

Dexamethasone and ketorolac compare with ketorolac alone in acute renal colic: a randomized clinical trial. Razi A et al. Am J Emerg Med 2022; 58: 245 – 50.

MARÍA CARDELLS, MARÍA ÁNGELES ROSERO, AITANA NEBOT, ÁNGELA POQUET, MIGUEL ÁNGEL GARCÍA. 24 – ABRIL- 2024

Recomendación de primera línea de tratamiento de cólico renal agudo con AINES.

Glucocorticoides tienen efectos antiinflamatorios, inmunosupresores, antiproliferativos y vasoconstrictores. Up-regulation de la transcripción de genes antiinflamatorios, y down-regulation de transcripción de genes inflamatorios. Dexametasona (DEXA) es un glucocorticoide potente de larga duración y es prescrito por sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antieméticas; en postquirúrgicos reduce el dolor, la hinchazón, el edema, el trismus, la náusea y el vómito. Efecto analgésico por inhibición de síntesis de ciclooxigenasa 2, síntesis de PG y otros mediadores proinflamatorios. Se pueden administrar de forma conjunta con otros fármacos en la analgesia sistémica, epidural y perineural.

La lectura del trabajo surge tras observar la “costumbre” de algunos urólogos y médicos de urgencias de administrar corticoide junto con AINE en el tratamiento del cólico nefrítico. Se realizó una búsqueda en PUBMED usando los términos MESH “acute renal colic”, “glucocorticoids” y “AINES”, sin conseguir resultados.

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, the NIH National Library of Medicine logo is visible. The search bar contains the query: jrj AND "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/therapeutic use"[Mesh]. Below the search bar, there are options for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. The search results section displays 'No results were found.' A yellow warning box states: 'Your search was processed without automatic term mapping because it retrieved zero results.' On the left, there are filter options for 'MY NCBI FILTERS' and 'TEXT AVAILABILITY' (Abstract, Free full text).

Con una búsqueda con términos MESH “acute renal colic” y “glucocorticoids”, obtenemos una cita que no está relacionada con nuestro tema de interés.

The screenshot shows the PubMed search interface with a successful search. The search bar contains the query: ("Renal Colic"[Majr]) AND "Glucocorticoids/therapeutic use"[Majr]. Below the search bar, there are options for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. The search results section displays 'Found 1 result for ("Renal Colic"[Majr]) AND "Glucocorticoids/therapeutic use"[Majr]'. Below the result, there are buttons for 'Save', 'Email', 'Send to', and 'Display options'. The result itself is from 'World J Urol. 2018 Jun;36(6):979-984. doi: 10.1007/s00345-018-2210-1. Epub 2018 Feb 2.' The title of the article is 'The effect of corticosteroid on postoperative early pain, renal colic and total analgesic consumption after uncomplicated and unstented ureteroscopy: a matched-pair analysis'. The authors listed are Nurullah Hamidi¹, Erdem Ozturk², Taha Numan Yikilmaz², Ali Fuat Atmaca³, Halil Basar². On the right side, there are links for 'FULL TEXT LINKS' (SpringerLink Full-Text Article) and 'ACTIONS' (Cite, Collections).

Si repetimos la búsqueda con los mismos términos, pero no estandarizados MESH, obtenemos varias citas, y en primer lugar, conseguimos la de nuestro artículo.

The screenshot shows a PubMed search interface. The search bar contains the query "Renal Colic" AND "Glucocorticoids". Below the search bar are buttons for "Advanced", "Create alert", "Create RSS", and "User Guide". Below the search bar are buttons for "Save", "Email", and "Send to". The search results are sorted by "Best match" and display options are visible. The first result is "Dexamethasone and ketorolac compare with ketorolac alone in acute renal colic: A randomized clinical trial." by Razi A, Farrokhi E, Lotfabadi P, Hosseini SS, Saadati H, Haghghi R, Rameshrad M. Published in Am J Emerg Med. 2022 Aug;58:245-250. doi: 10.1016/j.ajem.2022.05.054. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35738193. Clinical Trial. The background text states: "BACKGROUND: Multidrug pain control can be beneficial in relieving pain and limiting narcotic use in renal colic. The purpose of this study was to evaluate the effects of adding dexamethasone to ketorolac on pain control in acute renal colic. ...Dexamet ...".

Si hacemos una búsqueda sin restricciones en Google Scholar, obtenemos una revisión (que describen como sistemática) de Saltos Bravo MV et al "Uso de corticoides en el cólico renal: revisión sistemática de la literatura" donde incluyen, como único ensayo clínico, el de nuestro artículo.

The screenshot shows a Google Scholar search interface. The search bar contains the query "colico nefritico, corticoides". Below the search bar are buttons for "Artículos" and "Aproximadamente 3.870 resultados (0,06 s)". The first result is "[HTML] Uso de corticoides en cólico renal: revisión sistemática de la literatura" by MVS Bravo, CMI Cedeño, OJS Ordoñez, FBG Ortiz - RECIAMUC, 2023 - reciamuc.com. The abstract states: "... cólico renal. Se planteó la pregunta si se puede utilizar los corticoides para manejo terapéutico del cólico renal. ... si los corticoides sirven como manejo terapéutico para el cólico renal. ...". The second result is "[PDF] Eritrodermia por sarna costrosa inducida por corticoides" by IS Padilla, G Raffa, S Rivalora, C Arévalo - Autoestima e imagen - annalsdelsagratcor.org. The abstract states: "... como cólico nefrítico. Se le realizan de nuevo las pruebas preceptivas: analítica, radiografía de tórax y electrocardiograma. Todos los resultados resultan normales y no concluyentes. ...".

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....**SÍ**
SI LA PREGUNTA NO ES LA PREGUNTA CLÍNICA DE TU ESCENARIO, NO VALE LA PENA SEGUIR

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*

Pacientes remitidos al departamento de Urgencias del hospital IMAN ALI de Bojnurd, Irán, entre el 9 de agosto de 2019 y el 8 de junio de 2021.

Diagnóstico de cólico nefrítico agudo basado en número de leucocitos/mm³, urocultivo, ecografía o TAC, por un médico especialista; aunque no lo indica, suponemos que con clínica coíntpatible.

Criterios de inclusión:

- Edad 18 – 60 años con
- gravedad del cólico > 5 según escala analógica visual (VAS).

Criterios de exclusión:

- embarazo, confirmado o posible

- tratamiento analgésico durante 6 horas antes de la llegada al departamento de Urgencias del hospital,
- historia reciente de diátesis hemorrágica,
- adicción o reciente tratamiento con metadona,
- uso de Warfarina u otros anticoagulantes,
- abdomen agudo (sugestivo de peritonitis) = (si le ponemos analgesia, podemos enmascararlo y empeorar su pronóstico al retrasar la necesaria revisión quirúrgica)
- T^a axilar > 37,7°C,
- TA >= 180/100 mmHg,
- Cualquier contraindicación para el uso de KETO: hipersensibilidad a AAS u otros AINES, úlcera péptica previa o activa,
- Historia reciente de sangrado GI o perforación,
- Sangrado cerebrovascular sospechado o confirmado,
- Enfermedad renal o hepática avanzadas,
- Pacientes con fallo renal en categoría RISK (aclaramiento creatinina < 30 ml/min),
- Hiperpotasemia,
- Fallo cardiaco grave descompensado.
- Contraindicaciones para el uso de DEXA: hipersensibilidad, infección fúngica sistémica, fallo hepático.

- *La intervención realizada y la comparación*

Administración de 8 mg dexametasona iv + 30 mg ketorolaco iv (DEXA + KETO) versus 30 mg ketorolaco (KETO) iv, administrados inmediatamente tras el ingreso del paciente, TODO ELLO EN DOSIS ÚNICA (SD).

- *Los resultados considerados (tanto los positivos como los negativos)*

Puntúa su importancia según GRADE (NO RELEVANTES 1-3; IMPORTANTES 4-6; CRÍTICOS PARA LA DECISIÓN 7-9)

OBJETIVO PRINCIPAL: Intensidad del dolor valorada por la escala analógica visual (VAS), con máximo de 10 puntos, en el momento inicial, a los 30 minutos y a los 60 minutos de la intervención.

OBJETIVOS SECUNDARIOS: vómitos y necesidad de narcóticos y antieméticos.

Gradación de la gravedad de los vómitos: grado 0, no náuseas ni vómitos; grado 1, náusea; grado 2, vómitos; grado 3, vómitos que precisan tratamiento. Duración del periodo de revisión UNA HORA.

La importancia de los objetivos no es elevada. El objetivo principal es demostrar que el dolor cede en la primera hora; exclusivamente éste.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....NO

- *¿Se generó adecuadamente la secuencia?*
- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*
- *¿Son iguales en línea basal?*

Se describe como ALEATORIZADO, pero no describe con detalle cómo se hizo la aleatorización lo que hace surgir dudas sobre la ocultación de secuencia de aleatorización. Aleatoriza con una secuencia de bloques permutados, que lo único que consigue es que el número de pacientes en una rama y otra sea similar en ambas ramas.

En el apartado 2.3 describen que “allocation assignment was concealed from patients and investigators”. Creo que se mezclan 2 conceptos: el cegamiento puede ser doble, para pacientes

e investigadores, pero la ocultación de la secuencia de aleatorización no depende de pacientes y clínicos investigadores; es no saber a priori el enfermo que estás aleatorizando en qué rama lo asignarás; ese es un paso previo al del cegamiento.

No hay diferencias significativas en la comparación de características demográficas y basales. Aunque no hay descripción de comorbilidades ni datos basales de interés. A destacar que el porcentaje de varones es elevado; la realidad de Irán, donde las mujeres probablemente no se atiendan de igual forma en el sistema de salud que los hombres, puede justificar ese dato.

- 3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?.....NO**
- Desviaciones por problemas en la asignación o incorporación al grupo (cegado)
 - Desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento (cegado)
 - (Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles)

Se describe como DOBLE CIEGO (double blind). Pero confunde los términos de CEGAMIENTO con OCULTACIÓN DE SECUENCIA DE ALEATORIZACIÓN. No describe una técnica bastante factible en este escenario, hacer un tratamiento DOUBLE DUMMY (administrar KETO + DEXA versus KETO + PLACEBO), lo que hace sospechar si es o no CIEGO.

No hay apartado de APÉNDICE donde valorar todas esas dudas metodológicas. El trabajo es DESAFORTUNADA y SORPRENDENTEMENTE BREVE.

Preguntas de detalle

- 4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? Valora.....SÍ**
- ¿Difieren según el grupo?
 - Las pérdidas pueden depender de su valor
 - ¿Se hace análisis de sensibilidad?

NO HUBO PÉRDIDAS (duración de 1 hora). No tiene sentido plantear por tanto análisis por intención de tratar.

- 5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?.....NO SE SABE**
- Tipo de desenlaces medido y método usado
 - Cegamiento (paciente, clínico y analizador)
 - Es diferencial la medición o no

Explica que edad, sexo, peso corporal y TAS se obtuvieron del registro médico de ingreso del paciente. Y se les realizó monitorización analítica (número de leucocitos y orina). Se realizaron medidas al inicio del tratamiento, a los 30 y 60 minutos. Al no quedar claro si hubo cegamiento, no se tiene la seguridad de si hubo valoración ciega del resultado (no lo expresa de forma explícita).

- 6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos clínicos)SÍ**
- ¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?

Hay un reducido reporte de resultados, que se producen en esa hora de vigilancia. No parece haber reporte selectivo de desenlaces.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

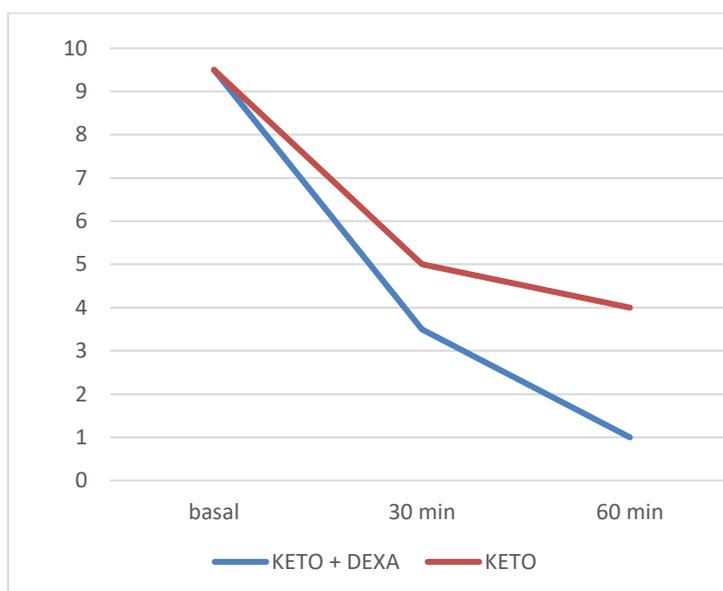
Test de normalidad gráfico y Shapiro-Walk. Variables cualitativas se describen con número y %, y las cuantitativas con media (DE) y mediana (rango intercuartil) para cuantitativas continuas. Las comparaciones entre variables se hicieron con los tests adecuados (Mann-Whitney, t – Student o test de los rangos de Wilcoxon, ANCOVA).

De los 517 pacientes incluíbles, se excluyen 397: 297 no son incluíbles, y 100 rechazan participar. Al final, se quedan con N = 120 pacientes: 60 son aleatorizados al grupo DEXA + KETO y 60 al grupo KETO (gráfico de flujo, figura 1)

Características basales: intensidad del dolor (media) 9,5 (RIQ 8-10). Edad media 37,6 (DE 9) años. Peso medio 74,5 (DE 11,1) kg. TA 128,9 (11,9) / 79,7 (8,9) mmHg. 58% no tuvo náuseas ni vómitos (grado 0), 32% grado 1 (náusea), 9% grado 2 (vómito transitorio) y 1% grado 3 (vómitos que precisan terapia).

*Valoración global: reducción de la intensidad del dolor: a los 30 minutos 3,5 (0,25 – 6), y a los 60 minutos 1 (0-5).

*Comparación entre los 2 grupos de terapia:



Reducción mayor de la intensidad de dolor en el grupo KETO+DEXA que en grupo DEXA, $p = 0,009$.

No diferencias en la mediana de diferencia de intensidad de dolor entre la finalización del estudio y el momento inicial (¿quizá por tamaño N pequeño?). Hay comparaciones que consiguen ser estadísticamente significativas y otras que no, pero la tendencia de todas es la misma.

Al final del estudio, número pacientes con necesidad de narcóticos (33 vs 58%, $p = 0,01$) y antieméticos (12 vs 28%, $p = 0,022$) fue menor en el grupo KETO+DEXA

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....NO

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Son muy jóvenes. Desconocemos su comorbilidad. Están muy seleccionados (entran la mitad de los teóricamente elegibles). Muy pocas mujeres.

Con tantos criterios de exclusión el estudio peca de poca validez externa. No sería aplicable en embarazadas, pacientes con tratamiento analgésico en las horas previas, etc.

Indica que la necesidad de narcóticos o antieméticos es real o inducida por un sesgo de investigación (se lo ponen a muchos, meramente por el hecho de estar incluidos en el estudio). Posiblemente este hecho no sea extrapolable "a la vida real".

La realidad de la sanidad iraní parece distinta de la nuestra. El componente cultural y sociológico de la percepción del dolor debemos tenerlo en cuenta, de cara a valorar la validez externa de este trabajo.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....NO

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Me resulta chocante medir resultados sólo a 1 hora vista. El cólico nefrítico no dura sólo 1 hora. Por lógica, a mayor duración en el seguimiento, mayor cantidad de medicación administrada. No se trata de someter durante más tiempo al paciente al dolor del cólico nefrítico, sino que sería algo así como aumentar el tiempo de observación del mismo y tratar al paciente según "lex artis" / a juicio del médico tratante, con los tratamientos que creyese adecuados

"El autor dice que no mide concentración de prostaglandinas" (un dato creemos que totalmente irrelevante para el objetivo, clínico, que persigue el trabajo).

No valora el tiempo de clínica previa. Sólo hace mención como criterio de exclusión a que no lleva tratamiento analgésico en las 6 horas previas, pero no menciona en concreto el tiempo de evolución del cuadro en el momento que se administra el tratamiento.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....A MEDIAS O NO

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero ¿qué piensas tú al respecto?*

No tiene sentido plantearse esta pregunta. Si no tenemos claro si el tratamiento es verdaderamente ventajoso, no está indicado sopesar si los beneficios justifican riesgos y costes.

En la discusión se describen otros casos en que la combinación preoperatoria de dosis bajas de DEXA puede tener propiedades analgésicas: artroplastia de hombro (intraoperatoriamente y con posterioridad), histerectomía laparoscópica, extracción del 3er molar,

Algunas expresiones en inglés SON INADECUADAS. Creo que a veces no se entiendo bien por eso.

EN CONCLUSIÓN, nos da la impresión de que el trabajo tiene tantas limitaciones que no es el adecuado para responder a la pregunta de investigación: tras leerlo seguimos sin saber si añadir DEXA a KETO consigue un mayor alivio del dolor en pacientes con cólico nefrítico.