

Duloxetina para el tratamiento de dolor en personas que padecen de fibromialgia



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Duloxetina para el tratamiento de dolor en personas que padecen de fibromialgia

Ciudad de Lima / Perú / Mayo de 2020

Dr. Cesar Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública - MINSA

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Duloxetina para el tratamiento de dolor en personas que padecen de fibromialgia. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Mayo de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 04-2020.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|-----------------------------------|----|
| MENSAJES CLAVE | 7 |
| RESUMEN EJECUTIVO | 7 |
| I. INTRODUCCIÓN | 11 |
| II. OBJETIVO | 13 |
| III. MÉTODO..... | 13 |
| IV. RESULTADOS | 15 |
| V. CONCLUSIONES | 20 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES..... | 21 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS | 21 |
| VIII. FINANCIAMIENTO | 21 |
| IX. REFERENCIAS..... | 22 |
| X. ANEXOS..... | 24 |

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – MINSA.
- La fibromialgia es un síndrome crónico caracterizado por dolor generalizado, y a menudo acompañado de falta de sueño, fatiga, depresión y disfunción cognitiva. La prevalencia mundial en se estima en 1,78%. En Perú, no existen datos estadísticos a nivel nacional. El manejo de la fibromialgia puede incluir medicamentos para personas con dolor intenso o trastornos del sueño. Los medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) son pregabalina, duloxetina y milnacipran, aunque este último no cuenta con registro sanitario vigente en el Perú.
- Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, cuya acción inhibitoria sobre el dolor se produciría por la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central. La dosis diaria recomendada es 60 mg. Los eventos adversos (EA) más comunes son dolor de cabeza, somnolencia y fatiga. Duloxetina cuenta con aprobación de FDA para fibromialgia desde el año 2008. En Perú, cuenta con diecinueve registros sanitarios vigentes.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de duloxetina para el tratamiento del dolor en personas que padecen de fibromialgia.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes adultos con fibromialgia; **I:** duloxetina 60 mg; **C:** pregabalina 150 o 300 mg; **O:** reducción del dolor, discontinuación por falta de eficacia y eventos adversos.
- Se identificó dos revisiones sistemáticas (RS) y tres guías de práctica clínica (GPC).
- Comparado con placebo, duloxetina produjo una reducción significativa del dolor de forma global, y en puntos de corte de reducción de al menos 30% y 50%, incrementó la probabilidad de mejoría clínica percibida y redujo significativamente el riesgo de discontinuación por falta de eficacia.
- Comparado con placebo, duloxetina incrementó el riesgo de EA, siendo los más comunes, náuseas, estreñimiento, hiperhidrosis, diarrea, dolor de cabeza, xerostomía, somnolencia e insomnio. No se observó diferencias en el riesgo de EA serios o discontinuación por EA.
- No se observó diferencias significativas entre duloxetina y pregabalina en dosis de 150 mg o 300 mg sobre la reducción del dolor en al menos 30% o en el riesgo de discontinuación por EA.
- Las GPC de EULAR y Canadá recomiendan duloxetina o pregabalina como opciones de tratamiento para fibromialgia, mientras que CENETEC no recomienda el uso de inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina, como duloxetina.
- Las revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo. La calidad de la evidencia fue moderada para las comparaciones entre duloxetina y placebo, y baja para las comparaciones entre duloxetina y pregabalina. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje superior al 80% en la valoración global de calidad.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes adultos con fibromialgia; **I:** duloxetina 60 mg; **C:** pregabalina 150 o 300 mg; **O:** reducción del dolor, discontinuación por falta de eficacia y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico caracterizado por dolor generalizado, y a menudo asociado con falta de sueño, fatiga, depresión y disfunción cognitiva. La prevalencia a nivel mundial en la población general se estima en un 1,78%, y en la región de las Américas se estima en 2,41%. En Perú, no existen datos estadísticos a nivel nacional. El manejo de la fibromialgia incluye aspectos de educación al paciente, práctica de estilos de vida saludable (incluyendo ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento), terapia cognitivo conductual en personas con trastorno del estado de ánimo o estrategias de afrontamiento inadecuadas, y terapias farmacológicas para personas con dolor intenso o trastornos del sueño. Los medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la fibromialgia son pregabalina, duloxetina y milnacipran.

b. Tecnología sanitaria

Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), cuya acción inhibitoria sobre el dolor se produciría por la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central. La dosis recomendada para fibromialgia consiste en una dosis inicial de 30 mg una vez al día durante una semana, seguida de 60 mg una vez al día. Los eventos adversos más comunes son dolor de cabeza, somnolencia y fatiga. Algunos eventos adversos graves incluyen suicidio, síndrome serotoninérgico, hepatotoxicidad, manía, síncope, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética e hiponatremia. Duloxetina cuenta con aprobación de la FDA para el tratamiento de la fibromialgia desde el año 2008. En Perú, cuenta con diecinueve registros sanitarios vigentes y cuatro registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de duloxetina para el tratamiento del dolor en personas que padecen de fibromialgia.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó dos revisiones sistemáticas (RS) y tres guías de práctica clínica (GPC) que respondieron a la pregunta PICO de interés.

Duloxetina comparado con placebo:

- Redujo significativamente el dolor en forma global (diferencia de medias [DM]: -0,26; IC 95%: -0,37 a -0,16), y en puntos de corte de reducción del dolor de al menos 30% (riesgo relativo [RR]: 1,31; IC 95%: 1,19 a 1,44) y de al menos 50% (RR: 1,46; IC 95%: 1,28 a 1,67); produjo una mejoría clínica percibida (DM: -0,28; IC 95%: -0,36 a -0,20); y redujo el riesgo de discontinuación del tratamiento por falta de eficacia (RR: 0,50; IC 95%: 0,37 a 0,66).
- Incrementó el riesgo de sufrir al menos un evento adverso (RR: 1,17; IC 95%: 1,12 a 1,23), náuseas (RR: 3,08; IC 95%: 2,44 a 3,89), constipación (RR: 3,33; IC 95%: 2,31 a 4,82), hiperhidrosis (RR: 6,28; IC 95%: 2,99 a 3,15), diarrea (RR: 2,08; IC 95%: 1,37 a 3,17), dolor de cabeza (RR: 1,90; IC 95%: 1,36 a 2,64), xerostomía (RR: 3,28; IC 95%: 2,23 a 4,82), somnolencia (RR: 2,75; IC 95%: 1,89 a 4,00) e insomnio (RR: 2,40; IC 95%: 1,30 a 4,43). No se observaron diferencias significativas en el riesgo de sufrir eventos adversos serios (RR: 0,61; IC 95%: 0,35 a 1,07), ni en el riesgo de discontinuación por eventos adversos (RR: 1,32; IC 95%: 0,92 a 1,88).

Duloxetina comparado con pregabalina:

- No se observaron diferencias significativas en la reducción del dolor de al menos 30% en comparación con pregabalina 300 mg (OR: 1,39; IC 95%: 0,80 a 2,40) o pregabalina 150 mg (OR: 1,98; IC 95%: 0,92 a 4,19).

- No se observaron diferencias significativas en el riesgo de discontinuación por eventos adversos en comparación con pregabalina 300 mg (OR: 1,01; IC 95%: 0,47 a 2,13) o pregabalina 150 mg (OR: 1,09; IC 95%: 0,37 a 3,57).

Recomendaciones en GPC:

- La GPC de CENETEC no recomienda el uso de inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina, como duloxetina para el tratamiento de fibromialgia. Las GPC de EULAR y Canadá recomiendan el uso de duloxetina o pregabalina como opciones de tratamiento para fibromialgia.

Evaluación de la calidad metodológica:

- Las dos revisiones sistemáticas incluidas fueron considerada como nivel de confianza bajo. Las GPC de CENETEC, EULAR y de Canadá obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad de 81,0%, 80,6% y 81,2%, respectivamente; y de 78,6% en el dominio de rigor de elaboración.

CONCLUSIONES

- En comparación con placebo, duloxetina produjo un alivio significativo del dolor en forma global y en puntos de corte de al menos 30% y de al menos 50%, incrementó la probabilidad de mejoría clínica percibida y redujo el riesgo de discontinuación por falta de eficacia.
- En comparación con placebo, duloxetina incrementó el riesgo de eventos adversos, siendo los más comunes náuseas, estreñimiento, hiperhidrosis, diarrea, dolor de cabeza, xerostomía, somnolencia e insomnio. Sin embargo, no se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos serios o discontinuación por eventos adversos.
- No se observaron diferencias significativas entre duloxetina y pregabalina en dosis de 150mg o 300 mg sobre la reducción del dolor en al menos 30% o la discontinuación por eventos adversos.
- Las GPC de EULAR y de Canadá recomiendan duloxetina o pregabalina como opciones de tratamiento para fibromialgia, mientras que CENETEC no recomienda el uso de inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina.
- Las revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo. La calidad de la evidencia fue moderada para las comparaciones entre duloxetina y placebo, y baja para las comparaciones entre duloxetina y pregabalina. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje superior al 80% en la valoración global de calidad.

PALABRAS CLAVES: duloxetina, fibromialgia, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico caracterizado por dolor generalizado, y a menudo asociado con otros síntomas, como falta de sueño, fatiga, depresión y disfunción cognitiva (1). Se ha postulado que se origina por una disfunción del sistema nervioso central que produce hiperalgesia (aumento del dolor a estímulos normalmente dolorosos) y/o alodinia (dolor a estímulos normalmente no dolorosos), aunque hasta ahora no se ha identificado una lesión estructural definida (2,3).

La prevalencia a nivel mundial de fibromialgia en la población general se estima en un 1,78%, con una mayor prevalencia en mujeres (3,98%), mientras que en la región de las Américas, se estima una prevalencia de 2,41% (4). En Perú, no existen datos estadísticos a nivel nacional de esta enfermedad.

Según criterios del American College of Rheumatology (ACR), el diagnóstico de fibromialgia requiere el cumplimiento de tres condiciones: (1) índice de dolor generalizado (WPI) ≥ 7 y puntuación en la escala de gravedad de los síntomas (SSS) ≥ 5 o WPI entre 4- 6 y SSS ≥ 9 ; (2) dolor presente en 4 o más de 5 áreas del cuerpo (sin incluir mandíbula, tórax, ni abdomen) y (3) persistencia de los síntomas por 3 o más meses (5).

El manejo de la fibromialgia requiere de un diagnóstico rápido e incluye aspectos de educación al paciente, con un enfoque inicial basado en la aplicación de prácticas de estilos de vida saludable, incluyendo ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento. La terapia cognitivo conductual debe considerarse en personas con trastorno del estado de ánimo o estrategias de afrontamiento inadecuadas. Las terapias farmacológicas pueden considerarse para personas con dolor intenso o trastornos del sueño (6). Los medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de la fibromialgia se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Medicamentos aprobados por FDA para el tratamiento de la fibromialgia

| Nombre comercial | Nombre genérico | Clase farmacológica | Sub-clase farmacológica | Año de aprobación | Registro sanitario vigente en Perú |
|------------------|--------------------------|---------------------|---|-------------------|------------------------------------|
| Lyrica® | Pregabalina | Antiepiléptico | Agonista del ácido gamma-aminobutírico | 2007 | Si |
| Cymbalta® | Duloxetina hidrocloreuro | Antidepresivo | Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina | 2008 | Si |
| Savella® | Milnacipran | Antidepresivo | Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina | 2009 | No |

Fuente: Forte ML, Butler M, Andrade KE, Vincent A, Schousboe JT, Kane RL. Treatments for Fibromyalgia in Adult Subgroups. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015.

b. Tecnología sanitaria

Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) aprobado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, fibromialgia, dolor musculoesquelético crónico y neuropatía diabética periférica (7).

El mecanismo de acción de duloxetina para el manejo del dolor en la fibromialgia se piensa que está basado en la potenciación de la neurotransmisión de la monoamina en las vías espinales inhibitorias descendentes, reduciendo la transmisión aferente nociceptiva en las vías ascendentes del dolor en la médula espinal (7).

La dosis recomendada para el manejo de la fibromialgia consiste en una dosis inicial de 30 mg una vez al día durante una semana, para luego aumentar la dosis a 60 mg una vez al día (7).

Duloxetina tiene un perfil de efectos secundarios anticolinérgicos muy bajo. Los eventos adversos más comunes son dolor de cabeza, somnolencia y fatiga. Algunos eventos adversos graves de duloxetina incluyen suicidio, síndrome de serotoninérgico, hepatotoxicidad, manía, síncope, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética e hiponatremia (7).

Duloxetina cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la fibromialgia desde el año 2008, bajo la denominación comercial de Cymbalta® (7).

En Perú, duloxetina cuenta con diecinueve registros sanitarios vigentes y cuatro registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional bajo las denominaciones comerciales de Cymbalta®, Duzela®, Duloxet®, Arquera®, Imelda®, Dulobal®, Duxetina®, Depulox® y Doxet®, en dosis de 30 mg y 60 mg (8).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (9), el costo mensual de tratamiento con duloxetina en un paciente adulto asciende a S/. 243,00, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 2**).

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento*.

| Nombre del medicamento | Costo unitario (S/.) | Dosis recomendada | N° de comprimidos al día | N° de comprimidos al mes | Costo total (S/.) |
|------------------------|----------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| Duzela® 60 mg | 8,10 | 60 mg/día | 1 | 30 | 243,00 |

* Los precios corresponden al más bajo en el sector privado. No se encontraron precios en el sector público

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de duloxetina para el tratamiento del dolor en personas que padecen de fibromialgia.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de duloxetina para el tratamiento del dolor en personas que padecen de fibromialgia? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

| | |
|----------|---|
| P | Pacientes adultos con fibromialgia |
| I | Duloxetina 60 mg |
| C | Pregabalina 150 o 300 mg |
| O | Eficacia: <ul style="list-style-type: none">• Reducción del dolor.• Discontinuación por falta de eficacia Seguridad: <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos. |

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de duloxetina para el tratamiento del dolor en personas que padecen fibromialgia, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 28 de enero de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (10). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (11), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (12), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

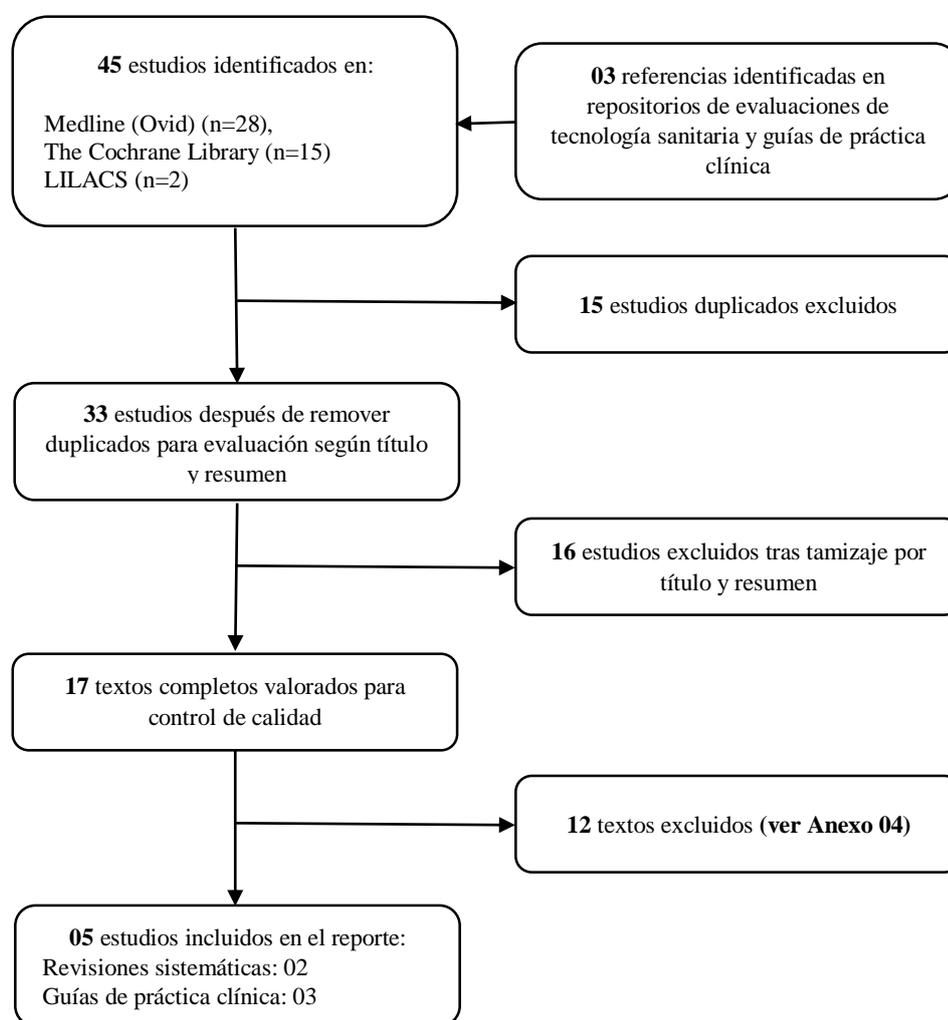
Se identificó dos revisiones sistemáticas (13,14) y tres guías de práctica clínica (15–17) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificó evaluaciones de tecnología sanitaria, ni evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Una revisión sistemática (13) publicada en el año 2019 evaluó la eficacia y seguridad de duloxetina comparado con placebo para el tratamiento del dolor producido por fibromialgia, sintetizando mediante meta-análisis convencional los hallazgos de siete ensayos clínicos aleatorizados con 2642 pacientes adultos mayores de 18 años.

La revisión sistemática restante (14) fue publicada en el año 2016 y comparó mediante meta-análisis en red diferentes tratamientos para el dolor asociado a fibromialgia, entre ellos duloxetina y pregabalina, incluyendo nueve ensayos clínicos aleatorizados con 5140 pacientes adultos.

Las Guías de Práctica Clínica identificadas y seleccionadas para el presente informe de evaluación de tecnología sanitaria fueron desarrolladas y publicadas por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México en el año 2018 (15), por la European League against Rheumatism (EULAR) en el año 2016 (16) y por la Canadian Pain Society (CPS) en el año 2016 (17), respectivamente.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

Reducción del dolor

En comparación con placebo, los pacientes tratados con duloxetina experimentaron una reducción significativa del dolor (diferencia de medias [DM]: -0,26; IC 95%: -0,37 a -0,16; $p < 0,00001$). Este efecto se mantuvo significativo cuando se utilizaron puntos de corte de reducción del dolor de al menos 30% (riesgo relativo [RR]: 1,31; IC 95%: 1,19 a 1,44; $p < 0,00001$) y de al menos 50% (RR: 1,46; IC 95%: 1,28 a 1,67; $p < 0,00001$). Asimismo, en el grupo tratado con duloxetina se observó una mejoría clínica percibida evaluada mediante la escala PGI (*Patient Global Impression*) (DM: -0,28; IC 95%: -0,36 a -0,20), en comparación con placebo (13).

En un meta-análisis de comparaciones indirectas, no se observaron diferencias significativas en la reducción del dolor de al menos 30% entre pacientes con fibromialgia tratados con duloxetina 60 mg en comparación con pregabalina 300 mg (odds ratio [OR]: 1,39; IC 95%: 0,80 a 2,40) o pregabalina 150 mg (OR: 1,98; IC 95%: 0,92 a 4,19) (14).

Discontinuación por falta de eficacia

El tratamiento con duloxetina en pacientes con fibromialgia redujo significativamente el riesgo de discontinuación del tratamiento por falta de eficacia, en comparación con un grupo placebo (RR: 0,50; IC 95%: 0,37 a 0,66; $p < 0,00001$) (13).

Resultados relacionados con la seguridad

Eventos adversos

Eventos adversos totales

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de sufrir al menos un evento adverso (RR: 1,17; IC 95%: 1,12 a 1,23; $p < 0,00001$), comparado con placebo (13).

Eventos adversos serios

No se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina o placebo respecto al riesgo de sufrir algún evento adverso serio (RR: 0,61; IC 95%: 0,35 a 1,07; $p < 0,08$) (13).

Discontinuación por eventos adversos

No se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina en dosis de 60 mg o placebo respecto al riesgo de discontinuación por eventos adversos (RR: 1,32; IC 95%: 0,92 a 1,88; $p < 0,13$) (13). En un meta-análisis de comparaciones indirectas, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de discontinuación por eventos adversos entre pacientes con fibromialgia tratados con duloxetina 60 mg en comparación con pregabalina 300 mg (OR: 1,01; IC 95%: 0,47 a 2,13) o pregabalina 150 mg (OR: 1,09; IC 95%: 0,37 a 3,57) (14).

Náuseas

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de sufrir náuseas (RR: 3,08; IC 95%: 2,44 a 3,89; $p < 0,00001$), comparado con placebo (13).

Constipación

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de constipación (RR: 3,33; IC 95%: 2,31 a 4,82; $p < 0,00001$), comparado con placebo (13).

Hiperhidrosis

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de hiperhidrosis (RR: 6,28; IC 95%: 2,99 a 3,15; $p < 0,00001$), comparado con placebo (13).

Diarrea

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de sufrir diarrea (RR: 2,08; IC 95%: 1,37 a 3,17; $p < 0,0007$), comparado con placebo (13).

Dolor de cabeza

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de sufrir dolor de cabeza (RR: 1,90; IC 95%: 1,36 a 2,64; $p < 0,0001$), comparado con placebo (13).

Xerostomía

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de sufrir xerostomía (RR: 3,28; IC 95%: 2,23 a 4,82; $p < 0,00001$), comparado con placebo (13).

Somnolencia

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de sufrir somnolencia (RR: 2,75; IC 95%: 1,89 a 4,00; $p < 0,00001$), comparado con placebo (13).

Insomnio

El grupo de pacientes con fibromialgia tratado con duloxetina tuvo incremento significativo del riesgo de sufrir insomnio (RR: 2,40; IC 95%: 1,30 a 4,43; $p < 0,005$), comparado con placebo (13).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

No se identificaron ETS relevantes que respondieran al objetivo de la presente evaluación.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC de CENETEC (15) no recomienda el uso de inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina como monoterapia para el tratamiento de fibromialgia. Las GPC de EULAR (16) (17) y de Canadá recomiendan el uso de duloxetina o pregabalina como opciones de tratamiento para fibromialgia.

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otros países de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Las dos revisiones sistemáticas incluidas (13,14) fueron considerada como nivel de confianza bajo (**Anexo 07a**). La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue en su mayoría moderada para las comparaciones entre duloxetina y placebo, y baja para las comparaciones entre duloxetina y pregabalina. Las GPC de CENETEC, EULAR y CPS obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad de 81,0%, 80,6% y 81,2%, respectivamente; y de 78,6% en el dominio de rigor de elaboración. (**Anexo 07b**).

V. CONCLUSIONES

- En comparación con placebo, duloxetina produjo un alivio significativo del dolor en puntos de corte de al menos 30% y de al menos 50%. Asimismo, incrementó la probabilidad de mejoría clínica percibida por el paciente y redujo significativamente el riesgo de discontinuación por falta de eficacia.
- En comparación con placebo, duloxetina incrementó el riesgo de eventos adversos, siendo los más comunes náuseas, estreñimiento, hiperhidrosis, diarrea, dolor de cabeza, xerostomía, somnolencia e insomnio. Sin embargo, no se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos serios o discontinuación por eventos adversos.
- No se observaron diferencias significativas entre duloxetina 60 mg y pregabalina en dosis de 150mg o 300 mg sobre la reducción del dolor en al menos 30% o la discontinuación por eventos adversos.
- Las GPC de EULAR y de Canadá recomiendan el uso de duloxetina o pregabalina como opciones de tratamiento para fibromialgia, mientras que la GPC de CENETEC no recomienda el uso de inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina.
- Las revisiones sistemáticas incluidas fueron consideradas como nivel de confianza bajo. La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue en su mayoría moderada para las comparaciones entre duloxetina y placebo, y baja para las comparaciones entre duloxetina y pregabalina. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje superior al 80% en la valoración global de calidad.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):94-100.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):680-92.
3. Cheng CW, Wong CS, Hui GK, Chung EK, Wong SH. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain Manag*. 2018;8(5):377-88.
4. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1527-39.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29.
6. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles M-A. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(1):47-56.
7. Dhaliwal JS, Molla M. Duloxetine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 28 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549806/>
8. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 28 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 28 de enero de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
11. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
12. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
13. Lian Y-N, Wang Y, Zhang Y, Yang C-X. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2020;130(1):71-82.
14. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):663-72.
15. México. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Tratamiento de la fibromialgia. México, DF: CENETEC; 2018.
16. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2017;76(2):318-28.

17. Fitzcharles MA, Ste-Marie P, Goldenberg D, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome. Quebec, Canadá: CRA/SCR; 2012.
18. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010292.pub2>
19. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007115.
20. Hauser W, Urrutia G, Tort S, Uceyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD010292.
21. Hauser W, Wolfe F, Tolle T, Uceyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2012;26(4):297-307.
22. Cipriani A, Koesters M, Furukawa T, Nosè M, Purgato M, Omori I, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006533.pub2>
23. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2011;11(6):516-27.
24. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50(3):532-43.
25. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):335-45.e6.
26. Hauser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2010;11(6):505-21.
27. Arnold LM, Hudson JI, Wang F, Wohlreich MM, Prakash A, Kajdasz DK, et al. Comparisons of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with versus without major depressive disorder. *Clin J Pain*. 2009;25(6):461-8.
28. Uceyler N, Hauser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1279-98.
29. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*. 2008;8(100968555):29.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)

| N° | Términos de búsqueda | Resultado |
|----|--|-----------|
| 1 | exp Fibromyalgia/ | 8257 |
| 2 | Fibromyalgi*.ti,ab. | 9953 |
| 3 | 1 or 2 | 11320 |
| 4 | exp Duloxetine Hydrochloride/ | 1537 |
| 5 | duloxetine.ti,ab. | 2397 |
| 6 | Cymbalta.ti,ab. | 56 |
| 7 | 4 or 5 or 6 | 2602 |
| 8 | 3 and 7 | 273 |
| 9 | (Case Reports or Comment or Letter or Observational Study or Editorial).pt. or (Case or Report* or Comment or Letter or Stud* or Survey).ti. | 6068130 |
| 10 | 8 not 9 | 231 |
| 11 | (spa or spanish or eng or english).lg. | 26254099 |
| 12 | 10 and 11 | 218 |
| 13 | (systematic review or meta-analysis).ti. or (systematic review or meta-analysis).pt. | 228822 |
| 14 | 12 and 13 | 28 |

Fecha de búsqueda: 28 de enero de 2020

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

| N° | Términos de búsqueda | Resultado |
|-----|---|-----------|
| #1 | MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees | 1203 |
| #2 | (Fibromyalgi*):ti,ab,kw | 2751 |
| #3 | #1 or #2 | 2751 |
| #4 | MeSH descriptor: [Duloxetine Hydrochloride] explode all trees | 445 |
| #5 | (duloxetine):ti,ab,kw | 1293 |
| #6 | (Cymbalta):ti,ab,kw | 57 |
| #7 | #4 or #5 or #6 | 1294 |
| #8 | #3 and #7 | 133 |
| #9 | (systematic review or meta-analysis):ti,ab,kw | 27968 |
| #10 | (systematic review or meta-analysis):pt | 599 |
| #11 | #8 and (#9 or #10) | 15 |

Fecha de búsqueda: 28 de enero de 2020

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

| N° | Términos de búsqueda | Resultado |
|----|--|-----------|
| 1 | Fibromyalgi\$ [Palabras del resumen] and Duloxetine [Palabras del resumen] | 2 |

Fecha de búsqueda: 28 de enero de 2020

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

| Repositorio | Término de búsqueda | Resultado | Incluido | Motivo de exclusión |
|--|--|-----------|----------|---------------------|
| World Health Organization | Fibromyalgia | 0 | 0 | |
| The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido | “Fibromyalgia” Nice Guidelines | 0 | 0 | |
| Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia | Fibromyalgia | 0 | 0 | |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá | Fibromyalgia Filter by product line, methods and guideline | 0 | 0 | |
| Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es) | Fibromialgia | 0 | 0 | |
| Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México | Fibromialgia | 1 | 1 | |
| Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile | Fibromialgia | 0 | 0 | |
| Ministerio de Salud Pública, Ecuador | Fibromialgia | 0 | 0 | |
| Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia | Fibromialgia | 0 | 0 | |
| Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú | Fibromialgia | 0 | 0 | |
| Ministerio de Salud, Perú | Fibromialgia | 0 | 0 | |
| European League against Rheumatism (EULAR) | Fibromyalgia | 1 | 1 | |
| Canadian Pain Society (CPS) | Fibromyalgia | 1 | 1 | |

ANEXO 03
ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA

| Repositorio | Término de búsqueda | Resultado | Incluido | Motivo de exclusión |
|---|--|------------------|-----------------|----------------------------|
| Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España | Duloxetine | 0 | 0 | |
| Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME) | Duloxetina | 0 | 0 | |
| Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia | Duloxetina | 2 | 0 | |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá | Duloxetine Filter by product line, Health Technology Assessment | 1 | 0 | Diferente patología (1) |
| Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina | Duloxetina | 0 | 0 | |
| Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú | Duloxetina | 0 | 0 | |
| Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú | Duloxetina | 0 | 0 | |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido | Duloxetine Filter: Technology appraisal guidance, published | 2 | 0 | Otros medicamentos (2) |
| National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido | Duloxetine | 0 | 0 | |

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

| Nº | Artículo excluido | Motivo |
|----|----------------------------------|------------------------------------|
| 1 | Welsch <i>et al.</i> (18) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 2 | Lunn <i>et al.</i> (19) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 3 | Hauser <i>et al.</i> (2013) (20) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 4 | Hauser <i>et al.</i> (2012) (21) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 5 | Cipriani <i>et al.</i> (22) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 6 | Roskell <i>et al.</i> (23) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 7 | Hauser <i>et al.</i> (2011) (24) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 8 | Choy <i>et al.</i> (25) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 9 | Hauser <i>et al.</i> (2010) (26) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 10 | Arnold <i>et al.</i> (27) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 11 | Uceyler <i>et al.</i> (28) | Periodo de búsqueda menos reciente |
| 12 | Sultan <i>et al.</i> (29) | Periodo de búsqueda menos reciente |

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

| Autor y año de publicación | Fuentes de información y periodo de búsqueda | Tipos de estudio incluidos | Nº de estudios incluidos | Tipo de análisis desarrollado | Intervenciones evaluadas | Desenlaces evaluados | Financiamiento |
|--------------------------------|--|--|-----------------------------|-------------------------------|---|---|---|
| Lian <i>et al.</i> (2019) (13) | Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ProQuest y Pubmed Periodo de búsqueda: 2000 a marzo 2019 | Ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo con una duración de ocho o más semanas en adultos > 18 años con diagnóstico de fibromialgia (según criterios ACR 1990 o 2010) y con un dolor inicial de intensidad al menos moderada (puntaje ≥ 4 en la escala Brief Pain Inventory) | 7 estudios (2642 pacientes) | Meta-análisis | <ul style="list-style-type: none"> • Duloxetina • Placebo | Desenlaces primarios <ul style="list-style-type: none"> • Alivio del dolor • Cambio o mejora de la impresión global del paciente Desenlaces secundarios <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos serios • Discontinuación por eventos adversos • Discontinuación por falta de eficacia | Natural Science Foundation China (fondos gubernamentales) |
| Lee <i>et al.</i> (2016) (14) | PubMed, EMBASE y Cochrane Controlled Trials Register Periodo de búsqueda: hasta noviembre 2015 | Ensayos clínicos aleatorizados incluyendo pacientes con diagnóstico de fibromialgia (según criterios ACR) | 9 estudios (5140 pacientes) | Meta-análisis en red | <ul style="list-style-type: none"> • Duloxetina • Pregabalina 150 mg • Pregabalina 300 mg • Milnacipran 100 mg • Placebo | <ul style="list-style-type: none"> • Mejoría de >30% desde la línea de base • Discontinuación por eventos adversos | Korea University (fondos privados) |

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Pregunta: Duloxetina comparado con placebo para el tratamiento del dolor en personas que padecen fibromialgia

Bibliografía: Lian Y-N, Wang Y, Zhang Y, Yang C-X. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. Int J Neurosci. 2020;130(1):71-82.

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|---|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | duloxetina | placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Reducción del dolor (seguimiento: rango 12 semanas a 27 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | ensayos aleatorios | serio ^a | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 1471 | 1146 | - | SMD 0.26 SD menor (0.37 menor a 0.16 menor) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Reducción del dolor en al menos 30% (seguimiento: rango 12 semanas a 27 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | ensayos aleatorios | serio ^a | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 697/1465 (47.6%) | 406/1130 (35.9%) | RR 1.31 (1.19 a 1.44) | 111 más por 1000 (de 68 más a 158 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Reducción del dolor en al menos 50% (seguimiento: rango 12 semanas a 27 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | ensayos aleatorios | serio ^a | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 502/1468 (34.2%) | 260/1130 (23.0%) | RR 1.46 (1.28 a 1.67) | 106 más por 1000 (de 64 más a 154 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Mejoría clínica percibida (seguimiento: rango 12 semanas a 27 semanas; evaluado con : escala PGI (Patient Global Impression)) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | ensayos aleatorios | serio ^a | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 1461 | 1134 | - | SMD 0.28 SD menor (0.36 menor a 0.2 menor) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | IMPORTANTE |

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|------------------|------------------|---------------------------------|---|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | duloxetine | placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Discontinuación por falta de eficacia (seguimiento: rango 12 semanas a 27 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | ensayos aleatorios | serio ^a | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 76/1490 (5.1%) | 112/1152 (9.7%) | RR 0.50 (0.37 a 0.66) | 49 menos por 1000 (de 61 menos a 33 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | IMPORTANTE |
| Eventos adversos totales (seguimiento: rango 12 semanas a 27 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | ensayos aleatorios | serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 919/1112 (82.6%) | 702/1007 (69.7%) | RR 1.17 (1.12 a 1.23) | 119 más por 1000 (de 84 más a 160 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | IMPORTANTE |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 12 semanas a 27 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | ensayos aleatorios | serio ^b | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 25/1390 (1.8%) | 23/1045 (2.2%) | RR 0.61 (0.35 a 1.07) | 9 menos por 1000 (de 14 menos a 2 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Discontinuación por eventos adversos (seguimiento: rango 12 semanas a 26 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | ensayos aleatorios | serio ^c | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 61/464 (13.1%) | 46/461 (10.0%) | RR 1.32 (0.92 a 1.88) | 32 más por 1000 (de 8 menos a 88 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |

CI: Intervalo de confianza ; SMD: Diferencia media estandarizada; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Un ECA no reportó desenlaces previstos como problemas ansiedad y fatiga. En seis ECA se utilizó imputación LOCF para los desenlaces de eficacia. Un ECA no reportó el método para el cegamiento de los evaluadores
b. Un ECA no reportó desenlaces previstos como problemas ansiedad y fatiga. Un ECA no reportó el método para el cegamiento de los evaluadores
c. Un ECA no reportó el método para el cegamiento de los evaluadores

Pregunta: Duloxetina 60 mg comparado con pregabalina 300 mg para el tratamiento del dolor en personas que padecen fibromialgia

Bibliografía: Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol Int. 2016;36(5):663-72.

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|------------------|--------------------|---------------------------------|--|--------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | duloxetina 60 mg | pregabalina 300 mg | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Reducción del dolor en al menos 30% (seguimiento: rango 8 semanas a 16 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | serio ^a | serio ^b | ninguno | ver comentario | ver comentario | OR 1.39 (0.80 a 2.40) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Discontinuación por eventos adversos (seguimiento: rango 8 semanas a 16 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | serio ^a | serio ^b | ninguno | ver comentario | ver comentario | OR 1.01 (0.47 a 2.13) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Datos provienen de comparaciones indirectas mediante meta-análisis en red

b. IC amplios

Comentario: Los datos proceden de comparaciones indirectas a partir de meta-análisis en red

ANEXO 07

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (10)

| Descripción del ítem | Lian, 2019 (13) | Lee, 2016 (14) |
|--|--------------------|-------------------|
| ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO? | Si | Si |
| ¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo? | No | No |
| ¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión? | No | No |
| ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión? | No | No |
| Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados? | Si | Si |
| Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? | Si | Si |
| Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión? | Si | Si |
| ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión? | Si | Si |
| Debilidades críticas | 1 | 1 |
| Debilidades no críticas | 2 | 2 |
| Nivel de confianza | Baja | Baja |

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (12)

| Dominio | Ítems | Cenetec, 2018 (15) | EULAR, 2016 (16) | CPS, 2012 (17) |
|---|--|--------------------|------------------|----------------|
| Dominio 1. Alcance y Objetivo | El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s). | 6 | 6 | 6 |
| | El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s). | 6 | 6 | 6 |
| | La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita | 6 | 6 | 6 |
| | Puntaje promedio del dominio (%) | 85,7 | 85,7 | 85,7 |
| Dominio 2. Participación de los implicados | El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes | 6 | 6 | 6 |
| | Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.) | 5 | 4 | 5 |
| | Los usuarios diana de la guía están claramente definidos | 6 | 6 | 6 |
| | Puntaje promedio del dominio (%) | 81,0 | 76,2 | 81,0 |
| Dominio 3. Rigor en la elaboración | Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia | 6 | 6 | 6 |
| | Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad | 5 | 5 | 6 |
| | Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas | 5 | 6 | 6 |
| | Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos | 5 | 6 | 6 |
| | Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos | 6 | 6 | 5 |
| | Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan | 6 | 6 | 6 |
| | La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación | 6 | 4 | 5 |
| | Se incluye un procedimiento para actualizar la guía | 5 | 5 | 4 |
| Puntaje promedio del dominio (%) | 78,6 | 78,6 | 78,6 | |
| Dominio 4. Claridad de la presentación | Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas | 6 | 7 | 6 |
| | Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente | 5 | 7 | 6 |
| | Las recomendaciones clave son fácilmente identificables | 5 | 7 | 5 |
| | Puntaje promedio del dominio (%) | 76,2 | 100,0 | 81,0 |
| Dominio 5. Aplicabilidad | La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación | 5 | 5 | 5 |
| | La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica | 6 | 5 | 5 |
| | Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos | 5 | 4 | 6 |
| | La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría | 6 | 4 | 5 |
| | Puntaje promedio del dominio (%) | 78,6 | 64,3 | 75,0 |
| Dominio 6. Independencia editorial | Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía | 6 | 6 | 6 |
| | Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía | 6 | 5 | 6 |
| | Puntaje promedio del dominio (%) | 85,7 | 78,6 | 85,7 |
| Valoración global de la GPC | | 5 | 5 | 6 |
| Promedio global (%) | | 81,0 | 80,6 | 81,2 |