia de pró-

tata ecoguiada. Es seguro y fácil de usar y debiera ser ofrecido a los pacientes que van a ser sometidos a este procedimiento en combinación con la analgesia tradicional.

### BIBLIOGRAFÍA

1. PATEL HR, LEE F, ARYA M, MASOOD S, PALMER JH, SHERIFF MK. A national survey of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies: time for a national guideline. *Int J Clin Pract*, 57: 773, 2003
2. DAVIS M, SOFER M, KIM SS, SOLOWAY MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol*, 167: 566, 2002
3. SOLOWAY MS. Do unto others—why I would want anesthesia for my prostate biopsy. *Urology*, 62: 973, 2003
4. ÖZDEN E, YAMAN Ö, GÖĞÜS Ç, ÖZGENÇİL E, SOYGUR T. The optimum doses of and injection locations for periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, placebo controlled study. *J Urol*, 170: 2319, 2003
5. SCHOSTAK M, CHRISTOPH F, MULLER M, HEICAPPELL R, GOESSL G, STAEHLER M. ET AL. Optimizing local anesthesia during 10-core biopsy of the prostate. *Urology*, 60: 253, 2002
6. LUND JN, SCHOLEFIELD JH. A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet*, 349: 11, 1997
7. JONAS M, BARRETT DA, SHAW PN, SCHOLEFIELD JH. Systemic levels of glyceryl trinitrate following topical application to the anoderm do not correlate with the measured reduction in anal pressure. *Br J Surg*, 88: 1613, 2001
8. MASOOD J, SHAH N, LANE T, ANDREWS H, SIMPSON P, BARUA JM. Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled study. *J Urol*, 168: 116, 2002
9. NORBERG M, EGEVAD L, HOLMBERG L, SPAREN P, NORLEN BJ, BUSCH C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology*, 50: 562, 1997
10. WALSH K, O'BRIEN T, SALEMMI A, POPERT R. A randomised trial of periprostatic local anaesthetic for transrectal biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 6: 242, 2003.