

# Antiinflamatorios para el cólico biliar: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos

Xavier Basurto Oña<sup>a</sup> y Laura Robles Perea<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Urgencias. Hospital de Figueres. Fundació Salut Empordà. Figueres. Girona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Geriátria. CSS Bernat Jaume. Fundació Salut Empordà. Figueres. Girona. España.

**INTRODUCCIÓN:** ¿En pacientes adultos que acuden a un servicio de urgencias con un cólico biliar, el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) comparado con otros grupos de fármacos analgésicos, es más efectivo y seguro? El objetivo de este estudio es responder esta pregunta clínica mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

**MÉTODOS:** Búsqueda sistemática de ECA en Medline, Central, ClinicalTrials.gov, Lilacs Teseo e IME, búsqueda manual en las listas de referencia y contacto con los autores de los ECA.

Se incluyeron todos los ECA en los que se compara un AINE con cualquier otra intervención activa en pacientes adultos diagnosticados de cólico biliar no complicado.

**Medidas de resultado:** analgesia de rescate, rapidez analgésica, evolución a colecistitis aguda y efectos secundarios de los medicamentos.

Se utilizó el programa RevMan con un modelo de efectos fijos. Los resultados se expresan como *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95%. Se exploró la heterogeneidad mediante la prueba de la  $\chi^2$  con un valor de significación de  $p \leq 0,10$ .

**RESULTADOS:** Se seleccionaron 7 ECA, con 349 pacientes. La comparación entre AINE y todos los otros analgésicos muestra un beneficio a favor de los primeros, con una menor necesidad de rescates analgésicos (OR = 0,32; IC del 95%, 0,16-0,61) y una menor evolución a colecistitis aguda (OR = 0,19; IC del 95%, 0,08-0,44).

**CONCLUSIÓN:** Los AINE son los analgésicos de primera elección en el cólico biliar no complicado ya que son más efectivos tienen capacidad de mejorar el pronóstico y limitan la evolución del cólico a colecistitis aguda.

## ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR BILIARY COLICS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

**INTRODUCTION:** In adults presenting to the emergency department with biliary colic, is treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) safer and more effective than treatment with other analgesics? The aim of this study was to answer this clinical question by means of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCT).

**METHODS:** A systematic search for RCT was performed in Medline, Central, ClinicalTrials.gov, Lilacs, Teseo, and IME. A manual search was carried out in the references of retrieved articles and through contact with the authors of the RCT.

All RCT comparing NSAIDs with any other active intervention in adults diagnosed with uncomplicated biliary colic were included.

Outcome measures consisted of rescue analgesia, the rapidity of analgesic effect, progression to acute cholecystitis, and adverse effects. The RevMan program was used with a fixed effects model. The results were expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). Heterogeneity was analyzed with the chi-squared test with a statistical significance level of  $p \leq 0.10$ .

**RESULTS:** Seven RCT were selected, with 349 patients. Comparison between NSAIDs and all the other analgesics showed a benefit in favor of NSAIDs with a lower need for rescue analgesia (OR = 0.32; 95% CI, 0.16-0.61) and less progression to acute cholecystitis (OR = 0.19; 95% CI, 0.08-0.44).

**CONCLUSION:** NSAIDs are the analgesics of choice in uncomplicated biliary colic since these drugs are more effective than other analgesics and can improve prognosis, limiting progression of colic to acute cholecystitis.

Correspondencia: Dr. X. Basurto Oña.  
 Servicio de Urgencias. Hospital de Figueres. Fundació Salut Empordà.  
 Ronda Rector Aroles, s/n. 17600 Figueres. Girona. España.  
 Correo electrónico: xbasurto@salutemporda.cat

Recibido el 26-6-2007; aceptado para su publicación el 3-8-2007.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de cálculos biliares es del 8% en la población mayor de 40 años, que aumenta con la edad<sup>1</sup> y llega a superar el 20% en los mayores de 60 años<sup>2,3</sup>.

Aunque la mayoría de los pacientes con litiasis permanecerán asintomáticos durante toda su vida, la incidencia anual de síntomas y complicaciones está alrededor del 1-2% en los individuos previamente asintomáticos<sup>4</sup>. La manifestación más frecuente de la colelitiasis/coledocolitiasis inicialmente silente es el cólico biliar (probabilidad del 25,8% ± 4,6 en 10 años)<sup>5</sup>. Cuando se manifiesta de esta manera, un 25-42%<sup>6,7</sup> de los casos progresa a colecistitis aguda, con la consecuente morbimortalidad.

La literatura médica nos aporta mucha información sobre el tratamiento quirúrgico de la colelitiasis/coledocolitiasis, pero se ha investigado mucho menos el tratamiento farmacológico analgésico en los episodios de cólico biliar. Hasta el momento no se ha publicado ninguna revisión sistemática que trate esta situación tan común. Esta falta de resultados nos impide disponer de unas recomendaciones claras y precisas sobre el tipo de analgésico de primera elección en los pacientes diagnosticados de un cólico biliar no complicado que acuden a un servicio de urgencias.

El objetivo de este estudio es aportar los datos más relevantes a partir de una revisión sistemática de ensayos clínicos y un metaanálisis de las medidas de resultado homogéneas, con el fin de responder con un exhaustivo diseño metodológico la pregunta clínica que nos planteamos: ¿en pacientes adultos que acuden a un servicio de urgencias con un cuadro de cólico biliar, el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) comparado con otros grupos de fármacos analgésicos, es más efectivo y seguro?

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Búsqueda bibliográfica

Se identificaron todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre el tema en Medline (Pubmed), Central (Biblioteca Cochrane Plus), ClinicalTrials.gov, Lilacs, Teseo (base de datos de tesis doctorales) e IME-Biomedicina (base de datos bibliográfica de CSIC), publicados hasta mayo de 2007 sin ninguna restricción idiomática. Los descriptores y la estrategia de búsqueda en Pubmed y Central de detallan a continuación:

Pubmed:

1. (Gallbladder diseases [mh] or biliary tract diseases [mh]) and colic [mh].
2. (Biliar\* or hepatic) and (pain [tw] or colic [tw]).
3. Gallstone disease (tw) or gall stone disease (tw).
4. (#1 or #2 or #3).
5. NSAID\* or (anti-inflammatory agents, non-steroidal).
6. (randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] or randomized controlled trials [mh] or random allocation [mh] or double-blind method [mh] or single-blind method [mh] or clinical trial [pt] or clinical trials [mh]) or («clinical trial» [tw]) or (singl\* [tw] or doubl\* [tw] or trebl\* [tw] or tripl\* [tw]) and (mask\* [tw] or blind\* [tw]) or (placebos [mh] or placebo\* [tw] or random\* [tw] or research design [mh:noexp]) not (animals [mh] not human [mh]).
7. (#4 and #5 and #6): 79 referencias.

Central:

1. Gallstones expandir todos los árboles (MeSH).
2. Colic expandir todos los árboles (MeSH).
3. (Biliar\* next colic\*).
4. Gallstone\*.
5. (#1 or #2 or #3 or #4)
6. Anti-inflammatory agents non-steroidal expandir todos los árboles (MeSH).
7. (Non next steroidal next anti next inflamm\*).

8. (Non-steroidal next anti next inflamm\*).

9. Indomethacin or piroxicam or ketorolac or tenoxicam or aspirin or salicylate or apazone or diclofenac or diflunisal or etodolac or fenoprofen or flurbiprofen or ibuprofen or ketoprofen or meclofenamate or nabumetone or naproxen or oxaprozin or phenylbutazone or sulindac or tolmotin.

10. (#6 or #7 or #8 or #9).

11. (Renal\*:ti or ureter\*:ti).

12. (#5 and #10).

13. (#12 not #11): 43 referencias.

Términos utilizados en las bases de datos de IME-Biomedicina, Teseo y Lilacs: cólico, cólico biliar, cólico hepático y dolor abdominal.

Se realizó una búsqueda manual en las referencias de los ensayos identificados en busca de ECA adicionales.

Para identificar ECA no publicados, se contactó a través de correo electrónico con el autor principal de cada ensayo identificado, solicitando información sobre ECA no publicados sobre el tema.

### Selección de los estudios

La selección de los ensayos potencialmente relevantes fue realizada por los dos revisores. Se revisaron de forma independiente los artículos obtenidos con las búsquedas y, a partir de la información del título, el resumen o el texto completo, se decidió su elegibilidad final según los criterios de selección predeterminados. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Se consideraron para esta revisión los estudios cuyo diseño fuera un ECA doble ciego, dirigido a pacientes adultos afectados de un cólico biliar no complicado en el ámbito de urgencias, en los que se comparara un AINE con cualquier otra intervención que no fuera un placebo. Los ECA deberían presentar los resultados con alguna de las siguientes variables de resultado: analgesia de rescate (necesidad de analgesia posterior a la administrada inicialmente por persistencia del dolor), rapidez analgésica (tiempo entre la administración del fármaco y la resolución del dolor), evolución a una colecistitis aguda (cólico biliar que evoluciona a colecistitis aguda durante el seguimiento) y efectos secundarios de los medicamentos (efectos adversos/secundarios a los fármacos analgésicos administrados).

Se excluyeron todos los ECA con una puntuación inferior a 3 en la escala de Jadad<sup>8</sup>, los que al inicio del estudio incluían a pacientes diagnosticados de colecistitis aguda u otra complicación (fiebre, leucocitosis o signos de irritación peritoneal) y los ECA con más de un 20% de pérdidas durante el seguimiento.

### Obtención de datos y evaluación de la validez

Se diseñó un formulario específico para obtener los datos de cada estudio y los dos revisores evaluaron de modo independiente la calidad metodológica de cada artículo mediante la escala de Jadad<sup>8</sup>.

Los criterios para esta escala incluyen el método de asignación (un punto si se menciona que fue aleatoria y un punto adicional si se describe el método de aleatorización y éste es adecuado), el cegamiento (un punto si menciona que es doble ciego y un punto adicional si describe el método y éste es adecuado) y, finalmente, se otorga un punto si describe los abandonos y las pérdidas en cada grupo. La aplicación de dichos criterios permite obtener una puntuación global, con un rango entre 0 y 5 (≥ 3 calidad alta, < 3 calidad baja).

### Características de los estudios

De los ECA identificados, se incluyeron 7 para la revisión.

El origen geográfico de los ensayos seleccionados es amplio: 3 europeos<sup>9,11</sup>, 3 asiáticos<sup>7,12,13</sup> y uno norteamericano<sup>14</sup>. Fueron publicados entre 1984 y 2004 en inglés, excepto el de Camp et al<sup>9</sup>, que se publicó en castellano.

La calidad metodológica de los 7 ECA seleccionados fue alta. Los de Camp et al<sup>9</sup> y Dula et al<sup>14</sup> puntuaron 5/5, los de Al-Waili et al<sup>13</sup> y Niinikoski et al<sup>11</sup> puntuaron 4/5, y los de Kumar et al<sup>12</sup>, Goldman et al<sup>7</sup> y Grossi et al<sup>10</sup> puntuaron 3/5.

Los pacientes de todos los ECA incluidos suman un total de 349, con una media de edad de 49,7 años. El 63% de los participantes eran mujeres, y el 47% (164/349) fueron asignados al grupo de intervención con AINE.

El diagnóstico de cólico biliar se basaba en la anamnesis, la exploración física y el análisis de sangre compatible, y se confirmaba con pruebas radiológicas (la mayoría con ecografía in situ). Los estudios excluyeron a los pacientes que inicialmente presentaban alguna complicación, como

fiebre, signos de irritación peritoneal, leucocitosis o hiperamilasemia. En todos los estudios el dolor inicial era intenso/agudo.

En estos 7 ensayos se compara el efecto de 5 AINE (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco y tenoxicam) en 164 pacientes con 2 espasmolíticos (hioscina y papaverina) en 5 ECA<sup>7,9,10,12,13</sup>, con 112 pacientes en total, 2 opioides (pentazocina y meperidina) en 2 ECA<sup>9,14</sup>, con 46 pacientes, y con una pirazolona (metamizol) en un solo ensayo<sup>11</sup>, con 30 pacientes.

La vía de administración era parenteral en todos los casos (4 i.v. y 3 i.m.).

Referente a las medidas de resultado, la rapidez analgésica es una de las variables más ampliamente registrada, pero utilizando escalas y tiempos de evolución diferentes entre los estudios. Esta falta de homogeneidad no permitió utilizar esta medida para la síntesis cuantitativa.

La indicación y el fármaco utilizado para la analgesia de rescate se registran en 5 ECA y se administraba a criterio del médico responsable del paciente y del protocolo de cada estudio. Se expresa como en número de pacientes que han requerido  $\geq 1$  dosis de analgésicos de rescate en cada grupo de tratamiento.

La aparición durante el seguimiento de fiebre, leucocitosis, signo de Murphy positivo y una vesícula biliar edematosa en la ecografía y/o la indicación de colecistectomía urgente por parte del médico responsable del paciente son los criterios considerados en esta revisión para la medida de evolución a colecistitis aguda. Este resultado se registró en 4 ECA, y se expresa como el número de pacientes que han evolucionado de esta manera en cada grupo de tratamiento durante el seguimiento.

Los efectos secundarios de los medicamentos se registran en 3 ensayos; fueron siempre de carácter leve, como náuseas, vómitos, cefalea, sequedad de mucosas, taquicardia, ansiedad y vértigo; se expresa como el número de pacientes que han experimentado algún tipo de efecto secundario en cada grupo de tratamiento.

### Síntesis cuantitativa

Para el análisis estadístico se utilizó el programa de libre distribución Review Manager (RevMan) versión 4.2, creado por The Cochrane Collaboration utilizando un modelo de efectos fijos.

Los resultados se expresan como odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se exploró la heterogeneidad con la prueba de la  $\chi^2$  con el nivel de significación fijado en un valor de  $p \leq 0,10$ , y para medir la cantidad de heterogeneidad se utilizó la  $I^2$ .

### RESULTADOS

Se identificaron 122 ECA, 79 en Medline y 43 en Central. Las otras bases de datos y la búsqueda manual en las referencias de los ensayos identificados no aportaron nuevos estudios a la revisión. Se obtuvo respuesta por correo electrónico de 9 investigadores principales de los ensayos identificados, sin conseguir identificar ningún otro ECA publicado o no publicado.

El proceso seguido para la selección y la exclusión de los ensayos aptos para la revisión sistemática y posterior metaanálisis se detallan en la figura 1.

### Características de los estudios

La información relevante de cada ECA incluido en la revisión se detalla en la tabla I.

### Síntesis cuantitativa

*AINE-otros analgésicos (opioides, espasmolíticos, metamizol)*

Cinco ECA comparan las necesidades de analgesia de rescate en 17/108 pacientes con AINE que precisaron rescates frente a 43/129 que lo precisaron con los otros analgésicos, y mostraron una ventaja significativa de los AINE (OR = 0,32; IC del 95%, 0,16-0,61; test de heterogeneidad,  $p = 0,23$ ) y un número de pacientes que era necesario tratar (NNT) de 5,12 (IC del 95%, 3,86-10,04).

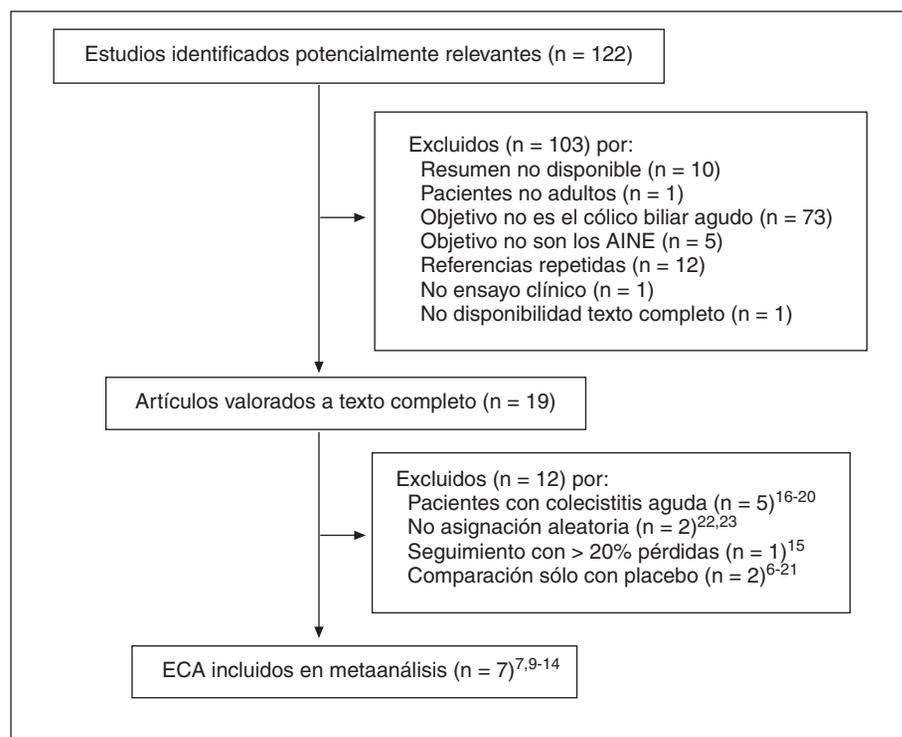


Fig. 1 Esquema del proceso de selección de ensayos clínicos aleatorizados. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

TABLA I. Descripción de los estudios incluidos

<p><b>Camp 1992 (España)</b>  <b>Población</b>  n = 84. Edad: 52,3 ± 14,2 años (26 varones y 58 mujeres)  Dolor inicial intenso en el 79% de los participantes  <b>Participantes</b>  A: 9 varones y 21 mujeres, 51,6 ± 12,5 años  B: 11 varones y 18 mujeres, 53,7 ± 15,2 años  C: 6 varones y 19 mujeres, 51,4 ± 15,4 años  Incl: pacientes que acuden por cólico biliar, con litiasis biliar confirmada por radiografía simple o ecografía  Exl: administración previa (&lt; 8 h) analgésicos o espasmolíticos, colecistitis aguda, cólico pancreático o renal, obstrucción de la arteria cística o pancreática, insuficiencia renal o hepática, discrasias sanguíneas, úlcus gastroduodenal, epilepsia, glaucoma, infarto de miocardio, gestación o lactancia  <b>Intervención</b>  Flurbiprofeno 150 mg i.m. (A) frente a hioscina 20 mg i.m. (B) frente a Pentazocina 30 mg i.m. (C)  <b>Medidas de resultado valoradas</b>  Analgésia de rescate y efectos adversos  <b>Seguimiento:</b> 6 h  <b>Jadad:</b> 5</p>	<p><b>Participantes</b>  A: n = 36. Edad: 41,97 ± 11,56 años  B: n = 36. Edad: 40,75 ± 12,34 años  Incl: cólico biliar con dolor intenso de &lt; 6 h de evolución.  Confirmación ecográfica de litiasis biliar  Excl: fiebre, leucocitosis, hepatopatía, peritonitis, ecografía de colecistitis o litiasis conducto biliar, analgesia/antibióticos previos, gestación, sistémica, contraindicación para A o B  <b>Intervención</b>  Diclofenaco 75 mg i.m. (A) frente a hioscina 20 mg i.m. (B)  <b>Medidas de resultado valoradas</b>  Colecistitis aguda  <b>Seguimiento:</b> 72 h  <b>Jadad:</b> 3</p>
<p><b>Dula 2001 (Estados Unidos)</b>  <b>Población</b>  n = 30. Rango de edad de 18-65 años  EVA (0-10) inicial: 7,6 ± 1,9 grupo A y 7,3 ± 2,4 en grupo B  <b>Participantes</b>  A: 3 varones y 13 mujeres, 42,5 ± 14,3 años.  B: 3 varones y 11 mujeres, 40,6 ± 14,3 años  Incl: pacientes con clínica de cólico biliar con confirmación de colelitiasis por ecografía  Exl: temperatura rectal &gt; 38,3 °C, alergia a ketorolaco o AINE y meperidina. Gestación, enfermedad renal, &lt; 18 o &gt; 65 años y toma de anticoagulantes  <b>Intervención</b>  Ketorolaco 60 mg i.m. (A) frente a meperidina 1,5 mg/kg i.m. (máximo 100 mg) (B)  <b>Medidas resultado valoradas</b>  Analgésia de rescate y colecistitis aguda  <b>Seguimiento:</b> 2 h en urgencias y control telefónico a los 7 y 14 días  <b>Jadad:</b> 5</p>	<p><b>Goldman 1989 (Israel)</b>  <b>Población</b>  n = 60. Rango edad 19-60 años  <b>Participantes</b>  A: n = 20, 8 varones 12 mujeres, 52 años  B: n = 20, 6 varones y 14 mujeres, 58 años  C: n = 20. 12 varones y 8 mujeres, 61 años  Incl: cólico biliar con colelitiasis ecográfica  Exl: peritonitis, temperatura rectal &gt; 37,5 °C, leucocitosis &gt; 10<sup>4</sup>/μl, amilasa sangre/orina elevada, enfermedad péptica o hipersensibilidad a diclofenaco  <b>Intervención</b>  Diclofenaco 75 mg i.m. (A) frente a papaverina 80 mg i.m. (B) frente a placebo 3 ml SF i.m. (C)  <b>Medidas de resultado valoradas</b>  Colecistitis aguda  <b>Seguimiento:</b> 24 h  <b>Jadad:</b> 3</p>
<p><b>Al-Waili 1998 (Emiratos Árabes)</b>  <b>Población</b>  n = 32. Media de edad de 47 años, rango 38-55, 6 varones y 26 mujeres  Escala de dolor inicial (0-4): 2,75 ± 0,93 en el grupo A y 2,62 ± 1,01 en el grupo B  <b>Participantes</b>  Incl: pacientes que acuden con cólico biliar diagnosticado por exploración física, laboratorio, radiografía simple y ecografía  Exl: administración previa (&lt; 2 h) espasmolíticos, petidina o inhibidores de prostaglandinas. Inercia obstructiva, alteración hepática o renal, enfermedad cardiovascular, colecistitis aguda y alergia a AINE  <b>Intervención</b>  Tenoxicam 20 mg i.v., n = 16 (A) frente a hioscina 20 mg i.v., n = 16 (B)  <b>Medidas de resultado valorada</b>  Analgésia de rescate y colecistitis aguda  <b>Seguimiento:</b> 24 h  <b>Jadad:</b> 4</p>	<p><b>Grossi 1986 (Italia)</b>  n = 45. Edad: 50,5 ± 15,19 años, 23 varones y 22 mujeres  Escala de dolor inicial (0-100): 75,7 ± 17,7 en el grupo A y 72,2 ± 8,4 en el grupo B y 72,6 ± 18,1 en el grupo C  <b>Participantes</b>  A: n = 16, 5 varones y 11 mujeres, 43,2 ± 15,9 años  B: n = 15, 9 varones y 6 mujeres, 56,1 ± 15,5 años  C: n = 14, 9 varones y 5 mujeres, 53 ± 11,5 años  Incl: cólico biliar por ecografía, radiología simple o cirugía  Exl: analgesia previa, úlcus, asma y alergia a AINE  <b>Intervención</b>  Diclofenaco 75 mg i.m. (A) frente a hioscina 20 mg i.m. (B) frente a glucagón 1 mg i.m. (C)  <b>Medidas de resultado valoradas</b>  Analgésia de rescate y efectos adversos  <b>Seguimiento:</b> 3 h  <b>Jadad:</b> 3</p>
<p><b>Kumar 2004 (India)</b>  <b>Población</b>  n = 72. Rango edad 19-60 años  EVA (0-10) inicial: 9,58 ± 0,54 en A y 9,61 ± 0,48 en B</p>	<p><b>Niinikoski 1984 (Finlandia)</b>  <b>Población</b>  n = 60. Rango de edad, 19-79 años, 22 varones y 38 mujeres  <b>Participantes</b>  A: 10 varones y 20 mujeres. 47,4 años  B: 12 varones y 18 mujeres, 51,4 años  Incl: pacientes con cólico biliar agudo diagnosticado por anamnesis, con signos y síntomas típicos, confirmados por radiografía simple y/o ecografía  Exl: analgesia previa, úlcera gástrica o duodenal, alergia a AINE, enfermedad cardiopulmonar grave o gestación  <b>Intervención</b>  Indometazina 50 mg i.v. (A) frente a metamizol 2,5 g i.v. (B)  <b>Medidas de resultado valoradas</b>  Analgésia de rescate y efectos adversos  <b>Seguimiento:</b> (?) <b>Jadad:</b> 4</p>

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; Exl: criterios de exclusión; i.m.: intramuscular; Inc: criterios de inclusión; i.v. intravenoso; n: tamaño de la muestra.

Respecto a la evolución a colecistitis aguda, se dispone de 4 ECA, en los cuales 8 de los 88 pacientes con AINE evolucionaron a colecistitis aguda frente a 30/86 con los otros analgésicos; muestran una ventaja significativa para los primeros (OR = 0,19; IC del 95%, 0,08-0,44; test de

heterogeneidad, p = 0,43) y un NNT de 3,9 (IC del 95%, 3,25-6,33).

Cuatro ECA valoran los efectos adversos en 11/92 pacientes con AINE frente 44/115 pacientes, pero con gran heterogeneidad entre resultados (test de heterogeneidad, p

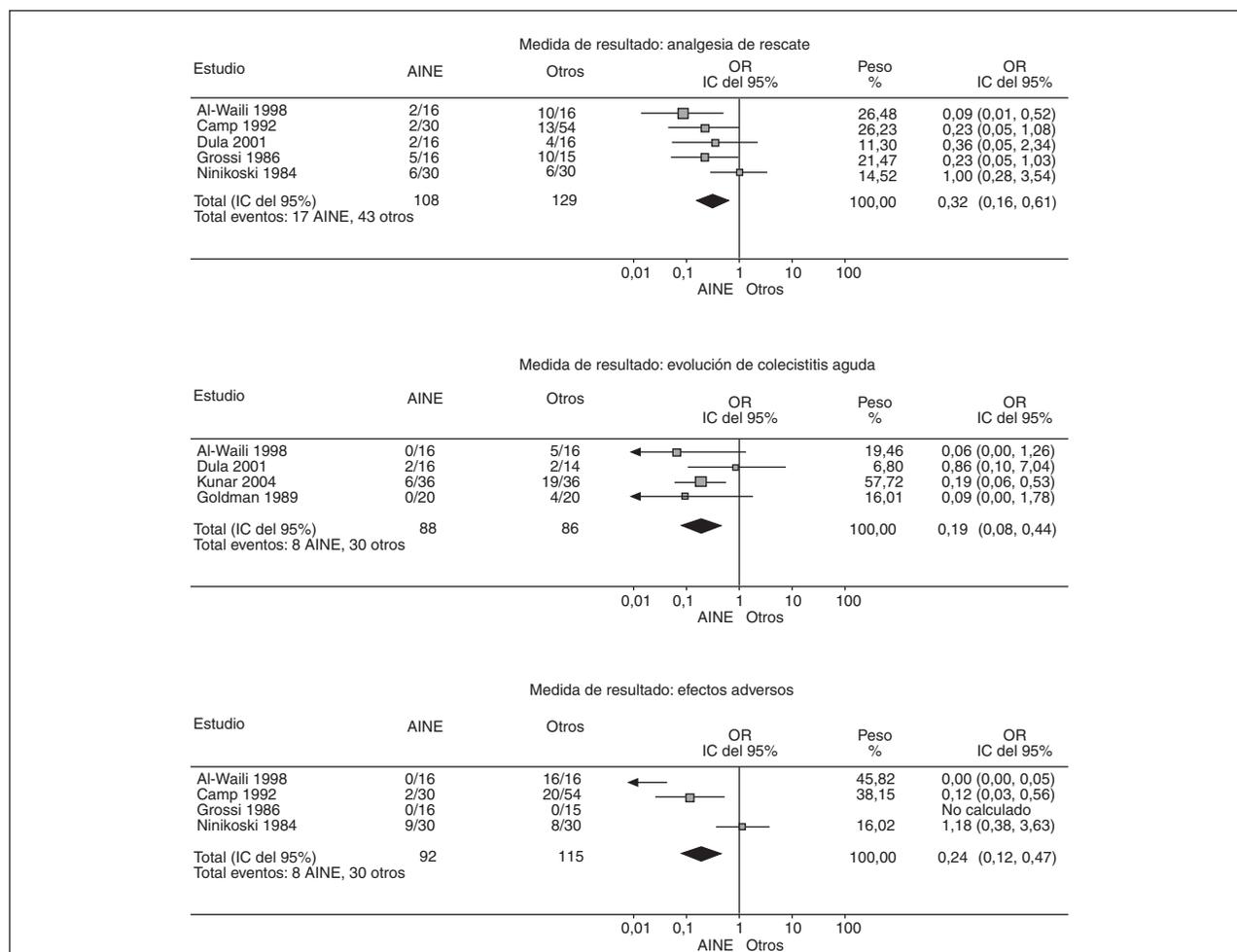


Fig. 2. Metaanálisis de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) frente a otros analgésicos.

= 0,0003;  $I^2 = 87,5\%$ ), lo que impide hacer una síntesis cuantitativa.

Dos de los 4 ECA<sup>9,13</sup> muestran un beneficio a favor de los AINE: OR = 0,00 (IC del 95%, 0,00-0,05) y OR = 0,12 (IC del 95%, 0,03-0,56), respectivamente. En el estudio de Grossi et al<sup>10</sup> no se puede estimar el riesgo debido a que ningún paciente experimenta efectos adversos en los dos grupos; en de de Niinikoski et al<sup>11</sup>, el resultado no es estadísticamente significativo (OR = 1,18; IC del 95%, 0,38-3,63). No fue posible realizar un análisis de subgrupos según el tipo de analgésico, dosis o vía de administración para explicar esta heterogeneidad debido al pequeño número de estudios que miden y registran este resultado (figura 2).

#### AINE-opioides

Dos estudios comparan la necesidad de analgesia de rescate: 4/46 pacientes con AINE requirieron rescates frente a 10/43 tratados con opioides. No se constatan diferencias significativas (OR = 0,31; IC del 95%, 0,09-1,08; test de heterogeneidad,  $p = 0,84$ ).

Un solo estudio valora la evolución a colecistitis aguda, con 2/16 pacientes en el grupo de AINE frente a 2/14 con opioides, sin diferencias significativas (OR = 0,86; IC del 95%, 0, 10-7,04).

También un solo ECA valora los efectos secundarios de los fármacos; se registraron en 2/30 pacientes con AINE y en 16/29 con opioides, y los primeros fueron significativamente más seguros (OR = 0,06; IC del 95%, 0,01-0,29).

#### AINE-espasmolíticos

Tres estudios comparan la necesidad de analgesia de rescate: 9/62 pacientes con AINE la precisaron frente a 27/56 pacientes tratados con espasmolíticos. Los AINE son significativamente más efectivos (OR = 0,16; IC del 95%, 0,06-0,41; test de heterogeneidad,  $p = 0,70$ ), con un NNT de 2,84 (IC del 95%, 2,33-4,86).

Tres ECA valoran el número de pacientes que evolucionan a colecistitis aguda, con 6/72 pacientes con AINE frente a 28/72 con espasmolíticos. Los AINE son significativamente mejores (OR = 0,14; IC del 95%, 0,05-0,36;

test de heterogeneidad,  $p = 0,76$ ), con un NNT de 3,26 (IC del 95%, 2,79-4,94).

En los efectos adversos, 3 ECA valoran este resultado, pero no es factible una estimación conjunta por heterogeneidad entre los resultados (test de heterogeneidad,  $p = 0,005$ ;  $I^2 = 87,1\%$ ).

#### *AINE-metamizol*

Un ensayo valora las necesidades de analgesia de rescate y los efectos adversos de los medicamentos, con unos resultados no significativos: OR = 1 (IC del 95%, 0,28-3,54) para los rescates y OR = 1,18 (IC del 95%, 0,38-3,63) para los efectos adversos.

## DISCUSIÓN

Para esta revisión sistemática y metaanálisis se seleccionaron 7 ECA de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, con 349 pacientes en total, 164 asignados a AINE y 185 a otros grupos analgésicos.

Destaca el beneficio de los AINE cuando se comparan con todos los otros analgésicos en bloque, ya que obtuvieron mejores resultados en 2 de las 3 medidas de resultados.

Los AINE demuestran ser más efectivos al requerir menos dosis adicionales de analgésicos. Esto puede suponer más rapidez analgésica y menor riesgo de efectos adversos medicamentosos. Hay que tratar a 5 pacientes (rango, 4-10) con AINE para evitar que uno requiera una dosis extra de analgésico, que precisaría si utilizáramos otro analgésico. Tratando a 100 pacientes con AINE, evitamos 20 dosis extra de analgésico.

Los AINE han demostrado su capacidad de influir en el pronóstico o evolución natural del cólico biliar, disminuyendo el riesgo de que éste evolucione en las siguientes horas a una colecistitis aguda, lo que conlleva a un agravamiento clínico considerable. Hay que tratar a sólo 4 pacientes (rango, 3-6) con AINE para evitar que un caso se complique en una colecistitis aguda. Tratando a 100 pacientes con AINE, se evitan unas 25 colecistitis agudas que se producirían si se trataran con otros analgésicos.

A las mismas conclusiones llegamos en la comparación con los espasmolíticos. Los AINE son más efectivos (se requiere menos analgesia de rescate) y mejoran el pronóstico del cólico (menor riesgo de colecistitis aguda). Tratando con AINE a 100 pacientes que sufren un cólico biliar, podríamos evitar que 33 pacientes necesitaran dosis extra de analgésicos y similar número de pacientes evolucionaran a una colecistitis aguda que si se tratan con un espasmolítico. En la comparación con los opioides, podemos concluir que los AINE son más seguros respecto al riesgo de efectos adversos medicamentosos, aunque esta afirmación se base en los resultados de un solo ECA.

Ante estos resultados, concluimos que los AINE son los analgésicos de primera elección en el cólico biliar no complicado, ya que son más efectivos y tienen capacidad de mejorar el pronóstico, limitando la evolución del cólico a colecistitis aguda.

Los AINE se muestran más efectivos que los opioides, los espasmolíticos o el metamizol, quizás debido a su diversidad de acciones farmacológicas, tanto locales (vesícula y vía biliar) como centrales.

Los AINE, al inhibir la ciclooxigenasa, disminuyen la síntesis de prostaglandinas, que son potentes mediadores de los procesos inflamatorios, del dolor y de la actividad del músculo liso. Neutralizando la reacción química inflamatoria y la contracción mecánica del músculo liso en la vía biliar, se consigue la analgesia y abortar el proceso que conduce a una colecistitis aguda. Este abordaje múltiple que no ofrecen los otros analgésicos puede ser la clave del beneficio de los AINE respecto a otros fármacos.

La validez de esta revisión sistemática queda limitada por la variabilidad entre los estudios en la medida de la intensidad del dolor y el tiempo en conseguir el efecto deseado. Cada ensayo utiliza una escala o método diferente para valorar el grado de dolor que el paciente experimenta, y en distintos períodos en cada estudio. Esta variabilidad implica la imposibilidad de hacer una síntesis para este resultado.

En las dos situaciones en que no hemos obtenido una estimación conjunta homogénea (efectos adversos en la comparación de AINE-otros analgésicos y AINE-espasmo-líticos) no ha sido posible dar explicación a esta heterogeneidad, mediante un análisis de subgrupos, debido al pequeño número de estudios disponibles. Es una limitación de esta revisión que impide obtener unos datos concluyentes para una de las medidas de resultado (efectos adversos).

Es necesario más información de ECA para poder ofrecer en un futuro una síntesis en todos los resultados que en esta revisión no han alcanzado significación estadística u homogeneidad, especialmente en el grupo de opiáceos y metamizol.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jensen KH, Jorgensen T. Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology*. 1991;100:790-4.
- Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder. *BMJ*. 2001;323:1170-3.
- Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Emmett PM. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut*. 1991;32:316-20.
- Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg*. 1993;165:399-404.
- Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology*. 1995;21:655-60.
- Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantzas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Gastroenterology*. 1997;113:225-31.
- Goldman G, Kahn PJ, Alon R, Wiznitzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci*. 1989;34:809-11.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

9. Camp J, Artigas V, Millá J, Allende L, Domínguez R, Moreno E. Eficacia del flurbiprofeno inyectable en el tratamiento sintomático del cólico biliar. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:212-4.
10. Grossi E, Brogginini M, Quaranta M, Balestrino E. Different pharmacological approaches to the treatment of acute biliary colic. Results from a randomized, controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1984;40:876-82.
11. Niinikoski J, Nelimarkka O, Pekkola P. Intravenous indomethacin in biliary pain. A clinical investigation with metamizole as the control. *Ann Chir Gynaecol*. 1984;73:69-72.
12. Kumar A, Deed JS, Bhasin B, Kumar A, Thomas S. Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg*. 2004;74:573-6.
13. Al-Waili N, Saloom KY. The analgesic effect of intravenous tenoxicam in symptomatic treatment of biliary colic: a comparison with hyoscine N-butylbromide. *Eur J Med Res*. 1998;3:475-9.
14. Dula DJ, Anderson R, Wood GC. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. *J Emerg Med*. 2001;20:121-4.
15. Henderson SO, Swadron S, Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic. *J Emerg Med*. 2002;23:237-41.
16. Lundstam S, Ivarsson L, Lindblad L, Kral JG. Treatment of biliary pain by prostaglandin synthetase inhibition with diclofenac sodium. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1985;37:435-9.
17. Brogginini M, Corbetta E, Grossi E, Borghi C. Diclofenac sodium in biliary colic: a double blind trial. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1984;288:1042.
18. Thornell E, Nilsson B, Jansson R, Svanvik J. Effect of short-term indomethacin treatment on the clinical course of acute obstructive cholecystitis. *Eur J Surg*. 1991;157:127-30.
19. Thornell E, Jansson R, Svanvik J. Indomethacin intravenously: a new way for effective relief of biliary pain: a double-blind study in man. *Surgery*. 1981;90:468-72.
20. Thornell E, Jansson R, Svanvik J. Indomethacin reduces raised intraluminal gallbladder pressure in acute cholecystitis. *Acta Chir Scand*. 1985;151:261-5.
21. Magrini M, Rivolta G, Movilia PG, Moretti MP, Liverta C, Bruni G. Successful treatment of biliary colic with intravenous ketoprofen or lysine acetylsalicylate. *Curr Med Res Opin*. 1985;9:454-60.
22. Marsala F. Treatment of ureteral and biliary pain with an injectable salt of indomethacin. *Pharmatherapeutica*. 1980;2:357-62.
23. Jonsson PE, Erichsen C, Holmin T, Petersson BA. Double-blind evaluation of intravenous indomethacin and oxycone-papaverine in the treatment of acute biliary pain. *Acta Chir Scand*. 1985;151:561-4.

#### FE DE ERRORES

En el artículo original titulado «Computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps», publicado en *Gastroenterología Hepatol*. 2007;30(7):375-80, se ha detectado que falta un autor.

La relación correcta de los autores del artículo es la siguiente:

María Chaparro Sánchez<sup>a</sup>, Lourdes del Campo Val<sup>b</sup>, José Maté Jiménez<sup>a</sup>, José Cantero Perona<sup>a</sup>, Antonio Barbosa<sup>b</sup>, David Olivares<sup>a</sup>, Sam Khorrami<sup>a</sup>, Ricardo Moreno-Otero<sup>a</sup> y Javier P. Gisbert<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology. University Hospital La Princesa. Madrid. Spain.

<sup>b</sup>Department of Radiology. University Hospital La Princesa. Madrid. Spain.