

Utilización de analgésicos opiáceos en el proceso diagnóstico y de toma de decisiones sobre pacientes con dolor abdominal agudo no traumático. Revisión sistemática de la literatura

Carlos Manterola^{a,b}, Viviana Pineda^a, Manuel Vial^{a,b} y Paula Astudillo^a

^aDepartamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.

^bCIGES (Capacitación, Investigación y Gestión para la salud basada en evidencia). Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.

Resumen

Introducción. Hay controversia acerca del uso de analgesia durante el proceso diagnóstico y la toma de decisiones sobre pacientes con dolor abdominal agudo no traumático (DAA). El objetivo de este estudio es determinar si el uso de analgésicos opiáceos (AO) en pacientes con DAA puede incrementar el riesgo de error diagnóstico.

Método. Revisión sistemática de la literatura. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), sin restricción idiomática, que comparasen el uso de AO o placebo en pacientes con DAA, administrados antes de cualquier intervención. Fueron excluidos los ECA con temática no atinente. Las variables consideradas fueron la edad, el sexo, los porcentajes de efectos adversos, apendicitis, cambios al examen físico y error diagnóstico, la modificación de la intensidad del dolor medido por escala visual analógica y la calidad metodológica de los estudios. Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y Cochrane, utilizando términos MeSH. El análisis de cada artículo fue realizado aplicando una puntuación de calidad metodológica mediante la que se calcularon promedios ponderados para cada variable. Se aplicaron las pruebas estadísticas de la χ^2 y de la t de Student para comparación de grupos.

Resultados. Se encontraron 6 artículos que cumplían los criterios de selección cuya puntuación de calidad metodológica promedio fue de 21,6. Los estudios incluyen a una población de 363 pacientes tratados con opiáceos y 336 con placebo, sin diferencias en

promedio de edad (39,4 y 39,6 años), distribución por sexos, prevalencia de apendicitis aguda (el 23,3 y el 24%) ni error diagnóstico (el 15,6 y el 21,1%; $p = 0,0637$). Se verificó que había diferencias en la variable reducción del dolor (27,2 y 7,2 mm, respectivamente; $p = 0,0167$).

Conclusiones. El uso de AO en pacientes con DAA no incrementa el riesgo de error diagnóstico y reduce el dolor durante el proceso de toma de decisiones.

Palabras clave: Apendicitis. Dolor abdominal. Abdomen agudo. Analgesia. Opiáceos. Error diagnóstico. Revisión sistemática. Medicina basada en la evidencia.

USE OF OPIOID ANALGESICS IN DIAGNOSIS AND DECISION-MAKING IN PATIENTS WITH ACUTE NONTRAUMATIC ABDOMINAL PAIN. A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

Introduction. The use of analgesics during the diagnosis and decision-making process in patients with acute nontraumatic abdominal pain is controversial. The aim of the present study was to determine whether the use of opioid analgesics in patients with acute nontraumatic abdominal pain increases the risk of diagnostic error.

Method. We performed a systematic review of the literature. Randomized clinical trials (RCTs) comparing the use of opioid analgesics with placebo administered before any procedure in patients with acute nontraumatic abdominal pain were included. There was no restriction on language. RCTs unrelated to this subject were excluded. The variables analyzed were age, gender, and the percentage of adverse effects, apendicitis, changes on physical examination and diagnostic error, modification of pain severity measured by a visual analog scale, and methodological

Correspondencia: Dr. C. Manterola.
Departamento de Cirugía. Universidad de La Frontera.
Casilla 54-D. Temuco. Chile.
Correo electrónico: cmantero@ufro.cl

Manuscrito recibido el 18-5-2006 y aceptado el 19-6-2006.

quality of the studies. A search was performed in the MEDLINE and Cochrane databases, using MeSH terms. Each article was analyzed by applying a methodological quality score through which weighted means were applied for each variable. The Chi-square and Student's t-test were applied to compare the groups.

Results. Six articles meeting the selection criteria were found. The mean methodological quality score was 21.6 points. The studies represented a population of 363 patients treated with opioids and 336 patients treated with placebo. There were no differences in the mean age of the patients (39.4 vs 39.6 years), distribution by gender, prevalence of acute appendicitis (23.3% vs 24%) or diagnostic error (15.6% vs 21.1%; $p = 0.0637$). Differences were found in the variable of pain reduction (27.2 vs 7.2 mm, respectively; $p = 0.0167$).

Conclusions. The use of opioid analgesics in patients with acute nontraumatic abdominal pain does not increase the risk of diagnostic error and reduces pain during the decision-making process.

Key words: Appendicitis. Abdominal pain. Acute abdomen. Analgesia. Opioid. Diagnostic errors. Systematic review. Evidence-based medicine.

Introducción

El dolor abdominal agudo no traumático (DAA) es una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencia, con etiologías tan diversas como gastroenteritis aguda, adenitis mesentérica, infección del tracto urinario, cólico ureteral, apendicitis aguda, colecistitis aguda, enfermedades ginecológicas, etc.¹. La estrategia diagnóstica incluye la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas diagnósticas complementarias en forma individual, en serie o en paralelo².

Históricamente, el uso de analgesia durante el proceso diagnóstico de pacientes con DAA ha estado contraindicado debido a la creencia de que su utilización podría enmascarar el diagnóstico definitivo, retardar la toma de decisiones y, por ende, afectar al pronóstico de los pacientes. Esta tradición, ya documentada en 1972 por Cope³, ha sido cuestionada últimamente por algunos estudios, en los que se ha verificado que el uso de analgesia durante la evaluación inicial de pacientes con DAA reduce en forma significativa el dolor sin afectar a la precisión diagnóstica⁴⁻⁷; en este sentido, se han propuesto esquemas con analgésicos opiáceos (AO) y antiinflamatorios no esteroideos que podrían ser beneficiosos para pacientes con esta condición clínica⁸.

Para el desarrollo de este trabajo, se ha planteado la siguiente pregunta de investigación: ¿se incrementa el riesgo de error diagnóstico en pacientes con DAA por la utilización de AO en el proceso diagnóstico y de toma de decisiones?

El objetivo principal de este estudio es determinar si el uso de AO en el proceso diagnóstico y de toma de decisiones sobre pacientes con DAA incrementa el riesgo de error diagnóstico respecto a la administración de placebo.

bo. Los objetivos secundarios son: determinar la calidad metodológica de los estudios primarios, los efectos adversos, los cambios en el examen físico, la modificación de la intensidad del dolor y el porcentaje de apendicitis aguda como etiología del DAA en pacientes tratados con AO o placebo.

Método

Diseño: revisión sistemática de la literatura.

Criterios de inclusión de los estudios: se utilizó ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA), sin restricción idiomática ni de fecha de publicación, en los que se comparara el efecto del uso de AO o placebo, administrados antes de la toma de decisiones, en pacientes sin restricción de sexo, mayores de 12 años, con DAA de menos de una semana de evolución.

Criterios de exclusión de los estudios: se excluyó los estudios con temática no atingente al estudio y estudios con muestra contaminada por algún paciente que no cumpliera algún criterio de selección.

Las variables consideradas fueron: año de la publicación, número de pacientes tratados, edad, sexo, porcentaje de efectos adversos y de cambios en el examen físico, modificación de la intensidad del dolor (medido con escala visual analógica [EVA]), porcentaje de apendicitis aguda como etiología del dolor, porcentaje de error diagnóstico, puntuación de calidad metodológica de los estudios primarios, existencia de pregunta de investigación y de objetivos en los estudios, existencia de criterios de selección, justificación y cálculo de la muestra utilizada^{9,10}.

Estrategia de búsqueda de los artículos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE (1966 en adelante) y Cochrane (control de ECA del año 2003). En una primera etapa, se realizó una búsqueda sensible utilizando términos MeSH independientes. Posteriormente, se practicó una búsqueda específica, añadiendo términos booleanos y límites. Los términos utilizados fueron: Abdominal Pain [MeSH], Abdomen, Acute [MeSH], Appendicitis [MeSH], Analgesia [MeSH], Analgesics [MeSH], Analgesics, Opioid [MeSH].

Metodología de la revisión

Los estudios que cumplieron los criterios de selección fueron sometidos a análisis de calidad metodológica aplicando una puntuación que ha sido previamente validada (validez de fachada, contenido y constructo) y publicada⁹⁻¹². Está compuesta por 3 ítems: el primero, relacionado con el tipo de diseño del estudio; el segundo, con el tamaño de la población estudiada ajustada según haya o no justificación del tamaño de la muestra, y el tercero, relacionado con la metodología empleada en el estudio en cuestión (objetivos, justificación del diseño, criterios de inclusión de la muestra y justificación de ésta). De esta forma, se genera un baremo que es la suma de los ítems 1, 2 y 3, cuya puntuación final puede fluctuar entre 6 y 36, asignándose 6 puntos al estudio de menor calidad metodológica y 36 al de mejor calidad metodológica, con un punto de corte de calidad de 18 puntos (tabla 1)⁹⁻¹². El análisis de calidad metodológica de cada artículo fue desarrollado por dos grupos de 2 investigadores independientes y después se comparó los resultados. En caso de desacuerdo, la situación se resolvió por consenso.

Plan de análisis

Se efectuó análisis exploratorio de los datos. Posteriormente, se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de porcentajes, promedios y promedios ponderados⁹⁻¹² (fig. 1). Finalmente, se realizó un análisis comparativo por grupos de terapias, aplicando las pruebas estadísticas de la χ^2 de Pearson y de la t de Student para variables categóricas y continuas, respectivamente. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 5\%$.

TABLA 1. Escala de calidad metodológica diseñada para la revisión de estudios referentes a terapia

	Puntuación asignada
Ítem 1. Diseño del estudio	
Ensayo clínico multicéntrico	12
Ensayo clínico aleatorizado controlado con doble enmascaramiento ^a	9
Ensayo clínico (sin enmascaramiento o simple, sin aleatorización) ^b	6
Cohorte concurrente o prospectiva	4
Cohorte histórica o retrospectiva	3
Corte transversal	3
Serie de casos	1
Ítem 2. Población estudiada × factor de justificación (FJ = 2 justifica la muestra y 1 no la justifica)	
≥ 201	6 o 12
151-200	5 o 10
101-150	4 o 8
61-100	3 o 6
31-60	2 o 4
≤ 30	1 o 2
Ítem 3. Metodología empleada	
Objetivo	
Se plantean objetivos claros y concretos	3
Se plantean objetivos vagos	2
No se plantean objetivos	1
Diseño	
Se menciona y se justifica el diseño empleado	3
Se menciona el diseño empleado	2
No se menciona ni se justifica el diseño empleado	1
Criterios de selección de la muestra	
Se describen criterios de inclusión y de exclusión	3
Se describen criterios de inclusión o de exclusión	2
No se describen criterios de selección	1
Tamaño de la muestra	
Justifica la muestra empleada	3
No justifica la muestra empleada	1
Puntuación final	
Ítem 1 + (ítem 2 × factor justificación) + ítem 3	6-36

^aIncluye ensayos clínicos con aleatorización restringida y estudios semiexperimentales.

^bIncluye estudios experimentales (antes y después).

$$PP_{GT} = \frac{\sum X_i \times e_i}{\sum e_i}$$

Fig. 1. Cálculo de promedios ponderados para las variables estudiadas en los grupos de terapia. Los símbolos X_i , e_i y $\sum e_i$ representan el valor de la variable en el estudio i (para todas las variables), la puntuación obtenida por el estudio i y la suma de las puntuaciones de todos los estudios, respectivamente.

Resultados

Se encontró 129 artículos atingentes (todos ellos en la base de datos MEDLINE). De éstos, sólo 18 (14%) cumplían los criterios de selección en el resumen. De los 18 artículos seleccionados, 12 presentaban criterios de exclusión que fueron detectados en el extenso, por lo que se consideró para su ulterior análisis un total de 6 estudios, el 4,7% del total de artículos atingentes^{7,13-17} (fig. 2).

Por tratarse de ECA, los estudios fueron analizados como cohortes independientes. Cinco estudios comparaban alguna forma de analgesia con opiáceos y placebo y un estudio comparaba dos opciones de analgesia con opiáceos y placebo, por lo que el número de cohortes provenientes de los 6 artículos en estudio es 13 (fig. 2).

Al desglosar los estudios por año de publicación, se observó una distribución heterogénea en el tiempo (un artículo en los años 1992⁷, 1996¹³, 1997¹⁴, 1999¹⁵, 2000¹⁶ y 2003¹⁷); por otra parte, se puede mencionar que el número de pacientes estudiados en ellos fue 699, similares en cuanto a edad y sexo (tabla 2).

Los esquemas de opiáceos utilizados fueron: morfina entre 5 y 20 mg (4 estudios), tramadol 1 mg/kg de peso (1 estudio) y papaveretum 20 mg (1 estudio), y se utilizaba como vías de administración la intravenosa (5 estudios) o la intramuscular (1 estudio). En los 6 estudios se compararon los efectos contra un placebo consistente en solución salina en volumen equivalente, administrado de forma similar que el opiáceo en evaluación.

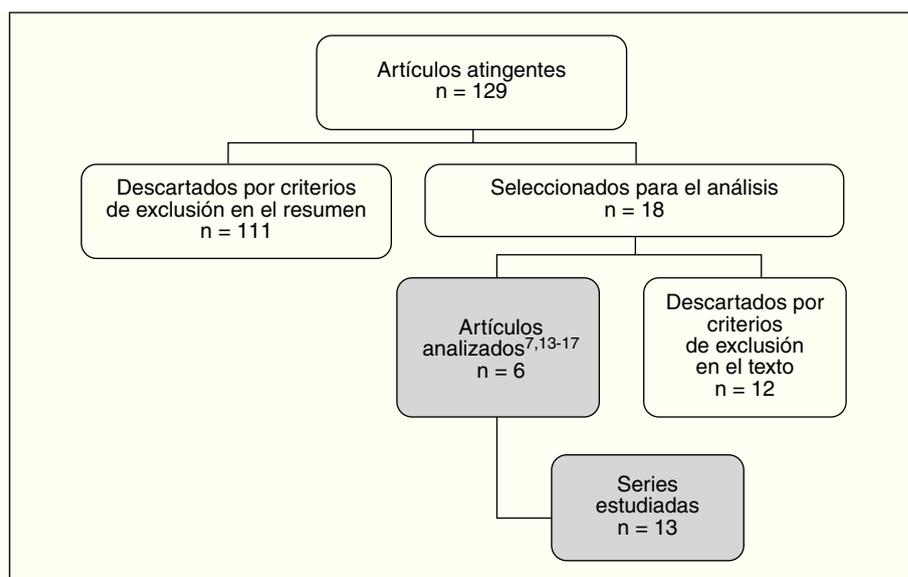


Fig. 2. Representación de la estrategia de selección de los estudios primarios para la revisión sistemática de la literatura. Se observa, además, que a partir de los 6 artículos seleccionados se obtienen las 13 series que finalmente componen los grupos en estudio.

TABLA 2. Distribución de los estudios según tratamiento con analgésicos opiáceos o placebo y número de pacientes tratados

Variables	Analgésia con opiáceos	Placebo	Total
Serías en estudio (n)	7	6	13
Pacientes tratados (n)	363	336	699
Edad de los pacientes (años)	39,4	39,6	39,5
Proporción varones/mujeres (%)	44,5/55,5	50,5/49,5	47,5/52,5

El 2,9% de los sujetos tratados con opiáceos presentaron efectos adversos (náuseas y vómitos), a diferencia de un 0% de efectos adversos en los sujetos que recibieron placebo ($p = 0,0022$).

Se encontraron cambios en la exploración física en el 47,3% de los sujetos tratados con opiáceos y en el 32,5% de quienes recibieron placebo ($p = 0,0001$).

Se verificó, además, una reducción significativa en la medición del dolor con EVA entre la valoración antes y la de después de la administración de los tratamientos en estudio, a favor de los sujetos que recibieron AO (reducción de 27,2 mm en quienes recibieron AO y reducción de 7,2 mm en quienes recibieron placebo; $p = 0,0167$) (tabla 3).

El diagnóstico final de apendicitis aguda se verificó en el 23,3% de los pacientes que recibieron opiáceos y el 24,0% de los que recibieron placebo ($p = 0,9026$).

Se constató diagnóstico incorrecto en un 15,6% de los casos en el grupo que recibió opiáceos y un 21,1% del grupo que recibió placebo ($p = 0,0637$).

Con relación a la metodología y el nivel de evidencia que aportan los estudios analizados, cabe mencionar que éstos son de buen nivel metodológico, pues los 6 estudios superan los 18 puntos de calidad metodológica, con un promedio de $21,6 \pm 2,2$ puntos. De las otras variables metodológicas evaluadas cabe destacar la ausencia de pregunta de investigación y de justificación del tamaño de la muestra utilizada en todos los estudios analizados (tabla 4), lo que los clasifica en su totalidad como estudios de nivel de evidencia 2b de la clasificación de Sackett.

Discusión

La revisión sistemática de la literatura es un diseño de investigación observacional y analítico que permite examinar (entre otras) la evidencia publicada en relación con algún tópico en particular y, por ende, comparar dos o más tipos de intervención para un resultado de interés determinado¹⁸. En este caso, la hemos aplicado para responder a una pregunta de investigación relacionada con el uso de analgesia opiácea en la fase diagnóstica y de toma de decisiones de pacientes con DAA.

Como una revisión sistemática de la literatura consiste en un "estudio de estudios", nuestra población en estudio son estudios; sin embargo, un aspecto esencial de analizar

TABLA 3. Descripción del dolor evaluado mediante escala visual analógica (EVA) antes y después de administrar los tratamientos en evaluación

Variable	Analgésia con opiáceos	Placebo
EVA antes de la intervención (mm)	63,0	67,1
EVA posterior a la intervención (mm)	31,1	58,7
Cambio de EVA (mm)	27,2	7,2

TABLA 4. Otras variables metodológicas evaluadas en los estudios analizados

Aspecto	Estudios, n (%)
Pregunta de investigación	0 (0)
Objetivo claro y concreto	6 (100)
Criterios de inclusión	6 (100)
Criterios de exclusión	5 (83)
Justificación de la muestra	0 (0)

en ellos se refiere al número de pacientes comunicado. En este caso, trabajamos con 699 sujetos, número mayor que el de pacientes tratados en un porcentaje significativo de los ECA publicados referentes a cualquier materia (ésta es una de las ventajas de una revisión sistemática de la literatura¹⁸). Los sujetos se distribuyeron en forma similar en ambas modalidades de tratamiento, y las cohortes estudiadas fueron equivalentes en cuanto a edad, sexo y diagnóstico final de apendicitis aguda (tablas 2 y 3).

Es importante señalar el número creciente de artículos referentes al tema en discusión, que ha presentado un crecimiento dinámico en los últimos años. Lamentablemente, la rigurosidad de los criterios de selección nos impidió trabajar con los 18 artículos seleccionados. Por otra parte, cabe señalar que, al momento de escribir este artículo, encontramos en la base de datos EMBASE otras 3 publicaciones relacionadas, provenientes del mundo científico europeo, que no fueron incluidas en el análisis, pero cuyos resultados apuntan en una dirección similar a la de los obtenidos en este estudio.

La idea de trabajar con los estudios como cohortes independientes obedece a la forma en que se metaanaliza según nuestro método, pues en éste se comparan los grupos de terapia entre ellos, aplicando la fórmula de promedios ponderados para el tratamiento de las variables continuas y de la proporción de las variables categóricas.

Si bien es cierto que los esquemas de tratamiento con opiáceos utilizados fueron diferentes en cuanto a fármacos, dosis y vías de administración, lo relevante es que, desde un punto de vista farmacológico, todos son metabolizados en forma similar en el hígado por conjugación con ácido glucurónico^{19,20}, comparten características farmacocinéticas y su mecanismo de acción es equivalente. Por otra parte, la idea de comparar el efecto del uso de AO contra un placebo (solución salina en volumen equivalente) es lo que permite evaluar las diferencias existentes entre usar y no usar un AO en este tipo de situaciones.

En relación con la comunicación de efectos adversos (náuseas y vómitos), se verificó que había diferencias es-

tadísticamente significativas, que no lo son desde un punto de vista clínico ni por la diferencia observada en los grupos ni por la gravedad de los efectos.

Dos de las variables de mayor relevancia en este estudio son los cambios en la exploración física y la modificación de la intensidad del dolor. En ambas se constató una reducción significativa en favor de quienes recibieron AO. Este hecho es importante, pues apunta por un lado al confort de los pacientes durante el período de espera de la "toma de decisiones" y, por otro, a una posible mayor especificidad de la exploración física como prueba diagnóstica. Esto es especialmente relevante si tomamos en consideración que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable "porcentaje de error diagnóstico". Al respecto, cabe señalar que si la muestra de pacientes en estudio se incrementara, es muy posible que las diferencias observadas serían estadísticamente significativas, pues con el número de sujetos analizados ya se verificó una tendencia a más errores diagnósticos en el grupo de sujetos que recibieron placebo (un 15,6% de diagnósticos incorrectos en el grupo que recibió opiáceos y un 21,1% en el grupo que recibió placebo).

La suficiente calidad metodológica y el nivel de evidencia de los estudios analizados permiten observar estos resultados con cierto grado de confianza, en espera de la publicación de un ECA de nivel 1b o de un metaanálisis con mayor número de estudios analizados y de sujetos tratados.

En resumen, se puede comentar que los hallazgos de este estudio permiten orientar a que el uso de AO durante la fase diagnóstica de pacientes con DAA no incrementa el error diagnóstico y permite que el paciente se encuentre con menos dolor mientras se concreta el proceso conducente a la toma de decisiones.

Bibliografía

1. Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, Reinert SE, Cronan JJ. Acute nontraumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation. *Radiology*. 2002;225:159-64.
2. Mahler CW, Boermeester MA, Stoker J, Obertop H, Gourma DJ. Diagnostic modalities in diagnosis of adult patients with acute abdominal pain. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004;148:2474-80.
3. Cope Z. Early diagnosis of the acute abdomen. New York: Oxford University Press; 1972. p. 5-6.
4. Kim MK, Galustyan S, Sato TT, Bergholte J, Hennes HM. Analgesia for children with acute abdominal pain: a survey of pediatric emergency physicians and pediatric surgeons. *Pediatrics*. 2003;112:1122-6.
5. McHale PM, LoVecchio F. Narcotic analgesia in the acute abdomen—a review of prospective trials. *Eur J Emerg Med*. 2001;8:131-6.
6. Thomas SH, Borczuk P, Shackelford J, Ostrander J, Silver D, Evans M, et al. Patient and physician agreement on abdominal pain severity and need for opioid analgesia. *Am J Emerg Med*. 1999;17:586-90.
7. Attard AR, Corlett MJ, Kidner NJ, Leslie AP, Fraser IA. Safety of early pain relief for acute abdominal pain. *BMJ*. 1992;305:554-6.
8. Camus-Kerebel C, Malledant Y, Joly A. Abdominal syndromes and analgesia. *Can Anesthesiol*. 1996;44:335-9.
9. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H. Revisión sistemática de la literatura. Propuesta metodológica para su realización. *Rev Chil Cir*. 2003;55:210-4.
10. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Surgery for morbid obesity: Selection of operation based on evidence from literature review. *Obes Surg*. 2005;15:106-13.
11. Manterola C, Pineda V, Vial M. Resección abierta vs. laparoscópica en cáncer de colon no complicado. Revisión sistemática. *Cir Esp*. 2005;78:17-22.
12. Vial M, Manterola C, Pineda V, Losada H. Coledocolitiasis. Elección de una terapia basada en la evidencia. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Cir*. 2005;57:404-11.
13. Pace S, Burke TF. Intravenous morphine for early pain relief in patients with acute abdominal pain. *Acad Emerg Med*. 1996;3:1086-92.
14. LoVecchio F, Oster N, Sturmman K, Nelson LS, Flashner S, Finger R. The use of analgesics in patients with acute abdominal pain. *Emerg Med*. 1997;15:775-9.
15. Vermeulen B, Morabia A, Unger PF, Goehring C, Grangier C, Skljarov I, et al. Acute appendicitis: influence of early pain relief on the accuracy of clinical and US findings in the decision to operate—a randomized trial. *Radiology*. 1999;210:639-43.
16. Mahadevan M, Graff L. Prospective randomized study of analgesic use for ED patients with right lower quadrant abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2000;18:753-6.
17. Thomas SH, Silen W, Cheema F, Reisner A, Aman S, Goldstein JN, et al. Effects of morphine analgesia on diagnostic accuracy in emergency department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg*. 2003;196:18-31.
18. Manterola C, Riedemann P. Estrategias de investigación. Un diseño observacional analítico. El metaanálisis. *Rev Chil Cir*. 2001;53:615-21.
19. Pauli-Magnus C, Hofmann U, Mikus G, Kuhlmann U, Mettang T. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides following intravenous administration of morphine in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:903-9.
20. Liu HC, Liu TJ, Yang YY, Hou YN. Pharmacokinetics of enantiomers of trans-tramadol and its active metabolite, trans-O-demethyltramadol, in human subjects. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22:91-6.