

COMPARACIÓN DE TIEMPOS DE EFICACIA
ANALGÉSICA DE DOS FÁRMACOS EN
PACIENTES CON CÓLICO RENOURETERAL
EMPLEANDO MODELOS DE SUPERVIVENCIA

TIMES OF ANALGESIC EFFICACY OF TWO
DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH RENAL-URETERAL COLIC COMPARED
BY SURVIVAL MODELS

LUIS REYES VELÁZQUEZ* FIDEL ULÍN MONTEJO[†]

JORGE ALEJANDRO PÉREZ CHAVEZ[‡]

ROSA MARÍA SALINAS HERNÁNDEZ[§]

JORGE ELÍAS TORRES LÓPEZ[¶]

*Received: 3/Feb/2014; Revised: 19/Oct/2014;
Accepted: 27/Oct/2014*

Resumen

El Cólico Renoureteral es una situación clínica muy dolorosa y requiere de un rápido diagnóstico y tratamiento. Se llevó a cabo un estudio con pacientes a quienes se administraron dos tipos de medicamentos con procedimientos distintos y se realizaron mediciones del dolor. Se obtuvieron datos censurados, considerando como variable de interés el tiempo al cual el paciente manifestó la desaparición del dolor a través de una escala visual análoga. Los métodos de máxima verosimilitud y el análisis de supervivencia proveen métodos útiles para la estimación de funciones paramétricas y la distribución de esta variable. Este estudio permitirá un tratamiento más efectivo, oportuno, de menor costo y adecuado para los pacientes.

Palabras clave: Censura, cólico renoureteral, distribución lognormal, distribución weibull, máxima verosimilitud.

Abstract

Renouretal colic is a very painful clinical situation that requires a quick diagnosis and treatment. A study was done with patients who were administered two types of analgesics, and whose pain was measured through a *visual analogue scale*. Censored data results were obtained, considering the time when the pain disappeared as the random variable. Maximum likelihood and survival analysis give useful methods to estimate the distribution and parametric functions for this variable. This study will allow a more effective, timely, lower cost and suitable medical treatment for patients.

Keywords: Censoring, renouretal colic, likelihood, lognormal, Weibull.

Mathematics Subject Classification: 62N01.

*División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Cunduacán, Tabasco, México. E-Mail: rv604@hotmail.com

†Misma dirección que/*same address as* L. Reyes. E-Mail: fidel.ulin@ujat.mx

‡Instituto Mexicano del Seguro Social, México. E-Mail: dr.jorge_alex_unam@yahoo.com.mx

§División Académica de Ciencias Agropecuarias, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México. E-Mail: rosa.salinas@ujat.mx

¶División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México. E-Mail: jorge.torres@ujat.mx

1 Introducción

El dolor por cólico renoureteral (CR) se ha comparado con los tipos de dolor de mayor intensidad. Así, este trabajo nace de la necesidad de proporcionar un tratamiento rápido para el control urgente del CR, patología muy frecuente y con gran impacto laboral, social y emocional en la población económicamente activa. Clínicamente se considera importante la valoración comparativa del efecto analgésico en el CR de los métodos terapéuticos *Bloqueo Subcostal con Lidocaína y Tratamiento Convencional con Metamizol*, debido a la disponibilidad y uso de estos fármacos en los hospitales públicos que comprende el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) [6]. Los resultados de este estudio permitirán un manejo más eficaz, oportuno y adecuado de los pacientes en los servicios de urgencias, así como disminuir los costos del manejo de dicha patología.

Se define al dolor como una experiencia sensorial y emocional displacentera, asociada a daño tisular, ya sea real, potencial o descrita en términos de dicho daño; bajo esta premisa y como herramienta versátil de medición se considerará La Escala Visual Analógica (EVA), la cual consiste en una línea horizontal de 10cm, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma.

En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad (no dolor) y en el derecho la mayor intensidad (peor dolor imaginable). Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad. La distancia desde el punto de no dolor a la marcada representa la intensidad del dolor. La EVA es un método simple, universal y rápido; para uso preciso es necesario la colaboración del paciente y que este tenga buena coordinación motora y visual [6]. Acorde a la EVA, típicamente los protocolos médicos proponen las alternativas terapéuticas:

- Dolor leve (EVA de 0 a 4): Puede ser tratado satisfactoriamente con analgésicos no opioides del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Dolor moderado (EVA de 5 a 7): Puede ser tratado con analgésicos opioides (tramadol, buprenorfina, nalbufina), ya sea en bolo o en infusión continua; así mismo, puede utilizarse la combinación de estos analgésicos con AINEs o, de ser necesario, el empleo concomitante de fármacos adyuvantes.
- Dolor severo (EVA de 8 a 10): El dolor intenso puede ser manejado con opioides potentes (morfina y citrato de fentanilo), ya sea

en infusión continua, con técnicas de analgesia controlada por el paciente o técnicas de anestesia regional. De igual forma, de ser necesario pueden utilizarse en combinación con AINEs o fármacos adyuvantes.

2 Censura

En estudios de análisis sensorial [3], se define una variable aleatoria T como el tiempo de rechazo a una muestra de alimento, definiéndose la *función de supervivencia* $S(t)$ como la probabilidad de aceptar este alimento más allá del tiempo t , esto es, $S(t) = P(T > t) = \int_t^\infty f(x)dx = 1 - F(t)$. Donde f y F son las funciones de densidad y distribución para T como el tiempo de mejoría al dolor por CR; de modo que $s(t)$ se definirá como la probabilidad de que el paciente bajo tratamiento y después de un tiempo t aún sienta dolor considerable observando a través de valores mayores a 4 en la EVA.

Para ilustrar el concepto de *censura*, considere que los tiempos de observación y aplicación de la EVA a los pacientes fueron 5, 10, 15, 30 min. y 15, 30, 60, 90 min, respectivamente. Entonces, debido a que los tiempos son discretos, T nunca será observada exactamente, en vez de ello solo se observará que $T \leq 5$, $15 \leq T \leq 30$ o $T \geq 30$. En análisis de confiabilidad y supervivencia, esta información es considerada como datos censurados, incompletos o no-detectados [4, 5].

- **Censura por la izquierda:** Si para un paciente, el dolor se redujo considerablemente a los 5 min de aplicado el tratamiento, el tiempo de disminución del dolor es $T \leq 5$. Es decir, el dolor desapareció en algún momento entre 0 y 5 min.
- **Censura por intervalo:** Si un paciente sufría dolor a los 15 min de aplicado el tratamiento, pero a los 30 min. el dolor ha disminuido considerablemente, el tiempo de disminución del dolor es $15 \leq T \leq 30$ min. Las limitaciones de recursos, tiempo o personal, impiden observar a los pacientes a los 16, 17, 18, . . . , 28 y 29 min.
- **Censura por la derecha:** Si un paciente no ha sentido disminución del dolor aun después de los 30 min del tratamiento, entonces el tiempo de desaparición del dolor es $T \geq 30$ min. Teóricamente, después de los 30 min, en algún momento disminuiría el dolor.

3 Metodología

3.1 Máxima verosimilitud

La inferencia por Máxima Verosimilitud (MV) se basa en ajustar modelos por medio de las combinaciones modelos-parámetros para los cuales la probabilidad de los datos sea alta. MV puede aplicarse a una amplia variedad de modelos con datos censurados [5]. La función de verosimilitud $L(\theta)$ es utilizada para la estimación de parámetros y de la función de supervivencia; $L(\theta)$ se define como la probabilidad conjunta de los datos:

$$L(\theta) = \prod_{i \in R} S(r_i) \prod_{i \in L} [1 - S(l_i)] \prod_{i \in I} [S(l_i) - S(r_i)]. \quad (1)$$

donde R es el conjunto de observaciones censuradas por la derecha, r_i ; L es el conjunto de observaciones censuradas por la izquierda, l_i ; I es el conjunto de las observaciones censuradas por intervalo y θ es el vector de parámetros. En (1) se muestra como cada uno de los tipos de censura contribuye de manera diferente a la función de verosimilitud.

3.2 Modelos paramétricos y estimación

Con base en estudios previos, puede suponerse modelos paramétricos adecuados que proporcionen estimaciones precisas para la función de supervivencia $S(t)$ y otras cantidades de interés [4, 5]. Los tiempos de fallo, de vida o de rechazo no siguen una distribución simétrica (normal), sino distribuciones sesgadas a la derecha. Frecuentemente se eligen modelos de distribución de (log) localización-escala [5], para los cuales $F(t) = \Phi[(\ln(t) - \mu)/\sigma]$ y de donde:

$$y_p = \ln(T_p) = \mu + \Phi^{-1}(p)\sigma. \quad (2)$$

Para T lognormal, se tiene que Φ es la distribución normal estándar; si T es Weibull, la distribución de los valores mínimos extremos $\Phi_{sev}(w) = \exp[\exp(w)]$ [5, 9]. Si se eligen los modelos lognormal y Weibull, sus funciones de confiabilidad estarán dadas, respectivamente, por:

$$S(t) = 1 - \Phi_{nor} \left[\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma} \right]; \quad S(t) = \Phi_{sev} \left[\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma} \right]. \quad (3)$$

Las estimaciones para los parámetros de estos modelos son obtenidos maximizando la función de verosimilitud (1); una vez construida la verosimilitud $L(\mu, \sigma)$, pueden usarse funciones y programas en R [7] para

estimar μ y σ , maximizando (1) con la solución numérica y simultánea de:

$$\frac{\partial \ln L(\mu, \sigma)}{\partial \mu} = 0; \quad \frac{\partial \ln L(\mu, \sigma)}{\partial \sigma} = 0.$$

4 Mediana y tiempo medio

Para una función de distribución $F(T)$ continua y creciente, se define la mediana como el valor $t_{0.5}$ para el cual $P(T < t_{0.5}) = 0.5$. Por otro lado, en análisis de supervivencia, el tiempo medio de vida [4, 5], se define como $E(t) = \int_0^\infty S(t)dt$. En este estudio de medición de dolor a través de una EVA, $M(t)$ y $E(t)$ representan la mediana y el tiempo medio, respectivamente, al cual se considera disminución o desaparición de dolor. Para las distribuciones lognormal y Weibull estarían dadas por:

$$M_{LN}(t) = \exp(\mu); \quad E_{LN}(t) = \exp\left(\mu + \frac{\sigma^2}{2}\right);$$

$$M_{Weibull}(t) = \exp(\mu)[\ln(2)^\sigma]; \quad E_{Weibull}(t) = \exp(\mu)\Gamma(1 + \sigma).$$

4.1 Prueba de razón de verosimilitud

Esta prueba puede usarse para elegir el modelo paramétrico que mejor ajuste los datos, comparando las verosimilitudes estimadas. Para el estadístico X^2 siguiendo una distribución chi-cuadrada con un grado de libertad, $\chi^2_{(1)}$ se aseveraría que dos modelos ajustarían bien los datos si,

$$X^2 = -2 \ln \left[\frac{L(\hat{\theta}_{\text{Modelo 1}})}{L(\hat{\theta}_{\text{Modelo 2}})} \right] \sim \chi^2_{(1)}. \quad (4)$$

Con lo anterior, podemos establecer y probar la hipótesis $H : E(T_{\text{Bloqueo}}) = E(T_{\text{Tradicional}})$, que compara ambos tratamientos; considerándola como una función paramétrica del modelo propuesto [5, 9].

5 Grupos experimentales

Se trataron 90 pacientes con cuadro clínico de cólico renoureteral sin tratamiento en las 8 horas previas al llegar al servicio de Urgencias del Hospital General IMSS No. 46 de la ciudad de Villahermosa, Tabasco, México; en un periodo de septiembre 2007 a febrero 2009. Los grupos experimentales fueron conformados aleatoriamente y definidos como sigue:

- **Bloqueo:** 50 pacientes. Bloqueo del 12vo nervio subcostal con infiltración de Lidocaína simple con técnica de abanico. La Lidocaína es un anestésico local del tipo amida. Posee un rápido y una duración de acción media. Cuando se administra al 0.02 para el bloqueo de nervios periféricos, su efecto dura hasta 5 horas.
- **Tratamiento Convencional:** 40 pacientes. Metamizol 30 mg/Kg. diluido en 250 ml. de solución salina a pasar en 30 min. El Metamizol es un analgésico no narcótico que actúa por impregnación neuronal en los receptores periféricos y en el sistema nervioso central y ejerce acciones analgésica, antipirética, antiinflamatoria y espasmolítica. El efecto analgésico máximo se obtiene a partir de la primera hora.

Los tratamientos se aplicaron aleatoriamente a los pacientes al tiempo 0, con seguimiento y evaluación analgésica usando EVA, a los 5, 10, 15, 30 min y 15, 30, 60, 90 min, respectivamente (ver Tablas 1 y 2).

Tabla 1: Datos de los pacientes con bloqueo.

Tiempo de disminución del dolor para el Bloqueo						
Frec.	0	5	10	15	30 min	Censura
28	S	N	N	N	N	Izquierda: < 5
10	S	S	N	N	N	Intervalo: 5 - 10
2	S	S	S	N	N	Intervalo: 10 - 15
7	S	S	S	S	N	Intervalo: 15 - 30
3	S	S	S	S	S	Derecha: > 30

Tabla 2: Datos de los pacientes con tratamiento convencional.

Tiempo de disminución del dolor para el Metamizol						
Frec.	0	15	30	60	90 min	Censura
1	S	N	N	N	N	Izquierda: < 15
20	S	S	N	N	N	Intervalo: 15 - 30
13	S	S	S	N	N	Intervalo: 30 - 60
6	S	S	S	S	N	Intervalo: 60 - 90

La Tabla 1 muestra los tres tipos de censura definidos; mientras que la Tabla 2 denota ausencia de casos con censura por la derecha, debido a que todos los pacientes tratados con Metamizol alcanzaron una disminución de dolor considerable antes del tiempo límite de observación, 90 min.

6 Resultados

6.1 Estimaciones para el grupo con bloqueo

De los pacientes con bloqueo del 12vo nervio subcostal utilizando lido-caína, 28 refirieron un tiempo de desaparición del dolor menor a 5 min, 10 pacientes entre 5 y 10 min, 2 pacientes entre 10 y 15 min, 7 pacientes entre 15 y 30 min; y en 3 pacientes no hubo mejoría a los 30 min.

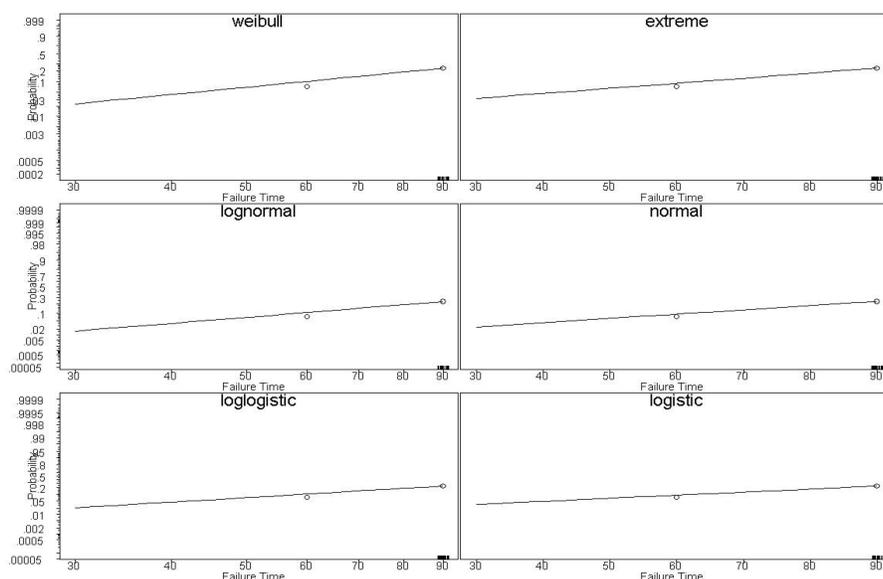


Figura 1: Distribuciones para datos de la Tabla 1 (grupo bloqueo).

Utilizando algoritmos y funciones en R [7], la Figura 1 muestra gráficos de probabilidad para seis posibles modelos que ajusten a la información obtenida del Grupo Bloqueo, obteniéndose de igual modo estimaciones para los parámetros y las log-verosimilitudes respectivas, de donde se elijen los modelos lognormal y Weibull [7], por buen ajuste y porque han sido utilizados en estudios anteriores [4, 5, 9]. Se obtienen así, sus medianas M y tiempos medios E con sus respectivos intervalos de confianza al 95%:

$$\begin{aligned} \text{Lognormal: } & \mu = 1.41, \quad se_{\mu} = 0.25, \quad \sigma = 1.34, \quad -2\ln L = 124, \\ \text{Weibull: } & \mu = 1.89, \quad se_{\mu} = 0.25, \quad \sigma = 1.48, \quad -2\ln L = 127. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mu_{LN}(T) &= 4.10, & E_{LN}(T) &= 10.05, & IC &: (6.51, 13.59), \\ \mu_W(T) &= 3.85, & E_W(T) &= 8.70, & IC &: (4.46, 12.94). \end{aligned}$$

A través de *mle* y *logLik* en *R* [7], se realiza una prueba de razón de verosimilitud, donde $P(\chi^2_{(1)} > X^2) = 0.47$, aseverándose que ambos modelos ofrecen resultados similares; concordancia notada también en los intervalos de confianza estimados.

6.2 Estimaciones para el grupo tratamiento convencional

Del grupo de 40 pacientes tratados con analgesia convencional, 1 refirió inicio de la mejoría del dolor a los 15 min, 20 a los 30 min, 13 a los 60 min y los restantes 6 a los 90 min. Con estos datos y programas en *R* se generan la Figura 2 y estimaciones paramétricas, siendo los modelos lognormal y Weibull los mas apropiados, por buen ajuste y uso en estudios previos [4, 5, 9]. Se obtienen entonces, las estimaciones para las medianas M y tiempos medios E respectivos, para los tiempos de disminución del dolor (ver Figura 2).

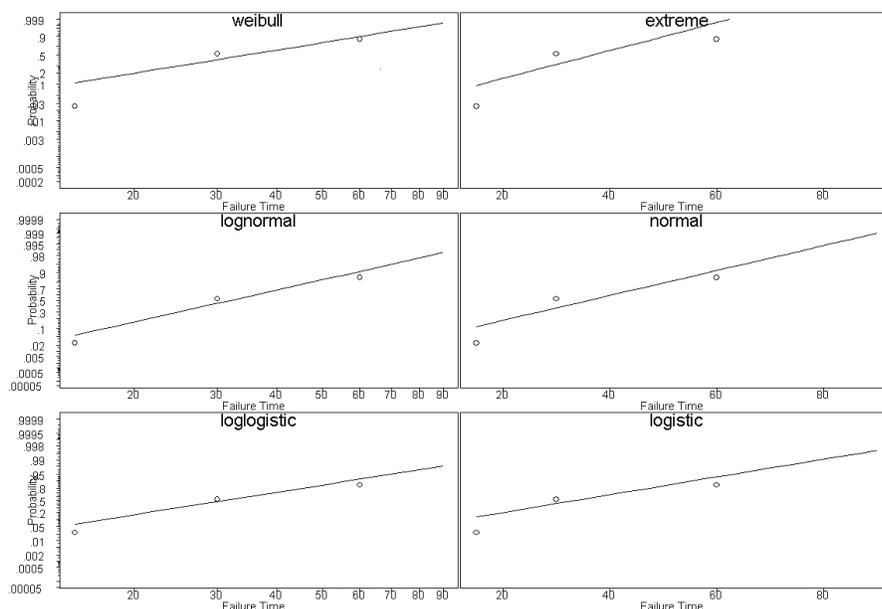


Figura 2: Distribuciones para datos de la Tabla 2 (grupo convencional).

$$\begin{aligned} \text{Lognormal: } & \mu = 3.46, \quad se_{\mu} = 0.081, \quad \sigma = 0.473, \quad -2\ln L = 94.1, \\ \text{Weibull: } & \mu = 3.71, \quad se_{\mu} = 0.083, \quad \sigma = 0.464, \quad -2\ln L = 99.7, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mu_{LN}(T) &= 31.82, & E_{LN}(T) &= 35.58, & IC &: (28.83, 41.63), \\ \mu_W(T) &= 34.46, & E_W(T) &= 38.23, & IC &: (29.52, 46.93). \end{aligned}$$

Una prueba de razón de verosimilitud, $P(\chi_{(1)}^2 > X^2) = 0.29$, e intervalos de confianza congruentes, aseveran que ambos modelos ofrecen ajustes con igual desempeño.

6.3 Comparación de tratamientos

De las estimaciones con el modelo lognormal para el grupo Bloqueo, la mediana y el tiempo medio de disminución de dolor fueron: $M_B = 4.10$ y $E_B = 10.85$ min; y para el grupo con Tratamiento Convencional $M_{TC} = 31.82$ y $E_{TC} = 35.58$ min; observándose una diferencia marcada entre estas medidas y las distribuciones de probabilidad estimadas (Figura 3), corroborándose formalmente con una prueba de razón de verosimilitud: $P(\chi_{(2)}^2 > X^2) = 0.023$. Se establece así, a la luz de los datos, que el tratamiento por Bloqueo es más eficiente.

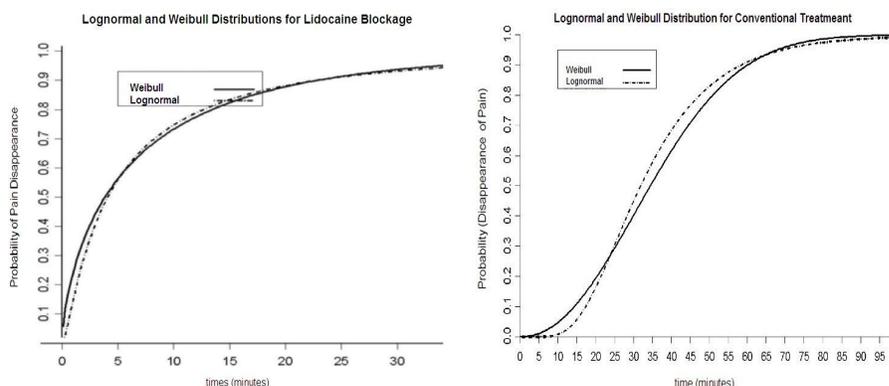


Figura 3: Porcentaje de pacientes $S(t)$ con mejoría para un tiempo t .

6.4 Discusión

En este estudio, el bloqueo nervioso se comparó con un analgésico de eficacia ya comprobada en este cuadro doloroso, y que sí interviene en la fisiopatología del cólico renoureteral, como lo es el Metamizol. A diferencia de estudios previos en los cuales la infiltración del doceavo nervio subcostal producía en casos aislados como único efecto secundario al cingulto [1, 2], en el presente estudio no se encontró reacción adversa alguna; de igual

modo, no se encontraron modificaciones en los signos vitales durante y después de la infiltración nerviosa, a diferencia de la hipotensión arterial transitoria presente en los pacientes tratados con Metamizol.

La edad más frecuente de presentación fue de 30 a 50 años con predominio del sexo femenino a diferencia de otros estudios previos [1, 2], y el lado más afectado fue el riñón derecho, coincidente con los estudios realizados por otros autores[1, 2].

De este modo, los autores coinciden en que el bloqueo del doceavo nervio subcostal es el tratamiento de primera elección para el control analgésico del cólico renoureteral, evitando el riesgo de hipotensión arterial, agranulocitosis y el choque anafiláctico con respecto al Metamizol.

7 Conclusión y recomendaciones

Con base en los resultados, se concluye que la infiltración de 10cc de Lidocaina simple al 2% en el doceavo nervio subcostal es un recurso eficaz para el control rápido del cólico renoureteral de intensidad severa y su sintomatología neurovegetativa concomitante, por lo que esta aplicación del bloqueo subcostal, agregado al tratamiento ambulatorio, proporciona un rápido alivio al dolor asociado a una mayor duración.

Los resultados de la analgesia convencional utilizando fármacos intravenosos del tipo del Metamizol para el control del cólico renal son poco eficaces comparados con el bloqueo subcostal, puesto que tarda más de 30 min en iniciar el efecto analgésico, y frecuentemente no lo hace de manera satisfactoria, manteniendo al paciente con el cuadro doloroso y su sintomatología acompañante. Por el contrario, la infiltración subcostal es un método fácil, reproducible en cualquier lugar que reúna las condiciones necesarias, de bajo costo y sin efectos adversos a la dosis administrada.

De lo anterior, se propone el adiestramiento del personal del servicio de urgencias para realización de este procedimiento en el manejo del cólico renoureteral, lográndose mejor atención al paciente con esta urgencia.

Así también, se recomienda extender este procedimiento como protocolo de manejo del cólico renal en los servicios de urgencias, pues el efecto analgésico es más rápido comparado con analgesia convencional, además de ser un método reproducible, fácil y de bajo costo que reduciría el tiempo de estancia en los servicios de urgencias.

Referencias

- [1] Aragón-Tovar, A.R.; Reyes-Verástegui, F.; Herrera-Guillermo, A. Manjarrez-Estrada, G.; Gutierrez-Peña, C.G. (1994) “Eficacia del bloqueo subcostal como tratamiento del cólico nefrítico”, *Revista Mexicana de Urología* **54**(5): 91–98.
- [2] Garduño-Arteaga, L.; García-Irigoyen, C.; González-Ramírez, R. (1993) “Bloqueo del duodécimo nervio intercostal como tratamiento del cólico renoureteral”, *Revista Mexicana de Urología* **53**(4): 74–9.
- [3] Hough, G.; Langohr, K.G.; Gómez, G.; Curia, A. (2003) “Survival analysis applied to sensory shelf life of foods”, *J. of Food Sci.: Sensory and Nutritive Qualities of Food*. **68**(1): 359–362.
- [4] Klein, J.P.; Moeschberger, M.L. (2005) *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*. Springer, New York.
- [5] Meeker, W.Q.; Escobar, L.A. (1998) *Statistical Methods for Reliability Data*. Wiley, New York.
- [6] Pérez-Chávez, J.A. (2009) *Eficacia Analgésica del Bloqueo del XII Nervio Subcostal contra Metamizol en Pacientes con Cólico Renoureteral en el Servicio de Urgencias del Hospital General de Zona No. 46 IMSS, Villahermosa, Tab.* Tesis de Especialidad en Medicina Familiar, UJAT - IMSS. 78 pp.
- [7] R Team (2006) *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN: 3-900051-07-0. www.R-project.org
- [8] Ulín-Montejo, F. (2009) “Análisis de datos censurados para ingeniería y ciencias biológicas”, *Revista de Matemática: Teoría y Aplicaciones* **14**(2): 239–250.
- [9] Ulín-Montejo, F.; Salinas-Hernández, R. M. (2009) “Análisis de confiabilidad para la predicción de vida útil de alimentos”, *Memoria del XXXIII Foro Nacional de Estadística*, 173–180.