

Pregunta 4: En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomático, ¿se debería indicar antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor producto de la enfermedad?

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) podrían disminuir la intensidad del dolor ya que inhiben la producción de prostaglandinas que son sustancias químicas producidas localmente que se cree que son responsables de causar el dolor de la endometriosis (42).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
4.1	Mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomática	Antiinflamatorios no esteroideos / No Antiinflamatorios no esteroideos	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Dismenorrea • Calidad de Vida • Fertilidad • Analgesia suplementaria • Efectos no deseados del tratamiento

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). La GPC de NICE 2017 (27) y la GPC de ESHRE 2022 (34) realizaron RS para esta pregunta. Así mismo, en la búsqueda de RS publicadas como artículo científico se halló la RS de Brown 2017 (42).

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
RS de la GPC NICE 2017	13/16	Noviembre 2016	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Alivio del dolor • Efectos no deseados del tratamiento • Analgesia suplementaria
RS de la GPC ESHRE 2022	10/16	Diciembre 2020	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Alivio del dolor
RS de Brown 2017	14/16	Octubre de 2016	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Alivio del dolor • Efectos no deseados del tratamiento • Analgesia suplementaria

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Alivio del dolor:

- Para este desenlace se contó con tres RS: de la guía NICE 2017 (27), ESHRE 2022 (34) y Brown 2017 (42).
- Todas incluían el mismo y único ECA disponible, por lo que se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2017, debido a que reportaba el número de eventos de los desenlaces de interés.
- Para este desenlace, la RS de NICE 2017 encontró un estudio aleatorizado (n=24), pero al análisis (n=19). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fueron mujeres con endometriosis sintomática
 - **La intervención** fue naproxeno sódico 275 mg cuatro veces al día por dos ciclos menstruales.
 - **El comparador** fue placebo cuatro veces al día por dos ciclos menstruales.
 - **El desenlace** alivio de dolor fue definido como el auto reporte del nivel de dolor (en una escala de 3 a -1) después de cada ciclo menstrual.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de NICE2017, debido que la RS de ESHRE 2022 actualizó la búsqueda a diciembre de 2020 y no halló ningún estudio nuevo de relevancia.
- Necesidad de analgesia suplementaria:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: de la guía NICE 2017 (27) y Brown 2017 (42).
 - Todas incluían el mismo y único ECA disponible, por lo que se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2017, debido a que presentaba los desenlaces de interés a través de riesgos relativos.
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2017 encontró un estudio aleatorizado (n=24), pero al análisis (n=19). Las características de dicho estudio se reportaron anteriormente.
 - **La población** fueron mujeres con endometriosis sintomática
 - **La intervención** fue naproxeno sódico 275 mg cuatro veces al día por dos ciclos menstruales.
 - **El comparador** fue placebo cuatro veces al día por dos ciclos menstruales.
 - **El desenlace** alivio de dolor fue definido como el auto reporte necesidad de analgesia suplementaria.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de NICE 2017, debido que la RS de ESHRE 2022 actualizó la búsqueda a diciembre de 2020 y no halló ningún estudio nuevo de relevancia.
- Efectos indeseados del tratamiento:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: de la guía NICE 2017 (27) y Brown 2017 (42).
 - Todas incluían el mismo y único ECA disponible, por lo que se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2017, debido a que presentaba los desenlaces de interés a través de riesgos relativos.
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2017 encontró un estudio aleatorizado (n=24), pero al análisis (n=20). Las características de dicho estudio se reportaron anteriormente.
 - **La población** fueron mujeres con endometriosis sintomática

- **La intervención** fue naproxeno sódico 275 mg cuatro veces al día por dos ciclos menstruales.
- **El comparador** fue placebo cuatro veces al día por dos ciclos menstruales.
- **El desenlace** efectos indeseados del tratamiento fue definido como un desenlace complejo que incluía fatiga, mareos, edema del párpado, dolor en el pecho, hipomenorrea, diarrea, aumento de la diuresis, dolor de cabeza, dolor epigástrico, náuseas y vómitos, temblores y mareos.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de NICE 2017, debido que la RS de ESHRE 2022 actualizó la búsqueda a diciembre de 2020 y no halló ningún estudio nuevo de relevancia.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Población: Mujeres con dismenorrea secundaria a endometriosis Intervención: Naproxeno sódico 275 mg Comparador: Placebo Autores: NICE 2017, Naysha Becerra-Chauca Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Alivio del dolor: RS NICE 2017 • Necesidad de analgesia suplementaria: RS NICE 2017 • Efectos no deseados del tratamiento: RS NICE 2017 							
Beneficios:							
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Comparador: No AINE	Intervención: AINE	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Alivio de dolor	1 ECA (n=19)	5/8 (62.5%)	10/11 (91%)	RR: 1.45 (0.82 a 2.57)	281 más por 1000 (113 menos a 981 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	CRÍTICO
Analgesia suplementaria	1 ECA (n=19)	2/8 (25%)	1/11 (9.1%)	RR: 0.36 (0.04 a 3.35)	160 menos por 1000 (240 menos a 587 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	IMPORTANTE
Calidad de Vida	No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.						CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	No AINE	AINE	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Efecto no deseado del tratamiento	1 ECA (n=20)	7/9 (77.8%)	4/11 (36.4%)	RR: 1.45 (0.82 a 2.57)	412 menos por 1000 (622 menos a 78 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	CRÍTICO
IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias Explicaciones de la certeza de evidencia: <ol style="list-style-type: none"> a. Generación de secuencia poco clara, ocultación de la asignación e informe selectivo. b. Herramienta invalidada utilizada para la evaluación del dolor. c. n=24 aleatorizados, n=20 analizados (19 para el alivio general del dolor y necesidad de analgesia suplementaria), sin criterios de exclusión claros, por lo tanto, alto riesgo de sesgo de selección. d. Amplio intervalo de confianza 							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 4: En mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomático, ¿se debería indicar antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor producto de la enfermedad?	
Población:	Mujeres con diagnóstico de endometriosis sintomático
Intervenciones a comparar:	AINE vs placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Alivio del dolor • Analgesia suplementaria • Efecto indeseado del tratamiento
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>La evidencia muestra una tendencia a favor de que los antiinflamatorios tendrían un efecto beneficioso en cuanto al alivio del dolor y analgesia suplementaria. Sin embargo, estos resultados no son significativos.</p> <p>El GEG tomó en cuenta que existe evidencia indirecta, de mujeres con dismenorrea primaria, en la que se evidencia una diferencia más marcada con tendencia a favorecer el uso de los AINE (43).</p> <p>Por ende, debido a que la evidencia directa señala un aparente beneficio de los AINE y a que existe evidencia del beneficio de los AINE en otras áreas, el GEG considera que sus beneficios serían moderados.</p>
	Alivio de dolor	1 ECA (n=19)	RR: 1.45 (0.82 a 2.57)	281 más por 1000 (113 menos a 981 más)	
	Analgesia suplementaria	1 ECA (n=19)	RR: 0.36 (0.04 a 3.35)	160 menos por 1000 (240 menos a 587 más)	
Calidad de Vida	No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.				
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>No se hallaron efectos adversos. Sin embargo, el GEG consideró importante resaltar que los efectos adversos de los AINE aumentan de acuerdo al tiempo del consumo. Tomando en cuenta que, para este escenario, se está evaluando el consumo de AINE por una corta duración de tiempo, el GEG consideró que los efectos adversos pueden ser pequeños.</p>
	Efecto no deseado del tratamiento	1 ECA (n=20)	RR: 1.45 (0.82 a 2.57)	412 menos por 1000 (622 menos a 78 más)	
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	<p>Entre los outcomes críticos (alivio del dolor y efectos indeseados del tratamiento), se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (muy baja).</p>	
	Alivio de dolor	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	CRÍTICO		

	<table border="1"> <tr> <td>Efecto no deseado del tratamiento</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,c,d</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Analgesia suplementaria</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,c,d</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </table>	Efecto no deseado del tratamiento	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	CRÍTICO	Analgesia suplementaria	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	IMPORTANTE	
Efecto no deseado del tratamiento	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	CRÍTICO						
Analgesia suplementaria	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	IMPORTANTE						
Desenlaces importantes para los pacientes:								
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG consideró que existen otros desenlaces importantes para los pacientes como la calidad de vida, y el desempeño en actividades diarias, satisfacción con el tratamiento, entre otros; sin embargo, no se dispone de información sobre ello (44). Por ende, probablemente no se han considerado todos los desenlaces importantes.						
Balance de los efectos:								
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		En base a la evidencia presentada de beneficios y daños, el GEG concluyó que el balance probablemente favorece a dar AINE.						
Uso de recursos:								
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<input type="radio"/> Costos elevados <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador (no dar nada): Cada tableta de naproxeno de 275 mg cuesta 0.08 soles Dosis por día: $4 \times 0.08 = 0.32$ Días promedio por ciclo menstrual: $3 \times 0.32 = 0.96$ soles Cada tableta de ibuprofeno de 400 mg cuesta 0.04 soles Dosis por día: $4 \times 0.04 = 0.16$ Días promedio por ciclo menstrual: $3 \times 0.16 = 0.48$ soles Con ampolla de Diclofenaco 75 mg cuesta 0.11 soles Dosis por día: $1 \times 0.11 = 0.11$ Días promedio por ciclo menstrual: $3 \times 0.11 = 0.33$ soles Fuente: Observatorio de DIGEMID, precios de febrero de 2022	En base a los costos de los AINE disponibles en el Petitorio de EsSalud, el GEG considera que el uso de recursos de los AINE en comparación con no darlo sería bajo.						
Equidad:								
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente		El GEG considera que el potencial beneficio de los AINE en mujeres con endometriosis probablemente aumentaría la equidad debido a que se brinda la posibilidad a las mujeres						

<input type="radio"/> incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		de mantener sus actividades diarias y disminuir uno de los síntomas más problemáticos y debilitantes de la condición.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Personal de salud: - Estarían dispuestos a ofrecer AINE si se evidencia un beneficio en la paciente. Pacientes: - Estarían dispuestos a recibir AINE, posiblemente después de haber obtenido un resultado positivo con ello. Es probable que haya un grupo que no acepte tomarlo (o algunos AINE en específico o en dosis específicas) debido a que no han experimentado beneficios con ello.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Debido a que EsSalud tiene en su peticionario diferente tipos de AINE, la intervención es factible de implementar.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente no tenga impacto	Probablemente incremente la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES	Recomendación fuerte en	Recomendación condicional en		Recomendación condicional a	Recomendación fuerte a favor	No emitir recomendación	

JUICIOS					
SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	contra de la intervención	contra de la intervención		favor de la intervención	de la intervención

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG consideró que, a pesar que evidencia directa no proporcione datos claros sobre el efecto de los AINE en mujeres con endometriosis, los posibles beneficios reportados por evidencia indirecta de mujeres con dismenorrea primaria superarían a los posibles daños, si se ofrecen AINE durante un periodo corto. Así mismo tomó en cuenta el beneficio en cuanto al incremento de la equidad y la posible variabilidad en cuanto al tipo de antiinflamatorio a usar. Por este motivo se optó por emitir una recomendación a favor del uso de antiinflamatorios no esteroideos por periodos cortos y en base a la aceptabilidad de la mujer.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que el nivel de certeza era muy bajo y que la aceptabilidad podría variar en base a la experiencia de las mujeres. Por ello se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En mujeres con endometriosis sintomática sin indicación quirúrgica inmediata, sugerimos ofrecer antiinflamatorios no esteroideos por periodos cortos (máximo de tres días por tres ciclos menstruales), en base a la aceptabilidad de la mujer y acompañado o no, con otro tratamiento para manejo del dolor.</p> <p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊕⊕⊕)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC																				
<p>Debido a que no existe evidencia que la superioridad de algún AINE sobre otro (43), el GEG considera que la elección del AINE a usar debe basarse en los valores y preferencias de las mujeres, y la disponibilidad del fármaco (45). Se ha hallado mayores efectos adversos con el uso de indometacina; sin embargo, este es un medicamento restringido solo a otras condiciones en EsSalud.</p> <p>Debido a los potenciales efectos adversos de los AINE, en especial con su uso crónico, el GEG considera que un periodo de prueba en el que se indique AINE por un máximo de 3 días durante el periodo menstrual (dolor agudo) y durante 3 ciclos menstruales sería lo adecuado (45). Cabe resalta que la decisión se debe dar de manera individualizada para cada mujer. Así mismo, la decisión de ofrecer AINE debe tomar en cuenta algunas condiciones de la mujer (45).</p>	<p>La decisión del tipo AINE a usar en mujeres con endometriosis sintomática se tomará en base a los valores y preferencias de la mujer, tomando en cuenta las siguientes propuestas:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Dosis Inicial</th> <th>Dosis subsiguientes</th> <th>Dosis máximas diarias para periodo igual o menor a 3 días consecutivos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibuprofeno</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg cada 4 a 6 horas</td> <td>2400 mg/día</td> </tr> <tr> <td>Ibuprofeno</td> <td>800 mg</td> <td>800 mg cada 8 horas</td> <td>2400 mg/día</td> </tr> <tr> <td>Naproxeno</td> <td>500 mg</td> <td>250 mg cada 6 u 8 horas</td> <td>1500-2000 mg/día</td> </tr> <tr> <td>Diclofenaco</td> <td>75mg</td> <td>75mg cada 12 horas</td> <td>150 mg/día</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tomar en cuenta: Los AINE se toman al inicio de la menstruación y se continúan durante 1 a 3 días o la duración habitual de los síntomas dolorosos. Las pacientes con síntomas graves pueden comenzar a tomar un AINE 1 o 2 días antes del inicio de la menstruación. Todas las dosis mostradas son mujeres adultas o adolescentes. Los pacientes deben estar bien hidratados y sin enfermedad renal significativa (ClCr >60 ml/minuto). Evite el uso de AINE en mujeres con antecedentes de alergia a los AINE, hemorragia gastrointestinal, coagulopatía, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática o asma sensible a la aspirina. Usar con precaución o evitar</p>	Fármaco	Dosis Inicial	Dosis subsiguientes	Dosis máximas diarias para periodo igual o menor a 3 días consecutivos	Ibuprofeno	400 mg	400 mg cada 4 a 6 horas	2400 mg/día	Ibuprofeno	800 mg	800 mg cada 8 horas	2400 mg/día	Naproxeno	500 mg	250 mg cada 6 u 8 horas	1500-2000 mg/día	Diclofenaco	75mg	75mg cada 12 horas	150 mg/día
Fármaco	Dosis Inicial	Dosis subsiguientes	Dosis máximas diarias para periodo igual o menor a 3 días consecutivos																		
Ibuprofeno	400 mg	400 mg cada 4 a 6 horas	2400 mg/día																		
Ibuprofeno	800 mg	800 mg cada 8 horas	2400 mg/día																		
Naproxeno	500 mg	250 mg cada 6 u 8 horas	1500-2000 mg/día																		
Diclofenaco	75mg	75mg cada 12 horas	150 mg/día																		

	en pacientes que reciben medicación concomitante con anticoagulantes, glucocorticoides sistémicos, litio, diuréticos de asa y otros medicamentos que interactúan con los AINE.
--	--