

Material Metodológico

de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en Atención Primaria

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD

ÍNDICE

1. Introducción	2
2. Metodología de elaboración	3
2.1. Constitución del grupo de actualización	3
2.2. Formulación y priorización de las preguntas	3
2.3. Definición y valoración de la importancia de los desenlaces	4
2.4. Búsqueda de la literatura	4
2.5. Selección, evaluación y síntesis de la evidencia	5
2.6. Análisis de uso de recursos y costes	6
2.7. Análisis de la equidad, aceptabilidad y viabilidad de las alternativas de intervención	7
2.8. Formulación de las recomendaciones	10
2.9. Colaboración experta	10
2.10. Revisión externa	11
2.11. Exposición pública	11
2.12. Plan de actualización	12
3. Material metodológico	13
3.1. Búsqueda de la evidencia y selección de estudios	13
3.2. Pregunta 2	31
3.3. Pregunta 3	121
3.4. Pregunta 4	316
3.5. Uso de recursos y costes	427
3.6. Análisis de la equidad, aceptabilidad y viabilidad de las alternativas de intervención	429
Bibliografía	430
Anexos	433
Anexo 1. Pregunta que aborda la GPC en formato PICO	433
Anexo 2. Consideraciones para la valoración de la imprecisión	435
Anexo 3. Estrategias de búsqueda para la identificación de evidencia económica	437
Anexo 4. Estrategia de búsqueda de evidencia cualitativa en MEDLINE	441
Anexo 5. Guión de la entrevista a pacientes	442
Anexo 6. Estimaciones de costes de los tratamientos farmacológicos	444
Anexo 7. Resultados de la síntesis de evidencia cualitativa	448
Anexo 8. Resultados estudio cualitativo	453
Anexo 9. Siglas, abreviaturas y acrónimos	480

1. Introducción

En este documento se presenta el material metodológico de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en Atención Primaria del Programa de GPC en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Esta guía es una actualización parcial de la GPC para el manejo de pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria, publicada en 2008 e incluida en el Catálogo de GPC en el SNS de GuíaSalud que aborda el diagnóstico y tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y el trastorno de angustia, con o sin agorafobia (1). Específicamente se actualizan el área de tratamiento del TAG.

La metodología empleada para actualizar esta GPC se recoge en el documento “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico” (2).

En las preguntas clínicas de los primeros pasos a seguir en atención primaria para la evaluación y el manejo inicial del TAG (nº 1) y los criterios de derivación de pacientes con TAG a atención especializada en salud mental (nº 5) no fue posible elaborar perfiles y marcos GRADE, debido la falta de evidencia. En este caso, las recomendaciones se han adaptado de la GPC del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management* y de la GPC del Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists para el tratamiento del trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad social y el TAG (3,4). Las demás preguntas clínicas se han realizado de novo.

2. Metodología de elaboración

Se han desarrollado y planteando las fases que se detallan a continuación:

2.1. Constitución del grupo de actualización

El grupo de actualización de la guía (GAG) lo constituyeron expertos clínicos con labor asistencial en medicina familiar y comunitaria, enfermería de atención primaria (AP), psiquiatría, psicología clínica, farmacología clínica y enfermería de salud mental. Además, se contó con profesionales expertos en metodología, economía de la salud, documentación y trabajo social. Para incorporar la visión de los pacientes y familiares se contó con la participación en el GAG de una paciente. La coordinación se ha llevado a cabo por tres miembros del grupo de trabajo, uno de perfil clínico y dos metodológico. Todos los miembros del GAG cumplieron la declaración de intereses así como el compromiso de confidencialidad. A continuación, se identifican los profesionales que participaron como autores de la Guía (por orden alfabético):

Francisco Javier Acosta Artilles, médico especialista en Psiquiatría.

Francisco Javier Castro Molina, enfermero especialista de salud mental.

Isabel del Cura González, médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Lidia García Pérez, metodóloga y economista.

M^a del Mar García Saiz, farmacóloga clínica.

Carmen Elena González Álvarez, paciente.

Rut Samanta González Martín, enfermera especialista en salud mental.

Lilisbeth Perestelo Pérez, metodóloga y psicóloga.

Tasmania del Pino Sedeño, metodóloga y psicóloga. Coordinadora metodológica de la Guía.

Amado Rivero Santana, metodólogo y psicólogo.

Luisa M^a Saavedra Jiménez, trabajadora social.

M^a Mercedes San Andrés Padrón, médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Coordinadora clínica de la Guía

Pedro Serrano Pérez, médico especialista en Psiquiatría.

Ana Toledo Chavarri, metodóloga cualitativa y antropóloga.

M^a del Mar Trujillo Martín, metodóloga. Coordinadora metodológica de la Guía.

Dulcinea Vega Dávila, médica especialista en Psiquiatría.

2.2. Formulación y priorización de las preguntas

Las preguntas clínicas se formularon siguiendo el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o resultado).

Se consideró la Guía GPC para el manejo de pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria publicada en 2008 (1) como punto de partida para la actualización. La Secretaría de GuíaSalud realizó la estimación de la necesidad de actualización, por su relevancia, únicamente de la sección de tratamiento del TAG. Dentro de esta área, el criterio que se siguió para la formulación y priorización de las preguntas clínicas a incluir en la GPC fue la relevancia para la práctica clínica. Se valoró el interés, la novedad y la relevancia clínica de las preguntas clínicas candidatas a incluirse en la Guía.

En una consulta inicial a través del correo electrónico se recogieron por parte del GAG propuestas de preguntas y lagunas de conocimiento. Tras analizar la información obtenida en la consulta, se elaboró una propuesta que se presentó en una reunión presencial con todos los

miembros del GAG con el objetivo de plantear un foro de discusión que permitiera identificar áreas de mejora, sugerencia de modificaciones y validación de la prioridad de las preguntas propuestas. La información facilitada en la reunión fue una breve descripción que incluyó el contexto de desarrollo del proyecto, el alcance y objetivos, la metodología de trabajo propuesta, el cronograma de partida, un análisis de las preguntas incluidas en la Guía para valoración por el GAG en relación a su posible actualización y una píldora formativa GRADE enfocada al GAG.

El resultado de esta reunión presencial dio lugar a la identificación de 5 preguntas a incluir en la Guía. A continuación, estas preguntas fueron definidas en formato PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Outcomes o Resultados). Se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda, así como el tipo de estudio más apropiado para responder a cada una de ellas. En el Anexo1 se detalla cada pregunta de la guía en formato PICO.

2.3. Definición y valoración de la importancia de los desenlaces

Siguiendo la metodología del grupo de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), se definieron los desenlaces de interés para cada pregunta y se valoró su importancia relativa (5).

Para poder identificar y definir las variables o desenlaces que permitieran realizar la síntesis de los resultados se localizaron los desenlaces publicados en la literatura científica localizada en bases y fuentes de datos biomédicas habituales. Todos los miembros del GAG, incluido el representante de los pacientes, tuvieron la opción de proponer variables no identificadas en la literatura.

Con toda la información recopilada, se elaboró un documento que fue entregado al GAG y al grupo de colaboradores expertos para su valoración y puntuación. A través de una consulta *online*, utilizando un formulario de Google, valoraron la importancia relativa de las variables identificadas, empleando una escala de 1 a 9 (de menos importante a más importante). La información proporcionada por los pacientes provino de un estudio cualitativo realizado en el marco de esta guía, que incluyó entrevistas semiestructuradas (Ver Apartado 2.7).

Estas puntuaciones fueron analizadas mediante la mediana y evaluación de las discrepancias. Se acordó que las variables incluidas en los perfiles o tablas y marcos EtD (síntesis de los resultados) serían las variables consideradas claves e importantes (las de mayor puntuación).

Para todas las preguntas se seleccionaron como desenlaces clave para la toma de decisión: el nivel de ansiedad, la tasa de respuesta, la tasa de remisión, el nivel de preocupación, el nivel de depresión, la calidad de vida y la tasa de eventos adversos.

2.4. Búsqueda de la literatura

En una primera fase, se realizó una búsqueda de GPC sobre el TAG de buena calidad metodológica y de reciente publicación (menos de 5 años desde su publicación) para la identificación de evidencia relevante y conocer el volumen y patrón de publicaciones de cada pregunta, y de revisiones sistemáticas de la literatura científica de reciente publicación (menos de 5 años desde su publicación) que respondieran a las preguntas clínicas planteadas y que, por su rigor y claridad, pudieran ser incluidas como fuente secundaria de evidencia. Se consultaron las siguientes fuentes:

- *Turning Research into Practice* (TRIP) Database
- *International Guidelines Library* (GIN)
- *ECRI Guidelines Trust*
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)

- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*
- *National Institute of Mental Health (NIMH)*

La evaluación de la calidad de las GPC y las revisiones sistemáticas encontradas se realizó por pares utilizando el instrumento AGREE II (6) y el AMSTAR 2 (7), respectivamente.

Cuando no se encontraron revisiones sistemáticas, o cuando hubo que analizar estudios posteriores a las revisiones identificadas, se realizó una búsqueda ampliada de estudios primarios originales en las siguientes fuentes y bases de datos:

- MEDLINE(R)ALL
- Embase
- APA PsycINFO
- CINAHL
- Web of Science (WOS) Core Collection
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

2.5. Selección, evaluación y síntesis de la evidencia

Se siguió una metodología de revisión sistemática estándar que incluyó un análisis duplicado e independiente para la selección de títulos y resúmenes, la selección del texto completo, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo. En caso de desacuerdo entre los revisores, se implicó a un tercer revisor.

Para cada pregunta clínica planteada se redactaron protocolos específicos. En cada protocolo se detalló la pregunta en formato PICO, así como los criterios de inclusión y exclusión de estudios. Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron un gestor de referencias donde se integraron para obtener un único archivo con todas las referencias. Posteriormente, las referencias únicas se exportaron a una hoja de Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation) para realizar la selección de los estudios pertinentes.

En caso de localizarse una revisión sistemática y/o metaanálisis con buena calidad metodológica y con datos suficientes, se optaría por analizar dicha revisión e incluirla como documento en el apartado de resultados. En caso de localizarse documentos de síntesis (revisión sistemática y/o metaanálisis) con limitaciones metodológicas o que no incluyeran la información detallada para elaborar los perfiles y/o marcos de evidencia GRADE en las variables propuestas, se optaría por seleccionar estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA). Finalmente, ninguna de las revisiones sistemáticas y/o metaanálisis que se identificaron como relevantes pudieron ser utilizadas como síntesis de la evidencia en ninguna de las preguntas.

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios se realizó mediante la herramienta RoB de la Colaboración Cochrane para evaluar estudios con diseño de ECA (*Cochrane risk-of bias tool for randomized trials*) (8).

La evaluación de la calidad y el resumen de la evidencia se desarrolló según el método GRADE (9). El programa GRADEpro (<https://grade.pro.org>) (10) se utilizó para generar los perfiles de evidencia GRADE. Estos perfiles son tablas que constan de dos secciones, ofreciendo información sobre la calidad de la evidencia para cada variable, así como un resumen de los resultados para cada una de las variables de interés. La calidad o certeza de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja y muy baja, considerando los criterios de riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión, evidencia indirecta y sesgo de publicación. Las consideraciones que se tuvieron en cuenta para valorar la imprecisión se recogen en el Anexo 2. Durante el proceso de elaboración de estas tablas se realizaron las consultas necesarias a la coordinadora clínica y, si se consideró necesario, al resto del GAG.

2.6. Análisis de uso de recursos y costes

Para el análisis de los aspectos relacionados con el uso de recursos y costes se aplicaron dos métodos: una revisión sistemática de evaluaciones económicas y una estimación de costes para España de medicamentos y de psicoterapia para el TAG.

2.6.1. Revisión sistemática:

Se realizó una búsqueda específica en julio y agosto de 2018 en las bases de datos MEDLINE(R)ALL, Embase y WOS Core Collection. Las estrategias de búsqueda combinaron grupos de términos asociados a TAG, tratamientos y un filtro económico. Las estrategias de búsqueda se recogen en el Anexo 3.

La revisión se completó con dos documentos considerados clave para la identificación de evaluaciones económicas incluibles: una revisión sistemática del coste-efectividad de las terapias para la TAG (11) y una revisión sistemática de estudios de coste-efectividad publicados en España (12).

Los criterios de selección fueron los siguientes:

Población: Población adulta con TAG con o sin comorbilidades asociadas; cuando hay varios problemas de salud al menos el 80% de la muestra debe tener TAG o informarse de resultados por separado.

Intervención: Tratamiento suficientemente definido que podría darse o indicarse desde AP: todo tipo de medicamentos y psicoterapia.

Comparador: Cuidados usuales, sin tratamiento o grupo control como comparador.

Medidas de resultado: Costes y efectividad (medida mediante AVG, AVAC o cualquier otra de las medidas consideradas en la revisión de la efectividad), para todas las alternativas en comparación. No se aceptaron DALY como medida de resultado.

Tipos de estudio: Evaluaciones económicas completas en paralelo a ensayos clínicos o basadas en modelos matemáticos.

La selección por título y resumen primero y a texto completo posteriormente fue realizada de forma independiente por tres revisores. La extracción de datos fue realizada en tablas en formato electrónico, por un revisor en primer lugar y comprobada posteriormente por un segundo revisor.

Se recogió la calidad informada por Ophuis et al. (11) a partir del instrumento CHEC.

Se realizó una síntesis narrativa.

2.6.2. Estudio de costes:

Se estimó el coste de los tratamientos teniendo en cuenta las recomendaciones de uso más frecuentes (dosis y duración de tratamiento; número de sesiones) y los costes unitarios en España en 2019 (13,14).

Coste de los medicamentos:

Se estimó el coste en medicamentos para un mes, trimestre y año para cada uno de los medicamentos comercializados en España para los que se encontró alguna evidencia sobre su efectividad. No se estimó el coste de 3 medicamentos (vilazodona, opipramol, buspirona) incluidos en la GPC dado que no estaban autorizados y comercializados en España (septiembre 2019). Se estimó el coste del tratamiento durante un mes (28 días), tres meses (90 días) y un año (365 días) para todos los medicamentos salvo para aquellos para los que no se recomendó tratamiento a largo plazo (benzodiacepinas).

Las dosis elegidas se correspondieron con, en primer lugar, aquellas probadas en los ECA identificados y, en segundo lugar, comprobando su coherencia con la información recogida en fichas técnicas sobre dosis mínimas y máximas. Este uso de recursos fue chequeado por los expertos clínicos del equipo de trabajo de la guía.

Los costes se tomaron de la base de datos de BotPlus (junio 2019). Se utilizó el PVP con IVA de la presentación más adecuada teniendo en cuenta indicaciones revisables mensualmente (por ejemplo, se descartaron presentaciones de 500 cápsulas).

Coste de la psicoterapia:

Para la estimación de coste de la psicoterapia se utilizó el coste unitario de la tarifa correspondiente a una sesión de psicoterapia del Servicio Vasco de Salud (15). El coste total fue calculado para 8-12 sesiones por pacientes, tanto si fue individual o grupal, y la terapia grupal fue compartida por 5 pacientes en promedio.

2.7. Análisis de la equidad, aceptabilidad y viabilidad de las alternativas de intervención

Para dar respuesta a las preguntas de investigación sobre equidad en salud, aceptabilidad y factibilidad del marco EtD, se realizó una síntesis de evidencia cualitativa y un estudio cualitativo.

2.7.1. Síntesis Cualitativa de Evidencia

Se desarrolló una Síntesis Cualitativa de Evidencia (QES, por sus siglas en inglés) siguiendo las directrices del Grupo Cochrane de Métodos Cualitativos e Implementación (16).

Diseño

La pregunta de investigación fue formulada utilizando el formato SPICE (17): Entorno: AP; Perspectiva: adultos (>18 años) con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), sus familiares y cuidadores, y los profesionales de la salud que atienden a pacientes con TAG; Fenómeno de Interés: implementación de opciones de cuidado y tratamiento; Comparación: entornos de salud mental para pacientes internados; Evaluación: experiencia y trayectoria del cuidado, aceptabilidad, factibilidad e impacto en la equidad de las opciones de tratamiento (16).

Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Inicialmente, realizamos una revisión exploratoria de alcance en PubMed, Google Académico y otras fuentes de literatura gris, como los Departamentos de Salud de las Comunidades Autónomas de España. En segundo lugar, buscamos en las siguientes bases de datos: MEDLINE (Ovid), Embase (Elsevier), CINAHL (EBSCOhost), WOS (Clarivate Analytics) y APA PsycINFO (EBSCOhost), desde 2008 hasta agosto de 2018. Las estrategias de búsqueda se desarrollaron para cada base de datos en colaboración con un documentalista e incluyeron vocabulario controlado (términos MeSH, Emtree y de otros tesauros) junto con términos de texto libre en torno a las siguientes palabras clave: trastorno de ansiedad generalizada, AP de salud y metodología cualitativa. La búsqueda se limitó a los idiomas inglés y español. La estrategia de búsqueda utilizada para MEDLINE está disponible en el Anexo 4. También se revisaron las listas de referencias de los artículos incluidos para identificar estudios adicionales.

Criterios de selección

Se incluyeron estudios que utilizaran métodos cualitativos para la recolección de datos (por ejemplo, entrevistas abiertas, estructuradas o semiestructuradas, grupos focales, análisis de documentos, preguntas abiertas en encuestas y observación) y para el análisis de datos (por ejemplo, análisis temático, análisis de marco o teoría fundamentada) y que informaran sobre la implementación de opciones de cuidado y tratamiento para personas con TAG en AP. Se emplearon los criterios de selección de estudios propuestos por el Grupo Cochrane de Métodos

Cualitativos e Implementación (16). Debido a la escasa literatura disponible y para obtener un tamaño adecuado de datos relevantes, se incluyeron algunos estudios con relevancia indirecta cuando estos informaban sobre la implementación de opciones de cuidado y tratamiento para personas con TAG en AP . Específicamente, se incluyeron estudios que involucraban a pacientes con trastornos de ansiedad o problemas de salud mental, o que se realizaban en entornos ambulatorios (unidades de salud comunitaria y/o salud mental fuera de hospitales psiquiátricos para pacientes internados). Se excluyeron estudios no cualitativos, estudios de métodos mixtos que no reportaran hallazgos cualitativos de manera separada y estudios en idiomas distintos al inglés o español.

Proceso de selección de estudios

En una primera fase, dos revisores seleccionaron de manera independiente los títulos y resúmenes de todas las referencias recuperadas mediante la estrategia de búsqueda. Posteriormente, los mismos revisores evaluaron de forma independiente los artículos de texto completo seleccionados en el primer paso para su inclusión. La selección final se resolvió mediante discusión con el equipo de investigación hasta alcanzar consenso, aplicando los criterios de elegibilidad del estudio.

Evaluación crítica

Dos revisores evaluaron de manera independiente la calidad metodológica de cada estudio incluido utilizando la versión en español de la herramienta del Programa de Habilidades de Evaluación Crítica (CASPe) para estudios cualitativos (18). Las discrepancias entre los revisores fueron discutidas con un tercer revisor hasta llegar a consenso. No se excluyeron artículos de la revisión basándose en su calidad.

Extracción y síntesis de datos

La QES se realizó mediante Síntesis Temática (17) en un proceso de tres etapas. En la primera etapa, los códigos se derivaron inductivamente de los datos mediante un proceso iterativo de asignación de códigos a pequeñas secciones de significado dentro del texto, revisando los estudios y comparando constantemente los datos y los códigos asignados. Dos revisores codificaron de manera independiente cada estudio utilizando el software NVIVO12. La codificación fue compartida y acordada con el grupo de autores. En segundo lugar, los códigos se agruparon en categorías lógicas y significativas dentro de una estructura jerárquica, formando temas y subtemas descriptivos. Finalmente, se desarrollaron y examinaron temas analíticos por todos los autores hasta alcanzar la versión final. Solo se sintetizaron los hallazgos relevantes para el tratamiento del TAG en AP .

Utilizamos el marco de confianza en la evidencia de las revisiones de investigaciones cualitativas (CERQual) para obtener una evaluación final de la confianza general en la evidencia (16). Los temas identificados se presentaron en tablas de acuerdo con las siguientes características: 1) Resumen de los hallazgos; 2) Estudios que contribuyen a los hallazgos de la revisión; 3) Limitaciones metodológicas; 4) Relevancia; 5) Coherencia; 6) Adecuación; 7) Evaluación de la confianza en cada hallazgo. Los resultados respecto a la confianza en cada hallazgo se reportaron como alta, moderada, baja o muy baja. La evaluación de relevancia consideró si los hallazgos eran total o parcialmente indirectos para el TAG, basándose en la población y los entornos de los estudios.

2.7.2. Estudio cualitativo

Diseño del estudio

Se siguió una metodología cualitativa a partir de entrevistas semiestructuradas.

Contexto

Las entrevistas semiestructuradas se llevaron a cabo de forma presencial o telefónica en el centro de salud de referencia de los participantes.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: Personas adultas, mayores de 18 años y con un diagnóstico principal de TAG realizado por los servicios de AP (Sistema Nacional de Salud) o en una consulta privada. Exclusión: Personas con otro trastorno de ansiedad (agorafobia con o sin trastorno de pánico) como diagnóstico principal, personas con TAG con alguna enfermedad crónica incapacitante o con un trastorno cognitivo que dificultase la participación en la entrevista.

Muestreo

Los participantes se seleccionaron mediante un muestreo intencional de máxima variación, con el objetivo de cubrir las variaciones individuales más relevantes en relación a las experiencias, valores y preferencias con los distintos tratamientos. Se incluyeron personas que hablaran español, mayores de edad y menores 65 años, de ambos géneros, con un tiempo desde el diagnóstico reciente (<5 años) y no reciente (>5 años) y tratados, mayormente, en AP.

Reclutamiento

El equipo investigador elaboró un formulario online -Google Forms- donde se explicitó el objetivo de dicho estudio y se pidió la colaboración voluntaria de la población de las distintas Comunidades Autónomas (CC.AA). Dicho enlace se distribuyó a través de las redes sociales (Twitter y Facebook) de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS), prestaciones del Servicio Nacional de Salud (SNS) y de la asociación de pacientes AMADAG (Asociación Madrileña de Agorafobia). Aquellas personas que cumplieron criterios se les citó para la entrevista.

Instrumento de recogida de datos

El guion semiestructurado cubrió los siguientes aspectos: 1) Trayectoria general de la enfermedad, experiencia pre-diagnóstica, diagnóstica, sintomatología y comorbilidades; 2) Experiencia con los tratamientos, opciones de tratamientos recibida, acceso y adherencia a esos tratamientos; 3) Aceptabilidad y preferencias con respecto a los tratamientos y la toma de decisiones compartida; 4) Importancia de las medidas de resultado (valoración individual); 5) Medidas de resultado de los tratamientos (grado de importancia individual atribuida a los tratamientos en relación a la frecuencia, duración e intensidad de los síntomas); 6) AP (exploración de la atención sanitaria recibida en AP, diagnóstico, recaídas y tratamientos); 7) Necesidades de información (exploración sobre el conocimiento y aprendizaje del trastorno, información recibida en AP o búsqueda de información fuera de AP); 8) Apoyo emocional y social del entorno de la persona; y 9) Recomendación a otras personas que estén recién diagnosticadas de TAG. El guión completo utilizado puede consultarse en el Anexo 5.

Aspectos éticos

Este estudio fue desarrollado siguiendo un enfoque de empoderamiento de pacientes y de atención centrada en la persona. Ambos enfoques éticos (19) implican “respetar y responder a las preferencias, necesidades y valores individuales de los pacientes, y garantizar que los valores de los pacientes guíen todas las decisiones clínicas” (20).

La participación fue voluntaria y se pudo abandonar el estudio en cualquier momento. A los participantes se les ofreció tiempo para leer la hoja informativa del estudio y se aseguró que comprendieran su participación. Antes de cerrar una cita, los participantes tuvieron la oportunidad de hacer preguntas antes de decidir si participar o no y firmar su consentimiento.

Las medidas para el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y a la aplicación de del

Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), los nombres se cambiaron por seudónimos tras el proceso de transcripción para garantizar el anonimato; los datos fueron almacenados de forma segura para garantizar la confidencialidad.

Análisis de los datos

Las entrevistas fueron grabadas en audio y transcritas para su análisis. Una investigadora llevó a cabo el proceso de análisis de contenido temático, codificando las transcripciones sistemáticamente a partir del guion previo desarrollado. De esta forma se identificaron los temas, estableciendo conexiones temáticas entre ellos y relacionándolos con las preguntas y los objetivos del estudio (21). Los temas principales surgidos se discutieron con el equipo investigador. El análisis de las entrevistas se realizó con un software específico para datos cualitativos (NVIVO 12).

2.8. Formulación de las recomendaciones

La formulación de las recomendaciones se realizó en sesiones de trabajo con la participación de los miembros del GAG y siguiendo el marco de trabajo EtD (*Evidence to Decision*) propuesto por el grupo GRADE (22), que considera criterios de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia así como el balance beneficio/riesgo, los valores y preferencias de los pacientes y otros factores contextuales relacionados con la implementabilidad de las recomendaciones, como son la equidad, factibilidad y aceptabilidad. Los marcos EtD y los perfiles de evidencia GRADE fueron generados por el equipo técnico del SESCO mediante el programa GRADEpro (<https://grade.pro.org/>). La coordinadora clínica y las coordinadoras metodológicas revisaron y validaron la información sintetizada en cada tabla EtD. Las tablas EtD fueron compartidas con todos los miembros del GAG al menos 15 días antes de las sesiones de trabajo para generar las recomendaciones. A los clínicos del GAG se les invitó a proponer cambios, así como sugerencias para incluir en el apartado de Consideraciones adicionales, que fueron discutidos posteriormente en las reuniones. fueron compartidos previamente a las sesiones y tuvieron oportunidad de hacer aportaciones en el apartado de otras consideraciones. Cuando la evidencia era de baja calidad, inconsistente o ausente, se formularon recomendaciones de buenas prácticas clínicas que fueron aprobadas por consenso simple del GAG.

El GAG también formuló consideraciones para la implementación de las recomendaciones y, cuando se estimó necesario, consideraciones de subgrupo. Además, durante la elaboración de las recomendaciones se identificaron las áreas de incertidumbre e interés para los expertos clínicos del GAG. Estas áreas se incluyeron en el apartado *Líneas de investigación futuras* de la Guía.

2.9. Colaboración experta

Los colaboradores expertos participaron en la selección de las preguntas a actualizar, la formulación de preguntas, la calificación de la importancia relativa de las medidas de resultado y en la revisión del primer borrador de la guía. Los revisores externos participaron en la revisión del segundo borrador.

Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del GAG, del grupo de colaboradores expertos y del grupo de revisores externos, son la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMIG), Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM), Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN), Asociación Española de Trabajo Social y Salud (AETSYS), Unión Española de Sociedades Científicas de Enfermería (UESCE), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP) y la Asociación Española de Enfermería de Salud

Mental (AEESME).

Se contó también con la participación de la Asociación Española de Ayuda Mutua contra Fobia Social y Trastornos de Ansiedad (AMTAES) y la Asociación Madrileña de Agorafobia (AMADAG).

Durante el desarrollo y elaboración de la GPC se contó además con la colaboración como revisores, asesores y auditores de la primera comparación con dos investigadores del Centro Cochrane Iberoamericano (Pablo Alonso Coello y Carlos Canelo Aybar).

Asimismo, la GPC contó con la revisión, supervisión y asesoría de GuíaSalud durante todo el desarrollo de la misma, concretamente con Patricia Gavín Benavent.

2.10. Revisión externa

El texto de la GPC, una vez finalizada y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de profesionales de diferentes especialidades expertos en la enfermedad, un experto en la metodología empleada para su elaboración y de una paciente, para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todas aquellas sugerencias de modificaciones que consideraran oportunas, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por el equipo autor del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones.

2.11. Exposición pública

La GPC fue sometida a un proceso de exposición pública, en el cual el borrador de la GPC fue revisado por organizaciones del ámbito de la salud, que no participaron en la elaboración ni en la revisión externa, registradas previamente e interesadas en hacer aportaciones al mismo. Las aportaciones y comentarios realizados están disponibles para su consulta en la web de GuíaSalud: <http://www.guiasalud.es>.

Una vez finalizada la revisión externa, la GPC fue sometida a un proceso de Exposición Pública a grupos de interés (GI). Estos GI fueron asociaciones, entidades y unidades sanitarias que manifestaron su interés en hacer aportaciones a la guía y que no habían participado previamente ni en la elaboración ni en la revisión externa de la misma. Para ello, se identificaron y registraron previamente en GuíaSalud como GI interesados en participar en el paso final del proceso de revisión externa mediante la Exposición Pública.

La naturaleza de las organizaciones que fueron consideradas como potenciales GI fueron:

- Sociedades/asociaciones científicas.
- Sociedades/asociaciones de pacientes o representantes (familiares y cuidadores).
- Colegios profesionales.
- Instituciones Sanitarias.
- Industria sanitaria.
- Ministerios y Administraciones Públicas Sanitarias de carácter estatal y autonómico.
- Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- Centros y unidades nacionales de investigación.
- Fundaciones Sanitarias.

Todo el proceso de Exposición Pública estuvo centralizado a través del sitio web de GuíaSalud, incluyéndose tanto la identificación de grupos de interés como la gestión de comentarios y sugerencias recibidas. El listado completo de los once grupos de interés que participaron en el

proceso de Exposición Pública y la plantilla unificada cumplimentada con todos los comentarios y valoraciones recibidos está disponible en la web de GuíaSalud: www.guiasalud.es.

2.12. Plan de actualización

Está previsto actualizar la guía siguiendo un procedimiento de actualización continuada que consiste en la realización de búsquedas bibliográficas y evaluación de la nueva evidencia cada 6 – 12 meses tras la publicación de la GPC. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: <http://www.guiasalud.es>.

3. Material metodológico

3.1. Búsqueda de la evidencia y selección de estudios

Revisiones Sistemáticas

Fuentes consultadas	
Bases de datos	Resultados
MEDLINE(R)ALL	285
Embase	116
WOS	230
CDSR/CENTRAL	10
APA PsycINFO	192
CINAHL	79
Total (con duplicados)	912
Total (sin duplicados)	663
SELECCIONADOS Total primer cribado	125
SELECCIONADOS Total	23

Ensayos Clínicos Aleatorizados

Fuentes consultadas	
Bases de datos	Resultados
MEDLINE(R)ALL	612
Embase	621
WOS Core Collection	629
CDSR/CENTRAL	896
APA PsycINFO	471
CINAHL	244
Total (con duplicados)	3473
Total (sin duplicados)	1983
SELECCIONADOS Total primer cribado	469
SELECCIONADOS Total	116

Número de estudios seleccionados

El número total de referencias identificadas una vez eliminadas las duplicadas fue de 663 en la búsqueda de RS y de 1983 en la búsqueda de ECA. De éstos, se seleccionaron 125 RS y 469 ECA para su revisión a texto completo. Tras esta revisión, un total de 125 RS y 116 ECA se consideraron como relevantes.

Fecha de la búsqueda

La fecha de búsqueda de cada una de las bases de datos electrónica consultadas se recogen en la siguiente Tabla:

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda
MEDLINE(R)ALL	Ovid	18/07/2018
Embase	Elsevier	01/08/2018
WOS Core Collection	Clarivate Analytics	20/08/2018
CDSR/CENTRAL	Wiley	04/09/2018
APA PsycINFO	EBSCOhost	10/08/2018
CINAHL	EBSCOhost	09/08/2018

Se creó un servicio de alertas de nuevas publicaciones en las bases de datos electrónicas consultadas, que se mantuvo activo hasta la fecha de cierre de la primera versión completa de la GPC (diciembre 2022).

Rango de la búsqueda

Se incluyeron estudios publicados sin restricciones de fecha hacia el pasado.

Estrategias de búsqueda

Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

MEDLINE(R)ALL		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
1	"Generalized Anxiety Disorder".ti.	1396
2	"Generalized Anxiety Disorder".kw.	350

3	1 or 2	1540
4	exp *Anxiety Disorders/dt, th [Drug Therapy, Therapy]	8461
5	"Generalized Anxiety Disorder".ab.	4221
6	4 and 5	870
7	3 or 6	1926
8	(cogniti* adj3 therap*).ti,ab.	16940
9	(emotion* adj3 therap*).ti,ab.	711
10	(relaxation or mindfulness or psychotherapy).ti.	24098
11	(behavior* adj3 therap*).ti,ab.	13259
12	8 or 9 or 10 or 11	44798
13	behavior therapy/ or cognitive therapy/ or mindfulness/ or relaxation therapy/ or emotion-focused therapy/	34826
14	12 or 13	66326
15	(((((serotonin adj3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?).ti,kw.	4432
16	(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine).ti,kw.	35596
17	exp "serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors"/ad, ae, po, tu, to or exp serotonin uptake inhibitors/ad, ae, po, tu, to	19266
18	exp Benzodiazepines/ad, ae, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]	16749
19	antidepressive agents/ad, ae, po, tu, to or exp antidepressive agents, second-generation/ad, ae, po, tu, to or exp antidepressive agents, tricyclic/ad, ae, po, tu, to	40057
20	Buspirone/ad, ae, po, tu, to or Pregabalin/ad, ae, po, tu, to	788
21	exp Anti-Anxiety Agents/ad, ae, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]	15319
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	81320
23	complementary therapies/ or phytotherapy/	45021
24	Herbal Medicine/	1782
25	Plants, Medicinal/	30745
26	Herb-Drug Interactions/	1349
27	exp Plant Extracts/	118217
28	passifloraceae/ or kava/	411
29	Valerian/	404
30	HYPERICUM/	1960
31	Self-Help Groups/	5387
32	self care/ or self-management/	23874
33	((complementary adj2 (therap* or medicine?)) or phytotherapy or passiflora* or kava or valerian or hypericum or planta or herbs or herbal or "self care" or "self management").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	143480

34	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	225947
35	7 and (14 or 22 or 34)	1001
36	meta-analysis/	81418
37	(metaanal* or meta anal*).ti.	74364
38	meta analysis.pt.	81418
39	"review".pt.	1793898
40	technical report.pt.	2278
41	"review"/	1793898
42	(systematic adj1 (review* or overview*)).ti.	81816
43	((review adj3 literature) not (report and (case* or patient*))).ti.	37799
44	"letter".pt.	670748
45	case reports.pt.	1047512
46	historical article.pt.	155039
47	or/36-43	1868575
48	or/44-45	1585438
49	47 not 48	1776968
50	animals/ not humans/	2140966
51	49 not 50	1694096
52	35 and 51	285

Embase

	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
#1	'generalized anxiety disorder'/exp OR 'generalized anxiety disorder'	12098
#2	'anxiety disorder'/mj/dm_dt,dm_th	6454
#3	'generalized anxiety disorder':ab	6706
#4	#2 AND #3	435
#5	'generalized anxiety disorder':ti	2127
#6	#4 OR #5	2481
#7	(cogniti* NEAR/3 therap*):ab,ti	27085
#8	(emotion* NEAR/3 therap*):ab,ti	1222
#9	relaxation:ti OR mindfulness:ti OR psychotherapy:ti	47768
#10	(behavior* NEAR/3 therap*):ti	7844
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	77023
#12	'behavior therapy'/exp OR 'cognitive therapy'/exp OR 'mindfulness'/exp OR 'psychotherapy'/de OR 'relaxation training'/exp OR 'emotion-focused therapy'/exp	165541
#13	#11 OR #12	197831
#14	((serotonin NEAR/3 (reuptake OR uptake)):ti) AND inhibitor?:ti OR ssri?:ti OR sri?:ti OR snri?:ti) NOT 'sri lanka':ti NOT 'sri lankan':ti	3645
#15	buspiron:ti OR pregabalin:ti OR benzodiazepines:ti OR paroxetine:ti OR sertraline:ti OR citalopram:ti OR escitalopram:ti OR fluoxetine:ti OR fluvoxamine:ti OR venlafaxine:ti OR duloxetine:ti OR alprazolam:ti OR clonazepam:ti OR bromazepam:ti OR chlordiazepoxide:ti OR clorazepate:ti OR diazepam:ti OR lorazepam:ti OR oxazepam:ti OR prazepam:ti OR	74254

	antidepress*:ti OR bupropion:ti OR trazodone:ti OR desvenlafaxine:ti OR vortioxetine:ti	
#16	'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_cm,dd_do,dd_it,dd_dt,dd_to	69250
#17	'serotonin uptake inhibitor'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_cm,dd_do,dd_it,dd_dt,dd_to	118905
#18	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_cm,dd_do,dd_it,dd_dt,dd_to	89061
#19	'antidepressant agent'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_cm,dd_do,dd_it,dd_dt,dd_to	195572
#20	'buspirone'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_cm,dd_do,dd_it,dd_dt,dd_to,dd_pe	5810
#21	'pregabalin'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_cm,dd_do,dd_it,dd_dt,dd_to	7945
#22	'anxiolytic agent'/exp/dd_ae,dd_ct,dd_ad,dd_cm,dd_do,dd_it,dd_dt,dd_to	87420
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	306701
#24	'alternative medicine'/exp OR 'phytotherapy'/exp OR 'herbal medicine'/exp OR 'medicinal plant'/exp OR 'herb drug interaction'/exp OR 'plant extract'/exp	393151
#25	'passifloraceae'/exp OR 'valerian'/exp OR 'hypericum'/exp OR 'self help'/de OR 'self care'/de	67900
#26	((complementary NEAR/2 (therap* OR medicine?):ab,ti) OR phytotherapy:ab,ti OR passiflora*:ab,ti OR kava:ab,ti OR valerian:ab,ti OR hypericum:ab,ti OR plant?:ab,ti OR herbs:ab,ti OR herbal:ab,ti OR 'self care':ab,ti OR 'self management':ab,ti	347230
#27	#24 OR #25 OR #26	687992
#28	#1 OR #4 OR #6	12098
#29	#13 OR #23 OR #27	1149375
#30	#28 AND #29	4722
#31	#30 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim	341
#32	'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/de	250134
#33	((meta NEAR/2 analy*):ab,ti,kw) OR metaanalys*:ab,ti,kw	171948
#34	('systematic' NEAR/2 (review OR overview)):ab,kw,ti	146638
#35	#30 AND (#32 OR #33 OR #34) OR #31	398
#36	#35 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	116
WOS Core Collection		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
#1	TS="Generalized Anxiety Disorder" OR TI="Generalized Anxiety Disorder"	5900
#2	TI=(therapy near/2 (cognitive or behavior*)) or TS=(therapy near/2 (cognitive or behavior*))	23936
#3	TI=(therapy near/2 (relaxation or emotion*)) OR TS=(therapy near/2 (relaxation or emotion*))	1039
#4	TS=(serotonin near/2 ("reuptake" or "uptake")) OR TI=(serotonin near/2 ("reuptake" or "uptake")) OR TS=('SSRI' OR 'SRI' OR 'SNRI')	36743
#5	TS=(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlorthalidone or lorazepam or diazepam or oxazepam or prazosin or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine or "anti anxiety agents") OR TI=(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or	135859

	fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine)	
#6	#5 OR #4 OR #3 OR #2	176580
#7	#6 AND #1	2074
#8	TS=(((complementary or alternative) near/3 (medicine* or therap*)) or phytotherapy or ((herbal or plant*) near/2 medicin*))	84394
#9	TI=(passiflora* or valerian or hypericum) OR TS=(passiflora* or valerian or hypericum)	6630
#10	TS=(self near/2 (care or management)) OR TI=(self near/2 (care or management))	28028
#11	#10 OR #9 OR #8	117618
#12	#1 and (#6 or #11)	2146
#13	TI=(metaanaly* or meta-analy* or (systemati* near/2 (review* or overview*)) or cochrane) OR TS=(metaanaly* or meta-analy* or (systemati* near/2 (review* or overview*) or cochrane))	354404
#14	#13 AND #12	281
#15	#13 AND #12 Refinado por: PUBLICATION YEARS: (2018 OR 2012 OR 2017 OR 2011 OR 2016 OR 2010 OR 2015 OR 2009 OR 2014 OR 2013)	234
#16	#13 AND #12 Refinado por: PUBLICATION YEARS: (2018 OR 2012 OR 2017 OR 2011 OR 2016 OR 2010 OR 2015 OR 2009 OR 2014 OR 2013) AND DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR REVIEW)	230
CDSR/CENTRAL		
Estrategia de búsqueda		
#1	("Generalized Anxiety Disorder"):ti	
#2	Generalized Anxiety Disorder:kw	
#3	#1 OR #2	
#4	MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT, therapy - TH]	
#5	Generalized Anxiety Disorder:ab	
#6	#4 AND #5	
#7	#3 OR #6	
#8	(cogniti* NEAR/3 therap*):ti,ab	
#9	(emotion* NEAR/3 therap*):ti,ab	
#10	(relaxation or mindfulness or psychotherapy):ti.	
#11	(behavior* NEAR/3 therap*):ti,ab	
#12	#8 or #9 or #10 or #11	
#13	MeSH descriptor: [Behavior Therapy] this term only	
#14	MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] this term only	
#15	MeSH descriptor: [Mindfulness] this term only	
#16	MeSH descriptor: [Relaxation Therapy] this term only	
#17	MeSH descriptor: [Emotion-Focused Therapy] this term only	
#18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17	
#19	#12 OR #18	

#20	(((((serotonin NEAR/3 reuptake) or (serotonin NEAR/3 uptake)) AND inhibitor*) or SSRI* or SRI* or SNRI*):ti,kw
#21	(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine):ti,kw
#22	MeSH descriptor: [Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#23	MeSH descriptor: [Serotonin Uptake Inhibitors] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#24	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#25	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] this term only and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#26	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Second-Generation] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#27	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Tricyclic] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#28	MeSH descriptor: [Buspirone] this term only and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#29	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#30	MeSH descriptor: [Anti-Anxiety Agents] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#31	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
#32	MeSH descriptor: [Complementary Therapies] this term only
#33	MeSH descriptor: [Phytotherapy] this term only
#34	MeSH descriptor: [Herbal Medicine] this term only
#35	MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] this term only
#36	MeSH descriptor: [Herb-Drug Interactions] this term only
#37	MeSH descriptor: [Plant Extracts] explode all trees
#38	MeSH descriptor: [Passifloraceae] explode all trees
#39	MeSH descriptor: [Kava] this term only
#40	MeSH descriptor: [Valerian] this term only
#41	MeSH descriptor: [Hypericum] this term only
#42	MeSH descriptor: [Self-Help Groups] explode all trees
#43	MeSH descriptor: [Self Care] this term only
#44	MeSH descriptor: [Self-Management] this term only
#45	((complementary NEAR/2 (therap* or medicine*)) or phytotherapy or passiflora* or kava or valerian or hypericum or planta or herbs or herbal or "self care" or "self management")
#46	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45
#47	#7 AND (#19 or #31 or #46) in Cochrane Reviews
#48	#7 AND (#19 or #31 or #46) in Trials
#49	#7 AND (#19 or #31 or #46)

APA PsycINFO		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
S1	TI "Generalized Anxiety Disorder" OR KW "Generalized Anxiety Disorder"	3106
S2	(DE anxiety disorder* AND therap*) AND AB "Generalized Anxiety Disorder"	1457
S3	S1 OR S2	3699
S4	TI (cogniti* N3 therap*) OR AB (cogniti* N3 therap*)	29748
S5	TI (emotion* N3 therap*) OR AB (emotion* N3 therap*)	3472
S6	TI (relaxation or mindfulness or psychotherapy)	45662
S7	TI (behavior* N3 therap*) OR AB (behavior* N3 therap*)	31289
S8	DE behavior therapy or DE cognitive therapy or DE mindfulness or DE relaxation therapy or DE emotion-focused therapy	55794
S9	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	116544
S10	TI ((((serotonin N3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI? not sri lanka?)) OR KW ((((serotonin N3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?))	3552
S11	TI ((buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine)) OR KW ((buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine))	36871
S12	DE "Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors" OR DE "Venlafaxine"	1576
S13	DE "Serotonin Reuptake Inhibitors" OR DE "Chlorimipramine" OR DE "Citalopram" OR DE "Fluoxetine" OR DE "Fluvoxamine" OR DE "Paroxetine" OR DE "Zimeldine"	14509
S14	DE "Benzodiazepines" OR DE "Alprazolam" OR DE "Chlordiazepoxide" OR DE "Clonazepam" OR DE "Diazepam" OR DE "Flunitrazepam" OR DE "Flurazepam" OR DE "Lorazepam" OR DE "Midazolam" OR DE "Nitrazepam" OR DE "Oxazepam"	16239
S15	(DE "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR DE "Antidepressant Drugs") OR (DE "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR DE "Amitriptyline" OR DE "Chlorimipramine" OR DE "Desipramine" OR DE "Doxepin" OR DE "Imipramine" OR DE "Maprotiline" OR DE "Nortriptyline" OR DE "Treatment Resistant Depression" OR DE "Antidepressant Drugs" OR DE "Bupropion" OR DE "Citalopram" OR DE "Fluoxetine" OR DE "Fluvoxamine" OR DE "Ipromiazid" OR DE "Isocarboxazid" OR DE "Lithium Carbonate" OR DE "Methylphenidate" OR DE "Mianserin" OR DE "Moclobemide" OR DE "Molindone" OR DE "Nefazodone" OR DE "Nialamide" OR DE "Nomifensine" OR DE "Paroxetine" OR DE "Phenelzine" OR DE "Pheniprazine" OR DE "Pipradrol" OR DE "Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors" OR DE "Sertraline" OR DE "Sulpiride" OR DE "Tranlycypromine" OR DE "Trazodone" OR DE "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR DE "Venlafaxine" OR DE "Zimeldine")	44503
S16	MM "Buspirone" or MM "Pregabalin"	969
S17	S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	64215
S18	TI (alternative therap* or alternative treatment* or complementary therap*) OR AB (alternative therap* or alternative treatment* or complementary therap*	10048

	) OR KW (alternative therap* or alternative treatment* or complementary therap*)	
S19	TI (((complementary N2 (therap* OR medic*) OR (herbal medicin* OR (Plant* N2 medicin*) OR Herb-drug interation* OR Plant* extract* OR passiflor* OR kava OR valerian* OR hypericum* OR Self-help OR self-care OR self-management*))) OR AB (((complementary N2 (therap* OR medic*) OR (herbal medicin* OR (Plant* N2 medicin*) OR Herb-drug interation* OR Plant* extract* OR passiflor* OR kava OR valerian* OR hypericum* OR Self-help OR self-care OR self-management*))) OR KW (((complementary N2 (therap* OR medic*) OR (herbal medicin* OR (Plant* N2 medicin*) OR Herb-drug interation* OR Plant* extract* OR passiflor* OR kava OR valerian* OR hypericum* OR Self-help OR self-care OR self-management*))))	28378
S20	S18 OR S19	36695
S21	(S9 OR S17 OR S20)	209535
S22	S3 AND S21	1499
S23	MA "metaanaly*" or MA "meta-analy*" or TI "metaanaly*" or TI "meta-analy*" or ti cochrane* OR TI (review or overview) OR DE "meta analysis" OR MR "meta analysis" OR TI (review N2 literature) OR MR "literature review" OR MR "systematic review" OR TI ("synthes* N3 (literature* or research or studies or data)) OR TI "pooled analys*" OR AB "pooled analys*" OR TI((data N2 pool*) and studies) OR AB ((data N2 pool*) and studies) OR TI ((hand or manual* or database* or computer* or electronic*) N2 search*) OR AB ((hand or manual* or database* or computer* or electronic*) N2 search*) OR TI ((electronic* or bibliographic*) N2 (database* or data base*)) OR AB ((electronic* or bibliographic*) N2 (database* or data base*))	269429
S24	S22 and S23	192
CINAHL		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
S1	TI "Generalized Anxiety Disorder" OR MH "Generalized Anxiety Disorder"	831
S2	(MH "Anxiety Disorders/DT/TH") AND AB "Generalized Anxiety Disorder"	256
S3	S1 OR S2	967
S4	TI (cogniti* N3 therap*) OR AB (cogniti* N3 therap*)	9844
S5	TI (emotion* N3 therap*) OR AB (emotion* N3 therap*)	693
S6	TI (relaxation or mindfulness or psychotherapy)	8893
S7	TI (behavior* N3 therap*) OR AB (behavior* N3 therap*)	7091
S8	MH "behavior therapy+" or MH "cognitive therapy+" or MH "mindfulness+" or (MH "Relaxation Techniques+")	3651
S9	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	47082
S10	TI ((((serotonin N3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?)) OR ((((serotonin N3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?))	7087
S11	TI (buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine) OR AB (buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine)	23634
S12	MH "Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors+" OR AB "Venlafaxine" OR (MH "Serotonin Uptake Inhibitors/AD/AE/PO/TU") OR AB "Serotonin Reuptake	7559

	Inhibitors" OR AB "Chlorimipramine" OR AB "Citalopram" OR A AB "Fluoxetine" OR AB "Fluvoxamine" OR AB "Paroxetine" OR AB "Zimeldine"	
S13	MH "Antianxiety Agents, Benzodiazepine+/AE/AD/PO/TU" OR AB "Alprazolam" OR AB "Chlordiazepoxide" OR AB "Clonazepam" OR AB "Diazepam" OR DE "Flunitrazepam" OR AB "Flurazepam" OR AB "Lorazepam" OR AB "Midazolam" OR AB "Nitrazepam" OR AB "Oxazepam"	8136
S14	(MH "Antianxiety Agents/AD/TU/PO/AE")	1247
S15	(MH "Antidepressive Agents/AE/AD/TU/PO") OR (MH "Antidepressive Agents, Second Generation+") OR (MH "Antidepressive Agents, Tricyclic+")	16507
S16	MH "Buspirone+/AE/AD/TU/PO" or MH "Pregabalin+/AE/AD/TU/PO"	537
S17	S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	39384
S18	MH "alternative therapies" OR "Alternative Medical Systems+"	34538
S19	MH "Medicine, Herbal+"	13052
S20	MH "Drug-Herb Interactions+"	1059
S21	MH "Plant Extracts+"	2937
S22	MH "Passionflower+" or MH "Kava Kava+"	324
S23	MH "Valerian+"	278
S24	MH "St. John's Wort+"	1097
S25	MH "Support Groups+"	9835
S26	MH "self care+" OR "self-management"	45098
S27	S18 OR A19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26	110828
S28	S9 OR S17 OR S27	190107
S29	(S3 AND S28)	450
S30	(MH "Meta Analysis")	34079
S31	TI metaanaly* or AB metaanaly*	840
S32	TI meta-analy* or AB meta-analy*	48671
S33	AB cochrane or TI cochrane	26698
S34	PT nursing interventions	163
S35	PT systematic review	79352
S36	TI review* or TI overview*	181092
S37	(MH "Literature Review+")	749
S38	(MH "Literature Searching+") or (MH "Computerized Literature Searching+")	7529
S39	TX synthes* N3 literature* or TX synthes* N3 research or TX synthes* N3 studies or TX synthes* N3 data	22991
S40	TX medline or medlars or embase or scisearch or psycinfo or psychinfo or psychlit or psychlit	91455
S41	TX pooled analy* or TX data N2 pool*	2333
S42	TX hand N2 search* or TX manual N2 search* or TX database* N2 search* or TX computer* N2 search*	43209
S43	(MH "Reference Databases+") or (MH "Reference Databases, Health+")	60818
S44	TX electronic* N2 database* or TX electronic* N2 data base* or TX bibliographic* N2 database* or TX bibliographic* N2 data base*	19713
S45	PT review	216282
S46	AB systematic* or AB methodologic* or AB quantitative* or AB research* or AB literature* or AB studies or AB trial* or AB effective*	1680097

S47	S45 and S46	101432
S48	AB systematic* N10 review* or AB methodologic* N10 review* or AB quantitative* N10 review* or AB research* N10 review* or AB literature* N10 review* or AB studies N10 review* or AB trial* N10 review* or AB effective* N10 review*	154904
S49	AB systematic* N10 overview* or AB methodologic* N10 overview* or AB quantitative* N10 overview* or AB research* N10 overview* or AB literature* N10 overview* or AB studies N10 overview* or AB trial* N10 overview* or AB effective* N10 overview*	6488
S50	S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S47 OR S48 OR S49	434426
S51	PT BOOK REVIEW	44892
S52	S50 NOT S51	421676
S53	SO COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS	6023
S54	S52 NOT S53	415653
S55	S29 AND S55	79

Búsqueda de ECA		
MEDLINE(R)ALL		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
1	"Generalized Anxiety Disorder".ti.	1396
2	"Generalized Anxiety Disorder".kw.	350
3	1 or 2	1540
4	exp *Anxiety Disorders/dt, th [Drug Therapy, Therapy]	8461
5	"Generalized Anxiety Disorder".ab.	4221
6	4 and 5	870
7	3 or 6	1926
8	(cogniti* adj3 therap*).ti,ab.	16940
9	(emotion* adj3 therap*).ti,ab.	711
10	(relaxation or mindfulness or psychotherapy).ti.	24098
11	(behavior* adj3 therap*).ti,ab.	13259
12	8 or 9 or 10 or 11	44798
13	behavior therapy/ or cognitive therapy/ or mindfulness/ or relaxation therapy/ or emotion-focused therapy/	34826
14	12 or 13	66326
15	(((((serotonin adj3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?).ti,kw.	4432
16	(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine).ti,kw.	35596
17	exp "serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors"/ad, ae, po, tu, to or exp serotonin uptake inhibitors/ad, ae, po, tu, to	19266

18	exp Benzodiazepines/ad, ae, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]	16749
19	antidepressive agents/ad, ae, po, tu, to or exp antidepressive agents, second-generation/ad, ae, po, tu, to or exp antidepressive agents, tricyclic/ad, ae, po, tu, to	40057
20	Buspirone/ad, ae, po, tu, to or Pregabalin/ad, ae, po, tu, to	788
21	exp Anti-Anxiety Agents/ad, ae, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]	15319
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	81320
23	complementary therapies/ or phytotherapy/	45021
24	Herbal Medicine/	1782
25	Plants, Medicinal/	30745
26	Herb-Drug Interactions/	1349
27	exp Plant Extracts/	118217
28	passifloraceae/ or kava/	411
29	Valerian/	404
30	HYPERICUM/	1960
31	Self-Help Groups/	5387
32	self care/ or self-management/	23874
33	((complementary adj2 (therap* or medicine?)) or phytotherapy or passiflora* or kava or valerian or hypericum or planta or herbs or herbal or "self care" or "self management").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	143480
34	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	225947
35	7 and (14 or 22 or 34)	1001
36	Randomized Controlled Trials as Topic/	104451
37	randomized controlled trial/	348326
38	Random Allocation/	57939
39	Double Blind Method/ or Single Blind Method/	117149
40	clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt.	333910
41	(controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial.pt.).pt. or exp Clinical Trials as topic/	884365
42	(clinical adj3 trial\$).ti,ab.	268280
43	((single or double or treble or triple) adj3 (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab.	109283
44	placebos/	15250
45	placebo?.ti,ab.	144308
46	(allocat* adj3 random*).ti,ab.	24363
47	36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46	1154652
48	35 and 47	612
Embase		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems

1	"Generalized Anxiety Disorder".ti. or exp *generalized anxiety disorder/	3210
2	*anxiety disorder/dm, dt, th [Disease Management, Drug Therapy, Therapy]	5934
3	"Generalized Anxiety Disorder".ab.	6287
4	2 and 3	430
5	Generalized Anxiety Disorder.m_titl.	1974
6	4 or 5	2324
7	(cogniti* adj3 therap*).ab,ti.	26133
8	(emotion* adj3 therap*).ab,ti.	1081
9	(relaxation or mindfulness or psychotherapy).ti.	27106
10	(behavior* adj3 therap*).m_titl.	6272
11	7 or 8 or 9 or 10	53988
12	cognitive behavioral therapy/ or cognitive behavioral stress management/ or psychotherapy/ or relaxation training/ or emotion-focused therapy/ or mindfulness/ or cognitive therapy/ or behavior therapy/ or cognitive behavioral therapy/ or cognitive behavioral stress management/	122775
13	11 or 12	141754
14	((((serotonin adj3 (reuptake or uptake)) and (inhibitor? or "ssri" or "sri" or SNRI)) not (lanka or lankan)).m_titl.	3541
15	(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine).ti.	47548
16	exp serotonin noradrenalin reuptake inhibitor/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Administration, Drug Comparison, Drug Dose, Drug Interaction, Drug Therapy, Drug Toxicity]	55774
17	exp serotonin uptake inhibitor/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	101440
18	exp benzodiazepine derivative/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	70239
19	exp antidepressive agents/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	162774
20	exp buspirone/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	4430
21	exp pregabalin/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	7998
22	exp anxiolytic agent/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	68689
23	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	238407
24	exp alternative medicine/ or exp phytotherapy/ or exp herbal medicine/ or exp medicinal plant/ or exp herb drug interaction/ or exp plant extract/	341752
25	passifloraceae/ or valerian/ or hypericum/ or self help/ or self care/	56335
26	((complementary adj2 (therap* or medicine?)) or (phytotherapy or passiflora* or kava or valerian or hypericum or plant? or herbs or herbal or "self care" or "self management")).ab,ti.	504371
27	24 or 25 or 26	746716
28	1 or 4 or 6	3543
29	13 or 23 or 27	1085688
30	28 and 29	1801
31	clinical trial/ or exp controlled clinical trial/ or multicenter study/ or phase 1 clinical trial/ or phase 2 clinical trial/ or phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/	1179381
32	prospective study/	442695

33	limit 30 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	695
34	31 or 32 or 33	1508988
35	30 and 34	707
36	limit 35 to embase	621
37	limit 35 to medline	58
38	36 not 37	621
WOS Core Collection		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
#1	TS="Generalized Anxiety Disorder" OR TI="Generalized Anxiety Disorder"	5899
#2	TI=(therapy near/2 (cognitive or behavior*)) or TS=(therapy near/2 (cognitive or behavior*))	23925
#3	TI=(therapy near/2 (relaxation or emotion*)) OR TS=(therapy near/2 (relaxation or emotion*))	1038
#4	TS=(serotonin near/2 ("reuptake" or "uptake")) OR TI=(serotonin near/2 ("reuptake" or "uptake")) OR TS=('SSRI' OR 'SRI' OR 'SNRI')	36733
#5	TS=(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine or "anti anxiety agents") OR TI=(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine)	135829
#6	#5 OR #4 OR #3 OR #2	176533
#7	#6 AND #1	2074
#8	TS=(((complementary or alternative) near/3 (medicine* or therap*)) or phytotherapy or ((herbal or plant*) near/2 medicin*))	84356
#9	TI=(passiflora* or valerian or hypericum) OR TS=(passiflora* or valerian or hypericum)	6630
#10	TS=(self near/2 (care or management)) OR TI=(self near/2 (care or management))	28012
#11	#10 OR #9 OR #8	117564
#12	#1 and (#6 or #11)	2146
#13	TS=((clinical trial*) OR (research design) OR (stud* near/2 (comparative or multicent* or evaluation)) OR ((controlled or randomized) near/2 (study or trial)) OR (follow-up stud*) OR (prospective stud*) OR random* OR placebo* OR (single blind*) OR (double blind*))	3038669
#14	#13 AND #12	1437
#15	#13 AND #12 Refinado por: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR CORRECTION)	1065
#16	#13 AND #12 Refinado por: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR CORRECTION) AND PUBLICATION YEARS: (2018 OR 2010 OR 2017 OR 2009 OR 2016 OR 2015 OR 2014 OR 2013 OR 2012 OR 2011)	629
Cochrane		

	Estrategia de búsqueda
#1	("Generalized Anxiety Disorder"):ti
#2	Generalized Anxiety Disorder:kw
#3	#1 OR #2
#4	MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT, therapy - TH]
#5	Generalized Anxiety Disorder:ab
#6	#4 AND #5
#7	#3 OR #6
#8	(cogniti* NEAR/3 therap*):ti,ab
#9	(emotion* NEAR/3 therap*):ti,ab
#10	(relaxation or mindfulness or psychotherapy):ti.
#11	(behavior* NEAR/3 therap*):ti,ab
#12	#8 or #9 or #10 or #11
#13	MeSH descriptor: [Behavior Therapy] this term only
#14	MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] this term only
#15	MeSH descriptor: [Mindfulness] this term only
#16	MeSH descriptor: [Relaxation Therapy] this term only
#17	MeSH descriptor: [Emotion-Focused Therapy] this term only
#18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	#12 OR #18
#20	(((((serotonin NEAR/3 reuptake) or (serotonin NEAR/3 uptake)) AND inhibitor*) or SSRI* or SRI* or SNRI*):ti,kw
#21	(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine):ti,kw
#22	MeSH descriptor: [Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#23	MeSH descriptor: [Serotonin Uptake Inhibitors] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#24	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#25	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] this term only and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#26	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Second-Generation] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#27	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Tricyclic] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#28	MeSH descriptor: [Buspirone] this term only and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#29	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]
#30	MeSH descriptor: [Anti-Anxiety Agents] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE, toxicity - TO, poisoning - PO, administration & dosage - AD, therapeutic use - TU]

#31	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
#32	MeSH descriptor: [Complementary Therapies] this term only
#33	MeSH descriptor: [Phytotherapy] this term only
#34	MeSH descriptor: [Herbal Medicine] this term only
#35	MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] this term only
#36	MeSH descriptor: [Herb-Drug Interactions] this term only
#37	MeSH descriptor: [Plant Extracts] explode all trees
#38	MeSH descriptor: [Passifloraceae] explode all trees
#39	MeSH descriptor: [Kava] this term only
#40	MeSH descriptor: [Valerian] this term only
#41	MeSH descriptor: [Hypericum] this term only
#42	MeSH descriptor: [Self-Help Groups] explode all trees
#43	MeSH descriptor: [Self Care] this term only
#44	MeSH descriptor: [Self-Management] this term only
#45	((complementary NEAR/2 (therap* or medicine*)) or phytotherapy or passiflora* or kava or valerian or hypericum or planta or herbs or herbal or "self care" or "self management")
#46	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45
#47	#7 AND (#19 or #31 or #46) in Cochrane Reviews
#48	#7 AND (#19 or #31 or #46) in Trials
#49	#7 AND (#19 or #31 or #46)

APA PsycInfo

	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
S1	TI "Generalized Anxiety Disorder" OR KW "Generalized Anxiety Disorder"	3106
S2	(DE anxiety disorder* AND therap*) AND AB "Generalized Anxiety Disorder"	1457
S3	S1 OR S2	3699
S4	TI (cogniti* N3 therap*) OR AB (cogniti* N3 therap*)	29748
S5	TI (emotion* N3 therap*) OR AB (emotion* N3 therap*)	3472
S6	TI (relaxation or mindfulness or psychotherapy)	45662
S7	TI (behavior* N3 therap*) OR AB (behavior* N3 therap*)	31289
S8	DE behavior therapy or DE cognitive therapy or DE mindfulness or DE relaxation therapy or DE emotion-focused therapy	55794
S9	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	116544
S10	TI ((((serotonin N3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?)) OR KW ((((serotonin N3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?))	3552
S11	TI ((buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine)) OR KW ((buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine))	36871

S12	DE "Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors" OR DE "Venlafaxine"	1576
S13	DE "Serotonin Reuptake Inhibitors" OR DE "Chlorimipramine" OR DE "Citalopram" OR DE "Fluoxetine" OR DE "Fluvoxamine" OR DE "Paroxetine" OR DE "Zimeldine"	14509
S14	DE "Benzodiazepines" OR DE "Alprazolam" OR DE "Chlordiazepoxide" OR DE "Clonazepam" OR DE "Diazepam" OR DE "Flunitrazepam" OR DE "Flurazepam" OR DE "Lorazepam" OR DE "Midazolam" OR DE "Nitrazepam" OR DE "Oxazepam"	16239
S15	(DE "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR DE "Antidepressant Drugs") OR (DE "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR DE "Amitriptyline" OR DE "Chlorimipramine" OR DE "Desipramine" OR DE "Doxepin" OR DE "Imipramine" OR DE "Maprotiline" OR DE "Nortriptyline" OR DE "Treatment Resistant Depression" OR DE "Antidepressant Drugs" OR DE "Bupropion" OR DE "Citalopram" OR DE "Fluoxetine" OR DE "Fluvoxamine" OR DE "Iproniazid" OR DE "Isocarboxazid" OR DE "Lithium Carbonate" OR DE "Methylphenidate" OR DE "Mianserin" OR DE "Moclobemide" OR DE "Molindone" OR DE "Nefazodone" OR DE "Nialamide" OR DE "Nomifensine" OR DE "Paroxetine" OR DE "Phenelzine" OR DE "Pheniprazine" OR DE "Pipradrol" OR DE "Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors" OR DE "Sertraline" OR DE "Sulpiride" OR DE "Tranylcypromine" OR DE "Trazodone" OR DE "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR DE "Venlafaxine" OR DE "Zimeldine")	44503
S16	MM "Buspirone" or MM "Pregabalin"	969
S17	S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	64215
S18	TI (alternative therap* or alternative treatment* or complementary therap*) OR AB (alternative therap* or alternative treatment* or complementary therap*) OR KW (alternative therap* or alternative treatment* or complementary therap*)	10048
S19	TI (((complementary N2 (therap* OR medic*) OR (herbal medicin* OR (Plant* N2 medicin*) OR Herb-drug interaction* OR Plant* extract* OR passiflor* OR kava OR valerian* OR hypericum* OR Self-help OR self-care OR self-management*))) OR AB (((complementary N2 (therap* OR medic*) OR (herbal medicin* OR (Plant* N2 medicin*) OR Herb-drug interaction* OR Plant* extract* OR passiflor* OR kava OR valerian* OR hypericum* OR Self-help OR self-care OR self-management*))) OR KW (((complementary N2 (therap* OR medic*) OR (herbal medicin* OR (Plant* N2 medicin*) OR Herb-drug interaction* OR Plant* extract* OR passiflor* OR kava OR valerian* OR hypericum* OR Self-help OR self-care OR self-management*))))	28378
S20	S18 OR S19	36695
S21	(S9 OR S17 OR S20)	209535
S22	S3 AND S21	1499
S23	MM "Clinical trials" OR MR ("Treatment Effectiveness Evaluation") OR TI ((randomi?ed n7 trial* or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)) or (controlled n3 trial* or (clinical n2 trial*)) OR AB ((randomi?ed n7 trial* or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)) or (controlled n3 trial* or (clinical n2 trial*)) OR KW ((randomi?ed n7 trial* or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)) or (controlled n3 trial* or (clinical n2 trial*))	90968
S24	S22 AND S23	471
CINAHL		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
S1	TI "Generalized Anxiety Disorder" OR MH "Generalized Anxiety Disorder"	831
S2	(MH "Anxiety Disorders/DT/TH") AND AB "Generalized Anxiety Disorder"	256
S3	S1 OR S2	967
S4	TI (cogniti* N3 therap*) OR AB (cogniti* N3 therap*)	9844

S5	TI (emotion* N3 therap*) OR AB (emotion* N3 therap*)	693
S6	TI (relaxation or mindfulness or psychotherapy)	8893
S7	TI (behavior* N3 therap*) OR AB (behavior* N3 therap*)	7091
S8	MH "behavior therapy+" or MH "cognitive therapy+" or MH "mindfulness+" or (MH "Relaxation Techniques+")	3651
S9	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	47082
S10	TI ((((serotonin N3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?)) OR ((((serotonin N3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?))	7087
S11	TI (buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine) OR AB (buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine)	23634
S12	MH "Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors+" OR AB "Venlafaxine" OR (MH "Serotonin Uptake Inhibitors/AD/AE/PO/TU") OR AB "Serotonin Reuptake Inhibitors" OR AB "Chlorimipramine" OR AB "Citalopram" OR A AB"Fluoxetine" OR AB "Fluvoxamine" OR AB "Paroxetine" OR AB "Zimeldine"	7559
S13	MH "Antianxiety Agents, Benzodiazepine+/AE/AD/PO/TU" OR AB "Alprazolam" OR AB "Chlordiazepoxide" OR AB "Clonazepam" OR AB "Diazepam" OR DE "Flunitrazepam" OR AB "Flurazepam" OR AB "Lorazepam" OR AB "Midazolam" OR AB "Nitrazepam" OR AB "Oxazepam"	8136
S14	(MH "Antianxiety Agents/AD/TU/PO/AE")	1247
S15	(MH "Antidepressive Agents/AE/AD/TU/PO") OR (MH "Antidepressive Agents, Second Generation+") OR (MH "Antidepressive Agents, Tricyclic+")	16507
S16	MH "Buspirone+/AE/AD/TU/PO" or MH "Pregabalin+/AE/AD/TU/PO"	537
S17	S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	39384
S18	MH "alternative therapies" OR "Alternative Medical Systems+"	34538
S19	MH "Medicine, Herbal+"	13052
S20	MH "Drug-Herb Interactions+"	1059
S21	MH "Plant Extracts+"	2937
S22	MH "Passionflower+" or MH "Kava Kava+"	324
S23	MH "Valerian+"	278
S24	MH "St. John's Wort+"	1097
S25	MH "Support Groups+"	9835
S26	MH "self care+" OR "self-management"	45098
S27	S18 OR A19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26	110828
S28	S9 OR S17 OR S27	190107
S29	(S9 OR S17 OR S27) AND (S3 AND S28)	450
S30	(MH "Clinical Trials+")	267895
S31	PT Clinical trial	99736
S32	TX clinic* n1 trial*	336981

S33	TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*)) or TX ((doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*)) or TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*)) or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))	1051699
S34	TX randomi* control* trial*	240029
S35	(MH "Random Assignment")	53863
S36	TX random* allocat*	16655
S37	TX placebo*	105745
S38	(MH "Placebos")	11911
S39	(MH "Quantitative Studies")	21935
S40	TX allocat* random*	3188
S41	S30 or S31 or S32 or S33 or S34 or S35 or S36 or S37 or S38 or S39 or S40	1442042
S42	S29 AND S41	244

3.2. Pregunta 2

Pregunta:

En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de las diferentes intervenciones psicológicas?

Esta pregunta se dividió en seis subpreguntas según la evidencia encontrada.

Subpregunta 2. 1. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la terapia cognitivo conductual (TCC)?

Subpregunta 2. 2. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la terapia de relajación?

Subpregunta 2. 3. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la terapia metacognitiva?

Subpregunta 2. 4. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la terapia de aceptación y compromiso?

Subpregunta 2. 5. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la terapia psicodinámica?

Subpregunta 2. 6. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del mindfulness?

Número de estudios seleccionados

Tras la revisión a texto completo, un total de 28 estudios con diseño de ECA se consideraron como relevantes para esta pregunta.

Criterios de inclusión de los estudios

Participantes: Personas adultas (≥ 18 años) de cualquier sexo con diagnóstico de TAG

Intervención: Cualquier tipo de terapia psicológica

Comparador: Otro tipo de terapia psicológica, tratamiento habitual, no tratamiento

Resultados: Estudios que informen cualquiera de las variables consideradas clave o importantes.

Diseño de estudio:

- Revisiones sistemáticas (RS).
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Tipo de publicación: Estudios originales publicados completos

Idioma: Se incluyeron únicamente las publicaciones escritas en inglés o español

Criterios de exclusión de los estudios

Se excluyeron aquellos documentos con un idioma diferente al español e inglés.

Se excluyeron los siguientes diseños de estudios y tipos de publicaciones:

- Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA).
- Estudios observacionales.
- Series de casos y casos aislados.
- Estudios en animales.
- Estudios in vitro.
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor y opiniones de expertos.
- Resúmenes de congresos fueron excluidos

PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

Los perfiles de evidencia fueron facilitados al GAG antes de la elaboración de las recomendaciones como la síntesis de los resultados obtenidos del análisis de la evidencia localizada. A continuación, se detallan los resultados de las seis subpreguntas en las que se dividió la pregunta clínica nº 2. Para una misma subpregunta pudieron elaborarse más de un perfil de evidencia, de acuerdo a distintas comparaciones.

Terapia cognitivo-conductual grupal

Pregunta: Terapia cognitivo-conductual grupal comparado con Control (cualquiera) para adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia cognitivo-conductual grupal	Control (cualquiera)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : HAMA; Escala de: 0 a 56)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	65	69	-	MD 3,67 menor (7,53 menor a 0,19 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Respuesta post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : distintos criterios)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	24/91 (26,4%)	11/84 (13,1%)	RR 2,13 (0,41 a 11,08)	148 más por 1000 (de 77 menos a 1000 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Remisión post-intervención (evaluado con : ausencia de GAD)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	27/65 (41,5%)	10/64 (15,6%)	RR 2,64 (1,38 a 5,05)	256 más por 1000 (de 59 más a 633 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Ansiedad post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : BAI, STAI-S)												
5 ^{1,4,5,6,7}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	130	125	-	SMD 0,89 SD menor (1,15 menor a 0,63 menor)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Preocupación post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : PSWQ; Escala de: 16 a 80)												
4 ^{1,3,5,6}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	104	114	-	MD 12,83 menor (15,29 menor a 10,37 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Depresión post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : BDI, BDI-II)												

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia cognitivo-conductual grupal	Control (cualquiera)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5 ^{1,3,4,5,6}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	130	125	-	SMD 0,88 SD menor (1,14 menor a 0,62 menor)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

Calidad de vida post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : QOLI, Role functioning subscale of the SF-36)

2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	47	56	-	SMD 0,44 más alto. (0,05 más alto. a 0,83 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	---	--------------	---------

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

Explicaciones

- Imposibilidad de cegamiento, riesgo incierto en aleatorización y ocultamiento de la asignación
- El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas cruza el umbral de significación clínica (DM = 6)
- Tamaño muestral menor de 400
- Heterogeneidad significativa alta ($p = 0,006$, $I = 76\%$), pero que es eliminada totalmente al excluir el estudio de Hui et al. (2017)
- El IC95% cruza el umbral establecido de significación clínica (SDM = 0,50)

Referencias

- Wetherell, J.L., Gatz, M., Craske, M.G. Treatment of generalized anxiety disorder in older adults. J. Consult. Clin. Psychol.; 2003.
- Stanley, M.A., Beck, J.G., Glassco, J.D. Treatment of generalized anxiety in older adults: A preliminary comparison of cognitive-behavioral and supportive approaches. 1996.
- Stanley, M.A., Hopko, D.R., Diefenbach, G.J., Bourland, S.L., Rodriguez, H., Wagener, P. Cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder in primary care: Preliminary findings. Am. J. Geriatr. Psychiatry; 2003.
- White, J., Keenan, M., Brooks, N. Stress Control: A Controlled Comparative Investigation of Large Group Therapy for Generalized Anxiety Disorder. Behav. Psychother.; 1992.
- Hui, C., Zhihui, Y. Group cognitive behavioral therapy targeting intolerance of uncertainty: a randomized trial for older Chinese adults with generalized anxiety disorder. Aging. Ment. Heal.; 2017.
- Dugas, M.J., Freeston, M.H., Ladouceur, R., Léger, E., Langlois, F., Provencher, M.D. et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: Treatment outcome and long-term follow-up. J. Consult. Clin. Psychol.; 2003.
- Stanley, M.A., Beck, J.G., Novy, D.M., Averill, P.M., Swann, A.C., Diefenbach, G.J. et al. Cognitive-behavioral treatment of late-life generalized anxiety disorder. J. Consult. Clin. Psychol.; 2003.

Terapia cognitivo-conductual por internet

Pregunta: Terapia cognitivo-conductual por internet comparado con Control (lista de espera) para adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia cognitivo-conductual por internet	Control (lista de espera)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Ansiedad (evaluación clínica) - no medido

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Respuesta post-intervención (evaluado con : distintos criterios)

7 ^{12,34567}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	136/278 (48,9%)	29/233 (12,4%)	RR 3,67 (1,67 a 8,08)	332 más por 1000 (de 83 más a 881 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
-----------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	-------------------	-----------------	----------------	--------------------------	--	------------------	---------

Remisión post-intervención (evaluado con : distintos criterios)

5 ^{12,356}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	161/226 (71,2%)	63/181 (34,8%)	RR 2,00 (1,43 a 2,82)	348 más por 1000 (de 150 más a 633 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
---------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	-------------------	-----------------	----------------	--------------------------	---	------------------	---------

Ansiedad post-intervención (auto-reportada) (evaluado con : GAD-7, BAI, GAI)

7 ^{12,24567}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	259	218	-	SMD 0,95 SD menor (1,14 menor a 0,75 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
-----------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------------	-----	-----	---	---	--------------	---------

Preocupación post-intervención (evaluado con : PSWQ)

6 ^{12,3456}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	253	212	-	MD 8,18 menor (10,07 menor a 6,28 menor)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
----------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----	-----	---	--	------------------	---------

Depresión post-intervención (auto-reportada) (evaluado con : BDI-II, PHQ-9, CES-D)

6 ^{12,3456}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	253	212	-	SMD 0,91 SD menor (1,11 menor a 0,72 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
----------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------------	-----	-----	---	---	--------------	------------

Calidad de vida post-intervención (evaluado con : Distintos instrumentos)

3 ¹⁵⁶	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	88	98	-	SMD 0,69 SD más alto. (0,39 más alto. a 0,99 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	--	--------------	---------

Efectos adversos - no medido

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

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

Explicaciones

a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo incierto en ocultamiento de la asignación

b. Heterogeneidad significativa y alta ($p < 0,001$, $I^2 = 74\%$), pero desaparece completamente al excluir el estudio de Anderson et. al. (2012)

- c. Tamaño muestral no alcanza el TOI
d. El IC 95% cruza el umbral establecido de significación clínica

Referencias

- 1.Andersson G, Paxling B Roch-Norlund P Stman G Norgren A Almlv J et al. Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Psychother Psychosom.*; 2012.
- 2.Titov N, Andrews G,Robinson E,Schwencke G,Johnston L,Solley K,et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: Randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry.*; 2009.
- 3.Robinson E, Titov N,Andrews G,McIntyre K,Schwencke G,Solley K. Internet treatment for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS One.*; 2010.
- 4.Paxling B, Almlöv J,Dahlin M,Carlbring P,Breitholtz E,Eriksson T,et al. Guided Internet-delivered cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther.*; 2011.
- 5.Newby JM, Mackenzie A,Williams AD,Mcintyre K,Watts S,Wong N,et al. Internet cognitive behavioural therapy for mixed anxiety and depression: A randomized controlled trial and evidence of effectiveness in primary care. *Psychol Med.*; 2013.
- 6.Jones SL, Hadjistavropoulos HD,Soucy JN. A randomized controlled trial of guided internet-delivered cognitive behaviour therapy for older adults with generalized anxiety. *J Anxiety Disord.*; 2016.
- 7.Christensen H, Mackinnon AJ,Batterham PJ,O'Dea B,Guastella AJ,Griffiths KM,et al. The effectiveness of an online e-health application compared to attention placebo or Sertraline in the treatment of Generalised Anxiety Disorder. *Internet Interv.*; 2014.

Terapia cognitivo-conductual telefónica

Pregunta: Terapia cognitivo-conductual telefónica comparado con Control (cualquiera) para adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia cognitivo-conductual telefónica	Control (cualquiera)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : HAMA ; Escala de: 0 a 56)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	93	90	-	MD 3,05 menor (6,36 menor a 0,26 mayor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Respuesta post-intervención - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Remisión post-intervención (evaluado con : ausencia de GAD)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	15/30 (50,0%)	8/30 (26,7%)	RR 1,88 (0,94 a 3,75)	235 más por 1000 (de 16 menos a 733 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Ansiedad post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : ASI, GAD-7)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	91	90	-	SMD 0,6 SD menor (0,9 menor a 0,3 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Preocupación post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : PSWQ ; Escala de: 16 a 80)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	92	90	-	MD 4,24 menor (6,16 menor a 2,31 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Depresión post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : BDI-II; Escala de: 0 a 63)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	92	90	-	MD 3 menor (5,01 menor a 0,99 menor)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Calidad de vida post-intervención (seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones; evaluado con : SF-36 MCS)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	23	23	-	MD 10,3 más alto. (2,12 más a 18,48 más alto)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

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

Explicaciones

a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo incierto en ocultamiento de la asignación

b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo).

c. EL IC95% cruza el umbral de significación clínica

Referencias

1. Brenes, G.A., Miller, M.E., Williamson, J.D., McCall, W.V., Knudson, M., Stanley, M.A. A randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive-behavioral therapy for late-life anxiety disorders. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*; 2012.
2. Brenes, G.A., Danhauer, S.C., Lyles, M.F., Hogan, P.E., Miller, M.E. Telephone-Delivered Cognitive Behavioral Therapy and Telephone-Delivered Nondirective Supportive Therapy for Rural Older Adults With Generalized Anxiety Disorder. *JAMA Psychiatry*; 2015.

Entrenamiento en relajación

Pregunta: Entrenamiento en relajación comparado con Control para adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Entrenamiento en relajación	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) (evaluado con : HAMA)												
3 ^[2,3]	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	55	57	-	MD 7,15 menor (11,37 menor a 2,94 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Respuesta - no reportada												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Remisión (evaluado con : distintos criterios)												
2 ^[3]	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^a	no es serio	muy serio ^a	fuerte asociación	20/39 (51,3%)	6/40 (15,0%)	RR 2,92 (1,43 a 5,95)	288 más por 1000 (de 64 más a 743 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Ansiedad post-intervención (autoreportada) (evaluado con : distintos cuestionarios)												
5 ^[2,3,4,5]	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^a	no es serio	serio ^{a,b}	ninguno	101	86	-	SMD 1,07 SD menor (1,7 menor a 0,45 menor)	⊕⊕○○ Baja	
Preocupación post-intervención (evaluado con : PSWQ)												
4 ^[3,4,5]	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	94	89	-	MD 7,43 menor (10,47 menor a 4,39 menor)	⊕⊕○○ Baja	
Depresión post-intervención (evaluado con : BDI)												
5 ^[2,3,4,5]	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	101	90	-	MD 2,48 menor (4,31 menor a 0,64 menor)	⊕⊕○○ Baja	
Calidad de vida - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

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

Explicaciones

a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo inherente en ocultamiento de la asignación

b. Heterogeneidad significativa (P=0,04) y puede ser sustancial (I2=69%) pero las diferencias son entre efectos beneficiosos pequeños y grandes

c. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo)

d. Heterogeneidad no significativa, pero importante diferencia entre los efectos de los dos estudios

- e. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (1257 participantes en cada grupo)
- f. Heterogeneidad significativa ($P=0,006$) y puede ser sustancial ($I^2=72\%$) pero las diferencias son entre efectos beneficiosos pequeños y grandes
- g. Tamaño muestral inferior a 400 participantes en cada grupo
- h. El IC95% cruza el umbral de significación clínica ($SD = 0,50$)

Referencias

- 1.Hoyer, J., Beesdo, K., Gloster, A.T., Runge, J., Höfler, M., Becker, E.S. Worry exposure versus applied relaxation in the treatment of generalized anxiety disorder. *Psychoter Psychosom*; 2009.
- 2.Barlow, D.H., Rapee, R.M., Brown, T.A. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. 1992.
- 3.Borkovec, T.D., Costello, E. Efficacy of Applied Relaxation and Cognitive-Behavioral Therapy in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. 1993.
- 4.Conrad A, Isaac L,Roth WT. The psychophysiology of generalized anxiety disorder: 2. Effects of applied relaxation. *Psychophysiology*; 2008.
- 5.Dugas, M.J., Brillon, P., Savard, P., Turcotte, J., Gaudet, A., Ladouceur, R. et al. A Randomized Clinical Trial of Cognitive-Behavioral Therapy and Applied Relaxation for Adults With Generalized Anxiety Disorder. 2010.

Terapia meta-cognitiva

Pregunta: Terapia meta-cognitiva comparado con Control (lista de espera) para adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia meta-cognitiva	Control (lista de espera)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Respuesta (evaluado con : PSWQ)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	25/31 (80,6%)	7/21 (33,3%)	RR 2,34 (1,25 a 4,41)	447 más por 1000 (de 83 más a 1000 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Remisión post-intervención (evaluado con : PSWQ) – no reportada												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Ansiedad post-intervención (auto-informada) (evaluado con : STAI-T; Escala de: 0 a 60)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	86	41	-	MD 10,63 menor (17,56 menor a 3,7 menor)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Preocupación post-intervención (evaluado con : PSWQ; Escala de: 16 a 80)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	86	41	-	MD 18,9 menor (23,46 menor a 14,34 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Depresión post-intervención (evaluado con : BDI-II; Escala de: 0 a 56)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	54	20	-	MD 5,29 menor (11,91 menor a 1,33 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Calidad de vida post-intervención (problemas interpersonals) (evaluado con : IIP-64)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	38	21	-	MD 0,61 menor (0,9 menor a 0,32 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Imposibilidad de cegamiento

b. El tamaño muestral no alcanza el TOI

c. Importante diferencia de efectos, uno de ellos no significativo

d. El IC95% cruza el umbral establecido de significación clínica ($SDM = 0,50$)

e. El tamaño muestral no alcanza el TOI ($n=400$)

f. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo)

Referencias

1. Nordahl, H.M., Borkovec, T.D., Hagen, R., Kennair, L.E.O., Hjemdal, O.M., Solem, S. et al. Metacognitive therapy versus cognitive-behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. *BJPsych Open.*; 2018.
2. van der Heiden, C., Muris, P., van der Molen, H.T. Randomized controlled trial on the effectiveness of metacognitive therapy and intolerance-of-uncertainty therapy for generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther*; 2012.

Terapia de aceptación y compromiso (ACT)

Pregunta: Terapia de aceptación y compromiso (ACT) comparado con Control (cualquiera) para adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia de aceptación y compromiso (ACT)	Control (cualquiera)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Respuesta post-intervención (evaluado con : distintos instrumentos)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio	serio ^a	asociación muy fuerte	28/67 (41,8%)	4/67 (6,0%)	RR 7,04 (2,62 a 18,92)	361 más por 1000 (de 97 más a 1000 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	
Remisión post-intervención (evaluado con : ausencia de GAD)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	asociación muy fuerte	10/15 (66,7%)	2/16 (12,5%)	RR 5,33 (1,39 a 20,47)	541 más por 1000 (de 49 más a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Ansiedad post-intervención (autoreportada) (evaluado con : GAD-7)												
2 ^{2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	51	52	-	MD 4,35 menor (7,15 menor a 1,56 menor)	⊕⊕○○ Baja	
Preocupación post-intervención (evaluado con : PSWQ)												
3 ^{2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	75	77	-	MD 7,57 menor (10,95 menor a 4,19 menor)	⊕⊕○○ Baja	
Depresión post-intervención (evaluado con : PHQ-9, BDI)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	57	59	-	SMD 2,93 SD menor (7,79 menor a 1,94 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	
Calidad de vida post-intervención (evaluado con : distintos instrumentos)												
3 ^{2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	66	68	-	SMD 1,63 SD más alto. (0,44 menor a 3,71 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	

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

- a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo inherente en ocultamiento de la asignación
- b. Tamaño muestral menor que TOI
- c. Tamaño muestral inferior a 400 participantes en cada grupo
- d. El IC 95% cruza el umbral de relevancia clínica (SMD = 0,50)
- e. Heterogeneidad muy elevada.

Referencias

1. Roemer, J. Efficacy of an acceptance-based behavior therapy for generalized anxiety disorder: evaluation in a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.*; 2008.
2. Dahlin M, Andersson G, Magnusson K, Johansson T, Sjögren J, Håkansson A, et al. Internet-delivered acceptance-based behaviour therapy for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther.*; 2016.
3. Zargar F, Farid AAA, Atef-Vahid MK, Afshar H, Maroofi M, Omranifard V. Effect of acceptance-based behavior therapy on severity of symptoms, worry and quality of life in women with generalized anxiety disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci.*; 2012.

Terapia psicodinámica (TPD)

Pregunta: Terapia psicodinámica (TPD) comparado con Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) para adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia psicodinámica (TPD)	Terapia Cognitivo-Conductual (TCC)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (evaluación clínica) (evaluado con : HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	No se observaron diferencias significativas en el subgrupo de alto contacto (16-20 sesiones) (g = -0,40, IC 95%: -1,07, 0,28; n = 35) frente a la TCC. En el de bajo contacto (8-10 sesiones) el efecto fue significativamente favorable a la TCC (g = -1,09, IC 95%: -1,88, -0,30; n = 29).				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Respuesta (autoinformado)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	No hubo diferencias significativas (IC 95%: por cada 100 pacientes, responden con TCC de 1 menos a 57 más, respecto a TPD; n = 85).				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Remisión (criterio de Jacobson) (evaluado con : STAI-T)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Por cada 100 pacientes, responden con TCC 26 más, respecto a TPD (IC 95%: 1, 99; n = 85).				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Calidad de vida relacionada con la salud (evaluado con : Social Adjustment Scale)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	No se observaron diferencias significativas entre grupos (g = -0,13, IC 95%: -0,63, 0,36; n = 64).				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Síntomas de preocupación - no medido												
									no estimable		-	CRÍTICO
Eventos adversos - no medido												
									no estimable		-	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Sesgo por la imposibilidad de cegar a los participantes
- b. Se encuentran variación en las estimaciones puntuales cuando la TPD es de alto o bajo contacto.
- c. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI

Referencias

1.Durham, RC, Murphy, T, Allan, T, Richard, K, Treliving, LR, Fenton, GW,. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for. The British journal of psychiatry : the journal of mental science; 1994.

Mindfulness

Pregunta: Mindfulness comparado con Control (cualquiera) para adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapias basadas en mindfulness	Control (cualquiera)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) (evaluado con : HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	48	41	-	MD 2,62 SD menor (5,6 menor a 0,36 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Ansiedad post-intervención (autoreportada)												
3 ^{2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	Hoge (2013) comparó MBSR frente a manejo del estrés y encuentra diferencia significativa en el BAI (F(1,79)=4,31, p=0,041; n=93). Asmae (2012) comparó MBSR grupal frente a no intervención y obtiene un efecto muy fuerte en el BAI (n=33; DME = -2,66, IC 95%: -3,63, -1,69). Un estudio de MBCT grupal (Wong 2016; n=182) encuentra un efecto significativo frente a tratamiento habitual (B = -5,05, IC 95%: -8,72, -1,38) pero no frente a psicoeducación				⊕○○○ Muy baja	
Preocupación post-intervención (evaluado con : PSWQ)												
3 ^{2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	Asmae (2012) MBSR grupal frente a no intervención obtiene un efecto muy fuerte (n=33; DME = -5,30, IC 95%: -6,82, -3,77). Hoge (2013) MBSR frente a manejo del estrés no encuentra diferencia significativa en una submuestra (n=38). Wong 2016 (n=182) con MBCT grupal no encuentra efecto significativo ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación				⊕○○○ Muy baja	
Depresión post-intervención (evaluado con : BDI-II, CES-D)												
2 ^{2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^a	no es serio	serio ^a	ninguno	MBSR grupal: Asmae (2012) frente a no intervención obtiene un efecto muy fuerte en el BDI-II (n=33; DME = -3,33, IC 95%: -4,43, -2,24). MBCT grupal: Wong 2016 (n=182) no encuentra efecto significativo en el CES-D ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación				⊕○○○ Muy baja	
Calidad de vida post-intervención (evaluado con : SF-12)												
1 ²	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	MBCT grupal: Wong 2016 (n=182) no encuentra efecto significativo en los componentes mental y físico del SF-12, ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación				⊕⊕○○ Baja	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo inherente en ocultamiento de la asignación
- El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI
- Tamaños de efecto muy distintos e IC's no solapados
- El IC 95% cruza el umbral de relevancia clínica (SMD = 0,50)

Referencias

- Hoge E, Bui E, Marques L, Metcalf C, Morris L, Robinaugh D, et al. Randomized Controlled Trial of Mindfulness Meditation for Generalized Anxiety Disorder: Effects on Anxiety and stress Reactivity. Journal of Clinical Psychiatry; 2013.
- Wong SYS, Yip BHK, Mak WWS, Mercer S, Cheung EYL, Ling CYM, et al. Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: Randomised controlled trial. Br J Psychiatry.; 2016.
- Asmae Majid S, Seghatoleslam T, Homan HA, Akhvast A, Habil H. Effect of mindfulness based stress management on reduction of generalized anxiety disorder. Iran J Public Health.; 2012.

TABLAS DE FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES o MARCOS EtD

A continuación, se incluyen las tablas EtD utilizadas por el GAG para la elaboración de las recomendaciones de la pregunta clínica nº 2.

Terapia cognitivo-conductual (individual, presencial)

PREGUNTA

¿Debería usarse Terapia cognitivo-conductual (individual, presencial) versus Control (cualquiera) para adultos con TAG?	
POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Terapia cognitivo-conductual individual (TCC-i) presencial
COMPARISON:	Control (cualquiera)
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

	comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluye la TCC-i y presencial.																															
Desirable Effects																																
How substantial are the desirable anticipated effects?																																
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																														
o Trivial o Small X Moderate o Large o Varies o Don't know	Se han identificado un total de 20 ECA (n = 1055) (9-25) <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Con Control (cualquiera)</th><th>Con TCC (individual, presencial)</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ansiedad* seguimiento: rango 8-12 sesiones</td><td>La media era 17,22</td><td>La media en el grupo de intervención fue 5,03 menor (6,68 menor a 3,39 menor)</td><td>MD 5,03 menor (6,68 menor a 3,39 menor)</td><td>-</td></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención (auto-informada)* seguimiento: rango 8-12 sesiones</td><td>La media era 0 SD</td><td>La media en el grupo de intervención fue 0,49, SD menor (0,65 menor a 0,34 menor)</td><td>SMD 0,49 SD menor (0,65 menor a 0,34 menor)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta al tratamiento post-intervención^ seguimiento: rango 8-12 sesiones</td><td>306 por 1000</td><td>459 por 1000 (300 a 706)</td><td>153 más por 1000 (6 menos a 400 más)</td><td>RR 1,50 (0,98 a 2,31)</td></tr><tr><td>Remisión post-intervención^ seguimiento: rango 8-12 sesiones</td><td>66 por 1000</td><td>349 por 1000 (174 a 699)</td><td>283 más por 1000 (108 más a 633 más)</td><td>RR 5,28 (2,63 a 10,59)</td></tr><tr><td>Preocupación post-intervención^</td><td>La media era 50,41</td><td>La media en el grupo de intervención fue 7,22</td><td>MD 7,22 menor</td><td>-</td></tr></tbody></table>	Desenlaces	Con Control (cualquiera)	Con TCC (individual, presencial)	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad* seguimiento: rango 8-12 sesiones	La media era 17,22	La media en el grupo de intervención fue 5,03 menor (6,68 menor a 3,39 menor)	MD 5,03 menor (6,68 menor a 3,39 menor)	-	Ansiedad post-intervención (auto-informada)* seguimiento: rango 8-12 sesiones	La media era 0 SD	La media en el grupo de intervención fue 0,49, SD menor (0,65 menor a 0,34 menor)	SMD 0,49 SD menor (0,65 menor a 0,34 menor)	-	Respuesta al tratamiento post-intervención^ seguimiento: rango 8-12 sesiones	306 por 1000	459 por 1000 (300 a 706)	153 más por 1000 (6 menos a 400 más)	RR 1,50 (0,98 a 2,31)	Remisión post-intervención^ seguimiento: rango 8-12 sesiones	66 por 1000	349 por 1000 (174 a 699)	283 más por 1000 (108 más a 633 más)	RR 5,28 (2,63 a 10,59)	Preocupación post-intervención^	La media era 50,41	La media en el grupo de intervención fue 7,22	MD 7,22 menor	-	El GAG considera que el cambio mínimo significativo evaluado con la HAMA es más subjetivo que la respuesta y la remisión, por lo que priorizan estas últimas variables.
Desenlaces	Con Control (cualquiera)	Con TCC (individual, presencial)	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																												
Ansiedad* seguimiento: rango 8-12 sesiones	La media era 17,22	La media en el grupo de intervención fue 5,03 menor (6,68 menor a 3,39 menor)	MD 5,03 menor (6,68 menor a 3,39 menor)	-																												
Ansiedad post-intervención (auto-informada)* seguimiento: rango 8-12 sesiones	La media era 0 SD	La media en el grupo de intervención fue 0,49, SD menor (0,65 menor a 0,34 menor)	SMD 0,49 SD menor (0,65 menor a 0,34 menor)	-																												
Respuesta al tratamiento post-intervención^ seguimiento: rango 8-12 sesiones	306 por 1000	459 por 1000 (300 a 706)	153 más por 1000 (6 menos a 400 más)	RR 1,50 (0,98 a 2,31)																												
Remisión post-intervención^ seguimiento: rango 8-12 sesiones	66 por 1000	349 por 1000 (174 a 699)	283 más por 1000 (108 más a 633 más)	RR 5,28 (2,63 a 10,59)																												
Preocupación post-intervención^	La media era 50,41	La media en el grupo de intervención fue 7,22	MD 7,22 menor	-																												

	seguimiento: rango 8-12 sesiones		menor (8,52 menor a 5,92 menor)	(8,52 menor a 5,92 menor)	
	Depresión post-intervención ¹ seguimiento: rango 8-12 sesiones	La media era 13,42	La media en el grupo de intervención fue 4,07 menor (5,81 menor a 2,32 menor)	MD 4,07 menor (5,81 menor a 2,32 menor)	-
	Calidad de vida post-intervención [#] seguimiento: rango 8-12 sesiones	La media era 0 SD	La media en el grupo de intervención fue 0,49 Desviación estándar SD más alto (0,27 más alto a 0,71 más alto)	SMD 0,49 SD más alto (0,27 más alto a 0,71 más alto)	-
	Efectos adversos	Variable no evaluada			
*Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56); [#] Evaluada con: distintos instrumentos; [¥] Evaluado con: distintos criterios; [†] Evaluada con: PSWQ (escala de: 16 a 80); ¹ Evaluada con: BDI (escala de: 0 a 63)					

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large ○ Moderate ○ Small X Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.	Aunque la terapia psicológica puede estar no exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables, tanto desde un punto de vista teórico como en base a la evidencia sobre TCC en otros trastornos.

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																											
○ Very low X Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera muy baja. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,b,c}</td></tr> <tr> <td>Ansiedad post-intervención (auto-informada)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,h}</td></tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,d,e}</td></tr> <tr> <td>Remisión post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ Alta^{a,f}</td></tr> <tr> <td>Preocupación post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,g}</td></tr> <tr> <td>Depresión post-intervención</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,d,i}</td></tr> <tr> <td>Calidad de vida post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,h}</td></tr> <tr> <td>Efectos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr> </table> a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo incierto en ocultamiento de la asignación. b. Heterogeneidad significativa moderada ($P = 0,02$; $I^2 = 50\%$), que es explicada por el grupo de edad ($P < 0,001$, $I^2 = 85,8\%$). En adultos en edad trabajadora, el efecto es significativo ($n = 300$; MD = -6,29, IC 95%: -7,74, -4,84) y consistente ($P = 0,49$, $I^2 = 0\%$). En ancianos tampoco existe heterogeneidad ($P = 0,17$) y el efecto es estadísticamente significativo pero de dudosa significación clínica (MD = -2,46, IC 95%: -4,89, -0,03). c. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas cruza el umbral de significación clínica (DM = 6). d. Heterogeneidad significativa moderada ($P = 0,02$; $I^2 = 50\%$), que no es explicada por los confusores analizados. e. El IC95% cruza el umbral de significación clínica (RR = 1,25). f. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (1257 participantes en cada grupo). g. Heterogeneidad significativa elevada ($P < 0,01$; $I^2 = 73\%$), que es explicada por el grupo de edad ($P < 0,005$, $I^2 = 83,5\%$). En adultos en edad trabajadora, el efecto es significativo ($n = 166$; MD = -6,61, IC 95%: -12,24, -0,97)	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	Ansiedad post-intervención (auto-informada)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,h}	Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,d,e}	Remisión post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,f}	Preocupación post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,g}	Depresión post-intervención	IMPORTANTE	⊕○○○ Muy baja ^{a,d,i}	Calidad de vida post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,h}	Efectos adversos	CRÍTICO	-	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																											
Ansiedad	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}																											
Ansiedad post-intervención (auto-informada)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,h}																											
Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,d,e}																											
Remisión post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,f}																											
Preocupación post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,g}																											
Depresión post-intervención	IMPORTANTE	⊕○○○ Muy baja ^{a,d,i}																											
Calidad de vida post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,h}																											
Efectos adversos	CRÍTICO	-																											

	con heterogeneidad significativa ($P = 0,02$, $I^2 = 84\%$). En ancianos, el efecto es también estadísticamente significativo ($MD = -4.45$, IC 95%: $-7,39$, $-1,52$). h. El IC95% en puntuaciones estandarizadas cruza el umbral de significación clínica ($SMD = 0,50$). i. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo) y el IC (95%) cruza el umbral de significación clínica.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG (8), en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con Terapia Cognitivo Conductual.	En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124€ (26). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992€ y 1488€ por paciente. El resto de CCAA no proporcionan el coste de psicoterapia individual y grupal.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High - X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con terapia cognitivo conductual.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison - X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know ○ No included studies	Se identificó una única evaluación económica en la que se comparaba la TCC-i con la atención habitual (no hacer nada) en Canadá (27). La intervención fue aplicada por personal médico o no médico, igualmente especializado en TCC. El análisis fue mediante un modelo tipo árbol de decisión. La TCC-i, aplicada tanto por personal médico como no médico, resultó ser más coste-efectiva que la atención habitual. Entre ambas opciones, la TCC-i realizada por personal no médico es mejor opción.	

Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced X Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En España, según el estudio cualitativo realizado, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios. Se requiere más investigación sobre estas diferencias. Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS. En el caso de la TCC-g, es necesario valorar las preferencias de los pacientes, pues la implementación de la TCC con este formato podría no ser bien aceptada por algunas personas que prefieran un menor contacto social o una mayor intimidad durante el tratamiento. Es probable que la situación de inequidad en el acceso a la TCC debido al lugar de residencia pueda verse amortiguada por la implementación de la terapia por internet TCC-i, aunque esto no obvia las dificultades que tendrían los pacientes con baja alfabetización digital. En este caso, la aplicación de TCC-t podría favorecer a estas personas, pero esta modalidad también podría generar peores expectativas de resultado positivo, dificultando su adopción, por lo que es necesario valorar las preferencias de cada paciente.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no X Probably yes ○ Yes	El porcentaje acumulado de abandonos en TCC-i, en los ECA considerados, fue del 15,9%, no significativamente diferente del obtenido en los grupos de control (13,5%). Con respecto a la TCC-c, no se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la TCC-c para el TAG. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje de abandonos en el grupo de TCC-c fue del 14,6%, significativamente superior al de los grupos de control (3,6%, $p = 0,002$).	Según el estudio cualitativo realizado por el GAG (8), la psicoterapia cuenta con mayor grado de aceptabilidad que los fármacos. Las siguientes características la hacen más aceptable:

- o Varies - o Don't know	Dos estudios evaluaron la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, obteniendo un 87% y 85% de pacientes muy o mayormente satisfechos, respectivamente (28,29). Se considera que TCC-c puede ser menos aceptable para personas con baja alfabetización digital, aunque por otra parte podría ser especialmente útil para personas con dificultades para desplazarse o que vivan en áreas alejadas, por tanto, con dificultad de acceso a la modalidad de TCC presencial, o que prefieran un menor contacto personal. En relación a la TCC-t, tampoco se han identificado estudios donde se evalúe concretamente la aceptabilidad de la TCC-t. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje acumulado de abandonos fue del 22% en el grupo de TCC-t, frente al 13,9% en los grupos de control, diferencia no significativa. Ambos estudios evaluaron la satisfacción del paciente con el cuestionario <i>Client Satisfaction Questionnaire</i> (CSQ), obteniendo una alta satisfacción (27 y 28 puntos, respectivamente, en una escala de 8-32 (30,31).	– La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes. – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.
--	---	--

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
- o No - o Probably no - o Probably yes - o Yes X Varies - o Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que la implementación de TCC en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades. Actualmente no existen en España programas de TCC diseñados para su aplicación por internet. Estos programas podrían resultar más fáciles de implementar que el formato presencial (individual o grupal) al adaptarse mejor a la disponibilidad de los pacientes. Existen experiencias que prueban la factibilidad para enfermedades mentales en Aragón, Galicia y País Vasco: https://mastermind-project.eu/.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know

	JUICIO						
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con TAG leve o moderado, cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se sugiere el tratamiento con terapia cognitiva conductual como primera línea de tratamiento psicológico.

Se sugiere que la modalidad de la terapia cognitiva conductual (individual, grupal, telefónica o computarizada) sea consensuada con el paciente, en un proceso de toma de decisiones compartida, de acuerdo con sus valores y preferencias y con los recursos disponibles, con la finalidad de aumentar la aceptabilidad y adherencia a la misma y disminuir las inequidades en el acceso.

Siempre que sea posible, se sugiere que inicialmente la periodicidad de las sesiones de terapia cognitiva conductual sea semanal.

Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los posibles efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado.

Se sugiere revisar la respuesta al tratamiento inicial después de 4-6 semanas de terapia cognitiva conductual (si la periodicidad de las sesiones es semanal).

Si hay respuesta al tratamiento inicial, al menos parcial, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere continuar con el tratamiento hasta completar 8-12 sesiones y evaluar el progreso.

Se sugiere que la finalización del tratamiento se lleve a cabo de una manera planificada y gradual, distanciando las sesiones progresivamente. Por ejemplo, en el caso de sesiones semanales, éstas podrían espaciarse cada dos semanas, luego mensualmente y finalmente como sesiones de seguimiento o de prevención de las recaídas.

Si no hay respuesta al tratamiento inicial o incluso hay un empeoramiento de los síntomas, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere plantear una modificación del tratamiento, consistente en asociar tratamiento farmacológico hasta el control de los síntomas u ofrecer otra terapia psicológica.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin. Ther.* 31, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J. Affect. Disord.* 140, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 32–38 (2009).
7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63, 11–16 (2002).
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastorno de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. (2008).
9. Bakhshani, N. M., Lashkaripour, K. & Sadjadi, S. A. Effectiveness of short term cognitive behavior therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Medical Sciences* 7, (2007).
10. Barlow, D. H., Rapee, R. M. & Brown, T. A. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 23, (1992).
11. Borkovec, T. D. & Costello, E. Efficacy of Applied Relaxation and Cognitive-Behavioral Therapy in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *J Consult Clin Psychol* 61, (1993).
12. Butler, G., Fennell, M., Robson, P. & Gelder, M. Comparison of Behavior Therapy and Cognitive Behavior Therapy in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *J Consult Clin Psychol* (1991).
13. Dugas, M. J. et al. A Randomized Clinical Trial of Cognitive-Behavioral Therapy and Applied Relaxation for Adults With Generalized Anxiety Disorder. *Behav Ther* 41, (2010).
14. Gosselin, P., Ladouceur, R., Morin, C. M., Dugas, M. J. & Baillargeon, L. Benzodiazepine discontinuation among adults with GAD: A randomized trial of cognitive-behavioral therapy. *J Consult Clin Psychol* 74, (2006).
15. Hoyer, J. et al. Worry exposure versus applied relaxation in the treatment of generalized anxiety disorder. *Psychother Psychosom* 78, (2009).
16. Ladouceur, R. et al. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: Evaluation in a controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 68, (2000).
17. Power, K. G., Jerrom, D. W. A., Simpson, R. J., Mitchell, M. J. & Swanson, V. A Controlled Comparison of Cognitive—Behaviour Therapy, Diazepam and Placebo in the Management of Generalized Anxiety. *Behavioural Psychotherapy* 17, (1989).
18. Stanley, M. A. et al. Cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder in primary care: Preliminary findings. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 11, (2003).
19. van der Heiden, C., Muris, P. & van der Molen, H. T. Randomized controlled trial on the effectiveness of metacognitive therapy and intolerance-of-uncertainty therapy for generalized anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy* 50, (2012).
20. Wetherell, J. L. et al. Modular psychotherapy for anxiety in older primary care patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 17, (2009).
21. Zinbarg, R. E., Eun Lee, J. & Lira Yoon, K. Dyadic predictors of outcome in a cognitive-behavioral program for patients with generalized anxiety disorder in committed relationships: A ‘spoonful of sugar’ and a dose of non-hostile criticism may help. *Behaviour Research and Therapy* 45, (2007).
22. Linden, M., Zubraegel, D., Baer, T., Franke, U. & Schlattmann, P. Efficacy of Cognitive Behaviour Therapy in Generalized Anxiety Disorders. *Psychother Psychosom* 74, (2005).
23. Nordahl, H. M. et al. Metacognitive therapy versus cognitive-behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. *BJPsych Open* 4, (2018).

24. Rezvan, S., Baghban, I., Bahrami, F. & Abedi, M. A comparison of cognitive-behavior therapy with interpersonal and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Couns Psychol Q* 21, (2008).
25. Stanley, M. A. et al. Lay providers can deliver effective cognitive behavior therapy for older adults with generalized anxiety disorder: A randomized trial. *Depress Anxiety* 31, (2014).
26. Boletín Oficial del País Vasco. Osakidetza Servicio Vasco de Salud. <https://www.euskadi.eus/bopv2/datos/2018/02/1800712a.pdf> (2018).
27. Blake, J., Costescu, D., Dunn, S., Leyland, N. & Rheault, K. Health technology assessment at health quality Ontario. *Ont. Health. Technol. Assess Ser.* (2016).
28. Robinson E, Titov N, Andrews G, McIntyre K, Schwencke G, Solley K. Internet treatment for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS ONE*. 2010;5(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0010942
29. Titov N, Andrews G, Robinson E, Schwencke G, Johnston L, Solley K, et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: Randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(10). DOI: 10.1080/00048670903179269
30. Brenes GA, Danhauer SC, Lyles MF, Hogan PE, Miller ME. Telephone-delivered cognitive behavioral therapy and telephone-delivered nondirective supportive therapy for rural older adults with generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10). DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1154
31. Brenes GA, Miller ME, Williamson JD, McCall WV, Knudson M, Stanley MA. A randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive-behavioral therapy for late-life anxiety disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(8). DOI: 10.1097/JGP.0b013e31822ccd3e

Terapia cognitivo-conductual grupal

PREGUNTA

¿Debería usarse Terapia cognitivo-conductual grupal versus Control (cualquiera) para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Terapia cognitivo-conductual grupal (TCC-g)
COMPARISON:	Control (cualquiera)
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluye la TCC-g.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

How substantial are the desirable anticipated effects?

MATERIAL METODOLÓGICO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA EN ATENCIÓN PRIMARIA 59

	seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones		12,83 menor (15,29 menor a 10,37 menor)	10,37 menor)		
	Depresión post-intervención evaluado con: BDI, BDI-II seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	La media depresión post-intervención era 0 SD	La media depresión post-intervención en el grupo de intervención fue 0,88 Desviación estándar SD menor (1,14 menor a 0,62 menor)	SMD 0,88 SD menor (1,14 menor a 0,62 menor)	-	
	Calidad de vida post-intervención evaluado con: QOLI, Role functioning subscale of the SF-36 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	La media calidad de vida post-intervención era 0	La media calidad de vida post-intervención en el grupo de intervención fue 0,44 Desviación estándar más alto (0,05 más alto a 0,83 más alto)	SMD 0,44 más alto (0,05 más alto a 0,83 más alto)	-	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large ☐ Moderate ☐ Small ☒ Trivial ☐ Varies ☐ Don't know	No se han podido identificar estudios que informen de efectos adversos.	Aunque la terapia psicológica puede estar no exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables.

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
☐ Very low ☐ Low ☒ Moderate ☐ High ☐ No included studies	La calidad global de la evidencia se ha considerado baja. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisión post-intervención evaluado con: ausencia de GAD</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Ansiedad post-intervención evaluado con: BAI, STAI-S seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,b}</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Remisión post-intervención evaluado con: ausencia de GAD	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}	Ansiedad post-intervención evaluado con: BAI, STAI-S seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)									
Remisión post-intervención evaluado con: ausencia de GAD	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}									
Ansiedad post-intervención evaluado con: BAI, STAI-S seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}									

	Depresión post-intervención evaluado con: BDI, BDI-II seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}
	Calidad de vida post-intervención evaluado con: QOLI, Role functioning subscale of the SF-36 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}
	a. Tamaño muestral menor de 400. b. Imposibilidad de cegamiento, riesgo incierto en aleatorización y ocultamiento de la asignación. c. El IC95% cruza el umbral establecido de significación clínica (SDM = 0,50).		

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☐ Probably no important uncertainty or variability ☒ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☒ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con TCC-g.	En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124€ (14). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992€ y 1488€ por paciente. El resto de CCAA no proporcionan el coste de psicoterapia individual y grupal (para un grupo de 5 pacientes el coste sería entre 200 y 300 € por paciente).
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con terapia cognitivo conductual.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know ☐ No included studies	Se identificó una única evaluación económica, realizada en Canadá (15), en la que se comparaba la TCC-g con la atención habitual (no hacer nada). La intervención fue aplicada por personal médico o no médico, igualmente especializado en TCC. El análisis fue mediante un modelo tipo árbol de decisión. La TCC-g, aplicada tanto por personal médico como no médico, es más coste-efectiva que la atención habitual. De ambos casos, la TCC-g realizada por personal no médico es mejor opción.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En España, según el estudio cualitativo realizado, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios. Se requiere más investigación sobre estas diferencias.

		Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	El porcentaje acumulado de abandonos en TCC-i, en los ECA considerados, fue del 15,9%, no significativamente diferente del obtenido en los grupos de control (13,5%). Con respecto a la TCC-c, no se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la TCC-c para el TAG. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje de abandonos en el grupo de TCC-c fue del 14,6%, significativamente superior al de los grupos de control (3,6%, $p=0,002$). Dos estudios evaluaron la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, obteniendo un 87% y 85% de pacientes muy o mayormente satisfechos, respectivamente (16,17). Se considera que TCC-c puede ser menos aceptable para personas con baja alfabetización digital, aunque por otra parte podría ser especialmente útil para personas con dificultades para desplazarse o que vivan en áreas alejadas, por tanto, con dificultad de acceso a la modalidad de TCC presencial, o que prefieran un menor contacto personal. En relación a la TCC-t, tampoco se han identificado estudios donde se evalúe concretamente la aceptabilidad de la TCC-t. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje acumulado de abandonos fue del 22% en el grupo de TCC-t, frente al 13,9% en los grupos de control, diferencia no significativa. Ambos estudios evaluaron la satisfacción del paciente con el cuestionario <i>Client Satisfaction Questionnaire</i> (CSQ), obteniendo una alta satisfacción (27 y 28 puntos, respectivamente, en una escala de 8-32 (18,19)).	Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, la psicoterapia cuenta con mayor grado de aceptabilidad que los fármacos. Las siguientes características la hacen más aceptable: – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes. – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que la implementación de TCC en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades. Actualmente no existen en España programas de TCC diseñados para su aplicación por internet. Estos programas podrían resultar más fáciles de implementar que el formato presencial (individual o grupal) al adaptarse mejor a la disponibilidad de los pacientes. Existen experiencias que prueban la factibilidad

		para enfermedades mentales en Aragón, Galicia y País Vasco: https://mastermind-project.eu/ .
--	--	--

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con TAG leve o moderado, cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se sugiere el tratamiento con terapia cognitiva conductual como primera línea de tratamiento psicológico.

Se sugiere que la modalidad de la terapia cognitiva conductual (individual, grupal, telefónica o computarizada) sea consensuada con el paciente, en un proceso de toma de decisiones compartida, de acuerdo con sus valores y preferencias y con los recursos disponibles, con la finalidad de aumentar la aceptabilidad y adherencia a la misma y disminuir las inequidades en el acceso.

Siempre que sea posible, se sugiere que inicialmente la periodicidad de las sesiones de terapia cognitiva conductual sea semanal.

Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los posibles efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado.

Se sugiere revisar la respuesta al tratamiento inicial después de 4-6 semanas de terapia cognitiva conductual (si la periodicidad de las sesiones es semanal).

Si hay respuesta al tratamiento inicial, al menos parcial, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere continuar con el tratamiento hasta completar 8-12 sesiones y evaluar el progreso.

Se sugiere que la finalización del tratamiento se lleve a cabo de una manera planificada y gradual, distanciando las sesiones progresivamente. Por ejemplo, en el caso de sesiones semanales, éstas podrían espaciarse cada dos semanas, luego mensualmente y finalmente como sesiones de seguimiento o de prevención de las recaídas.

Si no hay respuesta al tratamiento inicial o incluso hay un empeoramiento de los síntomas, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere plantear una modificación del tratamiento, consistente en asociar tratamiento farmacológico hasta el control de los síntomas u ofrecer otra terapia psicológica.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin. Ther.* 31, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J. Affect. Disord.* 140, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 32–38 (2009).
7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63, 11–16 (2002).
8. Stanley, M. A. et al. Cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder in primary care: Preliminary findings. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 11, (2003).
9. Hui, C. & Zhihui, Y. Group cognitive behavioral therapy targeting intolerance of uncertainty: a randomized trial for older Chinese adults with generalized anxiety disorder. *Aging Ment Health* 21, (2017).
10. Stanley, M. A. et al. Cognitive-behavioral treatment of late-life generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 71, (2003).
11. Dugas, M. J. et al. A Randomized Clinical Trial of Cognitive-Behavioral Therapy and Applied Relaxation for Adults With Generalized Anxiety Disorder. *Behav Ther* 41, (2010).
12. White, J., Keenan, M. & Brooks, N. Stress Control: A Controlled Comparative Investigation of Large Group Therapy for Generalized Anxiety Disorder. *Behavioural Psychotherapy* 20, (1992).
13. Wetherell, J. L. et al. Modular psychotherapy for anxiety in older primary care patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 17, (2009).
14. Boletín Oficial del País Vasco. Osakidetza Servicio Vasco de Salud. <https://www.euskadi.eus/bopv2/datos/2018/02/1800712a.pdf> (2018).
15. Blake, J., Costescu, D., Dunn, S., Leyland, N. & Rheault, K. Health technology assessment at health quality Ontario. *Ont. Health. Technol. Assess Ser.* (2016).
16. Robinson E, Titov N, Andrews G, McIntyre K, Schwencke G, Solley K. Internet treatment for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS ONE*. 2010;5(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0010942
17. Titov N, Andrews G, Robinson E, Schwencke G, Johnston L, Solley K, et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: Randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(10). DOI: 10.1080/00048670903179269
18. Brenes GA, Danhauer SC, Lyles MF, Hogan PE, Miller ME. Telephone-delivered cognitive behavioral therapy and telephone-delivered nondirective supportive therapy for rural older adults with generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10). DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1154
19. Brenes GA, Miller ME, Williamson JD, McCall WV, Knudson M, Stanley MA. A randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive-behavioral therapy for late-life anxiety disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(8). DOI: 10.1097/JGP.0b013e31822ccd3e

Terapia cognitivo-conductual por internet

PREGUNTA

¿Debería usarse Terapia cognitivo-conductual por internet versus Control (lista de espera) para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Terapia cognitivo-conductual por internet (TCC-i)
COMPARISON:	Control (lista de espera)
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP), (1,3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluye la TCC-i.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Trivial ☐ Small	Se han identificado un total de 8 ECA (n = 545) (9-16)	

○ Moderate X Large ○ Varies ○ Don't know	Desenlaces	Con Control (lista de espera)	Con TCC-i	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)
	Ansiedad (evaluación clínica)	Variable no evaluada			
	Respuesta post-intervención evaluado con: distintos criterios	124 por 1000	457 por 1000 (208 a 1000)	332 más por 1000 (83 más a 881 más)	RR 3,67 (1,67 a 8,08)
	Remisión post-intervención evaluado con: distintos criterios	348 por 1000	696 por 1000 (498 a 982)	348 más por 1000 (150 más a 633 más)	RR 2,00 (1,43 a 2,82)
	Ansiedad post-intervención (auto-reportada) evaluado con: GAD-7, BAI, GAI	La media ansiedad post-intervención (auto-reportada) era 0 SD	La media ansiedad post-intervención (auto-reportada) en el grupo de intervención fue 0,95 Desviación estándar SD menor (1,14 menor a 0,75 menor)	SMD 0,95 SD menor (1,14 menor a 0,75 menor)	-
	Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ	La media preocupación post-intervención era 61,78	La media preocupación post-intervención en el grupo de intervención fue 8,18 menor (10,07 menor a 6,28 menor)	MD 8,18 menor (10,07 menor a 6,28 menor)	-
	Depresión post-intervención (auto-reportada) evaluado con: BDI-II, PHQ-9, CES-D	La media depresión post-intervención (auto-reportada) era 0 SD	La media depresión post-intervención (auto-reportada) en el grupo de intervención fue 0,91 Desviación estándar SD menor (1,11 menor a 0,72 menor)	SMD 0,91 SD menor (1,11 menor a 0,72 menor)	-

	Calidad de vida post-intervención evaluado con : Distintos instrumentos	La media calidad de vida post-intervención era 0 SD	La media calidad de vida post-intervención en el grupo de intervención fue 0,69 Desviación estándar SD más alto. (0,39 más alto. a 0,99 más alto.)	SMD 0,69 SD más alto (0,39 más alto a 0,99 más alto)																						
Undesirable Effects																										
How substantial are the undesirable anticipated effects?																										
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES																						
☐ Large ☐ Moderate ☐ Small ☒ Trivial ☐ Varies ☐ Don't know	No se han evaluado efectos adversos.			Los efectos adversos se consideran muy improbables, tanto desde un punto de vista teórico como en base a la evidencia sobre TCC en otros trastornos.																						
Certainty of evidence																										
What is the overall certainty of the evidence of effects?																										
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES																						
☐ Very low ☐ Low ☒ Moderate ☐ High ☐ No included studies	La calidad global de la evidencia se ha considerado baja. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad (evaluación clínica)</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta post-intervención evaluado con: distintos criterios</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,b,c}</td></tr><tr><td>Remisión post-intervención evaluado con: distintos criterios</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,c}</td></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención (auto-reportada) evaluado con: GAD-7, BAI, GAI</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ Alta^a</td></tr><tr><td>Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^a</td></tr><tr><td>Depresión post-intervención (auto-reportada) evaluado con: BDI-II, PHQ-9, CES-D</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕⊕⊕⊕ Alta^a</td></tr></table>			Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad (evaluación clínica)	CRÍTICO	-	Respuesta post-intervención evaluado con: distintos criterios	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b,c}	Remisión post-intervención evaluado con: distintos criterios	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,c}	Ansiedad post-intervención (auto-reportada) evaluado con: GAD-7, BAI, GAI	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Depresión post-intervención (auto-reportada) evaluado con: BDI-II, PHQ-9, CES-D	IMPORTANTE	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a		
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																								
Ansiedad (evaluación clínica)	CRÍTICO	-																								
Respuesta post-intervención evaluado con: distintos criterios	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b,c}																								
Remisión post-intervención evaluado con: distintos criterios	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,c}																								
Ansiedad post-intervención (auto-reportada) evaluado con: GAD-7, BAI, GAI	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a																								
Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^a																								
Depresión post-intervención (auto-reportada) evaluado con: BDI-II, PHQ-9, CES-D	IMPORTANTE	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a																								

	Calidad de vida post-intervención evaluado con: Distintos instrumentos Efectos adversos - no medido a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo incierto en ocultamiento de la asignación. b. Heterogeneidad significativa y alta (p < 0,001, I² = 74%), pero desaparece completamente al excluir el estudio de Anderson et. al. (2012). c. El tamaño muestral no alcanza el TOI. d. El IC 95% cruza el umbral establecido de significación clínica.	CRÍTICO CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja^{a,d} -	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?				
JUICIO ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.		CONSIDERACIONES ADICIONALES El GAG (8), en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?				
JUICIO ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN Ver apartados anteriores.		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?				
JUICIO ○ Large costs X Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con TCC-i internet.		CONSIDERACIONES ADICIONALES En España, el coste de una TCC-i asistida por un profesional sanitario sería similar al coste de una TCC-i tradicional, desde la perspectiva del SNS.	

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con TCC-i.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	Se identificaron dos evaluaciones económicas. El primer estudio evaluó la TCC-i con respecto a la lista de espera (equivalente a no hacer nada) en el Reino Unido, mediante un modelo tipo árbol de decisión (17). La TCC-i era asistida por un médico mediante un software. La TCC-i resultó coste-efectiva con respecto a no hacer nada. Sin embargo, en el modelo no fueron incluidos los costes del software, ya que era gratuito para fines académicos. El segundo estudio evaluó una aplicación móvil de autoayuda para controlar la ansiedad en EEUU (18). Mediante un modelo tipo árbol de decisión se determinó que la intervención de TCC móvil es dominante, es decir, es más efectiva y menos costosa que las alternativas comparadas.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased X Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En España, según el estudio cualitativo realizado, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios. Se requiere más investigación sobre estas diferencias. Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS. En el caso de la TCC-g, es necesario valorar las preferencias de los pacientes, pues la implementación de la TCC con este formato podría no ser bien aceptada por algunas personas que prefieran un menor contacto social o una mayor intimidad durante el tratamiento.

		Es probable que la situación de inequidad en el acceso a la TCC debido al lugar de residencia pueda verse amortiguada por la implementación de la terapia por internet TCC-i, aunque esto no obvia las dificultades que tendrían los pacientes con baja alfabetización digital. En este caso, la aplicación de TCC-t podría favorecer a estas personas, pero esta modalidad también podría generar peores expectativas de resultado positivo, dificultando su adopción, por lo que es necesario valorar las preferencias de cada paciente.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes X Varies ☐ Don't know	El porcentaje acumulado de abandonos en TCC-i, en los ECA considerados, fue del 15,9%, no significativamente diferente del obtenido en los grupos de control (13,5%). Con respecto a la TCC-c, no se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la TCC-c para el TAG. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje de abandonos en el grupo de TCC-c fue del 14,6%, significativamente superior al de los grupos de control (3,6%, $p=0,002$). Dos estudios evaluaron la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, obteniendo un 87% y 85% de pacientes muy o mayormente satisfechos, respectivamente (14,15). Se considera que TCC-c puede ser menos aceptable para personas con baja alfabetización digital, aunque por otra parte podría ser especialmente útil para personas con dificultades para desplazarse o que vivan en áreas alejadas, por tanto, con dificultad de acceso a la modalidad de TCC presencial, o que prefieran un menor contacto personal. En relación a la TCC-t, tampoco se han identificado estudios donde se evalúe concretamente la aceptabilidad de la TCC-t. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje acumulado de abandonos fue del 22% en el grupo de TCC-t, frente al 13,9% en los grupos de control, diferencia no significativa. Ambos estudios evaluaron la satisfacción del paciente con el cuestionario Client Satisfaction Questionnaire (CSQ), obteniendo una alta satisfacción (27 y 28 puntos, respectivamente, en una escala de 8-32 (19,20)).	Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, la psicoterapia cuenta con mayor grado de aceptabilidad que los fármacos. Las siguientes características la hacen más aceptable: – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes. – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes X Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que la implementación de TCC en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

		Actualmente no existen en España programas de TCC diseñados para su aplicación por internet. Estos programas podrían resultar más fáciles de implementar que el formato presencial (individual o grupal) al adaptarse mejor a la disponibilidad de los pacientes. Existen experiencias que prueban la factibilidad para enfermedades mentales en Aragón, Galicia y País Vasco: https://mastermind-project.eu/ .
--	--	--

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con TAG leve o moderado, cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se sugiere el tratamiento con terapia cognitiva conductual como primera línea de tratamiento psicológico.

Se sugiere que la modalidad de la terapia cognitiva conductual (individual, grupal, telefónica o computarizada) sea consensuada con el paciente, en un proceso de toma de decisiones compartida, de acuerdo con sus valores y preferencias y con los recursos disponibles, con la finalidad de aumentar la aceptabilidad y adherencia a la misma y disminuir las inequidades en el acceso.

Siempre que sea posible, se sugiere que inicialmente la periodicidad de las sesiones de terapia cognitiva conductual sea semanal.

Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los posibles efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado.

Se sugiere revisar la respuesta al tratamiento inicial después de 4-6 semanas de terapia cognitiva conductual (si la periodicidad de las sesiones es semanal).

Si hay respuesta al tratamiento inicial, al menos parcial, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere continuar con el tratamiento hasta completar 8-12 sesiones y evaluar el progreso.

Se sugiere que la finalización del tratamiento se lleve a cabo de una manera planificada y gradual, distanciando las sesiones progresivamente. Por ejemplo, en el caso de sesiones semanales, éstas podrían espaciarse cada dos semanas, luego mensualmente y finalmente como sesiones de seguimiento o de prevención de las recaídas.

Si no hay respuesta al tratamiento inicial o incluso hay un empeoramiento de los síntomas, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere plantear una modificación del tratamiento, consistente en asociar tratamiento farmacológico hasta el control de los síntomas u ofrecer otra terapia psicológica.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin. Ther.* 31, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J. Affect. Disord.* 140, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 32–38 (2009).
7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63, 11–16 (2002).
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastorno de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. (2008).
9. Andersson, G., Rozental, A., Shafraan, R. & Carlbring, P. Long-term effects of internet-supported cognitive behaviour therapy. *Expert Rev Neurother* 18, 21–28 (2018).
10. Christensen, H. et al. The effectiveness of an online e-health application compared to attention placebo or Sertraline in the treatment of Generalised Anxiety Disorder. *Internet Interv* 1, (2014).
11. Jones, S. L., Hadjistavropoulos, H. D. & Soucy, J. N. A randomized controlled trial of guided internet-delivered cognitive behaviour therapy for older adults with generalized anxiety. *J Anxiety Disord* 37, (2016).
12. Newby, J. M. et al. Internet cognitive behavioural therapy for mixed anxiety and depression: A randomized controlled trial and evidence of effectiveness in primary care. *Psychol Med* 43, (2013).
13. Paxling, B. et al. Guided Internet-delivered cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 40, (2011).
14. Robinson, E. et al. Internet treatment for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS One* 5, (2010).
15. Titov, N. et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: Randomized controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 43, (2009).
16. Titov, N., Andrews, G., Johnston, L., Robinson, E. & Spence, J. Transdiagnostic Internet treatment for anxiety disorders: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy* 48, (2010).
17. National Collaborating Centre for Mental Health, NCCMH. Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011.
18. Kumar S, Jones Bell M, Juusola JL. Mobile and traditional cognitive behavioral therapy programs for generalized anxiety disorder: A cost-effectiveness analysis. Seedat S, editor. *PLoS One*; 2018.
19. Brenes GA, Danhauer SC, Lyles MF, Hogan PE, Miller ME. Telephone-delivered cognitive behavioral therapy and telephone-delivered nondirective supportive therapy for rural older adults with generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10). DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1154
20. Brenes GA, Miller ME, Williamson JD, McCall WV, Knudson M, Stanley MA. A randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive-behavioral therapy for late-life anxiety disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(8). DOI: 10.1097/JGP.0b013e31822ccd3e

Terapia cognitivo-conductual telefónica

PREGUNTA

¿Debería usarse Terapia cognitivo-conductual telefónica versus Control (cualquiera) para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Terapia cognitivo-conductual telefónica (TCC-t)
COMPARISON:	Control (cualquiera)
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluye la TCC-t.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. La aplicación de TCC por teléfono implica el mismo número de sesiones y periodicidad que el formato presencial. El paciente trabaja en casa con un libro de tareas y en cada sesión telefónica se discuten los progresos obtenidos y dificultades encontradas.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN					CONSIDERACIONES ADICIONALES
o Trivial o Small X Moderate o Large o Varies o Don't know	Se han identificado solamente dos ECA de la misma primera autora (9,10) realizados con adultos mayores (n = 182).					El GAG considera que el cambio mínimo significativo evaluado con la HAMA es más subjetivo que la remisión, por lo que priorizan esta última variable.
	Desenlaces	Con Control (cualquiera)	Con TCC-t	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	
	Ansiedad post-intervención evaluado con: HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	La media ansiedad post-intervención era 16,57	La media ansiedad post-intervención en el grupo de intervención fue 4,55 menor (10,07 menor a 3,35 menor)	MD 3,05 menor (6,36 menor a 0,26 mayor)	-	
	Respuesta post-intervención	Variable no evaluada				
	Remisión post-intervención evaluado con: ausencia de GAD	267 por 100	501 por 1000 (251 a 1000)	235 más por 1000 (16 menos a 733 más)	RR 1,88 (0,94 a 3,75)	
	Ansiedad post-intervención evaluado con: ASI, GAD-7 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	La media ansiedad post-intervención era 0 SD	La media ansiedad post-intervención en el grupo de intervención fue 0,6 Desviación estándar SD menor (0,9 menor a 0,3 menor)	SMD 0,6 SD menor (0,9 menor a 0,3 menor)	-	
	Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ Escala de: 16 a 80 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	La media preocupación post-intervención era 7,94	La media preocupación post-intervención en el grupo de intervención fue 4,24 menor (6,16 menor a 2,31 menor)	MD 4,24 menor (6,16 menor a 2,31 menor)	-	
	Depresión post-intervención	La media depresión post-	La media depresión post-intervención en el grupo de	MD 3 menor	-	

	evaluado con: BDI-II Escala de: 0 a 63 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones Calidad de vida post- intervención evaluado con: SF-36 MCS seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	intervención era 16 La media calidad de vida post- intervención era 41,2	intervención fue 3 menor (5,01 menor a 0,99 menor) La media calidad de vida post-intervención en el grupo de intervención fue 4,7 más alto (2,56 menor a 12,05 más alto)	(5,01 menor a 0,99 menor) MD 10,3 más alto (2,12 más alto a 18,48 más alto)	-																
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																					
JUICIO o Large o Moderate o Small X Trivial o Varies o Don't know		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN No se han evaluado efectos adversos.			CONSIDERACIONES ADICIONALES Aunque la terapia psicológica puede estar no exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables, tanto desde un punto de vista teórico como en base a la evidencia sobre TCC en otros trastornos.																
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?																					
JUICIO o Very low o Low X Moderate o High o No included studies		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN La calidad global de la evidencia se considera muy baja. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención evaluado con: HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,b}</td></tr><tr><td>Respuesta post-intervención - no medido</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr><tr><td>Remisión post-intervención evaluado con: ausencia de GAD</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,c}</td></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención evaluado con: ASI, GAD-7 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,c}</td></tr></table>			Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad post-intervención evaluado con: HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Respuesta post-intervención - no medido	CRÍTICO	-	Remisión post-intervención evaluado con: ausencia de GAD	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,c}	Ansiedad post-intervención evaluado con: ASI, GAD-7 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	CONSIDERACIONES ADICIONALES	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																			
Ansiedad post-intervención evaluado con: HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}																			
Respuesta post-intervención - no medido	CRÍTICO	-																			
Remisión post-intervención evaluado con: ausencia de GAD	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,c}																			
Ansiedad post-intervención evaluado con: ASI, GAD-7 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}																			

	Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ Escala de: 16 a 80 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja^{a,c}	
	Depresión post-intervención evaluado con: BDI-II Escala de: 0 a 63 seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	IMPORTANTE	⊕⊕○○ Baja^{a,b}	
	Calidad de vida post-intervención evaluado con: SF-36 MCS seguimiento: rango 8 sesiones a 12 sesiones	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja^{a,c}	
	a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo incierto en ocultamiento de la asignación. b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo). c. EL IC95% cruza el umbral de significación clínica			

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG, en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☒ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con TCC-t.	El coste de una TCC-t asistida por un médico sería parecido al coste de una TCC-i tradicional, desde la perspectiva del SNS.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con TCC-t.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas donde se evalúe la TCC-t.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased X Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En España, según el estudio cualitativo realizado, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios. Se requiere más investigación sobre estas diferencias. Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS. En el caso de la TCC-g, es necesario valorar las preferencias de los pacientes, pues la implementación de la TCC con este formato podría no ser bien aceptada por algunas personas que prefieran un menor contacto social o una mayor intimidad durante el tratamiento. Es probable que la situación de inequidad en el acceso a la TCC debido al lugar de residencia pueda verse amortiguada por la implementación de la terapia por internet TCC-i, aunque esto no obvia las dificultades que tendrían los pacientes con baja alfabetización digital. En este caso, la aplicación de TCC-t podría favorecer a estas personas, pero esta modalidad también podría generar peores expectativas de resultado positivo, dificultando su adopción, por lo que es necesario valorar las preferencias de cada paciente.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes X Varies ○ Don't know	El porcentaje acumulado de abandonos en TCC-i, en los ECA considerados, fue del 15,9%, no significativamente diferente del obtenido en los grupos de control (13,5%). Con respecto a la TCC-c, no se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la TCC-c para el TAG. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje de abandonos en el grupo de TCC-c fue del 14,6%, significativamente superior al de los grupos de control (3,6%, $p=0,002$). Dos estudios evaluaron la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, obteniendo un 87% y 85% de pacientes muy o mayormente satisfechos, respectivamente (11,12). Se considera que TCC-c puede ser menos aceptable para personas con baja alfabetización digital, aunque por otra parte podría ser especialmente útil para personas con dificultades para desplazarse	Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, la psicoterapia cuenta con mayor grado de aceptabilidad que los fármacos. Las siguientes características la hacen más aceptable: – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.

	o que vivan en áreas alejadas, por tanto, con dificultad de acceso a la modalidad de TCC presencial, o que prefieran un menor contacto personal. En relación a la TCC-t, tampoco se han identificado estudios donde se evalúe concretamente la aceptabilidad de la TCC-t. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje acumulado de abandonos fue del 22% en el grupo de TCC-t, frente al 13,9% en los grupos de control, diferencia no significativa. Ambos estudios evaluaron la satisfacción del paciente con el cuestionario <i>Client Satisfaction Questionnaire</i> (CSQ), obteniendo una alta satisfacción (27 y 28 puntos, respectivamente, en una escala de 8-32 (9,10).	– La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes X Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que la implementación de TCC en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades. Actualmente no existen en España programas de TCC diseñados para su aplicación por internet. Estos programas podrían resultar más fáciles de implementar que el formato presencial (individual o grupal) al adaptarse mejor a la disponibilidad de los pacientes. Existen experiencias que prueban la factibilidad para enfermedades mentales en Aragón, Galicia y País Vasco: https://mastermind-project.eu/.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

	JUICIO						
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con TAG leve o moderado, cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se sugiere el tratamiento con terapia cognitiva conductual como primera línea de tratamiento psicológico.

Se sugiere que la modalidad de la terapia cognitiva conductual (individual, grupal, telefónica o computarizada) sea consensuada con el paciente, en un proceso de toma de decisiones compartida, de acuerdo con sus valores y preferencias y con los recursos disponibles, con la finalidad de aumentar la aceptabilidad y adherencia a la misma y disminuir las inequidades en el acceso.

Siempre que sea posible, se sugiere que inicialmente la periodicidad de las sesiones de terapia cognitiva conductual sea semanal.

Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los posibles efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado.

Se sugiere revisar la respuesta al tratamiento inicial después de 4-6 semanas de terapia cognitiva conductual (si la periodicidad de las sesiones es semanal).

Si hay respuesta al tratamiento inicial, al menos parcial, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere continuar con el tratamiento hasta completar 8-12 sesiones y evaluar el progreso.

Se sugiere que la finalización del tratamiento se lleve a cabo de una manera planificada y gradual, distanciando las sesiones progresivamente. Por ejemplo, en el caso de sesiones semanales, éstas podrían espaciarse cada dos semanas, luego mensualmente y finalmente como sesiones de seguimiento o de prevención de las recaídas.

Si no hay respuesta al tratamiento inicial o incluso hay un empeoramiento de los síntomas, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere plantear una modificación del tratamiento, consistente en asociar tratamiento farmacológico hasta el control de los síntomas u ofrecer otra terapia psicológica.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin. Ther.* 31, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. *et al.* Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J. Affect. Disord.* 140, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 32–38 (2009).

7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63, 11–16 (2002).
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastorno de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. (2008).
9. Brenes, G. A., Danhauer, S. C., Lyles, M. F., Hogan, P. E. & Miller, M. E. Telephone-delivered cognitive behavioral therapy and telephone-delivered nondirective supportive therapy for rural older adults with generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 72, (2015).
10. Brenes, G. A. et al. A randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive-behavioral therapy for late-life anxiety disorders. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 20, (2012).
11. Robinson E, Titov N, Andrews G, McIntyre K, Schwencke G, Solley K. Internet treatment for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS ONE*. 2010;5(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0010942
12. Titov N, Andrews G, Robinson E, Schwencke G, Johnston L, Solley K, et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: Randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(10). DOI: 10.1080/00048670903179269

Terapia de relajación

PREGUNTA

¿Debería usarse Entrenamiento en relajación versus Control para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Entrenamiento en relajación
COMPARISON:	Control
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluyen las terapias de relajación	El GAG (8), considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Trivial ☐ Small	Se han identificado un total de cinco ECA (n=191) (9-13)	

○ Moderate X Large ○ Varies ○ Don't know	Desenlaces	Con Control	Con Entrenamiento en relajación	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)
	Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) evaluado con : HAMA	La media ansiedad post-intervención (evaluación clínica) era 18,18	La media ansiedad post-intervención (evaluación clínica) en el grupo de intervención fue 7,15 menor (11,37 menor a 2,94 menor)	MD 7,15 menor (11,37 menor a 2,94 menor)	-
	Remisión evaluado con : distintos criterios	150 por 1000	438 por 1000 (215 a 893)	288 más por 1000 (64 más a 743 más)	RR 2,92 (1,43 a 5,95)
	Ansiedad post-intervención (autoreportada) evaluado con : distintos cuestionarios	La media ansiedad post-intervención (autoreportada) era 0 SD	La media ansiedad post-intervención (autoreportada) en el grupo de intervención fue 1,07 Desviación estándar SD menor (1,7 menor a 0,45 menor)	SMD 1,07 SD menor (1,7 menor a 0,45 menor)	-
	Preocupación post-intervención evaluado con : PSWQ	La media preocupación post-intervención era 58,19	La media preocupación post-intervención en el grupo de intervención fue 7,43 menor (10,47 menor a 4,39 menor)	MD 7,43 menor (10,47 menor a 4,39 menor)	-
	Depresión post-intervención evaluado con : BDI	La media depresión post-intervención era 11,76	La media depresión post-intervención en el grupo de intervención fue 2,48 menor (4,31 menor a 0,64 menor)	MD 2,48 menor (4,31 menor a 0,64 menor)	-
	Calidad de vida - no medido	0 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	0 menos por 1000	-

				(0 menos a 0 menos)																							
Undesirable Effects																											
How substantial are the undesirable anticipated effects?																											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES																						
☐ Large ☐ Moderate ☐ Small X Trivial ☐ Varies ☐ Don't know	No se han evaluado efectos adversos.				Los efectos adversos se consideran muy improbables.																						
Certainty of evidence																											
What is the overall certainty of the evidence of effects?																											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES																						
X Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☐ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera muy baja, calificación otorgada a la evidencia de la variable remisión, mientras que las demás variables han recibido la calificación de baja. Existe riesgo de sesgo inherente a la imposibilidad de cegar a los participantes, y los tamaños muestrales son pequeños. <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) evaluado con : HAMA</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,b,c}</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con : distintos criterios</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{c,d,e}</td></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención (autoreportada) evaluado con : distintos cuestionarios</td><td></td><td>⊕⊕○○ Baja^{c,f,g,h}</td></tr><tr><td>Preocupación post-intervención evaluado con : PSWQ</td><td></td><td>⊕⊕○○ Baja^{c,g}</td></tr><tr><td>Depresión post-intervención evaluado con : BDI</td><td></td><td>⊕⊕○○ Baja^{c,g}</td></tr><tr><td>Calidad de vida - no medido</td><td></td><td>-</td></tr></tbody></table> a. Heterogeneidad significativa (P=0,04) y puede ser sustancial (I²=69%) pero las diferencias son entre efectos beneficiosos pequeños y grandes				Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) evaluado con : HAMA	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	Remisión evaluado con : distintos criterios	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{c,d,e}	Ansiedad post-intervención (autoreportada) evaluado con : distintos cuestionarios		⊕⊕○○ Baja ^{c,f,g,h}	Preocupación post-intervención evaluado con : PSWQ		⊕⊕○○ Baja ^{c,g}	Depresión post-intervención evaluado con : BDI		⊕⊕○○ Baja ^{c,g}	Calidad de vida - no medido		-		
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																									
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) evaluado con : HAMA	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}																									
Remisión evaluado con : distintos criterios	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{c,d,e}																									
Ansiedad post-intervención (autoreportada) evaluado con : distintos cuestionarios		⊕⊕○○ Baja ^{c,f,g,h}																									
Preocupación post-intervención evaluado con : PSWQ		⊕⊕○○ Baja ^{c,g}																									
Depresión post-intervención evaluado con : BDI		⊕⊕○○ Baja ^{c,g}																									
Calidad de vida - no medido		-																									

	b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo) c. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo inherente en ocultamiento de la asignación d. Heterogeneidad no significativa, pero importante diferencia entre los efectos de los dos estudios e. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (1257 participantes en cada grupo) f. Heterogeneidad significativa ($P=0,006$) y puede ser sustancial ($I^2=72\%$) pero las diferencias son entre efectos beneficiosos pequeños y grandes g. Tamaño muestral inferior a 400 participantes en cada grupo h. El IC95% cruza el umbral de significación clínica ($SD = 0,50$)	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG (8), en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☒ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con terapias de relajación.	El coste de una terapia de relajación sería parecido al coste de una TCC tradicional. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124€ (14). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992€ y 1488€ por paciente. El resto de CCAA no proporcionan el coste de psicoterapia individual y grupal.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con terapias de relajación.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el coste-efectividad del tratamiento con terapias de relajación.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En España, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los servicios psicológicos. Existen algunos proyectos pilotos para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes	No se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la terapia metacognitiva. El porcentaje de abandonos en los ECA considerados fue del 13,4% en el grupo de terapia metacognitiva, frente al 2,4% en el control, diferencia no significativa.	Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, los siguientes factores favorecen la aceptabilidad de los tratamientos psicológicos por parte de los pacientes:

○ Varies ○ Don't know		– La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes. – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes X Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que la implementación de terapia metacognitiva en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades. El GAG considera que la terapia metacognitiva no tiene tanta experiencia de uso como la TCC y la terapia de relajación entre los profesionales especialistas en salud mental.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

	JUICIO						
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---	--

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con TAG leve o moderado cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se sugiere ofrecer terapia de relajación como alternativa a la terapia cognitiva conductual.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J. Clin. Psychiatry 70, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin. Ther. 31, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J. Affect. Disord. 140, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr. Med. Res. Opin. 29, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. J. Clin. Psychiatry 70, 32–38 (2009).
7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J. Clin. Psychiatry 63, 11–16 (2002).
8. Barlow, D. H., Rapee, R. M. & Brown, T. A. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. Behav Ther 23, (1992).
9. Borkovec, T. D. & Costello, E. Efficacy of Applied Relaxation and Cognitive-Behavioral Therapy in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. J Consult Clin Psychol 61, (1993).
10. Dugas, M. J. et al. A Randomized Clinical Trial of Cognitive-Behavioral Therapy and Applied Relaxation for Adults With Generalized Anxiety Disorder. Behav Ther 41, (2010).
11. Hoyer, J. et al. Worry exposure versus applied relaxation in the treatment of generalized anxiety disorder. Psychother Psychosom 78, (2009).
12. Conrad, A., Isaac, L. & Roth, W. T. The psychophysiology of generalized anxiety disorder: 2. Effects of applied relaxation. Psychophysiology 45, (2008).
13. Boletín Oficial del País Vasco. Osakidetza Servicio Vasco de Salud. <https://www.euskadi.eus/bopv2/datos/2018/02/1800712a.pdf> (2018)

Terapia metacognitiva

PREGUNTA

¿Debería usarse terapia meta-cognitiva versus control (lista de espera) para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Terapia meta-cognitiva (TMC)
COMPARISON:	Control (lista de espera)
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluye la TMC. Esta terapia es una derivación de la TCC que se focaliza en los procesos meta-cognitivos, es decir, en aquellas creencias sobre la naturaleza de los propios estados psicológicos y las estrategias de afrontamiento, en lugar del contenido concreto de los pensamientos. Habitualmente se aplica en un número de sesiones y periodicidad similar a la TCC.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN					CONSIDERACIONES ADICIONALES
- o Trivial - o Small X Moderate - o Large - o Varies - o Don't know	Se consideran 2 estudios (n = 127) (8,9)					
	Desenlaces	Con Control (lista de espera)	Con Terapia meta-cognitiva	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	
	Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido	0 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	0 menos por 1000 (0 menos a 0 menos)	-	
	Respuesta evaluado con : PSWQ	333 por 1000	780 por 1000 (417 a 1000)	447 más por 1000 (83 más a 1137 más)	RR 2,34 (1,25 a 4,41)	
	Remisión post-intervención evaluado con : PSWQ	0 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	0 menos por 1000 (0 menos a 0 menos)	-	
	Ansiedad post-intervención (auto-informada) evaluado con : STAI-T Escala de: 0 a 60	La media ansiedad post-intervención (auto-informada) era 53,67	La media ansiedad post-intervención (auto-informada) en el grupo de intervención fue 10,63 menor (17,56 menor a 3,7 menor)	MD 10,63 menor (17,56 menor a 3,7 menor)	-	
	Preocupación post-intervención evaluado con : PSWQ Escala de: 16 a 80	La media preocupación post-intervención era 64,48	La media preocupación post-intervención en el grupo de intervención fue 18,9 menor (23,46 menor a 14,34 menor)	MD 18,9 menor (23,46 menor a 14,34 menor)	-	

	Depresión post-intervención evaluado con : BDI-II Escala de: 0 a 56	La media depresión post-intervención era 16,4	La media depresión post-intervención en el grupo de intervención fue 5,29 menor (11,91 menor a 1,33 más alto.)	MD 5,29 menor (11,91 menor a 1,33 más alto.)	-	
	Calidad de vida post-imtervención (problemas interpersonals) evaluado con : IIP-64	La media calidad de vida post-intervención (problemas interpersonals) era 0,58	La media calidad de vida post-imtervención (problemas interpersonals) en el grupo de intervención fue 0,61 menor (0,9 menor a 0,32 menor)	MD 0,61 menor (0,9 menor a 0,32 menor)	-	

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
Large Moderate Small X Trivial Varies Don't know	No se han podido identificar estudios que informen efectos adversos.	Aunque la terapia psicológica puede estar no exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables.

Certainty of evidence														
What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
Very low Low X Moderate High No included studies	La calidad global de la evidencia se ha considerado baja. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con : PSWQ</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,b}</td></tr><tr><td>Remisión post-intervención evaluado con : PSWQ - no reportado</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr></table>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido	CRÍTICO	-	Respuesta evaluado con : PSWQ	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}	Remisión post-intervención evaluado con : PSWQ - no reportado	CRÍTICO	-	El GAG considera que la confianza en la evidencia global no debe ser considerada muy baja debido a certeza en la variable ansiedad dado que ansiedad y remisión no son variables independientes.
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido	CRÍTICO	-												
Respuesta evaluado con : PSWQ	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}												
Remisión post-intervención evaluado con : PSWQ - no reportado	CRÍTICO	-												

	Ansiedad post-intervención (auto-informada) evaluado con : STAI-T Escala de: 0 a 60	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,c,d}
	Preocupación post-intervención evaluado con : PSWQ Escala de: 16 a 80	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,e}
	Depresión post-intervención evaluado con : BDI-II Escala de: 0 a 56	IMPORTANT E	⊕⊕○○ Baja ^{a,f}
	Calidad de vida post-intervención (problemas interpersonals) evaluado con : IIP-64	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,e}
a. Imposibilidad de cegamiento b. El tamaño muestral no alcanza el TOI c. Importante diferencia de efectos, uno de ellos no significativo d. El IC95% cruza el umbral establecido de significación clínica (SDM = 0,50) e. El tamaño muestral no alcanza el TOI (n=400) f. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo)			

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG, en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☒ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con la TMC.	El coste de una TMC sería parecido al coste de una TCC tradicional. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124€ (10). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992€ y 1488€ por paciente. El resto de CCAA no proporcionan el coste de psicoterapia individual y grupal.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con terapia metacognitiva.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se evalúe la TMC.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En España, según el estudio cualitativo realizado, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios. Se requiere más investigación sobre estas diferencias. Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña,

		Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.
--	--	---

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la terapia metacognitiva. El porcentaje de abandonos en los ECA considerados fue del 13,4% en el grupo de terapia metacognitiva, frente al 2,4% en el control, diferencia no significativa (8,9).	Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, los siguientes factores favorecen la aceptabilidad de los tratamientos psicológicos por parte de los pacientes: – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes. – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que la implementación de terapia metacognitiva en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades. El GAG considera que la terapia metacognitiva no tiene tanta experiencia de uso como la TCC y la terapia de relajación entre los profesionales especialistas en salud mental.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	JUICIO						
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con TAG, se sugiere utilizar la terapia metacognitiva como segunda línea de tratamiento psicológico.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J. Clin. Psychiatry 70, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin. Ther. 31, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J. Affect. Disord. 140, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr. Med. Res. Opin. 29, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. J. Clin. Psychiatry 70, 32–38 (2009).

7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63, 11–16 (2002).
8. Nordahl, H. M. et al. Metacognitive therapy versus cognitive–behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. *BJPsych Open* 4, (2018).
9. van der Heiden, C., Muris, P. & van der Molen, H. T. Randomized controlled trial on the effectiveness of metacognitive therapy and intolerance-of-uncertainty therapy for generalized anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy* 50, (2012).
10. Boletín Oficial del País Vasco. Osakidetza Servicio Vasco de Salud. <https://www.euskadi.eus/bopv2/datos/2018/02/1800712a.pdf> (2018).

Terapia de aceptación y compromiso

PREGUNTA

¿Debería usarse Terapia de aceptación y compromiso (ACT) versus Control (cualquiera) para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Terapia de aceptación y compromiso (ACT, del inglés <i>acceptance and commitment therapy</i>)
COMPARISON:	Control (cualquiera)
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluyen las ACT.	El GAG (8) considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN					CONSIDERACIONES ADICIONALES
o Trivial o Small o Moderate X Large o Varies o Don't know	Se han considerado un total de tres estudios (n=176) (9-11), uno de los cuáles aplica la intervención por internet (11)					
	Desenlaces	Con Control (cualquiera)	Con Terapia de aceptación y compromiso (ACT)	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	
	Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido	0 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	0 menos por 1000 (0 menos a 0 menos)	-	
	Respuesta post-intervención evaluado con : distintos instrumentos	60 por 1000	420 por 1000 (156 a 1000)	361 más por 1000 (97 más a 1070 más)	RR 7,04 (2,62 a 18,92)	
	Remisión post-intervención evaluado con : ausencia de GAD	125 por 1000	666 por 1000 (174 a 1000)	541 más por 1000 (49 más a 2434 más)	RR 5,33 (1,39 a 20,47)	
	Ansiedad post-intervención (autoreportada) evaluado con : GAD-7	La media ansiedad post-intervención (autoreportada) era 15,67	La media ansiedad post-intervención (autoreportada) en el grupo de intervención fue 4,35 menor (7,15 menor a 1,56 menor)	MD 4,35 menor (7,15 menor a 1,56 menor)	-	
	Preocupación post-intervención evaluado con : PSWQ	La media preocupación post-intervención era 60,67	La media preocupación post-intervención en el grupo de intervención fue 7,57 menor (10,95 menor a 4,19 menor)	MD 7,57 menor (10,95 menor a 4,19 menor)	-	

	Depresión post-intervención evaluado con : PHQ-9, BDI	La media depresión post-intervención era 0 SD	La media depresión post-intervención en el grupo de intervención fue 2,93 Desviación estándar SD menor (7,79 menor a 1,94 más alto.)	SMD 2,93 SD menor (7,79 menor a 1,94 más alto.)	-	
	Calidad de vida post-intervención evaluado con : distintos instrumentos	La media calidad de vida post-intervención era 0 SD	La media calidad de vida post-intervención en el grupo de intervención fue 1,63 Desviación estándar SD más alto. (0,44 menor a 3,71 más alto.)	SMD 1,63 SD más alto. (0,44 menor a 3,71 más alto.)	-	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO ○ Large ○ Moderate ○ Small X Trivial ○ Varies ○ Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN No se han podido identificar estudios que informen efectos adversos.	CONSIDERACIONES ADICIONALES Los efectos adversos se consideran muy improbables.
--	---	---

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO ○ Very low ○ Low x Moderate ○ High ○ No included studies	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN La calidad global de la evidencia se considera muy baja. Existe riesgo de sesgo inherente a la imposibilidad de cegar a los participantes, y los tamaños muestrales son pequeños. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido</td><td></td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta post-intervención evaluado con : distintos instrumentos</td><td></td><td> ⊕⊕⊕○ Moderado^{a,b}</td></tr><tr><td>Remisión post-intervención evaluado con : ausencia de GAD</td><td></td><td> ⊕⊕⊕⊕ Alta^{a,b}</td></tr></table>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido		-	Respuesta post-intervención evaluado con : distintos instrumentos		⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}	Remisión post-intervención evaluado con : ausencia de GAD		⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,b}	CONSIDERACIONES ADICIONALES
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) - no medido		-												
Respuesta post-intervención evaluado con : distintos instrumentos		⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}												
Remisión post-intervención evaluado con : ausencia de GAD		⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,b}												

	Ansiedad post-intervención (autoreportada) evaluado con : GAD-7		⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	
	Preocupación post-intervención evaluado con : PSWQ		⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	
	Depresión post-intervención evaluado con : PHQ-9, BDI		⊕○○○ Muy baja ^{b,d}	
	Calidad de vida post-intervención evaluado con : distintos instrumentos		⊕○○○ Muy baja ^{b,d,e}	
	a. Tamaño muestral menor que TOI b. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo inherente en ocultamiento de la asignación c. Tamaño muestral inferior a 400 participantes en cada grupo d. El IC 95% cruza el umbral de relevancia clínica (SMD = 0,50) e. Heterogeneidad muy elevada.			
Values				
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.		El GAG, en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.	
Balance of effects				
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores.			

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs X Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con Terapias de Aceptación y Compromiso.	El coste de una ACT sería parecido al coste de una TCC tradicional. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124€ (12). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992€ y 1488€ por paciente. El resto de CCAA no proporcionan el coste de psicoterapia individual y grupal.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con Terapias de Aceptación y Compromiso.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se encontró evidencia sobre el coste-efectividad del tratamiento con Terapias de Aceptación y Compromiso.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced X Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En España, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los servicios psicológicos. Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de

		psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO ☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN No se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la terapia de aceptación y compromiso. El porcentaje de abandonos en los ECA considerados fue del 13,9% en el grupo de terapia de aceptación y compromiso, frente al 17,7% en el control, una diferencia no significativa.	CONSIDERACIONES ADICIONALES Según el estudio cualitativo realizado para esta GPC, los siguientes factores favorecen la aceptabilidad de los tratamientos psicológicos por parte de los pacientes: – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes. – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO ☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	CONSIDERACIONES ADICIONALES El GAG considera que la implementación de la terapia de aceptación y compromiso en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como del espacio físico adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

	JUICIO						
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con TAG, se sugiere utilizar la terapia de aceptación y compromiso como segunda línea de tratamiento psicológico.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin. Ther.* 31, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. *et al.* Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J. Affect. Disord.* 140, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 32–38 (2009).
7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63, 11–16 (2002).
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastorno de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. (2008).
9. Zargar, F. *et al.* Effect of acceptance-based behavior therapy on severity of symptoms, worry and quality of life in women with generalized anxiety disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 6, (2012).
10. Roemer, L., Orsillo, S. M. & Salters-Pedneault, K. Efficacy of an Acceptance-Based Behavior Therapy for Generalized Anxiety Disorder: Evaluation in a Randomized Controlled Trial. *J Consult Clin Psychol* 76, (2008).

11. Dahlin, M. et al. Internet-delivered acceptance-based behaviour therapy for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy* 77, (2016).
12. Boletín Oficial del País Vasco. Osakidetza Servicio Vasco de Salud. <https://www.euskadi.eus/bopv2/datos/2018/02/1800712a.pdf> (2018).

Terapia psicodinámica

PREGUNTA

¿Debería usarse terapia psicodinámica (TPD) versus terapia Cognitivo-Conductual (TCC) para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Terapia Psicodinámica (TPD)
COMPARISON:	Terapia Cognitivo-Conductual (TCC)
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluye la TPD o psicoanalítica. Esta terapia tiene su origen en la teoría y tratamiento propuestos por Sigmund Freud. En origen se trataba de una terapia de duración indefinida que podía durar años, pero actualmente se han desarrollado formatos breves, similares en duración y periodicidad a los usados en TCC.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects																																					
How substantial are the desirable anticipated effects?																																					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large X Varies ○ Don't know	Se considera el estudio de Durham (1994) (n = 85) (8), que ofrece análisis separadamente para subgrupos con alto o bajo contacto con el terapeuta. <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Con TCC</th><th>Con TPD</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ansiedad (evaluación clínica) evaluado con: HAMA</td><td colspan="4">No se observaron diferencias significativas en el subgrupo de alto contacto (16-20 sesiones) (g = -0,40, IC 95%: -1,07, 0,28; n = 35) frente a la TCC. En el de bajo contacto (8-10 sesiones) el efecto fue significativamente favorable a la TCC (g = -1,09, IC 95%: -1,88, -0,30; n = 29).</td></tr><tr><td>Respuesta (autoinformado)</td><td colspan="4">No hubo diferencias significativas (IC 95%: por cada 100 pacientes, responden con TCC de 1 menos a 57 más, respecto a TPD; n = 85).</td></tr><tr><td>Remisión (criterio de Jacobson) evaluado con: STAI-T</td><td colspan="4">Por cada 100 pacientes, responden con TCC 26 más, respecto a TPD (IC 95%: 1, 99; n = 85).</td></tr><tr><td>Calidad de vida relacionada con la salud evaluado con: <i>Social Adjustment Scale</i></td><td colspan="4">No se observaron diferencias significativas entre grupos (g = -0,13, IC 95%: -0,63, 0,36; n = 64).</td></tr><tr><td>Síntomas de preocupación</td><td colspan="4">Variable no evaluada</td></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td colspan="4">Variable no evaluada</td></tr></tbody></table>	Desenlaces	Con TCC	Con TPD	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad (evaluación clínica) evaluado con: HAMA	No se observaron diferencias significativas en el subgrupo de alto contacto (16-20 sesiones) (g = -0,40, IC 95%: -1,07, 0,28; n = 35) frente a la TCC. En el de bajo contacto (8-10 sesiones) el efecto fue significativamente favorable a la TCC (g = -1,09, IC 95%: -1,88, -0,30; n = 29).				Respuesta (autoinformado)	No hubo diferencias significativas (IC 95%: por cada 100 pacientes, responden con TCC de 1 menos a 57 más, respecto a TPD; n = 85).				Remisión (criterio de Jacobson) evaluado con: STAI-T	Por cada 100 pacientes, responden con TCC 26 más, respecto a TPD (IC 95%: 1, 99; n = 85).				Calidad de vida relacionada con la salud evaluado con: <i>Social Adjustment Scale</i>	No se observaron diferencias significativas entre grupos (g = -0,13, IC 95%: -0,63, 0,36; n = 64).				Síntomas de preocupación	Variable no evaluada				Eventos adversos	Variable no evaluada				La TPD obtiene algún resultado similar a la TCC, especialmente, cuando el paciente presenta alto contacto con el terapeuta, lo que supone entre 16 y 20 sesiones.
Desenlaces	Con TCC	Con TPD	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																																	
Ansiedad (evaluación clínica) evaluado con: HAMA	No se observaron diferencias significativas en el subgrupo de alto contacto (16-20 sesiones) (g = -0,40, IC 95%: -1,07, 0,28; n = 35) frente a la TCC. En el de bajo contacto (8-10 sesiones) el efecto fue significativamente favorable a la TCC (g = -1,09, IC 95%: -1,88, -0,30; n = 29).																																				
Respuesta (autoinformado)	No hubo diferencias significativas (IC 95%: por cada 100 pacientes, responden con TCC de 1 menos a 57 más, respecto a TPD; n = 85).																																				
Remisión (criterio de Jacobson) evaluado con: STAI-T	Por cada 100 pacientes, responden con TCC 26 más, respecto a TPD (IC 95%: 1, 99; n = 85).																																				
Calidad de vida relacionada con la salud evaluado con: <i>Social Adjustment Scale</i>	No se observaron diferencias significativas entre grupos (g = -0,13, IC 95%: -0,63, 0,36; n = 64).																																				
Síntomas de preocupación	Variable no evaluada																																				
Eventos adversos	Variable no evaluada																																				
Undesirable Effects																																					
How substantial are the undesirable anticipated effects?																																					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																																			
○ Large ○ Moderate ○ Small X Trivial	No se han evaluado efectos adversos.	Aunque la terapia psicológica puede estar no exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables.																																			

○ Varies ○ Don't know																							
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?																							
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
○ Very low X Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera baja. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ansiedad (evaluación clínica) evaluado con: HAMA</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c}</td></tr> <tr> <td>Respuesta (autoinformado)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,c}</td></tr> <tr> <td>Remisión (criterio de Jacobson) evaluado con: STAI-T</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,c}</td></tr> <tr> <td>Calidad de vida relacionada con la salud evaluado con: <i>Social Adjustment Scale</i></td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,c}</td></tr> <tr> <td>Síntomas de preocupación</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> a. Sesgo por la imposibilidad de cegar a los participantes. b. Se encuentran variación en las estimaciones puntuales cuando la TPD es de alto o bajo contacto. c. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI.	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad (evaluación clínica) evaluado con: HAMA	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Respuesta (autoinformado)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	Remisión (criterio de Jacobson) evaluado con: STAI-T	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	Calidad de vida relacionada con la salud evaluado con: <i>Social Adjustment Scale</i>	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	Síntomas de preocupación	CRÍTICO	-	Eventos adversos	CRÍTICO	-	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																					
Ansiedad (evaluación clínica) evaluado con: HAMA	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}																					
Respuesta (autoinformado)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}																					
Remisión (criterio de Jacobson) evaluado con: STAI-T	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}																					
Calidad de vida relacionada con la salud evaluado con: <i>Social Adjustment Scale</i>	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}																					
Síntomas de preocupación	CRÍTICO	-																					
Eventos adversos	CRÍTICO	-																					
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																							
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces (9).	El GAG, en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.																					

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☒ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☒ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con la TPD.	En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124€ (10). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992€ y 1488€ por paciente. El resto de CCAA no proporcionan el coste de psicoterapia individual y grupal. La modalidad de TPD que muestra beneficios similares a la TCC es la de alto contacto con el terapeuta que se componía de 16-20 sesiones. Si se asume que el coste de la sesión de TPD es similar al de la TCC, la TPD supondría un coste entre 2000-2500€ por paciente.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con la TPD.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention	No se encontró evidencia sobre el coste-efectividad.	

☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO ☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN Las personas con TAG han tenido experiencias positivas y negativas con terapias psicológicas. La aceptabilidad a las terapias psicológicas dependía de estas experiencias previas. Cuando la experiencia previa con la terapia era positiva, su aceptabilidad aumentaba.	CONSIDERACIONES ADICIONALES Según el estudio cualitativo realizado para esta GPC, las siguientes características favorecen la aceptabilidad de las psicoterapias por parte de los pacientes: – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes. – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO ☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	CONSIDERACIONES ADICIONALES El GAG considera que la implementación de la terapia psicodinámica en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como del tiempo adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO ☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN No se encontró evidencia disponible.	CONSIDERACIONES ADICIONALES La implementación de ambos tipos de terapia en AP requiere de la disponibilidad de profesionales con formación apropiada, así como del tiempo adecuado para su aplicación. Para que la implementación de la recomendación de ambos tipos de terapia en AP sea factible es necesario que la presencia

X Varies ☐ Don't know		del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, se extienda a todo el SNS.
---	--	---

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ☐	Conditional recommendation against the intervention X	No recommendation for either the intervention or the comparison ☐	Conditional recommendation for the intervention ☐	Strong recommendation for the intervention ☐
---	---	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con TAG, se sugiere no aplicar terapia psicodinámica.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin. Ther.* 31, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. *et al.* Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J. Affect. Disord.* 140, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 70, 32–38 (2009).
7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63, 11–16 (2002).
8. Blake, J., Costescu, D., Dunn, S., Leyland, N., Rheault, K. Health technology assessment at health quality Ontario. Ont. Health. Technol. Assess Ser.; 2016.
9. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2017;17(15):1-167.
10. Boletín Oficial del País Vasco. Osakidetza Servicio Vasco de Salud. <https://www.euskadi.eus/bopv2/datos/2018/02/1800712a.pdf> (2018).

Mindfulness

PREGUNTA

¿Debería usarse mindfulness versus control (cualquiera) para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	<i>Mindfulness</i>
COMPARISON:	Control (cualquiera)
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento psicológico, que tiene como objetivo producir cambios para mejorar la salud mental con el propósito de hacer desaparecer o modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva. Entre los tratamientos psicológicos utilizados para el TAG se incluyen las terapias basadas en <i>Mindfulness</i>.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																									
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large X Varies ○ Don't know	Se han identificado tres ECA que evalúan distintas variantes de la terapia, programa de reducción del estrés basado en <i>Mindfulness</i> (MBSR, del inglés, <i>Mindfulness-Based Stress Reduction</i>) individual (n=93) (8), MBSR grupal (n=33) (9) y terapia cognitiva basada en <i>Mindfulness</i> (MBCT, del inglés <i>Mindfulness-Based Cognitive Therapy</i>) grupal (n=182) (10); y distintos grupos de control, no intervención (9), psicoeducación (10,11) y tratamiento habitual (10). <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con Control (cualquiera)</th><th>Con terapia basada en <i>Mindfulness</i></th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)</td><td>La media ansiedad post-intervención (evaluación clínica) era 0 SD</td><td>La media ansiedad post-intervención (evaluación clínica) en el grupo de intervención fue 2,62 SD menor (5,6 menor a 0,36 más alto)</td><td>MD 2,62 SD menor (5,6 menor a 0,36 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Ansiedad post-intervención (autoinformada)</td><td colspan="4">Hoge (2013) comparó MBSR frente a manejo del estrés y encuentra diferencia significativa en el BAI (F (1,79) = 4,31, p = 0,041; n = 93). Asmae (2012) comparó MBSR grupal frente a no intervención y obtiene un efecto muy fuerte en el BAI (n = 33; DME = -2,66, IC 95%: -3,63, -1,69). Un estudio de MBCT grupal (Wong 2016; n = 182) encuentra un efecto significativo frente a tratamiento habitual (B = -5,05, IC 95%: -8,72, -1,38) pero no frente a psicoeducación</td></tr><tr><td>Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ</td><td colspan="4">Asmae (2012) MBSR grupal frente a no intervención obtiene un efecto muy fuerte (n = 33; DME = -5,30, IC 95%: -6,82, -3,77). Hoge (2013) MBSR frente a manejo del estrés no encuentra diferencia significativa en una submuestra (n = 38). Wong 2016 (n = 182) con MBCT grupal no encuentra efecto significativo ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación</td></tr><tr><td>Depresión post-intervención evaluado con: BDI-II, CES-D</td><td colspan="4">MBSR grupal: Asmae (2012) frente a no intervención obtiene un efecto muy fuerte en el BDI-II (n = 33; DME = -3,33, IC 95%: -4,43, -2,24). MBCT grupal: Wong 2016 (n = 182) no encuentra efecto significativo en el CES-D ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación</td></tr></table>	Desenlaces	Con Control (cualquiera)	Con terapia basada en <i>Mindfulness</i>	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	La media ansiedad post-intervención (evaluación clínica) era 0 SD	La media ansiedad post-intervención (evaluación clínica) en el grupo de intervención fue 2,62 SD menor (5,6 menor a 0,36 más alto)	MD 2,62 SD menor (5,6 menor a 0,36 más alto)	-	Ansiedad post-intervención (autoinformada)	Hoge (2013) comparó MBSR frente a manejo del estrés y encuentra diferencia significativa en el BAI (F (1,79) = 4,31, p = 0,041; n = 93). Asmae (2012) comparó MBSR grupal frente a no intervención y obtiene un efecto muy fuerte en el BAI (n = 33; DME = -2,66, IC 95%: -3,63, -1,69). Un estudio de MBCT grupal (Wong 2016; n = 182) encuentra un efecto significativo frente a tratamiento habitual (B = -5,05, IC 95%: -8,72, -1,38) pero no frente a psicoeducación				Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ	Asmae (2012) MBSR grupal frente a no intervención obtiene un efecto muy fuerte (n = 33; DME = -5,30, IC 95%: -6,82, -3,77). Hoge (2013) MBSR frente a manejo del estrés no encuentra diferencia significativa en una submuestra (n = 38). Wong 2016 (n = 182) con MBCT grupal no encuentra efecto significativo ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación				Depresión post-intervención evaluado con: BDI-II, CES-D	MBSR grupal: Asmae (2012) frente a no intervención obtiene un efecto muy fuerte en el BDI-II (n = 33; DME = -3,33, IC 95%: -4,43, -2,24). MBCT grupal: Wong 2016 (n = 182) no encuentra efecto significativo en el CES-D ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación				
Desenlaces	Con Control (cualquiera)	Con terapia basada en <i>Mindfulness</i>	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																							
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica) evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	La media ansiedad post-intervención (evaluación clínica) era 0 SD	La media ansiedad post-intervención (evaluación clínica) en el grupo de intervención fue 2,62 SD menor (5,6 menor a 0,36 más alto)	MD 2,62 SD menor (5,6 menor a 0,36 más alto)	-																							
Ansiedad post-intervención (autoinformada)	Hoge (2013) comparó MBSR frente a manejo del estrés y encuentra diferencia significativa en el BAI (F (1,79) = 4,31, p = 0,041; n = 93). Asmae (2012) comparó MBSR grupal frente a no intervención y obtiene un efecto muy fuerte en el BAI (n = 33; DME = -2,66, IC 95%: -3,63, -1,69). Un estudio de MBCT grupal (Wong 2016; n = 182) encuentra un efecto significativo frente a tratamiento habitual (B = -5,05, IC 95%: -8,72, -1,38) pero no frente a psicoeducación																										
Preocupación post-intervención evaluado con: PSWQ	Asmae (2012) MBSR grupal frente a no intervención obtiene un efecto muy fuerte (n = 33; DME = -5,30, IC 95%: -6,82, -3,77). Hoge (2013) MBSR frente a manejo del estrés no encuentra diferencia significativa en una submuestra (n = 38). Wong 2016 (n = 182) con MBCT grupal no encuentra efecto significativo ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación																										
Depresión post-intervención evaluado con: BDI-II, CES-D	MBSR grupal: Asmae (2012) frente a no intervención obtiene un efecto muy fuerte en el BDI-II (n = 33; DME = -3,33, IC 95%: -4,43, -2,24). MBCT grupal: Wong 2016 (n = 182) no encuentra efecto significativo en el CES-D ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación																										

	Calidad de vida post-intervención evaluado con: SF-12 MBCT grupal: Wong 2016 (n = 182) no encuentra efecto significativo en los componentes mental y físico del SF-12, ni frente a tratamiento habitual ni frente a psicoeducación																
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
☐ Large ☐ Moderate ☐ Small ☒ Trivial ☐ Varies ☐ Don't know	No se han evaluado efectos adversos.	Aunque tradicionalmente la psicoterapia se ha considerado inocua, estudios recientes con mindfulness han mostrado que pueden aparecer algunos efectos no deseados, como síntomas de ansiedad y despersonalización o desrealización, aunque serían de carácter transitorio (12).															
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?																	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
☒ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☐ No included studies	La calidad global de la evidencia se ha considerado muy baja, valoración aplicada a la ansiedad y preocupación auto-informadas (el resto de variables obtuvo una calificación de baja calidad). Existe riesgo de sesgo inherente a la imposibilidad de cegar a los participantes, y los tamaños muestrales son pequeños. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad post-intervención (evaluación clínica)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Ansiedad post-intervención (autoinformada)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{b,c,d}</td></tr> <tr> <td>Preocupación post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c}</td></tr> <tr> <td>Depresión post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c}</td></tr> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad post-intervención (evaluación clínica)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Ansiedad post-intervención (autoinformada)	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d}	Preocupación post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Depresión post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)															
Ansiedad post-intervención (evaluación clínica)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}															
Ansiedad post-intervención (autoinformada)	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d}															
Preocupación post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}															
Depresión post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}															

	Calidad de vida post-intervención CRÍTICO  Baja^{a,b} a. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI b. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo inherente en ocultamiento de la asignación c. Tamaños de efecto muy distintos e IC no solapados d. El IC 95% cruza el umbral de relevancia clínica (SMD = 0,50)	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG, en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention X Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores. Los efectos favorables varían según el estudio, con efectos muy intensos en el estudio iraní de Asmae (2012) (9) frente a no intervención. Los otros dos estudios muestran una mejoría de la ansiedad autoinformada, aunque con efectos de dudosa significación clínica, y no encontraron efectos sobre la preocupación ni la calidad de vida (10,13).	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs X Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con terapias basadas en <i>Mindfulness</i> .	El coste de una terapia basada en Mindfulness sería parecido al coste de una TCC tradicional. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124€ (14). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992€ y 1488€ por paciente. El resto de CCAA no proporcionan el coste de psicoterapia individual y grupal. El GAG considera que la modalidad grupal de la terapia basada en Mindfulness podría reducir estos costes.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con terapias basadas en <i>Mindfulness</i> .	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se encontró evidencia sobre el coste-efectividad del tratamiento con terapias basadas en <i>Mindfulness</i> .	En otros problemas de salud física y/o mental hay evidencia de que las terapias basadas en Mindfulness pueden ser más efectivas y menos costosas que el comparador (15).

Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En España, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios. Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de las terapias basadas en <i>Mindfulness</i> . El porcentaje de abandonos en los ECA considerados fue del 7,1% en los grupos de <i>mindfulness</i> , frente al 12,8% en los controles, una diferencia no significativa.	Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, los siguientes factores favorecen la aceptabilidad de los tratamientos psicológicos por parte de los pacientes: – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos). – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes. – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas. – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes X Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que la implementación del mindfulness en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación. La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favour either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favour either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies

	JUICIO						
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison X	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Debido a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede recomendar ni a favor ni en contra del uso del mindfulness para el tratamiento en AP de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Weisberg, R. B. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J. Clin. Psychiatry* **70**, 04–09 (2009).
2. Bereza, B. G., Machado, M. & Einarson, T. R. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin. Ther.* **31**, 1279–1308 (2009).
3. Revicki, D. A. *et al.* Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J. Affect. Disord.* **140**, 103–112 (2012).
4. Parmentier, H., García-Campayo, J. & Prieto, R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* **29**, 355–367 (2013).
5. Bados, A. Trastorno de ansiedad generalizada. 1–154 (2017).
6. Pollack, M. H. Refractory generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* **70**, 32–38 (2009).
7. Keller, M. B. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* **63**, 11–16 (2002).
8. Hoge, E. Ivkovic, Ana Fricchione, G. L. Generalized anxiety disorder: diagnosis and treatment. *Br Med J* **7500**, 1–6 (2012).
9. Asmaee Majid, S., Seghatoleslam, T., Homan, H. A., Akhvast, A. & Habil, H. Effect of mindfulness based stress management on reduction of generalized anxiety disorder. *Iran J Public Health* **41**, (2012).
10. Wong, S. Y. S. *et al.* Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* **209**, (2016).
11. Hoge, E. A. *et al.* Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: Effects on anxiety and stress reactivity. *Journal of Clinical Psychiatry* **74**, (2013).
12. Schlosser, M., Sparby, T., Vörös, S., Jones, R. & Marchant, N. L. Unpleasant meditation-related experiences in regular meditators: Prevalence, predictors, and conceptual considerations. *PLoS One* **14**, (2019).
13. Zargar, F. *et al.* Effect of acceptance-based behavior therapy on severity of symptoms, worry and quality of life in women with generalized anxiety disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci* **6**, (2012).
14. Boletín Oficial del País Vasco. Osakidetza Servicio Vasco de Salud. <https://www.euskadi.eus/bopv2/datos/2018/02/1800712a.pdf> (2018).
15. Zhang, L. *et al.* Economic Evaluations of Mindfulness-Based Interventions: a Systematic Review. *Mindfulness* (N Y) **13**, 2359–2378 (2022).

3.3. Pregunta 3

Pregunta:

En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de las diferentes intervenciones farmacológicas?

Esta pregunta se dividió en nueve subpreguntas según la evidencia encontrada.

Subpregunta 3. 1. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) frente al placebo?

Subpregunta 3. 2. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) frente al placebo?

Subpregunta 3. 3. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la agomelatina frente al placebo?

Subpregunta 3. 4. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la vortioxetina frente al placebo?

Subpregunta 3. 5. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de las BZD frente al placebo?

Subpregunta 3. 6. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la buspirona frente al placebo?

Subpregunta 3. 7. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la pregabalina frente al placebo?

Subpregunta 3. 8. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la quetiapina frente al placebo?

Subpregunta 3. 9. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del opipramol frente al placebo?

Número de estudios seleccionados

Tras la revisión a texto completo, un total de 62 estudios con diseño de ECA se consideraron como relevantes para esta pregunta.

Criterios de inclusión de los estudios

Participantes: Personas adultas (≥ 18 años) de cualquier sexo con diagnóstico de TAG

Intervención: Fármaco para el tratamiento del TAG

Comparador: Placebo, otro fármaco combinación de fármacos, tratamiento habitual, no tratamiento

Resultados: estudios que informen cualquiera de las variables consideradas clave o importantes.

Diseño de estudio:

- Revisiones sistemáticas (RS).
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Tipo de publicación: Estudios originales publicados completos

Idioma: Se incluyeron únicamente las publicaciones escritas en inglés o español

Criterios de exclusión de los estudios

Se excluyeron aquellos documentos con un idioma diferente al español e inglés.

Se excluyeron los siguientes diseños de estudios y tipos de publicaciones:

- Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA).
- Estudios observacionales.
- Series de casos y casos aislados.
- Estudios en animales.
- Estudios in vitro.
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor y opiniones de expertos.
- Resúmenes de congresos fueron excluidos

PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

Los perfiles de evidencia fueron facilitados al GAG antes de la elaboración de las recomendaciones como la síntesis de los resultados obtenidos del análisis de la evidencia localizada. A continuación, se detallan los resultados de las nueve subpreguntas en las que se dividió la pregunta clínica nº 3. Para una misma subpregunta pudieron elaborarse más de un perfil de evidencia, de acuerdo a distintas comparaciones.

Antidepresivos

ISRS

Pregunta: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) comparado con placebo en adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA; Escala de: 0 a 56)												
10 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	2586	1896	-	MD 2,36 menor (1,66 menor a 3,05 menor)	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	CRÍTICO
Respuesta (evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
15 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1996/3266 (61,1%)	1082/2471 (43,8%)	RR 1,31 (1,23 a 1,41)	136 más por 1000 (de 101 más a 180 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Remisión (evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
8 ^{1,4,5,6,9,11,12,13}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	549/1468 (37,4%)	321/1340 (24,0%)	RR 1,59 (1,36 a 1,85)	141 más por 1000 (de 86 más a 204 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Calidad de vida (evaluado con : Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; Escala de: 1 a 100)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3 ^{2,4,6}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	473	467	-	MD 6,08 más alto. (4,6 más alto. a 7,56 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	CRÍTICO

Eventos adversos

14 ^{1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^a	ninguno	2547/3225 (79,0%)	1435/2403 (59,7%)	RR 1,31 (1,18 a 1,45)	185 más por 1000 (de 107 más a 269 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,b}	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	--------------------------	-------------	--------------------------	---------	-------------------	-------------------	-----------------------	--	-----------------------------	---------

Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)

10 ^{1,3,4,6,7,11,12,13,14,15}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	no es serio	no es serio ^d	ninguno	288/2142 (13,4%)	38/1574 (2,4%)	RD 0,11 (0,07 a 0,14)	120 más por 1000 (de 70 más a 160 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^{c,d}	IMPORTANTE
--	--------------------	-------------	--------------------	-------------	--------------------------	---------	------------------	----------------	-----------------------	---	---------------------------------	------------

Abandono debido a efectos adversos

13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	261/2870 (9,1%)	85/2034 (4,2%)	RR 2,14 (1,68 a 2,72)	48 más por 1000 (de 28 más a 72 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
----	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	----------------	-----------------------	---------------------------------------	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior)

b. Aunque existe heterogeneidad estadística ($I^2 = 87\%$, $P < 0,01$); se explica por el uso de diferentes fármacos y dosis ($I^2 = 88\%$, $P < 0,01$).

c. Aunque existe heterogeneidad estadística ($I^2 = 86\%$, $P < 0,01$); se explica por el uso de diferentes fármacos y dosis ($I^2 = 84,2\%$, $P < 0,01$).

d. Aunque la tasa de eventos adversos sexuales es muy baja, el tamaño de la muestra se puede considerar grande (en torno a 2000 pacientes).

Referencias

1. Rickels, K., Zaninelli, R., McCafferty, J., Bellow, K., lyengar, M., & Sheehan, D. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. American Journal of Psychiatry; 2003.
2. Dahl, A. A., Ravindran, A., Allgulander, C., Kutcher, S. P., Austin, C., & Burt, T. Sertraline in generalized anxiety disorder: Efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. Acta Psychiatrica Scandinavica; 2005.
3. Brawman-Mintzer, O., Knapp, R. G., Rynn, M., Carter, R. E., & Rickels, K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of Clinical Psychiatry; 2006.
4. Allgulander, C., Dahl, A. A., Austin, C., Morris, P. L. P., Sogaard, J. A., Fayyad, R., Kutcher, S. P., & Clary, C. M. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. American Journal of Psychiatry; 2004.
5. Stein, D., Ahokas, A., Márquez, M., Höschl, C., Oh, K., Jarema, M., Avedisova, A., Albarran, C., & Olivier, V. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. Journal of Clinical Psychiatry; 2014.
6. Davidson, J. R. T., Bose, A., Korotzer, A., & Zheng, H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. Depression and Anxiety; 2004.
7. Baldwin, D. S., Huusom, A. K. T., & Mæhlum, E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. British Journal of Psychiatry; 2006.
8. Gommoll C, Forero G Mathews M Nunez R Tang X Durgam S et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. International Clinical Psychopharmacology; 2015.
9. Durgam S, Gommoll C Forero G Nunez R Tang X Mathews M et al. Efficacy and Safety of Vilazodone in Patients With Generalized Anxiety Disorder. The Journal of Clinical Psychiatry; 2016.
10. Gommoll C, Forero G Mathews M Nunez R Tang X Durgam S et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. International Clinical Psychopharmacology; 2015.

11. Pollack, M., Zaninelli, R., Goddard, A., McCafferty, J., Bellew, K., & Burnham, D. M. K. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *Journal of Clinical Psychiatry*; 2001.
12. Bandelow, B., Chouinard, G., Bobes, J., Ahokas, A., Eggers, J., Liu, S., & Eriksson, H. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 2010.
13. Merideth, C., Cutler, A. J., She, F., & Eriksson, H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, placebo controlled and active-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*; 2012.
14. Lenze, E. J., Rollman, B. L., Shear, M. K., Dew, M. A., Pollock, B. G., Ciliberti, C., Costantino, M., Snyder, S., Shi, P., Spitznagel, E., Andreescu, C., Butters, M. A., & Reynolds, C. F. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*; 2009.
15. Bose, A., Korotzer, A., Gommoll, C., & Li, D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety*; 2008.

Escitalopram

Pregunta: Escitalopram comparado con placebo en adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	escitalopram	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: rango 8 semanas a 12 semanas; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA; Escala de: 0 a 56)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	693	422	-	MD 3,33 más alto. (2,35 más alto. a 4,32 más alto.)	 BAJA	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: rango 8 semanas a 12 semanas; evaluado con : 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
6 ^{1,2,3,4,5,6}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	676/1082 (62,5%)	364/831 (43,8%)	RR 1,28 (1,13 a 1,46)	123 más por 1000 (de 57 más a 201 más)	 MODERADO	CRÍTICO
Remisión (seguimiento: rango 8 semanas a 12 semanas; evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
3 ^{2,3,6}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^d	ninguno	163/495 (32,9%)	109/497 (21,9%)	RR 1,56 (1,06 a 2,31)	123 más por 1000 (de 13 más a 287 más)	 BAJA	CRÍTICO
Calidad de vida (Quality of Life Enjoymentand Satisfaction Questionnaire) (Escala de: 1 a 100)												
1 ²	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^{b,d}	ninguno	154	153	-	MD 6,7 más alto. (4,46 más alto. a 8,94 más alto.)	 MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos												
6 ^{1,2,3,4,5,6}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^e	no es serio	serio ^b	ninguno	805/1121 (71,8%)	516/869 (59,4%)	RR 1,22 (1,05 a 1,41)	131 más por 1000 (de 30 más a 243 más)	 BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)												
5 ^{1,2,4,5,6}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^f	no es serio	no es serio ^g	ninguno	90/981 (9,2%)	21/739 (2,8%)	RD 0,07 (0,03 a 0,10)	70 más por 1000 (de 30 más a 110 más)	 BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística (I² = 69%, P= 0,04)

- b. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior) En grupo de trabajo de la GPC ha establecido como límite en el umbral de decisión clínica 0,5 (la diferencia mínima importante para los pacientes) para las medidas continuas y para los eventos adversos del 12% de diferencia absoluta.
- c. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística ($I^2 = 53\%$, $P = 0,04$)
- d. El número de participantes incluido en el análisis no llega al TOI (remisión: 1.257 participantes en cada grupo; calidad de vida: 367 participantes en cada grupo).
- e. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística ($I^2 = 79\%$, $P > 0,01$)
- f. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística ($I^2 = 79\%$, $P > 0,01$)
- g. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística ($I^2 = 67\%$, $P > 0,01$)
- h. Aunque la tasa de eventos adversos sexuales es muy baja, el tamaño de la muestra se puede considerar grande (en torno a 2000 pacientes).

Referencias

1. Baldwin, D. S., Huusom, A. K. T., & Mæhlum, E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry*; 2006.
2. Davidson, J. R. T., Bose, A., Korotzer, A., & Zheng, H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depression and Anxiety*; 2004.
3. Stein, D., Ahokas, A., Márquez, M., Höschl, C., Oh, K., Jarema, M., Avedisova, A., Albarran, C., & Olivier, V. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*; 2014.
4. Bose, A., Korotzer, A., Gommoll, C., & Li, D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety*; 2008.
5. Lenze, E. J., Rollman, B. L., Shear, M. K., Dew, M. A., Pollock, B. G., Ciliberti, C., Costantino, M., Snyder, S., Shi, P., Spitznagel, E., Andreescu, C., Butters, M. A., & Reynolds, C. F. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*; 2009.
6. Merideth, C., Cutler, A. J., She, F., & Eriksson, H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, placebo controlled and active-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*; 2012.

Paroxetina

Pregunta: Paroxetina comparado con placebo en adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	paroxetina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA; Escala de: 0 a 63)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	521	318	-	MD 2,14 más alto. (0,42 más alto. a 3,86 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	CRÍTICO
Respuesta (evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
4 ^{1,2,3,4}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	584/897 (65,1%)	366/698 (52,4%)	RR 1,25 (1,09 a 1,43)	131 más por 1000 (de 47 más a 225 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	CRÍTICO
Remisión (evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
3 ^{1,4}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^d	no es serio	serio ^b	ninguno	269/698 (38,5%)	132/560 (23,6%)	RR 1,69 (1,30 a 2,18)	163 más por 1000 (de 71 más a 278 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^{b,d}	CRÍTICO
Eventos adversos												
4 ^{1,3,4}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^d	no es serio	no es serio ^e	ninguno	753/901 (83,6%)	389/699 (55,7%)	RR 1,46 (1,07 a 1,99)	256 más por 1000 (de 39 más a 551 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^{d,e}	CRÍTICO
Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)												
4 ^{1,2,3,4}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^f	no es serio	serio ^b	ninguno	177/901 (19,6%)	17/699 (2,4%)	RD 0,17 (0,08 a 0,25)	150 más por 1000 (de 82 más a 259 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,f}	IMPORTANTE
Abandono debido a efectos adversos												
4 ^{1,2,3,4}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	89/904 (9,8%)	30/699 (4,3%)	RR 2,14 (1,43 a 3,19)	49 más por 1000 (de 18 más a 94 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística ($I^2 = 54\%$, $P = 0,11$)

- b. El número de pacientes incluidos en el análisis no llega al TOI.
- c. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística ($I^2 = 56\%$, $P = 0,16$)
- d. Heterogeneidad estadística ($I^2 = 47\%$, $P = 0,13$); sin inconsistencias clínicas importantes y que se explica por el uso de diferentes pautas de dosis (20 mg, 40 mg y 20-50 mg) ($I^2 = 64,3\%$, $P = 0,06$)
- e. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior)
- f. Inconsistencia con heterogeneidad estadística ($I^2 = 95\%$, $P < 0,01$); que se explica por el uso de diferentes pautas de dosis (20 mg, 40 mg y 20-50 mg) ($I^2 = 97,1\%$, $P < 0,01$)

Referencias

1. Rickels, K., Zaninelli, R., McCafferty, J., Bellew, K., Iyengar, M., & Sheehan, D. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*; 2003.
2. Baldwin, D. S., Huusom, A. K. T., & Mæhlum, E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry*; 2006.
3. Bandelow, B., Chouinard, G., Bobes, J., Ahokas, A., Eggers, I., Liu, S., & Eriksson, H. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 2010.
4. Pollack, M., Zaninelli, R., Goddard, A., McCafferty, J., Bellew, K., & Burnham, D. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *Journal of Clinical Psychiatry*; 2001.

Sertralina

Pregunta: Sertralina comparado con placebo en adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	sertralina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
HAMA (evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA; Escala de: 0 a 63)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	528	538	-	MD 2,39 más alto. (1,99 más alto. a 3,87 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta (evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
2 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	292/496 (58,9%)	192/496 (38,7%)	RR 1,52 (1,21 a 1,92)	201 más por 1000 (de 81 más a 356 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Remisión (evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	56/150 (37,3%)	34/146 (23,3%)	RR 1,60 (1,12 a 2,30)	140 más por 1000 (de 28 más a 303 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Calidad de vida												
2 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^{b,c}	ninguno	319	314	-	MD 5,6 más alto. (3,63 más alto. a 7,57 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	serio	no es serio	no es serio ^c	ninguno	341/349 (97,7%)	231/352 (65,6%)	RR 1,53 (1,03 a 2,29)	348 más por 1000 (de 20 más a 847 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	sertralina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	72/349 (20,6%)	10/352 (2,8%)	RD 0,18 (0,09 a 0,26)	180 más por 1000 (de 130 más a 220 más)	 MODERADO	IMPORTANTE

Abandono debido a efectos adversos

2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	28/357 (7,8%)	18/354 (5,1%)	RR 1,53 (0,87 a 2,70)	27 más por 1000 (de 7 menos a 86 más)	 MODERADO	CRÍTICO
------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	---	---------

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística ($I^2 = 67\%$, $P = 0,04$)

b. El número de participantes incluido en el análisis no llega al TOI (Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales en la tasa de respuesta al tratamiento se requieren 641 participantes en cada grupo.; Remisión: Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de remisión se requieren 1.257 participantes en cada grupo; Calidad de vida: Para detectar una diferencia de 6,8 puntos en calidad de vida medida con el Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire se requieren 367 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos se requieren 263 participantes en cada grupo).

c. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior). En grupo de trabajo de la GPC ha establecido como límite en el umbral de decisión clínica para la calidad de vida medida con el Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire de 6,8 puntos y del 12% de diferencia absoluta para eventos adversos.

Referencias

1. Allgulander, C., Dahl, A. A., Austin, C., Morris, P. L. P., Sogaard, J. A., Fayyad, R., Kutcher, S. P., & Clary, C. M. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. American Journal of Psychiatry; 2004.
2. Brawman-Mintzer, O., Knapp, R. G., Rynn, M., Carter, R. E., & Rickels, K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of Clinical Psychiatry; 2006.
3. Dahl, A. A., Ravindran, A., Allgulander, C., Kutcher, S. P., Austin, C., & Burt, T. Sertraline in generalized anxiety disorder: Efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. Acta Psychiatrica Scandinavica; 2005.

Vilazodona

Pregunta: Vilazodona comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	vilazodona	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	844	839	-	SMD 0,16 más alto. (0,07 más alto. a 0,26 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Respuesta (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	444/791 (56,1%)	359/805 (44,6%)	RR 1,26 (1,14 a 1,39)	116 más por 1000 (de 62 más a 174 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Remisión (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
1 ²	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	61/125 (48,8%)	46/137 (33,6%)	RR 1,45 (1,08 a 1,95)	151 más por 1000 (de 27 más a 319 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Eventos adversos (seguimiento: media 8 semanas)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	648/854 (75,9%)	524/842 (62,2%)	RR 1,22 (1,14 a 1,30)	137 más por 1000 (de 87 más a 187 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Abandonos debido a efectos adversos (seguimiento: media 8 semanas)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	92/654 (14,1%)	33/842 (3,9%)	RR 2,63 (1,41 a 4,93)	64 más por 1000 (de 16 más a 154 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Intervalo de confianza ; SMD: Diferencia media estandarizada; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. El tamaño muestral no llega al TOI. Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de remisión, se requieren 1.257 participantes en cada grupo.
Referencias

1. Gommoll C, Forero G, Mathews M, Nunez R, Tang X, Durgam S, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. International Clinical Psychopharmacology; 2015.
2. Durgam S, Gommoll C, Forero G, Nunez R, Tang X, Mathews M, et al. Efficacy and Safety of Vilazodone in Patients With Generalized Anxiety Disorder. The Journal of Clinical Psychiatry; 2016.
3. Gommoll C, Forero G, Mathews M, Nunez R, Tang X, Durgam S, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. International Clinical Psychopharmacology; 2015

IRSN

Pregunta: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) comparado con placebo en adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas; evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA)												
8 ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1386	970	-	MD 2,87 más alto. (1,91 más alto. a 3,84 más alto.)	⊕⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}	CRÍTICO
Respuesta (50% reducción desde línea base)												
11 ^{1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13}	ensayos aleatorios	no es serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1713/3005 (57,0%)	714/1780 (40,1%)	RR 1,41 (1,32 a 1,51)	164 más por 1000 (de 128 más a 205 más)	⊕⊕⊕⊕⊕ Alta ^c	CRÍTICO
Remisión (HAMA >7)												
8 ^{1,4,6,7,8,11,12,14}	ensayos aleatorios	no es serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	604/1725 (35,0%)	248/1148 (21,6%)	RR 1,62 (1,42 a 1,84)	134 más por 1000 (de 91 más a 181 más)	⊕⊕⊕⊕⊕ Alta ^d	CRÍTICO
Calidad de vida												
1 ⁸	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	151	140	-	MD 5,7 más alto. (1,54 más alto. a 9,86 más alto.)	⊕⊕⊕⊕○ Moderado ^e	
Eventos adversos												
13 ^{2,3,5,6,8,11,13,14,15,16,17,18,19}	ensayos aleatorios	no es serio ^f	serio ^g	no es serio	no es serio	ninguno	1775/2123 (83,6%)	899/1540 (58,4%)	RR 1,38 (1,24 a 1,53)	222 más por 1000 (de 140 más a 309 más)	⊕⊕⊕⊕○ Moderado ^{f,g}	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. En algunos estudios incluidos, no está clara la forma de aleatorización (Hatford 2007; Montgomery 2006; Nimatoudis 2004; Wu 2011), y/o no tienen registrados sus protocolos (Hatford 2007; Kasper 2009; Montgomery 2006; Nicolini 2009; Wu 2011), sin embargo, no se consideran riesgos importantes en relación a la calidad global (el análisis de sensibilidad no genera cambios en el resultado global).

b. El IC cruza el umbral de decisión clínica.

- c. En algunos estudios incluidos, no está clara la forma de aleatorización (Allgulander 2008; Davidson 1999; Hackett 2003; Hatford 2007; Koponen 2007; Montgomery 2006; Nimatoudis 2004; Rynn 2008; Wu 2011), en un estudio no está claro el cegamiento de pacientes y profesionales (Hackett 2003) y/o no tienen registrados sus protocolos (Allgulander 2008; Davidson 1999; Hatford 2007; Kasper 2008; Koponen 2007; Lenox-Smith 2003; Montgomery 2006; Nicolini 2009; Rynn 2008; Wu 2011), sin embargo, no se consideran riesgos importantes en relación a la calidad global (el análisis de sensibilidad no genera cambios en el resultado global (RR= 1,21; IC95% 1,13; 1,29).
- d. En algunos estudios incluidos, no está clara la forma de aleatorización (Hatford 2007; Koponen 2007; Nimatoudis 2004; Rynn 2008; Wu 2011), y/o no tienen registrados sus protocolos (Hatford 2007; Koponen 2007; Lenox-Smith 2003; Nicolini 2009; Rynn 2008; Wu 2011), sin embargo, no se consideran riesgos importantes en relación a la calidad global (el análisis de sensibilidad no genera cambios en el resultado global (RR= 1,74; IC95% 1,48; 2,03).
- e. El número de pacientes incluido en cada condición no alcanza el TOI.
- f. En algunos estudios incluidos, no está clara la forma de aleatorización (Allgulander 2001; Davidson 1999; Montgomery 2006; Rickels 2000a; Rickels 2004; Rynn 2008; Wu 2011), y/o no tienen registrados sus protocolos (Allgulander 2001; Davidson 1999; Montgomery 2006; Rickels 2000a; Rickels 2004; Lenox-Smith 2003; Rynn 2008; Wu 2011), sin embargo, no se consideran riesgos importantes en relación a la calidad global (el análisis de sensibilidad no genera cambios en el resultado global).
- g. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: $P < 0,01$; $I^2 = 83\%$) (clínicamente esperada por la presencia diferentes fármacos y dosis, y parcialmente confirmada en el contraste entre subgrupos, Test for subgroup differences: $P = 0,06$, $I^2 = 52,4\%$)

Referencias

1. Nimatoudis I, Zissis N, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*; 2004.
2. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry*; 2006.
3. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Ameringen M, Van, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind. *Int Clin Psychopharmacol*; 2019.
4. Hartford, J. Kornstein S. Liebowitz M. Pigott T. Russell J. Detke M. Walker D. Ball S. Dunayevich E. Dinkel J. & Erickson J. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*; 2007.
5. Mahabeshwarkar, A. R. Jacobsen P. L. Chen Y. & Simon J. S. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *International Journal of Clinical Practice*; 2014.
6. Wu, W. Y., Wang, G., Ball, S. G., Desai, D., & Ang, Q. Q. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chinese Medical Journal*; 2011.
7. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, Ball S, Sagman D, & Russell JM. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*,; 2009.
8. Alaka, K., Noble, W., Montejó, A., Duenas, H., Munshi, A., Lenox-Smith, A., Ahl, J., Bidzan, L., Dorn, B., & Ball, S. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Older Adult Patients With Generalized Anxiety Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 2014.
9. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *Eur Psychiatry*; 2003.
10. Allgulander, C. Nutt D. Detke M. Erickson J. Spann M. Walker D. Ball S. G. & Russell J. M. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Psychopharmacology*; 2008.
11. Rynn, M. Russell J. Erickson J. Detke M. J. Ball S. Dinkel J. Rickels K. & Raskin J. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: A flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depression and Anxiety*; 2008.
12. Koponen, H., Allgulander, C., Erickson, J., Dunayevich, E., Pritchett, Y., Detke, M. J., Ball, S. G., & Russell, J. M. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Journal of clinical psychiatry*; 2007.
13. Davidson, J. R. T., Wittchen, H. U., Llorca, P. M., Erickson, J., Detke, M., Ball, S. G., & Russell, J. M. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*; 2008.
14. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract*; 2003.
15. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*; 2008.
16. Rickels K, Pollack MH, Sheehan D V., Haskins JT. Efficacy of extended-release Venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*; 2000.
17. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder a 6-month randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*; 2000.
18. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* julio de 2001;179:15-22
19. Rickels, K., Mangano, R. & Khan, A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 24, 488–496 (2004).

Velanfaxina

Pregunta: Venlafaxina comparado con placebo en adultos con TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	venlafaxina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas; evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA)												
5 ^{1,2,3,4,5}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	581	574	-	SMD 0,33 más alto. (0,21 más alto. a 0,45 más alto.)	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas; evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
9 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	854/1524 (56,0%)	566/1389 (40,7%)	RR 1,36 (1,26 a 1,47)	147 más por 1000 (de 106 más a 192 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Remisión (seguimiento: rango 8 semanas a 10 semanas; evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
5 ^{1,4,5,6,10}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	187/564 (33,2%)	104/572 (18,2%)	RR 1,82 (1,48 a 2,24)	149 más por 1000 (de 87 más a 225 más)	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^b	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas)												
8 ^{2,3,4,6,8,9,11,12,13}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	1260/1425 (88,4%)	847/1419 (59,7%)	RR 1,47 (1,41 a 1,54)	281 más por 1000 (de 245 más a 322 más)	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^c	CRÍTICO
Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)												
5 ^{4,6,11,12,14}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^d	no es serio	serio ^b	ninguno	96/667 (14,4%)	9/682 (1,3%)	RD 0,14 (0,05 a 0,22)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕⊖⊖ Baja ^{b,d}	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a. Heterogeneidad moderada (Heterogeneity: $\chi^2 = 12,70$, $df = 4$ ($P = 0,01$); $I^2 = 69\%$) clínicamente esperada por la presencia diferentes dosis (Test for subgroup differences: $\chi^2 = 7,24$, $df = 2$ ($P = 0,03$), $I^2 = 72,4\%$).

b. El tamaño de muestra incluido en los análisis no alcanza el TOI.

c. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: $\chi^2 = 161,07$, $df = 13$ ($P < 0,00001$); $I^2 = 92\%$) clínicamente esperada por la presencia diferentes dosis (Test for subgroup differences: $\chi^2 = 40,67$, $df = 4$ ($P < 0,00001$), $I^2 = 90,2\%$).

d. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: $\tau^2 = 0,01$; $\chi^2 = 59,31$, $df = 6$ ($P < 0,00001$); $I^2 = 90\%$) que no se explica por la inclusión de diferentes dosis)

Referencias

1.Nimatoudis I, Zissis N,Kogeorgos J,Theodoropoulou S,Vidalis A,Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study.Int Clin Psychopharmacol; 2004.

2.Montgomery SA, Tobias K,Zornberg GL,Kasper S,Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine.Journal of Clinical Psychiatry; 2006.

3.Kasper S, Herman B,Nivoli G,Ameringen M Van,Petralia A,Mandel FS,et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind.Int Clin Psychopharmacol; 2019.

- 4.Hartford, J. Kornstein S. Liebowitz M. Pigott T. Russell J. Detke M. Walker D. Ball S. Dunayevich E. Dinkel J. & Erickson J. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial.International Clinical Psychopharmacology; 2007.
- 5.Nicolini H, Bakish D,Duenas H,Spann M,Erickson J,Hallberg C,Ball S,Sagman D,& Russell JM. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial.Psychological Medicine; 2009.
- 6.Bose A, Korotzer A,Gommoll C,Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder.Depress Anxiety; 2008.
- 7.Hackett D, Haudiquet V,Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder.Eur Psychiatry; 2003.
- 8.Allgulander, C. Nutt D. Detke M. Erickson J. Spann M. Walker D. Ball S. G. & Russell J. M. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder.Journal of Psychopharmacology; 2008.
- 9.Davidson, J. R. T., Wittchen,H. U.,Llorca, P. M.,Erickson,J.,Detke,M.,Ball,S. G.,& Russell,J. M. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial.European Neuropsychopharmacology; 2008.
- 10.Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care.Br J Gen Pract; 2003.
- 11.Rickels K, Pollack MH,Sheehan D V.,Haskins JT. Efficacy of extended-release Venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder.American Journal of Psychiatry; 2000.
- 12.Gelenberg AJ, Lydiard RB,Rudolph RL,Aguiar L,Haskins JT,Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder a 6-month randomized controlled trial.J Am Med Assoc; 2000.
13. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. Br J Psychiatry J Ment Sci. julio de 2001;179:15-22
- 14.Rickels K, Mangano R,Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder.J Clin Psychopharmacol; 2004.

Duloxetina

Pregunta: Duloxetina comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	duloxetine	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: rango 7 semanas a 10 semanas; evaluada con : diferencia de medias en la escala HAMA; Escala de: 0 a 56 , a mayor puntuación mayor gravedad)												
5 1,2,3,4,5	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	seria ^a	ninguna	805	720	-	MD 2,72 más alto (1,88 más alto a 3,56 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Respuesta (evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
8 1,2,3,4,5,6,7,8	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	no es seria	ninguna	935/1630 (57,4%)	549/1385 (39,6%)	RR 1,45 (1,34 a 1,57)	178 más por 1000 (de 135 más a 226 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Remisión (evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
6 1,3,4,5,6,8	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	seria ^b	ninguna	417/1161 (35,9%)	207/900 (23,0%)	RR 1,57 (1,36 a 1,81)	131 más por 1000 (de 83 más a 186 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Calidad de vida (evaluada con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire–Short Form; Escala de: 17 a 70, a mayor puntuación mejor calidad de vida)												
1 ⁵	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	muy seria ^{a,b}	ninguna	151	140	-	MD 5,7 más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												
4 2,4,5,8	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	seria ^a	ninguna	422/581 (72,6%)	339/556 (61,0%)	RR 1,2 (1,1 a 1,3)	122 más por 1000 (de 61 más a 183 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior)

b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI.

Referencias

1. Hartford, J., Kornstein, S., Liebowitz, M., Pigott, T., Russell, J., Detke, M., Walker, D., Ball, S., Dunayevich, E., Dinkel, J., & Erickson, J. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. International Clinical Psychopharmacology.; 2007.

2. Mahableshwarkar, A. R., Jacobsen, P. L., Chen, Y., & Simon, J. S. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. International Journal of Clinical Practice; 2014.

3. Nicolini H, Bakish D,Duenas H,Spann M,Erickson J,Hallberg C,Ball S,Sagman D,& Russell JM. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*; 2009.
4. Wu, W. Y.,Wang,G.,Ball,S. G.,Desaiah,D.,& Ang,Q. Q. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chinese Medical Journal*; 2011.
5. Alaka, K.,Noble,W.,Montejo,A.,Duenas,H.,Munshi,A.,Lenox-Smith,A.,Ahl,J.,Bidzan,L.,Dorn,B.,& Ball,S. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Older Adult Patients With Generalized Anxiety Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 2014.
6. Koponen, H.,Allgulander,C.,Erickson,J.,Dunayevich,E.,Pritchett,Y.,Detke,M. J.,Ball,S. G.,& Russell,J. M. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Journal of clinical psychiatry*; 2007.
7. Allgulander, C.,Nutt,D.,Detke,M.,Erickson,J.,Spann,M.,Walker,D.,Ball,S. G.,& Russell,J. M. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder . *Journal of Psychopharmacology*; 2008.
8. Rynn, M.,Russell,J.,Erickson,J.,Detke,M. J.,Ball,S.,Dinkel,J.,Rickels,K.,& Raskin,J. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: A flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depression and Anxiety*; 2008.

Otros antidepresivos

Agomelatina

Pregunta: Agomelatina comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	agomelatina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA; Escala de: 0 a 63)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	472	473	-	SMD 0,77 menor (1,2 menor a 0,35 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	284/452 (62,8%)	132/450 (29,3%)	RR 2,04 (1,48 a 2,82)	305 más por 1000 (de 141 más a 534 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Remisión (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	139/389 (35,7%)	62/392 (15,8%)	RR 2,23 (1,71 a 2,90)	195 más por 1000 (de 112 más a 301 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: media 12 semanas)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	177/472 (37,5%)	150/469 (32,0%)	RR 1,16 (0,98 a 1,38)	51 más por 1000 (de 6 menos a 122 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Abandono debido a eventos adversos (seguimiento: media 12 semanas)												
3 ^{a,b,c,d}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^{c,d}	ninguno	8/472 (1,7%)	6/469 (1,3%)	RR 1,27 (0,46 a 3,49)	3 más por 1000 (de 7 menos a 32 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a. Heterogeneidad elevada (Heterogeneity: Tau² = 0,17; Chi² = 29,78, df = 3 (P < 0,00001); I² = 90%) si bien se explica por el análisis conjunto de diferentes dosis (Test for subgroup differences: Chi² = 29,26, df = 2 (P < 0,00001), I² = 93,2%).

b. Heterogeneidad elevada (Heterogeneity: Tau² = 0,08; Chi² = 12,48, df = 3 (P = 0,006); I² = 76%) si bien se explica por el análisis conjunto de diferentes dosis (Test for subgroup differences: Chi² = 11,20, df = 2 (P = 0,004), I² = 82,1%).

c. El tamaño muestral no alcanza el TOI (Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de remisión, se requieren 1.257 participantes en cada grupo).

d. El IC95% cruza el umbral de decisión (Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para los eventos adversos del 12% de diferencia absoluta).

Referencias

1. Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, Avedisova AS, Vavrusova L, Chaban O, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*; 2017.
2. Stein D, Ahokas A, Márquez M, Höschl C, Oh K, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*; 2014.
3. Stein DJ, Ahokas AA, De Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J*

Vortioxentina

Pregunta: Vortioxetina comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Na de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	vortioxetina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA)												
4 1,2,3,4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1048	1061	-	SMD 0,12 más alto. (0 a 0,24 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
4 1,2,3,4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	498/1040 (47,9%)	450/1050 (42,9%)	RR 1,12 (0,99 a 1,25)	51 más por 1000 (de 4 menos a 107 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Remisión (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
2 1,2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	83/295 (28,1%)	59/295 (20,0%)	RR 1,40 (0,99 a 1,98)	80 más por 1000 (de 2 menos a 196 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: media 8 semanas)												
4 1,2,3,4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	746/1068 (69,9%)	673/1072 (62,8%)	RR 1,11 (1,05 a 1,18)	69 más por 1000 (de 31 más a 113 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Abandonos debidos a efectos adversos (seguimiento: media 8 semanas)												
4 1,2,3,4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	56/1074 (5,2%)	36/1080 (3,3%)	RR 1,56 (1,04 a 2,36)	19 más por 1000 (de 1 más a 45 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

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

Explicaciones

a. El IC95% cruza el umbral de decisión (Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para la respuesta al tratamiento del 8% de diferencia absoluta).

b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de remisión definida como definida como una puntuación final ≤7 de la HAMA, se requieren 1.257 participantes en cada grupo).

Referencias

1. Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR,Jacobsen P,Yan M,Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5mg in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. Eur Neuropsychopharmacol; 2012.

2. Bidzan L, Mahableshwarkar AR,Jacobsen P,Yan M,Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eur Neuropsychopharmacol; 2012.

3. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2,5 and 10mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol.*; 2014.
4. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract.* 2014 Jan;68(1):49-59. doi: 10.1111/ijcp.12328. PMID: 24341301.

Ansiolíticos

Benzodiacepinas

Pregunta: Benzodiacepinas comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	benzodiacepinas	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: rango 28 días a 6 semanas; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA)												
9 1,2,3,4,5,6,7,8,9,19	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	405	394	-	SMD 0,4 más alto. (0,26 más alto. a 0,54 más alto.)	 BAJA	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: rango 4 semanas a 10 semanas; evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
9 3,4,5,10,11,12,13,14	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	308/573 (53,8%)	199/556 (35,8%)	RR 1,53 (1,34 a 1,74)	190 más por 1000 (de 122 más a 265 más)	 BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: rango 28 días a 8 semanas)												
13 1,3,4,5,7,13,14,15,16,17,18,21	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	502/684 (73,4%)	333/610 (54,6%)	RR 1,30 (1,17 a 1,45)	164 más por 1000 (de 93 más a 246 más)	 BAJA	CRÍTICO

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

Explicaciones

- a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación.
- b. Número de pacientes incluido en el placebo no alcanza el TOI (Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad se requieren 348 participantes en cada grupo; Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales en la tasa de respuesta, se requieren 641 participantes en cada grupo)
- c. Heterogeneidad moderada (Heterogeneity: Tau² = 0,03; Chi² = 38,66, df = 14 (P = 0,0004); I² = 64%) aunque se explica por la inclusión de diferentes fármacos en el análisis (Test for subgroup differences: Chi² = 8,10, df = 3 (P = 0,04), I² = 63,0%).

Referencias

1. Ross C, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. Can J Psychiatry; 1987.

2. Pourmotabbed T, Mcleod DR,Hoehn-Saric R,Hipsley P,Greenblatt DJ. Treatment, Discontinuation, and Psychomotor Effects of Diazepam in Women With Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychopharmacol; 1996.

3. Pande AC, Crockatt JG,Feltner DE,Janney C a,Smith WT,Weisler R,et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry; 2003.

4. Fresquet A, Sust M,Lloret A,Murphy MF,Carter FJ,Campbell GM,et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. Ann Pharmacother; 2000.

5. Feltner D, Crockatt J,Dubovsky S,Cohn C,Shrivastava R,Targum S,et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol; 2003.

6. Rickels K, Pollack MH,Feltner DE,Lydiard RB,Zimbroff DL,Bielski RJ,et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. Arch Gen Psychiatry; 2005.

7. Möller HJ, Volz HP,Reimann IW,Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. J Clin Psychopharmacol; 2001.

8. McLeod D, Hoehn-Saric R,Porges S,Zimmerli W. Effects of alprazolam and imipramine on parasympathetic cardiac control in patients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology; 1992.

9. Brown GG, Ostrowitzki S,Stein MB,von Kienlin M,Liu TT,Simmons A,et al. Temporal profile of brain response to alprazolam in patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry Res - Neuroimaging; 2015.

10. Rickels K, DeMartinis N,Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder[2-8.]. J Clin Psychopharmacol; 2000.

11. Rickels K, Schweizer E,DeMartinis N,Mandos L,Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol; 1997.

12. Power K, Simpson R,Swanson V,Wallace L. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. Br J Gen Pract; 1990.

13. Anseau M, Olié J-P, Frenckell R von, Jourdain G, Stehle B, Guillet P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*; 1991.
14. Cutler NR, Sramek JJ, Keppel Hesselink JM, Krol A, Roeschen J, Rickels K, Schweizer E. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: a prospective multicenter trial. *J Clin Psychopharmacol*; 1993.
15. Pecknold J, Matas M, Howarth B, Ross C, Swinson R, Vezeau C, et al. Evaluation of buspirone as an anti-anxiety agent: Buspirone and diazepam versus placebo. *Can J Psychiatry*; 1989.
16. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand*; 1986.
17. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie R. Bromazepam and Diazepam in Generalized Anxiety. *J Clin Psychopharmacol*; 1983.
18. Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;105:428
19. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *Eur Psychiatry*. 2003;18(4):182-7.
20. Kragh-Sorensen P, P. Holm, C. Fynboe, E. Schaumburg, B. Andersen, P. Bech, et al. Bromazepam in generalized anxiety - Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(3):383-6.
21. Fontaine R, Beaudry P, Beauclair L, Chouinard G. Comparison of withdrawal of buspirone and diazepam: a placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1987;11(2-3):189-97.

Diazepam

Pregunta: Diazepam comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	diazepam	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2 1,2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	19	22	-	SMD 0,3 más alto. (0,32 menor a 0,92 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: rango 4 semanas a 10 semanas; evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
5 3,4,5,6,7	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	201/344 (58,4%)	143/334 (42,8%)	RR 1,37 (1,17 a 1,59)	158 más por 1000 (de 73 más a 253 más)	 BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: media 4 semanas)												
5 1,6,8,9,10	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	100/136 (73,5%)	57/134 (42,5%)	RR 1,67 (1,36 a 2,06)	285 más por 1000 (de 153 más a 451 más)	 BAJA	CRÍTICO

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

Explicaciones

- a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, desgaste y notificación.
- b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad con una prueba bilateral, se requieren 348 participantes en cada grupo).
- c. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación.
- d. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI (Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales, se requieren 641 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo).

Referencias

1. Ross C, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. Can J Psychiatry; 1987.
2. Pourmotabbed T, Mcleod DR, Hoehn-Saric R, Hipsley P, Greenblatt DJ. Treatment, Discontinuation, and Psychomotor Effects of Diazepam in Women With Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychopharmacol; 1996.
3. Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder[2-8]. J Clin Psychopharmacol; 2000.
4. Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol; 1997.
5. Power K, Simpson R, Swanson V, Wallace L. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. Br J Gen Pract; 1990.
6. Ansseau M, Olié J-P, Frenckell R von, Jourdain G, Stehle B, Guillet P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. Psychopharmacology; 1991.
7. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. Eur Psychiatry; 2003.
8. Pecknold J, Matas M, Howarth B, Ross C, Swinson R, Vezeau C, et al. Evaluation of buspirone as an anti-anxiety agent: Buspirone and diazepam versus placebo. Can J Psychiatry; 1989.
9. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. Acta Psychiatr Scand; 1986.
10. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie R. Bromazepam and Diazepam in Generalized Anxiety. J Clin Psychopharmacol; 1983.

Alprazolam

Pregunta: Alprazolam comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	alprazolam	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: rango 28 días a 6 semanas; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA)												
4 ^{1,2,3,4}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	224	217	-	SMD 0,32 más alto. (0,13 más alto. a 0,51 más alto.)	 BAJA	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: media 4 semanas; evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	38/88 (43,2%)	29/85 (34,1%)	RR 1,27 (0,87 a 1,85)	92 más por 1000 (de 44 menos a 290 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: rango 28 días a 6 semanas)												
2 ^{5,6}	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	52/137 (38,0%)	41/138 (29,7%)	RR 1,28 (0,91 a 1,79)	83 más por 1000 (de 27 menos a 235 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO

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

Explicaciones

- a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación.
- b. El número de pacientes incluido en los análisis no alcanza el TOI (Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad se requieren 348 participantes en cada grupo)
- c. El número de pacientes incluido en los análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales en la tasa de respuesta al tratamiento, se requieren 641 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo).
- d. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, desgaste y notificación.

Referencias

- 1. Rickels K, Pollack MH,Feltner DE,Lydiard RB,Zimbhoff DL,Bielski RJ,et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. Arch Gen Psychiatry; 2005.
- 2. Möller HJ, Volz HP,Reimann IW,Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. J Clin Psychopharmacol; 2001.
- 3. McLeod D, Hoehn-Saric R,Porges S,Zimmerli W. Effects of alprazolam and imipramine on parasympathetic cardiac control in patients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology; 1992.
- 4. Brown GG, Ostrowitzki S,Stein MB,von Kienlin M,Liu TT,Simmons A,et al. Temporal profile of brain response to alprazolam in patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry Res - Neuroimaging; 2015.
- 5. Enkelmann, R. Alprazolam versus buspirona in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology; 1991.

Lorazepam

Pregunta: Lorazepam comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	lorazepam	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3 1,2,3	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	162	155	-	SMD 0,52 más alto. (0,29 más alto. a 0,74 más alto.)	 BAJA	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas; evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
4 1,2,3,4	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	119/238 (50,0%)	71/226 (31,4%)	RR 1,65 (1,31 a 2,07)	204 más por 1000 (de 97 más a 336 más)	 BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas)												
5 1,2,3,4,5	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	235/246 (95,5%)	180/225 (80,0%)	RR 1,19 (1,11 a 1,28)	152 más por 1000 (de 88 más a 224 más)	 BAJA	CRÍTICO

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

Explicaciones

a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación.

b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI (Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad, se requieren 348 participantes en cada grupo; Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales en la tasa de respuesta, se requieren 641 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un cambio de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo)

c. Heterogeneidad moderada (Heterogeneity: Tau² = 0,66; Chi² = 6,74, df = 2 (P = 0,03); I² = 70%), se controla con la eliminación del estudio de Cutler que emplea dosis flexibles entre 2 y 6 mg (mientras que el resto de estudios emplea una dosis fija de 6 mg) (RR= 3,79 [1,80, 8.01]; Heterogeneity: Tau² = 0,08; Chi² = 1,39, df = 1 (P = 0,24); I² = 28%)

Referencias

1. Pande AC, Crockatt JG,Feltnr DE,Janney C a,Smith WT,Weisler R,et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry; 2003.

2. Fresquet A, Sust M,Lloret A,Murphy MF,Carter FJ,Campbell GM,et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. Ann Pharmacother; 2000.

3. Feltner D, Crockatt J,Dubovsky S,Cohn C,Shrivastava R,Targum S,et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol; 2003.

4. Cutler NR, Sramek JJ,Keppel Hesselink JM,Krol A,Roeschen J,Rickels K,Schweizer E. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxietydisorder: a prospective multicenter trial. J Clin Psychopharmacol; 1993.

5. Fontaine R, Mercier P,Beaudry P,Annale L,Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. Acta Psychiatr Scand; 1986.

Bromazepam

pregunta: Bromazepam comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	bromazepam	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	102/133 (76,7%)	43/85 (50,6%)	RR 1,63 (1,03 a 2,58)	319 más por 1000 (de 15 más a 799 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, desgaste y notificación.
- b. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: Tau² = 0,12; Chi² = 8,58, df = 2 (P = 0,01); I² = 77%)
- c. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI (Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos se requieren, 263 participantes en cada grupo).

Referencias

- 1. Kragh-Sørensen P, Holm P,Fynboe C,Schaumburg E,Andersen B,Bech P,Pichard J. Bromazepam in generalized anxiety. Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. Psychopharmacology; 1990.
- 2. Fontaine R, Mercier P,Beaudry P,Annable L,Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. Acta Psychiatr Scand; 1986.
- 3. Fontaine R, Annable L,Chouinard G,Ogilvie R. Bromazepam and Diazepam in Generalized Anxiety. J Clin Psychopharmacol; 1983.

Otros ansiolíticos

Bupirona

Pregunta: Bupirona comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	bupirona	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
HAMA (diferencia de medias)												
4 1,2,3,4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	204	209	-	SMD 0,13 más alto. (0,06 menor a 0,33 más alto.)	 MUY BAJA	
Respuesta (50% reducción línea base)												
2 1,4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	73/177 (41,2%)	58/179 (32,4%)	RR 1,28 (0,97 a 1,68)	91 más por 1000 (de 10 menos a 220 más)	 MUY BAJA	
Eventos adversos												
6 1,3,4,5,6,7	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^c	no es serio	muy serio ^b	ninguno	187/277 (67,5%)	108/277 (39,0%)	RR 1,49 (0,97 a 2,28)	191 más por 1000 (de 12 menos a 499 más)	 MUY BAJA	
Abandonos												
5 1,3,4,6,7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	40/263 (15,2%)	52/267 (19,5%)	RR 0,78 (0,54 a 1,11)	43 menos por 1000 (de 90 menos a 21 más)	 MUY BAJA	

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

Explicaciones

a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, deserción y notificación.

b. El número de pacientes incluido en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión(Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad, se requieren 348 participantes en cada grupo; Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales en la tasa de respuesta al tratamiento, se requieren 641 participantes en cada grupo); Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo).

c. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: Tau² = 0,20; Chi² = 25,47, df = 5 (P = 0,0001); I² = 80%).

Referencias

1. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology; 1998.

2. Delle Chiaie R, Pancheri P,Casacchia M,Stratta P,Kotzalidis GD,Zibellini M. Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspirone from prior treatment with lorazepam: A placebo-controlled, double-blind study. J Clin Psychopharmacol; 1995.

3. Ross C, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry*; 1987.
4. Davidson J, DuPont R, Hedges D, Haskins J. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*; 1999.
5. Fontaine R, Beaudry P, Beauclair L, Chouinard G. Comparison of withdrawal of buspirone and diazepam: A placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 1987.
6. Pecknold J, Matas M, Howarth B, Ross C, Swinson R, Vezeau C, et al. Evaluation of buspirone as an anti-anxiety agent: Buspirone and diazepam versus placebo. *Can J Psychiatry*; 1989.
7. Enkelmann, R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*; 1991.

Otros fármacos

Pregabalina

Pregunta: Pregabalina comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	pregabalina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas; evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA)												
6 1,2,3,4,5,6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1193	1196	-	SMD 0,39 más alto. (0,31 más alto. a 0,47 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas; evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
4 1,3,4,6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	358/657 (54,5%)	252/651 (38,7%)	RR 1,41 (1,25 a 1,59)	159 más por 1000 (de 97 más a 228 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: 4 semanas)												
1 ⁴	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	110/135 (81,5%)	90/132 (68,2%)	RR 1,20 (1,040 a 1,338)	136 más por 1000 (de 27 más a 230 más)	⊕⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos graves (seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas)												
2 ^{5,6}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	26/328 (7,9%)	22/330 (6,7%)	RR 1,19 (0,69 a 2,06)	13 más por 1000 (de 21 menos a 71 más)	⊕⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Calidad de vida (seguimiento: 8 semanas)												
1 ⁵	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	121	128	-	SMD 0,2 más alto. (0,05 menor a 0,45 más alto.)	⊕⊕○○○ BAJA	CRÍTICO

Abandono debido a efectos adversos (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	pregabalina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	70/603 (11,6%)	46/602 (7,6%)	RR 1,51 (1,06 a 2,16)	39 más por 1000 (de 5 más a 89 más)	 MODERADO	CRÍTICO

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

Explicaciones

a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación.

b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo; Calidad de vida: Para detectar una diferencia de 6,8 puntos en calidad de vida medida con el Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, se requieren 367 participantes en cada grupo).

c. El IC95% cruza el umbral de decisión (Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para los eventos adversos del 12% de diferencia absoluta).

Referencias

1. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for Treatment of Generalized Anxiety Disorder. A 4-Week, Multicenter, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pregabalin and Alprazolam. Arch Gen Psychiatry; 2005.
2. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. J Clin Psychopharmacol.; 2005.
3. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney C A, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry; 2003.
4. Feltner D, Crockatt J, Dubovsky S, Cohn C, Shrivastava R, Targum S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol; 2003.
5. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Ameringen M Van, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind. Int Clin Psychopharmacol; 2009.
6. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. Journal of Clinical Psychiatry; 2006.

Quetiapina

Pregunta: Quetiapina comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quetiapina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ansiedad (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	1517	1533	-	SMD 0,3 SD menor (0,2 menor a 0,39 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Respuesta (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	923/1517 (60,8%)	764/1553 (49,2%)	RR 1,23 (1,16 a 1,32)	113 más por 1000 (de 79 más a 157 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Remisión (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	526/1517 (34,7%)	420/1533 (27,4%)	RR 1,26 (1,14 a 1,41)	71 más por 1000 (de 38 más a 112 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Calidad de vida (seguimiento: media 8 semanas)												
2 ^{1,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	617	622	-	SMD 0,07 más alto. (0,04 menor a 0,19 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	
Eventos adversos (seguimiento: media 8 semanas)												
2 ^{1,3}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	540/622 (86,8%)	446/606 (73,6%)	RR 1,18 (1,12 a 1,25)	132 más por 1000 (de 88 más a 184 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Abandonos debido a efectos adversos (seguimiento: media 8 semanas)												
3 ^{2,3}	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	150/1074 (14,0%)	44/1064 (4,1%)	RR 3,39 (2,45 a 4,69)	99 más por 1000 (de 60 más a 153 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	

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

Explicaciones

a. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: $\tau^2 = 1,00$; $\chi^2 = 31,26$, $df = 4$ ($P < 0,00001$); $I^2 = 87\%$) que no se explica por el análisis conjunto de diferentes dosis (Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0,76$, $df = 2$ ($P = 0,68$), $I^2 = 0\%$)

b. El IC95% cruza el umbral de decisión (Para detectar una diferencia de 6,8 puntos en calidad de vida medida con el Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, se requieren 367 participantes en cada grupo).

Referencias

1. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, placebo controlled and active-controlled study. International Clinical Psychopharmacology; 2012.
2. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggers I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. Int J Neuropsychopharmacol; 2010.
3. Khan A, Atkinson S, Mezhebovsky I, She F, Leathers T, Pathak S. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in patients with generalized anxiety disorder and a history of inadequate treatment response: A randomized, double-blind study. Ann Clin Psychiatry; 2014.

Opipramol

Pregunta: Opipramol comparado con placebo para adultos con TAG

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	tríciclicos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	101	107	-	SMD 0,14 más alto. (0,14 menor a 0,41 más alto.)	 MUY BAJA	
Ansiedad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA)												
1 1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	37/101 (36,6%)	33/107 (30,8%)	RR 1,19 (0,81 a 1,74)	59 más por 1000 (de 59 menos a 228 más)	 MUY BAJA	
Eventos adversos (seguimiento: 28 días)												
1 1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	2/101 (2,0%)	7/107 (6,5%)	RR 0,30 (0,06 a 1,42)	46 menos por 1000 (de 61 menos a 27 más)	 MUY BAJA	
Abandonos debido a efectos adversos (seguimiento: 28 días)												

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

Explicaciones

a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, desgaste y notificación.

b. El número de pacientes incluido en los análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad, se requieren 348 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un cambio de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo)

Referencias

1. Möller HJ, Volz HP,Reimann IW,Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. J Clin Psychopharmacol; 2001.

TABLAS DE FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES o MARCOS EtD

A continuación, se incluyen las tablas EtD utilizadas por el GAG para la elaboración de las recomendaciones de la pregunta clínica nº 3.

Antidepresivos

ISRS

Pregunta

¿Debería usarse inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	ISRS
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7)	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas

	Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen los antidepresivos ISRS.	físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.
--	---	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO ○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 15 ECA con un total de 5737 personas con TAG, 3266 tratados con algún ISRS, y 2471 tratados con placebo (8–22). De los 15 ECA, 6 ECA (n= 1.990) evalúan el efecto del escitalopram (12–14,17–19), 4 ECA (n= 1.600) el de la paroxetina (8,14–16), 3 ECA (n= 1.066) el de la sertralina (9–11) y 3 el de la vilazodona (n= 1.475) (20–22). <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56 (23–31)</td><td>La media ansiedad era 11,34</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,36 menor (1,66 menor a 3,05 menor)</td><td>MD 2,36 menor (1,66 menor a 3,05 menor)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>438 por 1000</td><td>574 por 1000 (539 a 617)</td><td>136 más por 1000 (101 más a 180 más)</td><td>RR 1,31 (1,23 a 1,41)</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA (24–27,31–34)</td><td>240 por 1000</td><td>381 por 1000 (326 a 443)</td><td>141 más por 1000 (86 más a 204 más)</td><td>RR 1,59 (1,36 a 1,85)</td></tr><tr><td>Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100</td><td>La media calidad de vida era 3,45</td><td>La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 6,08 más alto (4,6 más alto a 7,56 más alto)</td><td>MD 6,08 más alto (4,6 más alto a 7,56 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td>597 por 1000</td><td>782 por 1000 (705 a 866)</td><td>185 más por 1000</td><td>RR 1,31 (1,18 a 1,45)</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56 (23–31)	La media ansiedad era 11,34	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,36 menor (1,66 menor a 3,05 menor)	MD 2,36 menor (1,66 menor a 3,05 menor)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	438 por 1000	574 por 1000 (539 a 617)	136 más por 1000 (101 más a 180 más)	RR 1,31 (1,23 a 1,41)	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA (24–27,31–34)	240 por 1000	381 por 1000 (326 a 443)	141 más por 1000 (86 más a 204 más)	RR 1,59 (1,36 a 1,85)	Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100	La media calidad de vida era 3,45	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 6,08 más alto (4,6 más alto a 7,56 más alto)	MD 6,08 más alto (4,6 más alto a 7,56 más alto)	-	Eventos adversos	597 por 1000	782 por 1000 (705 a 866)	185 más por 1000	RR 1,31 (1,18 a 1,45)	CONSIDERACIONES ADICIONALES
Desenlaces	Con placebo	Con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																												
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56 (23–31)	La media ansiedad era 11,34	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,36 menor (1,66 menor a 3,05 menor)	MD 2,36 menor (1,66 menor a 3,05 menor)	-																												
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	438 por 1000	574 por 1000 (539 a 617)	136 más por 1000 (101 más a 180 más)	RR 1,31 (1,23 a 1,41)																												
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA (24–27,31–34)	240 por 1000	381 por 1000 (326 a 443)	141 más por 1000 (86 más a 204 más)	RR 1,59 (1,36 a 1,85)																												
Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100	La media calidad de vida era 3,45	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 6,08 más alto (4,6 más alto a 7,56 más alto)	MD 6,08 más alto (4,6 más alto a 7,56 más alto)	-																												
Eventos adversos	597 por 1000	782 por 1000 (705 a 866)	185 más por 1000	RR 1,31 (1,18 a 1,45)																												

				(107 más a 269 más)		
	Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)	24 por 1000	3 por 1000 (2 a 3)	21 menos por 1000 (22 menos a 21 menos)	RD 0,11 (0,07 a 0,14)	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large ○ Moderate X Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.	El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica. Además, en los ECA considerados no se informa la naturaleza, la gravedad, la duración ni la proporción de los eventos adversos. En la práctica habitual, cuando aparecen, en la mayoría de los casos son leves y transitorios. Por lo tanto, en general, se considera que los ISRS se toleran bien. Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la base de datos de farmacología Drugdex indican que el tratamiento con ISRS puede provocar determinados efectos de clase, entre los que se encuentran: aumento del riesgo de fracturas óseas, aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, aumento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal y de malformaciones. Asimismo, la suspensión brusca provoca síntomas de retirada (mareo, alteraciones sensoriales, alteraciones del sueño, agitación, etc.) y su suspensión durante las etapas finales del embarazo puede provocar que aparezca en el recién nacido dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, irritabilidad, letargo, lloro constante, somnolencia y dificultad para dormir.

Certainty of evidence																							
What is the overall certainty of the evidence of effects?																							
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	<table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr> <tr> <td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr> <tr> <td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr> <tr> <td>Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^{c,d}</td></tr> </table> a. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior) b. Aunque existe heterogeneidad estadística ($I^2 = 87\%$, $P < 0,01$); se explica por el uso de diferentes fármacos y dosis ($I^2 = 88\%$, $P < 0,01$). c. Aunque existe heterogeneidad estadística ($I^2 = 86\%$, $P < 0,01$); se explica por el uso de diferentes fármacos y dosis ($I^2 = 84,2\%$, $P < 0,01$). d. Aunque la tasa de eventos adversos sexuales es muy baja, el tamaño de la muestra se puede considerar grande (en torno a 2000 pacientes).	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{a,b}	Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{c,d}	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)																					
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a																					
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA																					
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA																					
Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a																					
Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{a,b}																					
Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)	IMPORTANTE	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{c,d}																					

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	
Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☒ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know		Se estimó que el coste (PVP con IVA) del tratamiento con los diferentes ISRS comercializados en España durante 12 semanas oscila entre 8,75€ y 69,96€. -Paroxetina: se estima entre 19,58 € (20 mg/d) y 48,94 € (50 mg/d) por paciente y trimestre. -Vilazodona: no se comercializa en España. -Sertralina: se estima entre 8,75 € (25 mg/d) y 69,96 € (200 mg/d) por paciente y trimestre. -Escitalopram: se estima entre 14,09 € (5 mg/d) y 56,38 € (20 mg/d) por paciente y trimestre.

		El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla el coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con ISRS en España	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ No included studies	De acuerdo a la única evaluación económica identificada, la sertralina (ISRS) es más efectiva en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y menos costosa que placebo en Reino Unido (35).	
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La sertralina en la actualidad no tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG. Su prescripción podría generar inequidad en el acceso al tratamiento por parte de la población con menos recursos y también por CCAA o territorios.

☐ Varies ☐ Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos los ISRS, es variable entre las personas con TAG por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (36). Por otro lado, en los ECA considerados, la tasa de abandono prematuro del tratamiento con ISRS debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento analizado, que varió entre las 8 y las 12 semanas, es significativamente mayor que la obtenida en el grupo placebo (40 pacientes más por cada 1.000; riesgo relativo (RR)= 1,92; IC95%: 1,49, 2,47; I²= 0%; p= 0,80; k= 10; n= 3.429) (8,10–12,14–16,18,19). Las tasas de abandono prematuro del tratamiento debido a efectos adversos por fármaco son las siguientes: -Vilazodona: 14,1%, significativamente mayor que la producida en los grupos de control (3,9%) (P< 0,01) (20–22). -Paroxetina: 9,8%, significativamente mayor que la producida en los grupos de control (4,3%) (49 pacientes más por cada 1.000; RR= 2,14; IC95%: 1,43, 3,19; I²= 0%; P= 0,79; k= 4; n= 1.603) (8,14–16). -Sertralina: no se obtuvieron tasas diferenciales de abandono de la sertralina frente al placebo (10,11). -Escitalopram: significativamente mayor que la producida en los grupos de control (32 pacientes más por cada 1.000; RR= 1,84; IC95%: 1,07, 3,17; I²= 0%; P= 0,81; k= 4; n= 1.254) (12,14,18,19). Por otro lado, la presencia de efectos adversos como la disminución del deseo sexual, la dificultad para llegar al orgasmo o la disfunción eréctil (8,10,11,13–19) puede llegar a ser difícilmente aceptable para algunos pacientes.	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso prolongado de sintomatología hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico. Los ISRS son bien tolerados y se ve respuesta y remisión con eventos secundarios mayoritariamente leves y transitorios. El GAG considera que no hay problemas de aceptabilidad de la prescripción de los ISRS por parte del médico de AP.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Algunos ISRS, como la paroxetina y el escitalopram, tienen indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG. Otros, como la sertralina, el citalopram, la fluvoxamina, la fluoxetina o la vilazodona, no tienen esta indicación aprobada. Además, la vilazodona no está comercializada en España. Por tanto, cuando el médico responsable del tratamiento, bajo su exclusiva responsabilidad, considerara indispensable la

		utilización de la sertralina, el citalopram, la fluvoxamina o la fluoxetina, debe justificar en la historia clínica la necesidad de su uso e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales del fármaco, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y al Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
--	--	---

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

JUICIO							
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	X	○

CONCLUSIONES

Recommendation

- En pacientes con TAG de gravedad moderada cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se sugiere la elección de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como primera línea de tratamiento farmacológico. [Débil a favor]
- En pacientes con TAG grave se recomienda la prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en espera de ser valorado por el servicio de Salud Mental. [BPC]
- En la prescripción de antidepresivos debe considerarse: la edad, la tolerancia, los efectos secundarios, la posibilidad de embarazo, el tratamiento previo recibido, la existencia de comorbilidades, el posible riesgo de sobredosis ocasional, las posibles interacciones con otros medicamentos que se estén recibiendo, el consumo concomitante de tóxicos y el coste a igual efectividad. [BPC]
- No hay suficiente evidencia para recomendar un antidepresivo en particular frente a los demás. Por tanto, se sugiere que la elección se haga en un proceso de toma de decisiones compartida entre el paciente y el profesional de la salud que le atiende, teniendo en cuenta el éxito previo con el paciente individual, la preferencia del paciente y el juicio del profesional (que incluya su experiencia previa con el medicamento). [BPC]
- Para reducir la probabilidad y la gravedad de los efectos secundarios, se sugiere comenzar el tratamiento con antidepresivos a una dosis baja (aproximadamente la mitad de la dosis inicial administrada a pacientes con depresión) y valorar su incremento gradual (aumentar según la tolerabilidad, dentro del rango de dosis aprobado) con el fin de lograr el efecto terapéutico. [BPC]
- Durante el embarazo, se debe considerar: [BPC]
 - Si las ventajas potenciales para la madre debidas a los antidepresivos prescritos superan los posibles riesgos para el feto.
 - Usar la mínima dosis eficaz del fármaco y por el menor tiempo posible para disminuir el riesgo potencial de efectos adversos neonatales.
- En la prescripción de antidepresivos en pacientes con TAG, se recomienda ofrecer información detallada sobre: [BPC]
 - Los objetivos terapéuticos, la duración del tratamiento y los riesgos de la interrupción brusca del mismo.
 - La no inmediatez del efecto y la necesidad de cumplimiento del tratamiento.
 - Los posibles efectos adversos y advertir que estos generalmente ocurren pronto en el tratamiento, incluso antes de empezar a notar los efectos beneficiosos.
- Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado. [BPC]
- Si un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es efectivo en el tratamiento de un paciente con TAG, pero no se tolera, se sugiere cambiar a otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, salvo que se hayan producido reacciones adversas graves o de clase. Si tampoco se tolera el segundo, se sugiere cambiar a un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. [BPC]
- Se sugiere revisar la respuesta inicial después de 4-6 semanas de tratamiento y no aumentar la dosis antes de dicho periodo. [BPC]
- Si se produce remisión de los síntomas dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere continuar con el mismo aproximadamente de 6 a 12 meses y evaluar el progreso. [BPC]
- Si se produce una respuesta parcial al tratamiento inicial dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere valorar aumentar la dosis del tratamiento dentro del rango terapéutico y monitorizar el progreso. [BPC]

- Cuando se indique la retirada de la medicación, se recomienda que sea de manera progresiva, con reducción de la dosis durante semanas o meses. [BPC]
- Si no hay respuesta al tratamiento inicial dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, tras verificar el cumplimiento del mismo, confirmar el diagnóstico y reevaluar la existencia de posibles comorbilidades, se sugiere plantear una modificación del mismo consistente en: añadir terapia psicológica y/o aumentar la dosis dentro del rango de dosis aprobado, o bien cambiar a otro fármaco con diferente mecanismo de acción. [BPC]
- Si se produce un empeoramiento de los síntomas dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere cambiar a otro fármaco con diferente mecanismo de acción. [BPC]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749-56.
9. Dahl AA, Ravindran A, Allgulander C, Kutcher SP, Austin C, Burt T. Sertraline in generalized anxiety disorder: Efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(6):429-35.
10. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):874-81.
11. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1642-9.
12. Stein D, Ahokas A, Márquez M, Höschl C, Oh K, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. septiembre de 2014;75(4):362-8.
13. Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety*. 2004;19(4):234-40.
14. Baldwin DS, Huusom AKT, Mæhlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189(3):264-72.
15. Pollack M, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty J, Bellew K, Burnham, DBMK I. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):350-7.
16. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):305-20.
17. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, placebo controlled and active-controlled study. Vol. 27, *International Clinical Psychopharmacology*. 2012. p. 40-54.
18. Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, Dew MA, Pollock BG, Ciliberti C, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(3):295-303.
19. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(10):854-61.
20. Durgam S, Gommoll C, Forero G, Nunez R, Tang X, Mathews M, et al. Efficacy and Safety of Vilazodone in Patients With Generalized Anxiety Disorder. Vol. 77, *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2016. p. 1687-94.
21. Gommoll C, Forero G, Mathews M, Nunez R, Tang X, Durgam S, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. Vol. 30, *International Clinical Psychopharmacology*. 2015. p. 297-306.
22. Gommoll C, Durgam S, Mathews M, Forero G, Nunez R, Tang X, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase iii study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. En: *Depression and Anxiety*. 2015. p. 451-9.
23. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet Lond Engl*. 2006;368(9553):2156-66.
24. Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety*. 2004;19(4):234-40.
25. Stein D, Ahokas A, Márquez M, Höschl C, Oh K, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. septiembre de 2014;75(4):362-8.
26. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749-56.
27. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1642-9.

28. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):874-81.
29. Dahl AA, Ravindran A, Allgulander C, Kutcher SP, Austin C, Burt T. Sertraline in generalized anxiety disorder: Efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(6):429-35.
30. Gommoll C, Durgam S, Mathews M, Forero G, Nunez R, Tang X, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase iii study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. *En: Depression and Anxiety*. 2015. p. 451-9.
31. Durgam S, Gommoll C, Forero G, Nunez R, Tang X, Mathews M, et al. Efficacy and Safety of Vilazodone in Patients With Generalized Anxiety Disorder. Vol. 77, *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2016. p. 1687-94.
32. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, placebo controlled and active-controlled study. Vol. 27, *International Clinical Psychopharmacology*. 2012. p. 40-54.
33. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggers I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):305-20.
34. Pollack M, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty J, Bellew K, Burnham, DBMK I. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):350-7.
35. Mavranetzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):317-33.
36. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract*. octubre de 2016;66(651):e708-19.

Escitalopram

Pregunta

¿Debería usarse escitalopram vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Escitalopram
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ✗ Yes ○ Varies ○ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1-3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) como el escitalopram.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																									
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se han identificado 6 ECA con un total de 1.990 personas con TAG; 134 tratadas con 5 mg/día de escitalopram, 587 con 10 mg/día y 399 con 20 mg/día, mientras que 870 recibieron placebo. La duración del tratamiento osciló entre las 8 y las 12 semanas (8–13). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace: <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con escitalopram</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56</td><td>La media ansiedad era 15</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 3,33 más alto (2,35 menor a 4,32 más alto)</td><td>MD 3,33 más alto (2,35 más alto a 4,32 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>438 por 1000</td><td>561 por 1000 (495 a 640)</td><td>123 más por 1000 (57 más a 201 más)</td><td>RR 1,28 (1,13 a 1,46)</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA</td><td>219 por 1000</td><td>342 por 1000 (232 a 507)</td><td>123 más por 1000 (13 más a 287 más)</td><td>RR 1,56 (1,06 a 2,31)</td></tr><tr><td>Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoymentand Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100</td><td>La media calidad de vida era 1,7</td><td>La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 6,7 más alto (4,46 más alto a 8,94 más alto)</td><td>MD 6,7 más alto (4,46 más alto a 8,94 más alto)</td><td>-</td></tr></tbody></table>	Desenlaces	Con placebo	Con escitalopram	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56	La media ansiedad era 15	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 3,33 más alto (2,35 menor a 4,32 más alto)	MD 3,33 más alto (2,35 más alto a 4,32 más alto)	-	Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	438 por 1000	561 por 1000 (495 a 640)	123 más por 1000 (57 más a 201 más)	RR 1,28 (1,13 a 1,46)	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	219 por 1000	342 por 1000 (232 a 507)	123 más por 1000 (13 más a 287 más)	RR 1,56 (1,06 a 2,31)	Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoymentand Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100	La media calidad de vida era 1,7	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 6,7 más alto (4,46 más alto a 8,94 más alto)	MD 6,7 más alto (4,46 más alto a 8,94 más alto)	-	Cambios en las dosis de escitalopram no afectan a los efectos deseables.
Desenlaces	Con placebo	Con escitalopram	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																							
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56	La media ansiedad era 15	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 3,33 más alto (2,35 menor a 4,32 más alto)	MD 3,33 más alto (2,35 más alto a 4,32 más alto)	-																							
Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	438 por 1000	561 por 1000 (495 a 640)	123 más por 1000 (57 más a 201 más)	RR 1,28 (1,13 a 1,46)																							
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	219 por 1000	342 por 1000 (232 a 507)	123 más por 1000 (13 más a 287 más)	RR 1,56 (1,06 a 2,31)																							
Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoymentand Satisfaction Questionnaire Escala de: 1 a 100	La media calidad de vida era 1,7	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 6,7 más alto (4,46 más alto a 8,94 más alto)	MD 6,7 más alto (4,46 más alto a 8,94 más alto)	-																							

	<table><tr><td>Eventos adversos</td><td>594 por 1000</td><td>724 por 1000 (623 a 837)</td><td>131 más por 1000 (30 más a 243 más)</td><td>RR 1,22 (1,05 a 1,41)</td></tr><tr><td>Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de líbido)</td><td>28 por 1000</td><td>2 por 1000 (1 a 3)</td><td>26 menos por 1000 (28 menos a 26 menos)</td><td>RD 0,07 (0,03 a 0,10)</td></tr></table>	Eventos adversos	594 por 1000	724 por 1000 (623 a 837)	131 más por 1000 (30 más a 243 más)	RR 1,22 (1,05 a 1,41)	Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de líbido)	28 por 1000	2 por 1000 (1 a 3)	26 menos por 1000 (28 menos a 26 menos)	RD 0,07 (0,03 a 0,10)	
Eventos adversos	594 por 1000	724 por 1000 (623 a 837)	131 más por 1000 (30 más a 243 más)	RR 1,22 (1,05 a 1,41)								
Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de líbido)	28 por 1000	2 por 1000 (1 a 3)	26 menos por 1000 (28 menos a 26 menos)	RD 0,07 (0,03 a 0,10)								

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
Large Moderate X Small Trivial Varies Don't know Ver apartado anterior.	El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica. Además, en los ECA considerados no se informa la naturaleza, la gravedad y la duración de los eventos adversos. En la práctica habitual, cuando aparecen, en la mayoría de los casos son leves y transitorios. Por lo tanto, en general, se considera que el escitalopram se tolera bien. Cambios en las dosis de escitalopram no afectan a los efectos indeseables.	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES					
Very low X Low Moderate High No included studies <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td></tr></table>	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)					
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}					

	Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO^c	
	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA^{a,d}	
	Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoymentand Satisfaction Questionnaire	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO^{b,d}	
	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA^{b,e}	
	a. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística (I² = 69%, P= 0,04). b. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior). c. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística (I² = 53%, P= 0,04). d. El número de participantes incluido en el análisis no llega al TOI. e. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística (I² = 79%, P> 0,01).			
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ✖ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.		El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores. La evidencia muestra que el tratamiento con escitalopram (frente a placebo): - No modifica los niveles de ansiedad por encima del umbral de decisión clínica. - Aumenta la probabilidad de respuesta (123 pacientes más por cada 1.000) - Aumenta la probabilidad de remisión (123 pacientes más por cada 1.000) - No modifica los niveles de calidad de vida relacionada con la salud por encima del umbral de decisión clínica. - Aumenta el riesgo de eventos adversos (131 pacientes más por cada 1.000) pero no de eventos adversos sexuales (26 menos por 1000).	
Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs X Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste del escitalopram en comparación con placebo en España	El coste de escitalopram se estima entre 14,09 € (5 mg/d) y 56,38 € (20 mg/d) por paciente y trimestre. El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla el coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con escitalopram en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ No included studies	De acuerdo a la única evaluación económica identificada, escitalopram (ISRS) es más efectiva en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y menos costosa que placebo en Reino Unido (14).	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El escitalopram tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, por tanto, la prescripción de este fármaco no generaría inequidad en la población de personas con menos recursos. El GAG, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan otras situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con escitalopram en el SNS.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	La aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos el escitalopram, es variable entre las personas con TAG (15–18). La tasa de abandono prematuro del escitalopram debido a efectos adversos es significativamente mayor que la producida en los grupos de control (32 pacientes más por cada 1.000; RR= 1,84; IC95%: 1,07, 3,17; I2= 0%; P= 0,81; k= 4; n= 1.254) (19–22). Además, no se puede valorar la relación entre la efectividad, los efectos secundarios y la aceptabilidad a largo plazo puesto que los ECA considerados solo analizan un periodo de 8 a 12 semanas.	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso amplio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El escitalopram tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG y puede ser prescrito en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies

	JUICIO						
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Ver recomendación ISRS

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Stein D, Ahokas A, Márquez M, Höschl C, Oh K, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. septiembre de 2014;75(4):362-8.
9. Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. Depress Anxiety. 2004;19(4):234-40.
10. Baldwin DS, Huusom AKT, Mæhlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. Br J Psychiatry. 2006;189(3):264-72.
11. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, placebo controlled and active-controlled study. Vol. 27, International Clinical Psychopharmacology. 2012. p. 40-54.
12. Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, Dew MA, Pollock BG, Ciliberti C, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2009;301(3):295-303.
13. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. Depress Anxiety. 2008;25(10):854-61.
14. Mavranouzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. Pharmacoeconomics. 2013;31(4):317-33.

15. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract.* octubre de 2016;66(651):e708-19.
16. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med.* marzo de 2007;22(3):303-7.
17. Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* abril de 2010;60(573):e144-55.
18. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(15):1-167.
19. Baldwin DS, Huusom AKT, Mæhlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;189(3):264-72.
20. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2008;25(10):854-61.
21. Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, Dew MA, Pollock BG, Ciliberti C, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009;301(3):295-303.
22. Stein D, Ahokas A, Márquez M, Höschl C, Oh K, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* septiembre de 2014;75(4):362-8.

Paroxetina

PREGUNTA

¿Debería usarse paroxetina vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Paroxetina
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) como la paroxetina.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																														
○ Trivial ○ Small x Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se han identificado 4 ECA con un total de 1.600 personas con TAG; 543 tratadas con 20 mg/día de paroxetina, 197 con 40 mg/día y 161 con una pauta flexible (10 mg/día como dosis de inicio y dosis finales entre 20 y 50 mg/día), mientras que 699 recibieron placebo (8–11). La duración del tratamiento osciló entre las 8 y las 12 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con paroxetina</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63</td><td>La media ansiedad era 11,75</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,14 más alto (0,42 más alto a 3,86 más alto)</td><td>MD 2,14 más alto (0,42 más alto a 3,86 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>524 por 1000</td><td>655 por 1000 (572 a 750)</td><td>131 más por 1000 (47 más a 225 más)</td><td>RR 1,25 (1,09 a 1,43)</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA</td><td>236 por 1000</td><td>398 por 1000 (306 a 514)</td><td>163 más por 1000 (71 más a 278 más)</td><td>RR 1,69 (1,30 a 2,18)</td></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td>557 por 1000</td><td>813 por 1000 (595 a 1000)</td><td>256 más por 1000 (39 más a 551 más)</td><td>RR 1,46 (1,07 a 1,99)</td></tr><tr><td>Abandono debido a efectos adversos</td><td>43 por 1000</td><td>92 por 1000 (61 a 137)</td><td>49 más por 1000</td><td>RR 2,14 (1,43 a 3,19)</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con paroxetina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63	La media ansiedad era 11,75	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,14 más alto (0,42 más alto a 3,86 más alto)	MD 2,14 más alto (0,42 más alto a 3,86 más alto)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	524 por 1000	655 por 1000 (572 a 750)	131 más por 1000 (47 más a 225 más)	RR 1,25 (1,09 a 1,43)	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	236 por 1000	398 por 1000 (306 a 514)	163 más por 1000 (71 más a 278 más)	RR 1,69 (1,30 a 2,18)	Eventos adversos	557 por 1000	813 por 1000 (595 a 1000)	256 más por 1000 (39 más a 551 más)	RR 1,46 (1,07 a 1,99)	Abandono debido a efectos adversos	43 por 1000	92 por 1000 (61 a 137)	49 más por 1000	RR 2,14 (1,43 a 3,19)	Resultados dosis-respuesta: Probabilidad de remisión - 20 mg: 113 pacientes más por cada 1.000 - 40 mg: 330 pacientes más por cada 1.000 - 20-50 mg: 134 pacientes más por cada 1.000
Desenlaces	Con placebo	Con paroxetina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																												
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63	La media ansiedad era 11,75	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,14 más alto (0,42 más alto a 3,86 más alto)	MD 2,14 más alto (0,42 más alto a 3,86 más alto)	-																												
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	524 por 1000	655 por 1000 (572 a 750)	131 más por 1000 (47 más a 225 más)	RR 1,25 (1,09 a 1,43)																												
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	236 por 1000	398 por 1000 (306 a 514)	163 más por 1000 (71 más a 278 más)	RR 1,69 (1,30 a 2,18)																												
Eventos adversos	557 por 1000	813 por 1000 (595 a 1000)	256 más por 1000 (39 más a 551 más)	RR 1,46 (1,07 a 1,99)																												
Abandono debido a efectos adversos	43 por 1000	92 por 1000 (61 a 137)	49 más por 1000	RR 2,14 (1,43 a 3,19)																												

			(18 más a 94 más)										
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?													
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES									
○ Large X Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.			<u>Resultados dosis-respuesta:</u> Riesgo de eventos adversos - 20 mg/día: 136 pacientes más por cada 1.000 - 40 mg/día: 112 pacientes más por cada 1.000 - 20-50 mg/día: 703 pacientes más por cada 1.000 El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica. Además, en los ECA considerados no se informa la naturaleza, la gravedad y la duración de los eventos adversos. En la práctica habitual, cuando aparecen, en la mayoría de los casos son leves y transitorios. Por lo tanto, en general, se considera que la paroxetina se tolera bien.									
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?													
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES									
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	En la siguiente tabla se resumen los resultados de seguridad del tratamiento con paroxetina frente al tratamiento con placebo del TAG: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^c</td></tr></table>			Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^c	El GAG considera que la confianza en la evidencia global no debe ser considerada baja debido a certeza en la variable ansiedad, considera que el cambio mínimo significativo evaluado con la HAMA es más subjetivo que la respuesta y la remisión, por lo que priorizan estas últimas variables
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)											
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}											
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^c											

	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,d}	
	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{d,e}	
	a. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística (I ² = 54%, P= 0,11). b. El número de pacientes incluidos en el análisis no llega al TOI. c. Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística (I ² = 56%, P= 0,16). d. Heterogeneidad estadística (I ² = 47%, P= 0,13); sin inconsistencias clínicas importantes y que se explica por el uso de diferentes pautas de dosis (20 mg, 40 mg y 20-50 mg) (I ² = 64,3%, P= 0,06). e. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior).			
Values				
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.		El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.	
Balance of effects				
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores.			

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs X Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de los ISRS en comparación con placebo en España	El costo de la paroxetina se estima entre 19,58 € (20 mg/d) y 48,94 € (50 mg/d) por paciente y trimestre. El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con paroxetina en España.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	De acuerdo a la única evaluación económica identificada, la paroxetina (ISRS) es más efectiva en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y menos costosa que placebo en Reino Unido (12).	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La paroxetina tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, por tanto, la prescripción de este fármaco no generaría inequidad en la población de personas con menos recursos. El GAG considera que no es probable que existan otras situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con paroxetina en el SNS.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	La aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos la paroxetina, es variable entre las personas con TAG (13–16). La tasa de abandono prematuro de la paroxetina debido a efectos adversos es del 9,8%, significativamente mayor que la producida en los grupos de control (4,3%) (49 pacientes más por cada 1.000; RR= 2,14; IC95%: 1,43, 3,19; I2= 0%; P= 0,79; k= 4; n= 1.603) (17–20) y la presencia de efectos adversos como la disminución del deseo sexual, la dificultad para llegar al orgasmo o la disfunción eréctil (17–20) puede llegar a ser difícilmente aceptable para algunos pacientes.	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso amplio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico. La paroxetina es bien tolerada y se ve respuesta y remisión con eventos secundarios mayoritariamente leves y transitorios. El GAG considera que la aceptabilidad de la prescripción de paroxetina por parte del médico de AP es muy buena.
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La paroxetina tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG y puede ser prescrita en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Ver recomendación ISRS.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749-56.
9. Baldwin DS, Huusom AKT, Mæhlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189(3):264-72.
10. Pollack M, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty J, Bellew K, Burnham, DBMK I. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):350-7.
11. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):305-20.
12. Mavranouzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):317-33.
13. Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. abril de 2010;60(573):e144-55.
14. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(15):1-167.
15. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract*. octubre de 2016;66(651):e708-19.
16. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. marzo de 2007;22(3):303-7.
17. Baldwin DS, Huusom AKT, Mæhlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189(3):264-72.
18. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749-56.
19. Pollack M, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty J, Bellew K, Burnham, DBMK I. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):350-7.
20. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):305-20.

Sertralina

Pregunta

¿Debería usarse sertralina vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Sertralina
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes

	Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) como la sertralina.																										
Desirable Effects																											
How substantial are the desirable anticipated effects?																											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																									
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se han identificado 3 ECA con un total de 1.066 personas; 528 tratadas con pautas flexibles de sertralina (dosis inicial: 25 mg/día, dosis final: 50 - 200 mg/día) y 538 con placebo. La duración del tratamiento osciló entre las 10 y las 12 semanas (8–10) En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con sertralina</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63</td><td>La media HAMA era 9,75</td><td>La media HAMA en el grupo de intervención fue 2,39 más alto (1,99 más alto a 3,87 más alto)</td><td>MD 2,39 más alto (1,99 más alto, a 3,87 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>387 por 1000</td><td>588 por 1000 (468 a 743)</td><td>201 más por 1000 (81 más a 356 más)</td><td>RR 1,52 (1,21 a 1,92)</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA</td><td>233 por 1000</td><td>373 por 1000 (261 a 536)</td><td>140 más por 1000 (28 más a 303 más)</td><td>RR 1,60 (1,12 a 2,30)</td></tr><tr><td>Calidad de vida</td><td>La media calidad de vida era 4,3</td><td>La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,6 más alto (3,63 más alto a 7,57 más alto)</td><td>MD 5,6 más alto (3,63 más alto a 7,57 más alto)</td><td>-</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con sertralina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63	La media HAMA era 9,75	La media HAMA en el grupo de intervención fue 2,39 más alto (1,99 más alto a 3,87 más alto)	MD 2,39 más alto (1,99 más alto, a 3,87 más alto)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	387 por 1000	588 por 1000 (468 a 743)	201 más por 1000 (81 más a 356 más)	RR 1,52 (1,21 a 1,92)	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	233 por 1000	373 por 1000 (261 a 536)	140 más por 1000 (28 más a 303 más)	RR 1,60 (1,12 a 2,30)	Calidad de vida	La media calidad de vida era 4,3	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,6 más alto (3,63 más alto a 7,57 más alto)	MD 5,6 más alto (3,63 más alto a 7,57 más alto)	-	El GAG considera que el cambio mínimo significativo evaluado con la HAMA es más subjetivo que la respuesta y la remisión, por lo que priorizan estas últimas variables.
Desenlaces	Con placebo	Con sertralina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																							
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63	La media HAMA era 9,75	La media HAMA en el grupo de intervención fue 2,39 más alto (1,99 más alto a 3,87 más alto)	MD 2,39 más alto (1,99 más alto, a 3,87 más alto)	-																							
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	387 por 1000	588 por 1000 (468 a 743)	201 más por 1000 (81 más a 356 más)	RR 1,52 (1,21 a 1,92)																							
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	233 por 1000	373 por 1000 (261 a 536)	140 más por 1000 (28 más a 303 más)	RR 1,60 (1,12 a 2,30)																							
Calidad de vida	La media calidad de vida era 4,3	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,6 más alto (3,63 más alto a 7,57 más alto)	MD 5,6 más alto (3,63 más alto a 7,57 más alto)	-																							

	Eventos adversos	656 por 1000	1000 por 1000 (676 a 1000)	348 más por 1000 (20 más a 847 más)	RR 1,53 (1,03 a 2,29)													
Undesirable Effects																		
How substantial are the undesirable anticipated effects?																		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES													
○ Large ○ Moderate X Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.				El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica. Además, en los ECA considerados no se informa la naturaleza, la gravedad y la duración de los eventos adversos. En la práctica habitual, cuando aparecen, en la mayoría de los casos son leves y transitorios. Por lo tanto, en general, se considera que la sertralina se tolera bien.													
Certainty of evidence																		
What is the overall certainty of the evidence of effects?																		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES													
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	En la siguiente tabla se resumen los resultados del tratamiento con sertralina frente al tratamiento con placebo para el TAG: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO BAJA^a</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^b</td></tr></table>				Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO BAJA ^a	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	El GAG considera que la confianza en la evidencia global no debe ser considerada baja debido a certeza en la variable calidad de vida dado que ansiedad y calidad de vida no son variables independientes.	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)																
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA																
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO BAJA ^a																
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b																

	Calidad de vida	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	
	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^c	
	a) Inconsistencia inexplicada con heterogeneidad estadística (I ² = 67%) (se elimina con la exclusión del estudio de Brawman-Mintzer 2006 (RR = 1,72; IC95% 1,44, 2,04)). b) El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI. c) El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior).			
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.		El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN		CONSIDERACIONES ADICIONALES	
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartado anterior.			

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☒ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de los IRSN en comparación con placebo en España.	El coste de la sertralina se estima entre 8,75 € (25 mg/d) y 69,96 € (200 mg/d) por paciente y trimestre. El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con sertralina en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ No included studies	De acuerdo a la única evaluación económica identificada, la sertralina (ISRS) es más efectiva en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) y menos costosa que placebo en Reino Unido (11).	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La sertralina en la actualidad no tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG. Su prescripción podría generar inequidad en el acceso al tratamiento por parte de la población con menos recursos y también por CCAA o territorios.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	La aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos la sertralina, fluctúa por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (12–15). Este dato es importante dado que, si bien no existen tasas diferenciales de abandono de la sertralina frente al placebo (16,17), la presencia de efectos adversos como la disminución del deseo sexual, la dificultad para llegar al orgasmo o la disfunción eréctil (16,17) puede llegar a ser difícilmente aceptable para algunos pacientes.	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso amplio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico. La sertralina es bien tolerada y se ve respuesta y remisión con eventos secundarios mayoritariamente leves y transitorios. El GAG considera que no hay problemas de aceptabilidad de la prescripción de sertralina por parte del médico de AP.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La sertralina puede ser prescrita en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Ver recomendación ISRS.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Dahl AA, Ravindran A, Allgulander C, Kutcher SP, Austin C, Burt T. Sertraline in generalized anxiety disorder: Efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(6):429-35.
9. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):874-81.
10. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1642-9.
11. Mavranetzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):317-33.
12. Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. abril de 2010;60(573):e144-55.
13. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(15):1-167.
14. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract*. octubre de 2016;66(651):e708-19.
15. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. marzo de 2007;22(3):303-7.
16. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):874-81.
17. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1642-9.

Vilazodona

Pregunta

¿Debería usarse vilazodona vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Vilazodona
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye el nuevo antidepresivo vilazodona, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) y también agonista parcial del receptor serotoninérgico.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se han identificado 3 ECA con un total de 1.475 personas con TAG; 230 fueron tratadas durante 8 semanas con una dosis fija de 20 mg/día de vilazodona, 227 con una de 40 mg/día y 398 con una pauta flexible entre 20 y 40 mg/día, mientras que 620 recibieron placebo (8–10). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con vilazodona</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td>La media ansiedad era 10,39</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 1,33 más alto (0,52 más alto a 2,13 más alto)</td><td>MD 1,33 más alto (0,52 más alto a 2,13 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas</td><td>446 por 1000</td><td>562 por 1000 (508 a 620)</td><td>116 más por 1000 (62 más a 174 más)</td><td>RR 1,26 (1,14 a 1,39)</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td>336 por 1000</td><td>487 por 1000 (363 a 655)</td><td>151 más por 1000 (27 más a 319 más)</td><td>RR 1,45 (1,08 a 1,95)</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con vilazodona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	La media ansiedad era 10,39	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 1,33 más alto (0,52 más alto a 2,13 más alto)	MD 1,33 más alto (0,52 más alto a 2,13 más alto)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas	446 por 1000	562 por 1000 (508 a 620)	116 más por 1000 (62 más a 174 más)	RR 1,26 (1,14 a 1,39)	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	336 por 1000	487 por 1000 (363 a 655)	151 más por 1000 (27 más a 319 más)	RR 1,45 (1,08 a 1,95)	<u>Resultados dosis-respuesta:</u> Niveles de ansiedad: 20 mg/día: no efecto 40 mg/día: no efecto 20-40 mg/día: efecto pequeño Probabilidad de respuesta: 20 mg/día: no efecto 40 mg/día: 139 pacientes más por cada 1.000 20-40 mg/día: 134 pacientes más por cada 1.000
Desenlaces	Con placebo	Con vilazodona	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																		
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	La media ansiedad era 10,39	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 1,33 más alto (0,52 más alto a 2,13 más alto)	MD 1,33 más alto (0,52 más alto a 2,13 más alto)	-																		
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas	446 por 1000	562 por 1000 (508 a 620)	116 más por 1000 (62 más a 174 más)	RR 1,26 (1,14 a 1,39)																		
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	336 por 1000	487 por 1000 (363 a 655)	151 más por 1000 (27 más a 319 más)	RR 1,45 (1,08 a 1,95)																		

	Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas	622 por 1000	759 por 1000 (709 a 809)	137 más por 1000 (87 más a 187 más)	RR 1,22 (1,14 a 1,30)									
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES									
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.				<u>Resultados dosis-respuesta:</u> Riesgo de eventos adversos 20 mg: 94 pacientes más por cada 1.000 40 mg: no efecto 20-40 mg: 186 pacientes más por cada 1.000 El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica. Además, en los ECA considerados no se informa la naturaleza, la gravedad y la duración de los eventos adversos. En la práctica habitual, cuando aparecen, en la mayoría de los casos son leves y transitorios. Por lo tanto, en general, se considera que la vilazodona se tolera bien.									
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES									
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	<table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td></td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas</td><td></td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr></table>			Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^a		
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)												
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^a												
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^a												

	Remisión evaluado con: puntuación final ≤ 7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^a
	Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕⊕ ALTA
a. El tamaño muestral no llega al TOI. Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de remisión, se requieren 1.257 participantes en cada grupo.			

Values
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales

Balance of effects
 Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☒ Don't know	No se aportan datos dado que la vilazodona no está comercializada en España.	

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con vilazodona en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	En la revisión no se identificaron estudios que evaluaran los costes en relación con los beneficios netos de la vilazodona.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al no estar comercializada en España, podría haber diferencias territoriales en la solicitud como medicamento extranjero.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos la vilazodona, fluctúa por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (11–14). Este dato es importante dado que, por un lado, la tasa de abandonos de la vilazodona debido a efectos adversos es del 14,1%, significativamente mayor que la producida en los grupos de control (3,9%) ($P < 0,01$) (15–17) y la presencia de efectos adversos como la disminución del deseo sexual, la dificultad para llegar al orgasmo o la disfunción eréctil puede llegar a ser difícilmente aceptable para algunos pacientes	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso amplio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☒ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La vilazodona no está comercializada en España.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

- No se pudo emitir una recomendación dado que la vilazodona no está comercializada en España

REFERENCIAS:

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Durgam S, Gommoll C, Forero G, Nunez R, Tang X, Mathews M, et al. Efficacy and Safety of Vilazodone in Patients With Generalized Anxiety Disorder. Vol. 77, *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2016. p. 1687-94.
9. Gommoll C, Forero G, Mathews M, Nunez R, Tang X, Durgam S, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. Vol. 30, *International Clinical Psychopharmacology*. 2015. p. 297-306.
10. Gommoll C, Durgam S, Mathews M, Forero G, Nunez R, Tang X, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase iii study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. En: *Depression and Anxiety*. 2015. p. 451-9.
11. Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. abril de 2010;60(573):e144-55.
12. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(15):1-167.
13. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract*. octubre de 2016;66(651):e708-19.
14. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. marzo de 2007;22(3):303-7.
15. Durgam S, Gommoll C, Forero G, Nunez R, Tang X, Mathews M, et al. Efficacy and Safety of Vilazodone in Patients With Generalized Anxiety Disorder. Vol. 77, *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2016. p. 1687-94.
16. Gommoll C, Forero G, Mathews M, Nunez R, Tang X, Durgam S, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. Vol. 30, *International Clinical Psychopharmacology*. 2015. p. 297-306.
17. Gommoll C, Durgam S, Mathews M, Forero G, Nunez R, Tang X, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase iii study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. En: *Depression and Anxiety*. 2015. p. 451-9.

IRSN

PREGUNTA

¿Debería usarse los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	IRSN
COMPARISON:	placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes x Yes ○ Varies ○ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen los antidepresivos IRSN.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																														
○ Trivial ○ Small x Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 19 ECA con un total de 7.809 personas con TAG, 4.523 de ellas tratadas con algún IRSN y 3.286 con placebo (8–26). Trece de los ensayos (n= 4.223) (8–10,13,14,16,17,19–22,24,26) evalúan la venlafaxina y 8 la duloxetina (n= 3.586) (9–11,14,15,18,23,27) <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas</td><td>La media ansiedad era 11,17</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,87 más alto. (1,91 más alto a 3,84 más alto)</td><td>MD 2,87 más alto (1,91 más alto a 3,84 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta (50% reducción desde línea base)</td><td>401 por 1000</td><td>566 por 1000 (529 a 606)</td><td>164 más por 1000 (128 más a 205 más)</td><td>RR 1,41 (1,32 a 1,51)</td></tr><tr><td>Remisión (HAMA >7)</td><td>216 por 1000</td><td>350 por 1000 (307 a 397)</td><td>134 más por 1000 (91 más a 181 más)</td><td>RR 1,62 (1,42 a 1,84)</td></tr><tr><td>Calidad de vida</td><td>La media calidad de vida era 15,1</td><td>La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,7 más alto. (1,54 más alto a 9,86 más alto)</td><td>MD 5,7 más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td>584 por 1000</td><td>806 por 1000 (724 a 893)</td><td>222 más por 1000 (140 más a 309 más)</td><td>RR 1,38 (1,24 a 1,53)</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	La media ansiedad era 11,17	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,87 más alto. (1,91 más alto a 3,84 más alto)	MD 2,87 más alto (1,91 más alto a 3,84 más alto)	-	Respuesta (50% reducción desde línea base)	401 por 1000	566 por 1000 (529 a 606)	164 más por 1000 (128 más a 205 más)	RR 1,41 (1,32 a 1,51)	Remisión (HAMA >7)	216 por 1000	350 por 1000 (307 a 397)	134 más por 1000 (91 más a 181 más)	RR 1,62 (1,42 a 1,84)	Calidad de vida	La media calidad de vida era 15,1	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,7 más alto. (1,54 más alto a 9,86 más alto)	MD 5,7 más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)	-	Eventos adversos	584 por 1000	806 por 1000 (724 a 893)	222 más por 1000 (140 más a 309 más)	RR 1,38 (1,24 a 1,53)	
Desenlaces	Con placebo	Con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																												
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	La media ansiedad era 11,17	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,87 más alto. (1,91 más alto a 3,84 más alto)	MD 2,87 más alto (1,91 más alto a 3,84 más alto)	-																												
Respuesta (50% reducción desde línea base)	401 por 1000	566 por 1000 (529 a 606)	164 más por 1000 (128 más a 205 más)	RR 1,41 (1,32 a 1,51)																												
Remisión (HAMA >7)	216 por 1000	350 por 1000 (307 a 397)	134 más por 1000 (91 más a 181 más)	RR 1,62 (1,42 a 1,84)																												
Calidad de vida	La media calidad de vida era 15,1	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,7 más alto. (1,54 más alto a 9,86 más alto)	MD 5,7 más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)	-																												
Eventos adversos	584 por 1000	806 por 1000 (724 a 893)	222 más por 1000 (140 más a 309 más)	RR 1,38 (1,24 a 1,53)																												

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Trivial ○ Small x Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.	Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican la aparición de determinados efectos de clase: No se ha evaluado el uso de IRSN en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Sin embargo, en la experiencia tras la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular, y arritmias cardíacas mortales con el uso de ISNR, especialmente con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para padecer prolongación del intervalo QTc /TdP. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio antes de prescribir ISNR a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación del QTc. La suspensión brusca del tratamiento con IRSN conduce a la aparición de síntomas de retirada. No existen datos adecuados relativos al uso de IRSN en mujeres embarazadas, pero no se puede descartar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado con los ISRS (inhibición de la recaptación de serotonina). En recién nacidos de madres expuestas a IRSN en las últimas etapas del embarazo, pueden aparecer reacciones compatibles con los síntomas de retirada.

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																		
○ Very low ○ Low x Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada moderada, debido a que en el desenlace CVRS, el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información, 367 participantes en cada grupo). Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada moderada para ansiedad, respuesta, calidad de vida y eventos adversos, y alta para remisión. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Respuesta (50% reducción desde línea base)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ Alta^c</td></tr> <tr> <td>Remisión (HAMA >7)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ Alta^d</td></tr> <tr> <td>Calidad de vida</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^e</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{f,g}</td></tr> </tbody> </table> a. En algunos estudios incluidos, no está clara la forma de aleatorización (Hatford 2007; Montgomery 2006; Nimatoudis 2004; Wu 2011), y/o no tienen registrados sus protocolos (Hatford 2007; Kasper 2009; Montgomery 2006; Nicolini 2009; Wu 2011), sin embargo, no se consideran riesgos importantes en relación a la calidad global (el análisis de sensibilidad no genera cambios en el resultado global). b. El IC cruza el umbral de decisión clínica. c. En algunos estudios incluidos, no está clara la forma de aleatorización (Allgulander 2008; Davidson 1999; Hackett 2003; Hatford 2007; Koponen 2007; Montgomery 2006; Nimatoudis 2004; Rynn 2008; Wu 2011), en un estudio no está claro el cegamiento de pacientes y profesionales (Hackett 2003) y/o no tienen registrados sus protocolos (Allgulander 2008; Davidson 1999; Hatford 2007; Kasper 2008; Koponen 2007; Lenox-Smith 2003; Montgomery 2006; Nicolini 2009; Rynn 2008; Wu 2011), sin embargo, no se consideran riesgos importantes en relación a la calidad global (el análisis de sensibilidad no genera cambios en el resultado global (RR= 1,21; IC95% 1,13; 1,29)). d. En algunos estudios incluidos, no está clara la forma de aleatorización (Hatford 2007; Koponen 2007; Nimatoudis 2004; Rynn 2008; Wu 2011), y/o no tienen registrados sus protocolos (Hatford 2007; Koponen 2007; Lenox-Smith 2003; Nicolini 2009; Rynn 2008; Wu 2011), sin embargo, no se consideran riesgos importantes en relación a la calidad global (el análisis de sensibilidad no genera cambios en el resultado global (RR= 1,74; IC95% 1,48; 2,03)). e. El número de pacientes incluido en cada condición no alcanza el TOI.	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}	Respuesta (50% reducción desde línea base)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^c	Remisión (HAMA >7)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^d	Calidad de vida	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^e	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{f,g}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																		
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b}																		
Respuesta (50% reducción desde línea base)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^c																		
Remisión (HAMA >7)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^d																		
Calidad de vida	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^e																		
Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{f,g}																		

	f. En algunos estudios incluidos, no está clara la forma de aleatorización (Allgulander 2001; Davidson 1999; Montgomery 2006; Rickels 2000a; Rickels 2004; Rynn 2008; Wu 2011), y/o no tienen registrados sus protocolos (Allgulander 2001; Davidson 1999; Montgomery 2006; Rickels 2000a; Rickels 2004; Lenox-Smith 2003; Rynn 2008; Wu 2011), sin embargo, no se consideran riesgos importantes en relación a la calidad global (el análisis de sensibilidad no genera cambios en el resultado global). g. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: $P < 0,01$; $I^2 = 83\%$) (clínicamente esperada por la presencia diferentes fármacos y dosis, y parcialmente confirmada en el el contraste entre subgrupos, Test for subgroup differences: $P = 0,06$), $I^2 = 52,4\%$)	
--	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability x Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison x Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs x Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de los IRSN en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con IRSN por paciente y trimestre se estima entre 28,77 € y 86,31 €. Con duloxetine por paciente y trimestre se estima en 28,67 € (20 mg/d), 86,01 € (60 mg/d) y 172,02 € (120 mg/d). Y en el caso de la venlafaxina retard por paciente y trimestre se estima entre 28,77 € (75 mg/d) y 86,31 € (225 mg/d). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla el coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High x No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con IRSN en España.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison x Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	En la única evaluación económica identificada en la que se evalúa los IRSN además de otros medicamentos frente a placebo (28), se encontró que los IRSN son más efectivos en términos de AVAC y menos costosos que el placebo en Reino Unido.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ○ Probably reduced x Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con IRSN en el SNS.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no x Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos los IRSN, es variable entre las personas con TAG por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (29). Por otro lado, en los ECA considerados, la tasa de abandono de los IRSN debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento de 12 semanas analizado es del 13,4%, significativamente mayor que la obtenida en los grupos de control (6,4%) (P< 0,01) (8–16,23,24,26).	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso amplio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no x Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Aunque otros ISRS como la desvenlafaxina no tienen indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, la duloxetine y la venlafaxina retard tienen indicación aprobada para el TAG.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	JUICIO						
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

- Se sugiere el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina de liberación prolongada y duloxetina) en el tratamiento de primera línea de las personas con TAG como alternativa a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. [Débil a favor]
- Si un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina es efectivo en el tratamiento del paciente con TAG, pero no se tolera, se sugiere cambiar a otro inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, salvo que se hayan producido reacciones adversas graves o de clase. Si tampoco se tolera el segundo, se sugiere cambiar a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. [BPC]
- En la prescripción de antidepresivos debe considerarse: la edad, la tolerancia, los efectos secundarios, la posibilidad de embarazo, el tratamiento previo recibido, la existencia de comorbilidades, el posible riesgo de sobredosis ocasional, las posibles interacciones con otros medicamentos que se estén recibiendo, el consumo concomitante de tóxicos y el coste a igual efectividad. [BPC]
- No hay suficiente evidencia para recomendar un antidepresivo en particular frente a los demás. Por tanto, se sugiere que la elección se haga en un proceso de toma de decisiones compartida entre el paciente y el profesional de la salud que le atiende, teniendo en cuenta el éxito previo con el paciente individual, la preferencia del paciente y el juicio del profesional (que incluya su experiencia previa con el medicamento). [BPC]
- Para reducir la probabilidad y la gravedad de los efectos secundarios, se sugiere comenzar el tratamiento con antidepresivos a una dosis baja (aproximadamente la mitad de la dosis inicial administrada a pacientes con depresión) y valorar su incremento gradual (aumentar según la tolerabilidad, dentro del rango de dosis aprobado) con el fin de lograr el efecto terapéutico. [BPC]
- Durante el embarazo, se debe considerar: [BPC]
 - Si las ventajas potenciales para la madre debidas a los antidepresivos prescritos superan los posibles riesgos para el feto.
 - Usar la mínima dosis eficaz del fármaco y por el menor tiempo posible para disminuir el riesgo potencial de efectos adversos neonatales.
- En la prescripción de antidepresivos en pacientes con TAG, se recomienda ofrecer información detallada sobre: [BPC]
 - Los objetivos terapéuticos, la duración del tratamiento y los riesgos de la interrupción brusca del mismo.
 - La no inmediatez del efecto y la necesidad de cumplimiento del tratamiento.
 - Los posibles efectos adversos y advertir que estos generalmente ocurren pronto en el tratamiento, incluso antes de empezar a notar los efectos beneficiosos.
- Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado. [BPC]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. Depress Anxiety. 2008;25(10):854-61.
9. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: Examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. Psychol Med. 2009;39(2):267-76.
10. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(3):167-74.
11. Alaka K, Noble W, Montejó A, Duenas H, Munshi A, Lenox-Smith A, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Older Adult Patients With Generalized Anxiety Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(9):978-86.
12. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2,5 and 10mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. Hum Psychopharmacol. 2014;29:64-72.

13. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Ameringen MV, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(2):87-96.
14. Allgulander C, Nutt D, Detke M, Erickson J, Spann M, Walker D, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2008;22(4):417-25.
15. Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: A flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 2008;25(3):182-9.
16. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *Eur Psychiatry*. 2003;18(4):182-7.
17. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. Vol. 67, *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006. p. 771-82.
18. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):100-7.
19. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2003;53(495):772-7.
20. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. julio de 2001;179:15-22.
21. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*. junio de 2000;283(23):3082-8.
22. Nimatoudis I, Zissis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. noviembre de 2004;19(6):331-6.
23. Wu WY, Wang G, Ball SG, Desai D, Ang QQ. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(20):3260-8.
24. Davidson J, DuPont R, Hedges D, Haskins J. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(8):528-35.
25. Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. octubre de 2004;24(5):488-96.
26. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release Venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. 2000.
27. Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract*. 2014;68(1):49-59.
28. Mavranzeouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *PharmacoEconomics*. 2013;31(4):317-33.
29. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract*. octubre de 2016;66(651):e708-19.

Venlafaxina

Pregunta

¿Debería usarse venlafaxina vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Venlafaxina
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSNI) como la venlafaxina.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects						
How substantial are the desirable anticipated effects?						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES	
o Trivial o Small o Moderate X Large o Varies o Don't know	Se han identificado 14 ECA con un total de 4.223 personas con TAG; 138 fueron tratadas con una dosis fija de 37,5mg mg/día de venlafaxina, 729 con 75 mg/día, 478 con 150 mg/día, 86 con 225 mg/día y 1.068 con una pauta flexible entre 75 y 225 mg/día, mientras que 1.724 recibieron placebo (8–21). La duración del tratamiento osciló entre las 6 y las 10 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace:				Resultados de dosis-respuesta: Niveles de ansiedad: 75 mg/día: efecto pequeño 75-225 mg/día: efecto pequeño Probabilidad de respuesta: 75 mg/día: 143 pacientes más por cada 1.000 150 mg/día: 105 pacientes más por cada 1.000 75-225 mg/día: 162 pacientes más por cada 1.000 El GAG, en base a su experiencia, considera que, cuando no se pasa de una dosis de 150 mg/día, los efectos son similares a los ISRS.	
	Desenlaces	Con placebo	Con venlafaxina	Diferencia		Efecto relativo (95% CI)
	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	La media ansiedad era 0	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,33 Desviación estándar más alto (0,21 más alto a 0,45 más alto)	SMD 0,33 más alto (0,21 más alto a 0,45 más alto)		-
	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	407 por 1000	554 por 1000 (513 a 599)	147 más por 1000 (106 más a 192 más)		RR 1,36 (1,26 a 1,47)
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: rango 8 semanas a 10 semanas	182 por 1000	331 por 1000 (269 a 407)	149 más por 1000 (87 más a 225 más)	RR 1,82 (1,48 a 2,24)		

	<table><tr><td>Eventos adversos seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas</td><td>597 por 1000</td><td>877 por 1000 (842 a 919)</td><td>281 más por 1000 (245 más a 322 más)</td><td>RR 1,47 (1,41 a 1,54)</td></tr><tr><td>Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)</td><td>13 por 1000</td><td>2 por 1000 (1 a 3)</td><td>11 menos por 1000 (13 menos a 10 menos)</td><td>RD 0,14 (0,05 a 0,22)</td></tr></table>	Eventos adversos seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	597 por 1000	877 por 1000 (842 a 919)	281 más por 1000 (245 más a 322 más)	RR 1,47 (1,41 a 1,54)	Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)	13 por 1000	2 por 1000 (1 a 3)	11 menos por 1000 (13 menos a 10 menos)	RD 0,14 (0,05 a 0,22)	
Eventos adversos seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	597 por 1000	877 por 1000 (842 a 919)	281 más por 1000 (245 más a 322 más)	RR 1,47 (1,41 a 1,54)								
Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)	13 por 1000	2 por 1000 (1 a 3)	11 menos por 1000 (13 menos a 10 menos)	RD 0,14 (0,05 a 0,22)								
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?												
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES										

		el mecanismo de acción relacionado con los ISRS (inhibición de la recaptación de serotonina). En recién nacidos de madres expuestas a IRSN en las últimas etapas del embarazo, pueden aparecer reacciones compatibles con los síntomas de retirada. La suspensión brusca del tratamiento con IRSN conduce a la aparición de síntomas de retirada.
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada moderada.			El GAG ha decidido no rebajar la calidad de la evidencia global por la calidad de la variable eventos adversos sexuales.
	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	
	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	
	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: rango 8 semanas a 10 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	
Eventos adversos seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^c		

	Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido) IMPORTANTE  BAJA^{b,d}	
	a. Heterogeneidad moderada ($\text{Chi}^2 = 12,70$, $\text{df} = 4$ ($P = 0,01$); $I^2 = 69\%$) clínicamente esperada por la presencia diferentes dosis (Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 7,24$, $\text{df} = 2$ ($P = 0,03$), $I^2 = 72,4\%$). b. El tamaño de muestra incluido en los análisis no alcanza el TOI. c. Heterogeneidad alta ($\text{Chi}^2 = 161,07$, $\text{df} = 13$ ($P < 0,00001$); $I^2 = 92\%$) clínicamente esperada por la presencia diferentes dosis (Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 40,67$, $\text{df} = 4$ ($P < 0,00001$), $I^2 = 90,2\%$). d. Heterogeneidad alta ($\text{Tau}^2 = 0,01$; $\text{Chi}^2 = 59,31$, $\text{df} = 6$ ($P < 0,00001$); $I^2 = 90\%$) que no se explica por la inclusión de diferentes dosis).	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs X Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de la venlafaxina retard en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con venlafaxina retard por paciente y trimestre se estima entre 28,77 € (suponiendo 75 mg/día) y 86,31 € (suponiendo 225 mg/día). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con venlafaxina retard en España.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison X Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	En la única evaluación económica identificada en la que se evalúa los IRSN además de otros medicamentos frente a placebo (22), se encontró que los IRSN son más efectivos en términos de AVAC y menos costosos que el placebo en Reino Unido.	

Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La venlafaxina tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, por tanto, la prescripción de este fármaco no generaría inequidad en la población de personas con menos recursos. El GAG, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan otras situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con duloxetine en el SNS.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos la venlafaxina, fluctúa por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (23–26). Este dato es importante dado que la tasa de abandonos de la venlafaxina debido a efectos adversos es del 13,4%, significativamente mayor que la producida en los grupos de control (6,1%) ($P < 0,01$) (26–32).	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso amplio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico. En la práctica habitual, los pacientes tratados con venlafaxina se quejan de los eventos adversos.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia disponible.	La venlafaxina tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG y puede ser prescrito en AP. El médico de AP debe tener conocimientos previos o formación en su indicación, prescripción, seguimiento e interrupción.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Ver recomendación IRSN

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Berezina BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattern MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(10):854-61.
9. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: Examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2009;39(2):267-76.
10. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):167-74.
11. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Ameringen MV, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(2):87-96.
12. Allgulander C, Nutt D, Detke M, Erickson J, Spann M, Walker D, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2008;22(4):417-25.
13. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *Eur Psychiatry*. 2003;18(4):182-7.
14. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. Vol. 67, *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006. p. 771-82.
15. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2003;53(495):772-7.
16. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. julio de 2001;179:15-22.
17. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*. junio de 2000;283(23):3082-8.
18. Nimatoudis I, Zisis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. noviembre de 2004;19(6):331-6.
19. Davidson J, DuPont R, Hedges D, Haskins J. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(8):528-35.
20. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release Venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. 2000.
21. Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*; 2004
22. Mavranzoulis I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):317-33.
23. Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimiri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. abril de 2010;60(573):e144-55.
24. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(15):1-167.

25. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract.* octubre de 2016;66(651):e708-19.
26. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med.* marzo de 2007;22(3):303-7.

Duloxetina

Pregunta

¿Debería usarse duloxetina vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Duloxetina
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN) como la duloxetina.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																									
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	En la revisión se identificaron 8 ECA con un total de 3.586 personas con TAG; 163 tratadas con 20 mg/día de duloxetine, 474 con 60 mg/día, 170 con 120 mg/día y 1.216 con una pauta flexible entre 60 y 120 mg/día, mientras que 1.563 recibieron placebo (8-15). La duración del tratamiento osciló entre las 7 y las 10 semanas. No hubo seguimiento post-tratamiento. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace: <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con duloxetine</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56</td><td>La media ansiedad era 11,1</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,72 más alto (1,88 más alto a 3,56 más alto)</td><td>MD 2,72 más alto (1,88 más alto a 3,56 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>396 por 1000</td><td>575 por 1000 (531 a 622)</td><td>178 más por 1000 (135 más a 226 más)</td><td>RR 1,45 (1,34 a 1,57)</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA</td><td>230 por 1000</td><td>361 por 1000 (313 a 416)</td><td>131 más por 1000 (83 más a 186 más)</td><td>RR 1,57 (1,36 a 1,81)</td></tr><tr><td>Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire–Short Form</td><td>La media calidad de vida era 0</td><td>La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,7 undefined más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)</td><td>MD 5,7 más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)</td><td>-</td></tr></tbody></table>	Desenlaces	Con placebo	Con duloxetine	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56	La media ansiedad era 11,1	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,72 más alto (1,88 más alto a 3,56 más alto)	MD 2,72 más alto (1,88 más alto a 3,56 más alto)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	396 por 1000	575 por 1000 (531 a 622)	178 más por 1000 (135 más a 226 más)	RR 1,45 (1,34 a 1,57)	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	230 por 1000	361 por 1000 (313 a 416)	131 más por 1000 (83 más a 186 más)	RR 1,57 (1,36 a 1,81)	Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire–Short Form	La media calidad de vida era 0	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,7 undefined más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)	MD 5,7 más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)	-	En la práctica clínica se observa que cambios en las dosis de duloxetine no afectan a los efectos deseables.
Desenlaces	Con placebo	Con duloxetine	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																							
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56	La media ansiedad era 11,1	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,72 más alto (1,88 más alto a 3,56 más alto)	MD 2,72 más alto (1,88 más alto a 3,56 más alto)	-																							
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	396 por 1000	575 por 1000 (531 a 622)	178 más por 1000 (135 más a 226 más)	RR 1,45 (1,34 a 1,57)																							
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	230 por 1000	361 por 1000 (313 a 416)	131 más por 1000 (83 más a 186 más)	RR 1,57 (1,36 a 1,81)																							
Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire–Short Form	La media calidad de vida era 0	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 5,7 undefined más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)	MD 5,7 más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)	-																							

	Eventos adversos	610 por 1000	732 por 1000 (671 a 793)	122 más por 1000 (61 más a 183 más)	RR 1,2 (1,1 a 1,3)	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Large ○ Moderate X Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.				El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica. Además, en los ECA considerados no se informa la naturaleza, la gravedad y la duración de los eventos adversos. En la práctica habitual, cuando aparecen, en la mayoría de los casos son leves y transitorios. Por lo tanto, en general, se considera que la duloxetina se tolera bien. Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican que: No se ha evaluado el uso de IRSN en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Sin embargo, en la experiencia tras la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes, taquicardia ventricular, y arritmias cardíacas mortales con el uso de IRSN, especialmente con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para padecer prolongación del intervalo QTc /TdP. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio antes de prescribir IRSN a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación del QTc. No existen datos adecuados relativos al uso de IRSN en mujeres embarazadas, pero no se puede descartar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado con los ISRS (inhibición de la recaptación de serotonina). En recién nacidos de madres expuestas a IRSN en las últimas etapas del embarazo, pueden aparecer reacciones compatibles con los síntomas de retirada. La suspensión brusca del tratamiento con IRSN conduce a la aparición de síntomas de retirada.	

Certainty of evidence																				
What is the overall certainty of the evidence of effects?																				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																		
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	<table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 7 semanas a 10 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr> <tr> <td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr> <tr> <td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^b</td></tr> <tr> <td>Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire–Short Form</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr> </table> a. El IC95% cruza el umbral de decisión clínica (se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior) b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI.	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 7 semanas a 10 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire–Short Form	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	El GAG ha decidido no rebajar la calidad de la evidencia global por la calidad de la variable Calidad de vida por considerar que su evaluación más fiable no se produce al cabo de 4-8 semanas de tratamiento, sino tras periodos más prolongados.
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)																		
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 7 semanas a 10 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a																		
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA																		
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b																		
Calidad de vida evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire–Short Form	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}																		
Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a																		
Values																				
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																		
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.																		

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	La evidencia muestra que el tratamiento con duloxetina (frente a placebo): - No modifica los niveles de ansiedad por encima del umbral de decisión clínica (calidad: MODERADA). - Aumenta la probabilidad de respuesta (178 pacientes más por cada 1.000) (calidad: ALTA) - Aumenta la probabilidad de remisión (131 pacientes más por cada 1.000) (calidad: MODERADA). - No modifica los niveles de calidad de vida relacionada con la salud por encima del umbral de decisión clínica (calidad: BAJA). - Aumenta el riesgo de eventos adversos (122 pacientes más por cada 1.000) (calidad: MODERADA).	
Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☒ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de la duloxetina en comparación con placebo en España.	El coste de la duloxetina por paciente y trimestre se estima en 28,67 € (20 mg/d), 86,01 € (60 mg/d) y 172,02 € (120 mg/d). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con duloxetina en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ No included studies	En la única evaluación económica identificada en la que se evalúa duloxetine además de otros medicamentos frente a placebo (16), se encontró que la duloxetine es más efectiva en términos de AVAC y menos costosa que placebo en Reino Unido.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La duloxetine tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, por tanto, la prescripción de este fármaco no generaría inequidad en la población de personas con menos recursos. El GAG, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan otras situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con duloxetine en el SNS.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	La aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos la duloxetine, fluctúa por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (17–20). Este dato es importante dado que la tasa de abandonos de la duloxetine debido a efectos adversos es del 13,5%, significativamente mayor que la producida en los grupos de control (6,1%) ($P < 0,01$) (21–27).	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso amplio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La duloxetine tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG y puede ser prescrita en AP. El médico de AP debe tener conocimientos previos o formación en su indicación, prescripción, seguimiento e interrupción.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

	JUICIO						
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Ver recomendación IRSN.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
 8. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: Examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. Psychol Med. 2009;39(2):267-76.
9. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(3):167-74.
10. Alaka K, Noble W, Montejó A, Duenas H, Munshi A, Lenox-Smith A, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Older Adult Patients With Generalized Anxiety Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(9):978-86.

11. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract.* 2014;68(1):49-59.
12. Allgulander C, Nutt D, Detke M, Erickson J, Spann M, Walker D, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2008;22(4):417-25.
13. Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: A flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety.* 2008;25(3):182-9.
14. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(2):100-7.
15. Wu WY, Wang G, Ball SG, Desai D, Ang QQ. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(20):3260-8.
16. Mavranetzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics.* 2013;31(4):317-33.
17. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract.* octubre de 2016;66(651):e708-19.
18. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med.* marzo de 2007;22(3):303-7.
19. Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* abril de 2010;60(573):e144-55.
20. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(15):1-167.
21. Alaka K, Noble W, Montejó A, Duenas H, Munshi A, Lenox-Smith A, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Older Adult Patients With Generalized Anxiety Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(9):978-86.
22. Allgulander C, Nutt D, Detke M, Erickson J, Spann M, Walker D, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2008;22(4):417-25.
23. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(3):167-74.
24. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2,5 and 10mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29:64-72.
25. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: Examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2009;39(2):267-76.
26. Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: A flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety.* 2008;25(3):182-9.
27. Wu WY, Wang G, Ball SG, Desai D, Ang QQ. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(20):3260-8.

Otros antidepresivos

Agomelatina

Pregunta

¿Debería usarse agomelatina vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Agomelatina
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen antidepresivos como la agomelatina, que actúa mediante un efecto agonista sobre los receptores de la melatonina MT1 y MT2 y	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

	acción antagonista sobre los receptores 5-HT tipo 2C presentes en las células del sistema nervioso.																					
Desirable Effects																						
How substantial are the desirable anticipated effects?																						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 3 ECA con un total de 801 personas con TAG; 131 tratados con 10 mg/d de agomelatina, 139 con 5 mg/d y 202 con una dosis flexible entre 25 y 50 mg/d, mientras que 329 pacientes recibieron placebo (8–10). La duración del tratamiento fue de 12 semanas. <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con agomelatina</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63 seguimiento: media 12 semanas (11–13)</td><td>La media ansiedad era 0</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,77 Desviación estándar undefined menor (1,2 menor a 0,35 menor)</td><td>SMD 0,77 menor (1,2 menor a 0,35 menor)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 12 semanas (11–13)</td><td>293 por 1000</td><td>598 por 1000 (434 a 827)</td><td>305 más por 1000 (141 más a 534 más)</td><td>RR 2,04 (1,48 a 2,82)</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 12 semanas (12,13)</td><td>158 por 1000</td><td>353 por 1000 (270 a 459)</td><td>195 más por 1000 (112 más a 301 más)</td><td>RR 2,23 (1,71 a 2,90)</td></tr></tbody></table>	Desenlaces	Con placebo	Con agomelatina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63 seguimiento: media 12 semanas (11–13)	La media ansiedad era 0	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,77 Desviación estándar undefined menor (1,2 menor a 0,35 menor)	SMD 0,77 menor (1,2 menor a 0,35 menor)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 12 semanas (11–13)	293 por 1000	598 por 1000 (434 a 827)	305 más por 1000 (141 más a 534 más)	RR 2,04 (1,48 a 2,82)	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 12 semanas (12,13)	158 por 1000	353 por 1000 (270 a 459)	195 más por 1000 (112 más a 301 más)	RR 2,23 (1,71 a 2,90)	El GAG, en base a su experiencia, considera que el efecto del fármaco es menor. Resultados de dosis-respuesta: Niveles de ansiedad 10 mg/día: efecto grande 25 mg/día: efecto grande 25-50 mg/día: efecto moderado Probabilidad de respuesta 10 mg/día: 286 pacientes más por cada 1.000 25 mg/día: 475 pacientes más por cada 1.000 25-50 mg/día: 244 pacientes más por cada 1.000 Probabilidad de remisión 10 mg/día: 125 pacientes más por cada 1.000 25 mg/día: 270 pacientes más por cada 1.000 25-50 mg/día: 190 pacientes más por cada 1.000
Desenlaces	Con placebo	Con agomelatina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																		
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63 seguimiento: media 12 semanas (11–13)	La media ansiedad era 0	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,77 Desviación estándar undefined menor (1,2 menor a 0,35 menor)	SMD 0,77 menor (1,2 menor a 0,35 menor)	-																		
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 12 semanas (11–13)	293 por 1000	598 por 1000 (434 a 827)	305 más por 1000 (141 más a 534 más)	RR 2,04 (1,48 a 2,82)																		
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 12 semanas (12,13)	158 por 1000	353 por 1000 (270 a 459)	195 más por 1000 (112 más a 301 más)	RR 2,23 (1,71 a 2,90)																		

	Eventos adversos seguimiento: media 12 semanas (11–13)	320 por 1000	371 por 1000 (313 a 441)	51 más por 1000 (6 menos a 122 más)	RR 1,16 (0,98 a 1,38)	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?						
JUICIO		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Large ☒ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		Ver apartado anterior.			Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican que en la experiencia postcomercialización con agomelatina, se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática (se notificaron, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace mortal o trasplante de hígado), aumento de las enzimas hepáticas que sobrepasaban 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia. Por otro lado, no hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de agomelatina en mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta las conclusiones del PRAC (Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) y en espera de la decisión final europea, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios: - No iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o más. - Revisar en la siguiente consulta el tratamiento con agomelatina en pacientes en este grupo de edad teniendo en cuenta el tiempo de tratamiento, el beneficio individual en cada paciente y los datos de función hepática.	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?						
JUICIO		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Very low ○ Low ☒ Moderate		La calidad global de la evidencia fue considerada moderada. Si bien se parte de estudios con bajo riesgo de sesgos, para alguno de los desenlaces dicotómicos considerados (respuesta, remisión y eventos adversos) el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información; respuesta: 641; remisión: 1.257; y eventos adversos: 263 participantes en cada grupo, respectivamente). Por desenlace,				

○ High ○ No included studies	la calidad de la evidencia fue considerada moderada para ansiedad, remisión y eventos adversos, y baja para la respuesta. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ansiedad evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63 seguimiento: media 12 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr> <tr> <td>Respuesta evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 12 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{b,c}</td></tr> <tr> <td>Remisión evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 12 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^c</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos seguimiento: media 12 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^d</td></tr> </tbody> </table> a. Heterogeneidad elevada (Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0,17$; $\text{Chi}^2 = 29,78$, $\text{df} = 3$ ($P < 0,00001$); $I^2 = 90\%$) si bien se explica por el análisis conjunto de diferentes dosis (Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 29,26$, $\text{df} = 2$ ($P < 0,00001$), $I^2 = 93,2\%$). b. Heterogeneidad elevada (Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0,08$; $\text{Chi}^2 = 12,48$, $\text{df} = 3$ ($P = 0,006$); $I^2 = 76\%$) si bien se explica por el análisis conjunto de diferentes dosis (Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 11,20$, $\text{df} = 2$ ($P = 0,004$), $I^2 = 82,1\%$). c. El tamaño muestral no alcanza el TOI (Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de remisión, se requieren 1.257 participantes en cada grupo). d. El IC95% cruza el umbral de decisión (Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para los eventos adversos del 12% de diferencia absoluta).	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63 seguimiento: media 12 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Respuesta evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 12 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	Remisión evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 12 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^c	Eventos adversos seguimiento: media 12 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^d	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)															
Ansiedad evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA Escala de: 0 a 63 seguimiento: media 12 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a															
Respuesta evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 12 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}															
Remisión evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 12 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^c															
Eventos adversos seguimiento: media 12 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^d															

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	
Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☒ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de agomelatina en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con agomelatina por paciente y trimestre se estima entre 115,91 € (25 mg/d) y 231,81 € (50 mg/d). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla el coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimiento, etc.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con agomelatina en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparara agomelatina con placebo o cuidados usuales.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ○ Probably reduced X Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El mayor coste del fármaco con respecto a otras opciones y el hecho de que no tenga autorizada indicación para TAG podría aumentar la probabilidad de que este fármaco no se use de la misma forma en todo el territorio, ya que probablemente su uso estará condicionado a un informe favorable de las comisiones farmacoterapéuticas de centros o de CCAA. Sin embargo, el GAG considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con agomelatina en el SNS.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En los ECA considerados no se obtuvieron tasas diferenciales de abandono de la agomelatina frente al placebo durante el periodo de tratamiento de 12 semanas analizado (8–10).	El GAG considera que la necesidad de monitorizar la función hepática puede reducir la aceptabilidad del tratamiento por parte de los pacientes.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta	El hecho de que la agomelatina no tenga autorizada indicación para TAG aumenta la probabilidad de que este fármaco no se use de la misma forma en todo el territorio, ya que probablemente su uso estará condicionado a un informe favorable de las comisiones farmacoterapéuticas de centros o de CCAA.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

	JUICIO						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Se sugiere no usar el antidepresivo agomelatina para el tratamiento de las personas con TAG. [Débil en contra]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.

5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Stein D, Ahokas A, Márquez M, Höschl C, Oh K, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. septiembre de 2014;75(4):362-8.
9. Stein DJ, Ahokas AA, De Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(5):561-6.
10. Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, Avedisova AS, Vavrusova L, Chaban O, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. Eur Neuropsychopharmacol. 2017;27(5):526-37.
11. Stein DJ, Ahokas AA, De Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(5):561-6.
12. Stein D, Ahokas A, Márquez M, Höschl C, Oh K, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. septiembre de 2014;75(4):362-8.
13. Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, Avedisova AS, Vavrusova L, Chaban O, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. Eur Neuropsychopharmacol. 2017;27(5):526-37.

Vortioxetina

Pregunta

¿Debería usarse vortioxetina vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Vortioxetina
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen antidepresivos como la vortioxetina.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects					
How substantial are the desirable anticipated effects?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Trivial X Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 4 ECA con un total de un total de 1.687 personas con TAG; 308 tratadas con 2,5 mg de vortioxetina, 458 tratados con 5 mg y 308 con 10 mg, mientras que 613 recibieron placebo (8–11). La duración del tratamiento fue de 8 semanas.				
	Desenlaces	Con placebo	Con vortioxetina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)
	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	La media ansiedad era 0	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,12 Desviación estándar más alto. (0 a 0,24 más alto.)	SMD 0,12 más alto. (0 a 0,24 más alto.)	-
	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas	429 por 1000	480 por 1000 (424 a 536)	51 más por 1000 (4 menos a 107 más)	RR 1,12 (0,99 a 1,25)
	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	200 por 1000	280 por 1000 (198 a 396)	80 más por 1000 (2 menos a 196 más)	RR 1,40 (0,99 a 1,98)
	Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas	628 por 1000	697 por 1000 (659 a 741)	69 más por 1000 (31 más a 113 más)	RR 1,11 (1,05 a 1,18)

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large ☐ Moderate ☒ Small ☐ Trivial ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartado anterior.	El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica. Asimismo, en los ECA considerados, independientemente de la dosis (2,5 mg; 5 mg; 10 mg) se observaron eventos adversos como náuseas y dolor de cabeza, sin embargo, no informan de la gravedad y la duración. No existen datos adecuados relativos al uso de vortioxetina en mujeres embarazadas, pero no se puede descartar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal teniendo en cuenta su mecanismo de acción. En recién nacidos de madres expuestas a vortioxetina en las últimas etapas del embarazo, pueden aparecer reacciones compatibles con los síntomas de retirada: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos tanto a los efectos de la retirada como a un exceso de la actividad serotoninérgica.

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?																	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada moderada, debido a que, en los desenlaces clave, respuesta <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr> <tr> <td>Respuesta evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr> <tr> <td>Remisión evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^b</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr> </table> y remisión, el IC cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar el tratamiento (5 y 8 puntos porcentuales, respectivamente). Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada alta para ansiedad y eventos adversos; moderada para la respuesta, y baja para la remisión. a. El IC95% cruza el umbral de decisión (Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para la respuesta al tratamiento del 8% de diferencia absoluta. b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de remisión definida como definida como una puntuación final ≤7 de la HAMA, se requieren 1.257 participantes en cada grupo.)	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Respuesta evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Remisión evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^b	Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)															
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA															
Respuesta evaluado con : 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a															
Remisión evaluado con : puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^b															
Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ ALTA															

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☒ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores	
Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☒ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de vortioxetina en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con vortioxetina por paciente y trimestre se estima entre 27,40 € (2,5 mg/d) y 109,61 € (10 mg/d). No existe medicamento genérico.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con vortioxetina en España.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparara vortioxetina con placebo o cuidados usuales.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ○ Probably reduced X Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La vortioxetina no tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, lo que reduce la probabilidad de que este fármaco se use de la misma forma en todo el territorio nacional ya que ya que probablemente su uso estará condicionado a un informe favorable de las comisiones farmacoterapéuticas de los centros o las CCAA. Sin embargo, el GAG considera que no es probable que existan otras situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con vortioxetina en el SNS, dado que su uso se restringiría a aquellos pacientes con una historia de falla terapéutica y ausencia de alternativa.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En los ECA considerados, la tasa de abandono de la vortioxetina debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento analizado, que varió entre los 28 días y las 12 semanas, es del 5,2%, significativamente mayor que la obtenida en los grupos de control (3,3%) ($P < 0,01$) (8–11).	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La vortioxetina no tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG. Por tanto, cuando el médico responsable del tratamiento, bajo su exclusiva responsabilidad, considerara indispensable su utilización, debe justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de sus posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y al Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

	JUICIO						
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Se sugiere no utilizar el antidepresivo vortioxetina en el tratamiento de las personas con TAG. [Débil en contra]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.

3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract*. 2014;68(1):49-59.
9. Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2,5 and 10mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29:64-72.
10. Bidzan L, Mahabeshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(12):847-57.
11. Rothschild AJ, Mahabeshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5mg in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(12):858-66.

Ansiolíticos Benzodiacepinas

Pregunta

¿Debería usarse benzodiacepinas vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Benzodiacepinas
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects					
How substantial are the desirable anticipated effects?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Trivial X Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 21 ECA entre los que se reclutó a un total de 2.193 personas con TAG; 1.148 tratados con BZD y 1.045 con placebo (8–28). De los 21 estudios, 10 evalúan el efecto del diazepam (8–10,13,17,19,20,23,24,28), 5 el del alprazolam (11,12,15,21,22), otros cinco el lorazepam (14,16,25–27) y, por último, 3 el bromazepam (16–18).				
	</				

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large X Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.	Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican la aparición de determinados efectos de clase: La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente. Pueden aparecer reacciones psiquiátricas paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han comunicado casos de angioedema que afecten la lengua, glotis o laringe después de haber tomado la primera o subsecuentes dosis de benzodiazepinas. El uso continuado durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la acción de las benzodiazepinas. El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de sustancias (drogas y/o alcohol). Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada o rebote, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad.

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Very low X Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada baja. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,c}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,d}</td></tr> </table> a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación. b. Número de pacientes incluido en el placebo no alcanza el TOI. c. El número de pacientes incluidos en ambas condiciones no alcanza el TOI. d. Heterogeneidad moderada (Tau² = 0,03; Chi² = 38,66, df = 14 (P = 0,0004); I² = 64%) aunque se explica por la inclusión de diferentes fármacos en el análisis (Test for subgroup differences: Chi² = 8,10, df = 3 (P = 0,04), I² = 63,0%).	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,d}	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)												
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}												
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}												
Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,d}												
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG, en base a su propio criterio, al criterio del grupo de colaboradores expertos y teniendo en cuenta el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes), ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.												

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison X Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores.	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.
Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs X Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de las BZD en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento por paciente y mes con las distintas BZD se estima: - Diazepam: entre 1,79 € (10 mg/d) y 7,17 € (40 mg/d). - Lorazepam: entre 3,07 € (2 mg/d) y 9,21 € (6 mg/d). - Bromazepam: entre 1,92 € (6 mg/d) y 2,88 € (9 mg/d). - Alprazolam: entre 1,17 € (0,5 mg/d) y 12,83 € (5,5 mg/d). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc. Tampoco se ha tenido en cuenta la pauta irregular, ya que, a diferencia de los otros fármacos, no se usa una dosis fija al día.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate	No se encontró evidencia sobre el uso de los recursos durante el tratamiento con BZD en España.	

☐ High ☒ No included studies		
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se compararan BZD con placebo o cuidados usuales.	
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con BZD en el SNS.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes	Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos las BZD, es variable entre las personas con TAG por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (29).	El GAG considera que la aceptabilidad de las BZD por parte del médico de AP y de los gestores sanitarios puede estar limitada dada su baja efectividad y sus efectos adversos no desdeñables. Por otro lado, en los ECA considerados, la tasa de abandono de las BZD debido a efectos adversos durante el periodo de

○ Varies ○ Don't know		tratamiento analizado, es del 11,8%, significativamente mayor que la obtenida en los grupos de control (6,9%) (P< 0,01).
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes X Yes ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Las BZD tienen indicación en ficha técnica para el tratamiento de los estados de ansiedad, como tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante. Si bien la implementación de este tratamiento parece viable, algunos aspectos relacionados con el perfil de seguridad de las BZD hacen que tanto el seguimiento como la interrupción deban estar especialmente supervisados.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

	JUICIO						
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

- Se sugiere no usar benzodicepinas para el tratamiento del TAG, excepto como medida a corto plazo (≤ 4 semanas) durante las crisis y solo cuando sea crucial el control rápido de los síntomas mientras se espera a la respuesta al tratamiento con antidepresivos y/o psicológico. [Débil en contra]
- En caso de ser necesario el uso de benzodicepinas en pacientes con TAG, se sugiere prescribir aquellas de vida media larga por su menor potencial adictivo. [Débil en contra]
- Se sugiere no utilizar benzodicepinas en pacientes ancianos con TAG. [Débil en contra]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Matterna MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA, Feistner ATC, Sharp D. A controlled comparison of cognitive- behaviour therapy, Diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. J Anxiety Disord. 1990;4(4).
9. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. Eur Psychiatry. 2003;18(4):182-7.

10. Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(1):12-8.
11. Brown GG, Ostrowitzki S, Stein MB, von Kienlin M, Liu TT, Simmons A, et al. Temporal profile of brain response to alprazolam in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2015;233(3):394-401.
12. McLeod D, Hoehn-Saric R, Porges S, Zimmerli W. Effects of alprazolam and imipramine on parasympathetic cardiac control in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;107(4):535-40.
13. Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(4):272-7.
14. Cutler N, Sramek J, Keppel Hesselink J, Krol A, Roeschen J, Rickels K, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: A prospective multicenter trial. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13(6):429-37.
15. Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;105:428.
16. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;74(5):451-8.
17. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie R. Bromazepam and Diazepam in Generalized Anxiety. *J Clin Psychopharmacol.* 1983;3(2):80-7.
18. Kragh-Sorensen P, P. Holm, C. Fynboe, E. Schaumburg, B. Andersen, P. Bech, et al. Bromazepam in generalized anxiety - Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100(3):383-6.
19. Pecknold J, Matas M, Howarth B, Ross C, Swinson R, Vezeau C, et al. Evaluation of buspirone as an antianxiety agent: Buspirone and diazepam versus placebo. *Can J Psychiatry.* 1989;34(8):766-71.
20. Fontaine R, Beaudry P, Beauclair L, Chouinard G. Comparison of withdrawal of buspirone and diazepam: a placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1987;11(2-3):189-97.
21. Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(1):59-65.
22. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(9):1022-30.
23. Pourmotabbed T, McLeod DR, Hoehn-Saric R, Hipsley P, Greenblatt DJ. Treatment, Discontinuation, and Psychomotor Effects of Diazepam in Women With Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(3):202-7.
24. Ross C, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry.* 1987;32(5):351-5.
25. Feltner D, Crockatt J, Dubovsky S, Cohn C, Shrivastava R, Targum S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(3):240-9.
26. Fresquet A, Sust M, Lloret A, Murphy MF, Carter FJ, Campbell GM, et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother.* 2000;34(2):147-53.
27. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney C a, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2003;160:533-40.
28. Ansseau M, Olié JP, von Freckell R, Jourdain G, Stehle B, Guillet P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;104:439-43.
29. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med.* marzo de 2007;22(3):303-7.

Diazepam

Pregunta

¿Debería usarse diazepam vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Diazepam
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
○ Trivial X Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se han identificado 10 ECA con un total de 929 personas con TAG; 484 tratadas con una dosis entre 10 y 40 mg/día de diazepam, mientras que 445 recibieron placebo (8–17). La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 10 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con diazepam</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA</td><td>La media ansiedad era 11,45</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,5 más alto (1,71 menor a 6,7 más alto)</td><td>MD 2,5 más alto (1,71 menor a 6,7 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>428 por 1000</td><td>587 por 1000 (501 a 681)</td><td>158 más por 1000 (73 más a 253 más)</td><td>RR 1,37 (1,17 a 1,59)</td></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td>425 por 1000</td><td>710 por 1000 (579 a 876)</td><td>285 más por 1000 (153 más a 451 más)</td><td>RR 1,67 (1,36 a 2,06)</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con diazepam	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA	La media ansiedad era 11,45	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,5 más alto (1,71 menor a 6,7 más alto)	MD 2,5 más alto (1,71 menor a 6,7 más alto)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	428 por 1000	587 por 1000 (501 a 681)	158 más por 1000 (73 más a 253 más)	RR 1,37 (1,17 a 1,59)	Eventos adversos	425 por 1000	710 por 1000 (579 a 876)	285 más por 1000 (153 más a 451 más)	RR 1,67 (1,36 a 2,06)	
Desenlaces	Con placebo	Con diazepam	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																		
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA	La media ansiedad era 11,45	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,5 más alto (1,71 menor a 6,7 más alto)	MD 2,5 más alto (1,71 menor a 6,7 más alto)	-																		
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	428 por 1000	587 por 1000 (501 a 681)	158 más por 1000 (73 más a 253 más)	RR 1,37 (1,17 a 1,59)																		
Eventos adversos	425 por 1000	710 por 1000 (579 a 876)	285 más por 1000 (153 más a 451 más)	RR 1,67 (1,36 a 2,06)																		

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large - X Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver tabla de evidencia arriba.	Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican que, además de los efectos de clase descritos para las benzodiazepinas en general, tras el uso continuado durante algunas semanas de diazepam, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican la aparición de determinados efectos de clase: La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente. Pueden aparecer reacciones psiquiátricas paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han comunicado casos de angioedema que afecten la lengua, glotis o laringe después de haber tomado la primera o subsecuentes dosis de benzodiazepinas. El uso continuado durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la acción de las benzodiazepinas. El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de sustancias (drogas y/o alcohol). Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada o rebote, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad.

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?																	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
X Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{c,d}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,c}</td></tr> <tr> <td>Abandonos debido a efectos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ MUY BAJA^{b,d}</td></tr> </table> a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, desgaste y notificación. b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad con una prueba bilateral, se requieren 348 participantes en cada grupo). c. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI (Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales, se requieren 641 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos se requieren 263 participantes en cada grupo). d. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación.	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Abandonos debido a efectos adversos	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)															
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}															
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}															
Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}															
Abandonos debido a efectos adversos	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}															
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.															

variability ○ No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison X Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores	El GAG ha considerado la indicación de tiempo de mantenimiento limitado de las benzodiacepinas, unido a sus efectos adversos frecuentes, la baja calidad de la evidencia sobre su posible beneficio y la percepción de escaso beneficio en mi práctica clínica.
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs X Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de las BZD en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con diazepam por paciente y mes se estima entre 1,79 € (suponiendo 10 mg/día) y 7,17 € (suponiendo 40 mg/día). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con diazepam en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se compararan diazepam con placebo o cuidados usuales.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con diazepam en el SNS.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☒ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos las BZD, es variable entre las personas con TAG por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (18).	El GAG considera que la aceptabilidad del diazepam por parte del médico de AP y de los gestores sanitarios puede estar limitada dada su baja efectividad y sus efectos adversos no desdeñables (frecuencia y posible intensidad).

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El diazepam tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, siempre que la intensidad o impacto físico y emocional limite la actividad del paciente (tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante), y puede ser prescrito en AP. Si bien la implementación de este tratamiento parece factible, algunos aspectos relacionados con el perfil de seguridad del diazepam hacen que tanto el seguimiento como con la interrupción deban estar especialmente supervisados.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

JUICIO							
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Ver recomendación Benzodiacepinas.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA, Feistner ATC, Sharp D. A controlled comparison of cognitive- behaviour therapy, Diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. J Anxiety Disord. 1990;4(4).
9. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. Eur Psychiatry. 2003;18(4):182-7.
10. Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol. 2000;20(1):12-8.
11. Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 1997;17(4):272-7.

12. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie R. Bromazepam and Diazepam in Generalized Anxiety. *J Clin Psychopharmacol*. 1983;3(2):80-7.
13. Pecknold J, Matas M, Howarth B, Ross C, Swinson R, Vezeau C, et al. Evaluation of buspirone as an antianxiety agent: Buspirone and diazepam versus placebo. *Can J Psychiatry*. 1989;34(8):766-71.
14. Fontaine R, Beaudry P, Beauclair L, Chouinard G. Comparison of withdrawal of buspirone and diazepam: a placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1987;11(2-3):189-97.
15. Pourmotabbed T, Mcleod DR, Hoehn-Saric R, Hipsley P, Greenblatt DJ. Treatment, Discontinuation, and Psychomotor Effects of Diazepam in Women With Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(3):202-7.
16. Ross C, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry*. 1987;32(5):351-5.
17. Ansseau M, Olié JP, von Frenckell R, Jourdain G, Stehle B, Guillet P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104:439-43.
18. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. marzo de 2007;22(3):303-7.

Lorazepam

Pregunta

Debería usarse lorazepam vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Lorazepam
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
○ Trivial X Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se han identificado 5 ECA con un total de 531 personas con TAG; 270 tratadas con una dosis entre 2 y 6 mg/día de lorazepam durante 4-8 semanas, mientras que 261 recibieron placebo (8–12). En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con lorazepam</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAM</td><td>La media ansiedad era 7,5</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,93 más alto (1,27 más alto a 4,59 más alto)</td><td>MD 2,93 más alto (1,27 más alto a 4,59 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>314 por 1000</td><td>518 por 1000 (412 a 650)</td><td>204 más por 1000 (97 más a 336 más)</td><td>RR 1,65 (1,31 a 2,07)</td></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td>800 por 1000</td><td>952 por 1000 (888 a 1000)</td><td>152 más por 1000 (88 más a 224 más)</td><td>RR 1,19 (1,11 a 1,28)</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con lorazepam	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAM	La media ansiedad era 7,5	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,93 más alto (1,27 más alto a 4,59 más alto)	MD 2,93 más alto (1,27 más alto a 4,59 más alto)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	314 por 1000	518 por 1000 (412 a 650)	204 más por 1000 (97 más a 336 más)	RR 1,65 (1,31 a 2,07)	Eventos adversos	800 por 1000	952 por 1000 (888 a 1000)	152 más por 1000 (88 más a 224 más)	RR 1,19 (1,11 a 1,28)	
Desenlaces	Con placebo	Con lorazepam	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																		
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAM	La media ansiedad era 7,5	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 2,93 más alto (1,27 más alto a 4,59 más alto)	MD 2,93 más alto (1,27 más alto a 4,59 más alto)	-																		
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	314 por 1000	518 por 1000 (412 a 650)	204 más por 1000 (97 más a 336 más)	RR 1,65 (1,31 a 2,07)																		
Eventos adversos	800 por 1000	952 por 1000 (888 a 1000)	152 más por 1000 (88 más a 224 más)	RR 1,19 (1,11 a 1,28)																		

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large ○ Moderate X Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.	Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican que, además de los efectos de clase descritos para las benzodiazepinas en general, tras el uso continuado durante algunas semanas de lorazepam, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican la aparición de determinados efectos de clase: La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente. Pueden aparecer reacciones psiquiátricas paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han comunicado casos de angioedema que afecten la lengua, glotis o laringe después de haber tomado la primera o subsecuentes dosis de benzodiazepinas. El uso continuado durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la acción de las benzodiazepinas. El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de sustancias (drogas y/o alcohol). Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada o rebote, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad.

Certainty of evidence														
What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
☐ Very low ☒ Low ☐ Moderate ☐ High ☐ No included studies	<table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td></tr> </table> a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación. b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI (Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad, se requieren 348 participantes en cada grupo; Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales en la tasa de respuesta, se requieren 641 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un cambio de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo).	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)												
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}												
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}												
Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}												
Values														
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.												

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☒ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	El GAG ha considerado la indicación de tiempo de mantenimiento limitado del tratamiento con benzodiacepinas, unida a sus efectos adversos frecuentes, la baja calidad de la evidencia sobre su posible beneficio y la percepción de escaso beneficio en la práctica
Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☒ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de Lorazepam en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con lorazepam por paciente y mes se estima entre 3,07 € (suponiendo 2 mg/día) y 9,21 € (suponiendo 6 mg/día). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con lorazepam en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se compararan lorazepam con placebo o cuidados usuales.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con lorazepam en el SNS.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☒ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos el lorazepam, fluctúa por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (13–16). Sin embargo, las tasas de abandono del lorazepam en los ECA analizados parecen equiparables al placebo (17–19).	El GAG considera que la aceptabilidad del lorazepam por parte del médico de AP y de los gestores sanitarios puede estar limitada dada su baja efectividad y sus efectos adversos no desdeñables (frecuencia y posible intensidad).

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El lorazepam tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento para el tratamiento a corto plazo de todos los estados de ansiedad y tensión, asociados o no a trastornos funcionales u orgánicos, incluyendo la ansiedad asociada a depresión y la ligada a los procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos (tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante y puede ser prescrito en AP. Si bien la implementación de este tratamiento parece factible, algunos aspectos relacionados con el perfil de seguridad del lorazepam hacen que tanto el seguimiento como con la interrupción deban estar especialmente supervisados.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

	JUICIO						
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Ver recomendación Benzodiacepinas

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Cutler N, Sramek J, Keppel Hesselink J, Krol A, Roeschen J, Rickels K, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: A prospective multicenter trial. J Clin Psychopharmacol. 1993;13(6):429-37.
9. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. Acta Psychiatr Scand. 1986;74(5):451-8.

10. Feltner D, Crockatt J, Dubovsky S, Cohn C, Shrivastava R, Targum S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):240-9.
11. Fresquet A, Sust M, Lloret A, Murphy MF, Carter FJ, Campbell GM, et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother*. 2000;34(2):147-53.
12. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney C a, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:533-40.
13. Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. abril de 2010;60(573):e144-55.
14. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(15):1-167.
15. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract*. octubre de 2016;66(651):e708-19.
16. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. marzo de 2007;22(3):303-7.
17. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;74(5):451-8.
18. Cutler N, Sramek J, Keppel Hesselink J, Krol A, Roeschen J, Rickels K, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: A prospective multicenter trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(6):429-37.
19. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney C a, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:533-40.

Bromazepam

Pregunta

Debería usarse bromazepam vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Bromazepam
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies x Don't know	Se han identificado 3 ECA con un total de 218 personas con TAG reclutadas; 133 tratadas con una dosis entre 6 y 18 mg/día de bromazepam durante 4 semanas, mientras que 85 recibieron placebo (8–10). Sin embargo, los estudios considerados no aportan datos suficientes para evaluar la efectividad del tratamiento con bromazepam.	

Undesirable Effects												
How substantial are the undesirable anticipated effects?												
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES										
○ Large x Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	En la siguiente tabla se resumen los resultados de seguridad del tratamiento con bromazepam frente al tratamiento con placebo del TAG: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con bromazepam</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td>506 por 1000</td><td>825 por 1000 (521 a 1000)</td><td>319 más por 1000 (15 más a 799 más)</td><td>RR 1,63 (1,03 a 2,58)</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con bromazepam	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Eventos adversos	506 por 1000	825 por 1000 (521 a 1000)	319 más por 1000 (15 más a 799 más)	RR 1,63 (1,03 a 2,58)	Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican que, además de los efectos de clase descritos para las benzodiazepinas en general, tras el uso continuado durante algunas semanas de bromazepam, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican la aparición de determinados efectos de clase: La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente. Pueden aparecer reacciones psiquiátricas paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han comunicado casos de angioedema que afecten la lengua, glotis o laringe después de haber tomado la primera o subsecuentes dosis de benzodiazepinas. El uso continuado durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la acción de las benzodiazepinas. El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de
Desenlaces	Con placebo	Con bromazepam	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)								
Eventos adversos	506 por 1000	825 por 1000 (521 a 1000)	319 más por 1000 (15 más a 799 más)	RR 1,63 (1,03 a 2,58)								

		dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de sustancias (drogas y/o alcohol). Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada o rebote, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad.						
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
x Very low o Low o Moderate o High o No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>  MUY BAJA^{a,b,c} </td></tr> </tbody> </table> a. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI (Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo). b. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: $\tau^2 = 0,12$; $\chi^2 = 8,58$, $df = 2$ ($P = 0,01$); $I^2 = 77\%$). c. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, desgaste y notificación.	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Eventos adversos	CRÍTICO	 MUY BAJA ^{a,b,c}	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)						
Eventos adversos	CRÍTICO	 MUY BAJA ^{a,b,c}						
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
o Important uncertainty or variability o Possibly important uncertainty or variability x Probably no important uncertainty or variability o No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales						

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☒ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartado anterior.	El GAG considera que la efectividad es similar a la del resto de benzodiaceptinas. El GAG ha considerado la indicación de tiempo de mantenimiento limitado del tratamiento con benzodiaceptinas, unida a sus efectos adversos frecuentes, la baja calidad de la evidencia sobre su posible beneficio y la percepción de escaso beneficio en la práctica clínica.

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☒ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste del bromazepam en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con bromazepam por paciente y mes se estima entre 1,92 € (suponiendo 6 mg/día) y 2,88 € (suponiendo 9 mg/día). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con bromazepam en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies x No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se compararan bromazepam con placebo o cuidados usuales.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG, en base a su propio criterio, considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con bromazepam en el SNS.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No x Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos las BZD, es variable entre las personas con TAG por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (11).	El GAG considera que la aceptabilidad del bromazepam por parte del médico de AP y de los gestores sanitarios puede estar limitada dada su baja efectividad y sus efectos adversos no desdeñables (frecuencia y posible intensidad).

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El bromazepam tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, siempre que la intensidad o impacto físico y emocional limite la actividad del paciente (tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante), y pueden ser prescrito en AP. Si bien la implementación de este tratamiento parece factible, algunos aspectos relacionados con el perfil de seguridad del bromazepam hacen que tanto el seguimiento como con la interrupción deban estar especialmente supervisados.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

	JUICIO						
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Ver recomendación Benzodiacepinas

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Berezina BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. Acta Psychiatr Scand. 1986;74(5):451-8.
9. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie R. Bromazepam and Diazepam in Generalized Anxiety. J Clin Psychopharmacol. 1983;3(2):80-7.
10. Kragh-Sorensen P, P. Holm, C. Fynboe, E. Schaumburg, B. Andersen, P. Bech, et al. Bromazepam in generalized anxiety - Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. Psychopharmacology (Berl). 1990;100(3):383-6.
11. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. J Gen Intern Med. marzo de 2007;22(3):303-7.

Otros ansiolíticos

Bupirona

PREGUNTA

¿Debería usarse bupirona vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Bupirona
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem

Is the problem a priority?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye el ansiolítico bupirona.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUICIO		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES		
X Trivial o Small o Moderate o Large o Varies o Don't know		Se consideraron 7 ECA, entre los cuales se reclutó un total de 581 personas con TAG; 291 tratados con bupiriona (entre 10 mg/d y 40 mg/d) y 290 con placebo (8–14). La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 8 semanas.					
		Desenlaces	Con placebo	Con bupiriona		Diferencia	Efecto relativo (95% CI)
		HAMA (diferencia de medias) ^{8–10,14}	La media HAMA (diferencia de medias) era 0	La media HAMA (diferencia de medias) en el grupo de intervención fue 0,13 Desviación estándar undefined más alto. (0,06 menor a 0,33 más alto.)		SMD 0,13 más alto (0,06 menor a 0,33 más alto)	-
		Respuesta (50% reducción línea base) ^{8,14}	324 por 1000	415 por 1000 (314 a 544)		91 más por 1000 (10 menos a 220 más)	RR 1,28 (0,97 a 1,68)
		Eventos adversos ^{8,10–14}	390 por 1000	581 por 1000 (378 a 889)		191 más por 1000 (12 menos a 499 más)	RR 1,49 (0,97 a 2,28)

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
o Large o Moderate X Small o Trivial	Ver apartado anterior.	El GAG estima que, en la práctica clínica habitual, es un fármaco muy bien tolerado por los pacientes.

○ Varies ○ Don't know														
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
X Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja. Se presentó cierta inconsistencia entre estudios para alguno de los desenlaces considerados que en ocasiones no pudo ser explicada por alguno de los subgrupos establecidos (diferentes dosis empleadas). Adicionalmente, en algún desenlace clave, el IC cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar el tratamiento (eventos adversos: 12 puntos porcentuales) y/o el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información; ansiedad: 348; respuesta: 641 participantes en cada grupo, respectivamente). Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada muy baja para ansiedad, respuesta y eventos adversos. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAMA (diferencia de medias)</td><td></td><td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Respuesta (50% reducción línea base)</td><td></td><td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td></td><td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,c}</td></tr> </tbody> </table> a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, deserción y notificación. b. El número de pacientes incluido en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión(Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad, se requieren 348 participantes en cada grupo; Respuesta: Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales en la tasa de respuesta al tratamiento, se requieren 641 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo). c. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: Tau² = 0,20; Chi² = 25,47, df = 5 (P = 0,0001); I² = 80%).	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	HAMA (diferencia de medias)		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Respuesta (50% reducción línea base)		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Eventos adversos		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)												
HAMA (diferencia de medias)		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}												
Respuesta (50% reducción línea base)		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}												
Eventos adversos		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}												
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.												

X Probably no important uncertainty or variability o No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
o Favors the comparison o Probably favors the comparison X Does not favor either the intervention or the comparison o Probably favors the intervention o Favors the intervention o Varies o Don't know	Ver apartados anteriores.	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
o Large costs o Moderate costs o Negligible costs and savings o Moderate savings o Large savings o Varies X Don't know	No se aportan datos dado que la bupirona no está comercializada en España.	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
o Very low o Low o Moderate o High X No included studies	No se aportan datos dado que la bupirona no está comercializada en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparara buspirona con placebo o cuidados usuales.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ○ Probably reduced X Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Aspecto no valorable porque la buspirona no está actualmente comercializada en España.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No X Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	En los ECA considerados, las tasas de abandono de la buspirona debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento analizado, que varió entre las 4 y 8 semanas, parecen equiparables a las del placebo (8–14).	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
X No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La buspirona no está comercializada en España.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies

	JUICIO						
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-Se sugiere no usar la bupiriona para el tratamiento de las personas con TAG. [Débil en contra]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Davidson J, DuPont R, Hedges D, Haskins J. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 1999;60(8):528-35.
9. Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology (Berl). 1991;105:428.
10. Pecknold J, Matas M, Howarth B, Ross C, Swinson R, Vezeau C, et al. Evaluation of buspirone as an antianxiety agent: Buspirone and diazepam versus placebo. Can J Psychiatry. 1989;34(8):766-71.
11. Fontaine R, Beaudry P, Beauclair L, Chouinard G. Comparison of withdrawal of buspirone and diazepam: a placebo controlled study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1987;11(2-3):189-97.
12. Ross C, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. Can J Psychiatry. 1987;32(5):351-5.
13. Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, Stratta P, Kotzalidis GD, Zibellini M. Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspirone from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. J Clin Psychopharmacol. febrero de 1995;15(1):12-9.
14. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology (Berl). octubre de 1998;139(4):402-6.

Otros fármacos

Pregabalina

Pregunta

¿Debería usarse pregabalina vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Pregabalina
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye la pregabalina.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 6 ECA con un total de 1.667 personas con TAG; 139 fueron tratadas con 150 mg/d de pregabalina, 78 con 200 mg/d, 91 con 300 mg/d, 186 con 400 mg/d, 175 con 450 mg/d, 334 con 600 mg/d y 121 con una pauta flexible entre 300 y 600 mg/d, mientras que 643 recibieron placebo (8–13). La duración del tratamiento osciló entre las 4 y 6 semanas. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con pregabalina</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas</td><td>La media ansiedad era 0</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,39 Desviación estándar undefined más alto (0,31 más alto a 0,47 más alto)</td><td>SMD 0,39 más alto (0,31 más alto a 0,47 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas</td><td>387 por 1000</td><td>546 por 1000 (484 a 615)</td><td>159 más por 1000 (97 más a 228 más)</td><td>RR 1,41 (1,25 a 1,59)</td></tr><tr><td>Calidad de vida seguimiento: 8 semanas</td><td>La media calidad de vida era 0</td><td>La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0,2 Desviación estándar undefined más alto (0,05 menor a 0,45 más alto)</td><td>SMD 0,2 más alto (0,05 menor a 0,45 más alto)</td><td>-</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con pregabalina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	La media ansiedad era 0	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,39 Desviación estándar undefined más alto (0,31 más alto a 0,47 más alto)	SMD 0,39 más alto (0,31 más alto a 0,47 más alto)	-	Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas	387 por 1000	546 por 1000 (484 a 615)	159 más por 1000 (97 más a 228 más)	RR 1,41 (1,25 a 1,59)	Calidad de vida seguimiento: 8 semanas	La media calidad de vida era 0	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0,2 Desviación estándar undefined más alto (0,05 menor a 0,45 más alto)	SMD 0,2 más alto (0,05 menor a 0,45 más alto)	-	
Desenlaces	Con placebo	Con pregabalina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																		
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	La media ansiedad era 0	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,39 Desviación estándar undefined más alto (0,31 más alto a 0,47 más alto)	SMD 0,39 más alto (0,31 más alto a 0,47 más alto)	-																		
Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas	387 por 1000	546 por 1000 (484 a 615)	159 más por 1000 (97 más a 228 más)	RR 1,41 (1,25 a 1,59)																		
Calidad de vida seguimiento: 8 semanas	La media calidad de vida era 0	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0,2 Desviación estándar undefined más alto (0,05 menor a 0,45 más alto)	SMD 0,2 más alto (0,05 menor a 0,45 más alto)	-																		

	<table><tr><td>Eventos adversos seguimiento: 4 semanas</td><td>682 por 1000</td><td>818 por 1000 (709 a 912)</td><td>136 más por 1000 (27 más a 230 más)</td><td>RR 1,20 (1,04 a 1,34)</td></tr><tr><td>Eventos adversos graves seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas</td><td>67 por 1000</td><td>79 por 1000 (46 a 137)</td><td>13 más por 1000 (21 menos a 71 más)</td><td>RR 1,19 (0,69 a 2,06)</td></tr></table>	Eventos adversos seguimiento: 4 semanas	682 por 1000	818 por 1000 (709 a 912)	136 más por 1000 (27 más a 230 más)	RR 1,20 (1,04 a 1,34)	Eventos adversos graves seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas	67 por 1000	79 por 1000 (46 a 137)	13 más por 1000 (21 menos a 71 más)	RR 1,19 (0,69 a 2,06)	
Eventos adversos seguimiento: 4 semanas	682 por 1000	818 por 1000 (709 a 912)	136 más por 1000 (27 más a 230 más)	RR 1,20 (1,04 a 1,34)								
Eventos adversos graves seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas	67 por 1000	79 por 1000 (46 a 137)	13 más por 1000 (21 menos a 71 más)	RR 1,19 (0,69 a 2,06)								

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large ○ Moderate X Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.	En la práctica habitual, los eventos adversos atribuibles a la pregabalina, cuando aparecen, son en la mayoría de los casos leves y transitorios. Por lo tanto, en general, se considera que la pregabalina se tolera bien. En el periodo postcomercialización (notificaciones o estudios epidemiológicos) se han descrito los siguientes riesgos: - Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia. - La suspensión brusca del tratamiento con pregabalina conduce a la aparición de síntomas de retirada, tanto a corto como a largo plazo.

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada moderada, debido a que, en algún desenlace clave, el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información; CVRS: 367; y eventos adversos: 263 participantes en cada grupo, respectivamente). Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada moderada para ansiedad y respuesta, y baja para eventos adversos, eventos adversos graves y calidad de vida.	

	<table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr><tr><td>Eventos adversos seguimiento: 4 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td></tr><tr><td>Eventos adversos graves seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^{a,c}</td></tr><tr><td>Calidad de vida seguimiento: 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ BAJA^b</td></tr><tr><td colspan="3"> a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación. b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo; Calidad de vida: Para detectar una diferencia de 6,8 puntos en calidad de vida medida con el Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, se requieren 367 participantes en cada grupo). c. El IC95% cruza el umbral de decisión (Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para los eventos adversos del 12% de diferencia absoluta). </td></tr></table>	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Eventos adversos seguimiento: 4 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Eventos adversos graves seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Calidad de vida seguimiento: 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^b	a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación. b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo; Calidad de vida: Para detectar una diferencia de 6,8 puntos en calidad de vida medida con el Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, se requieren 367 participantes en cada grupo). c. El IC95% cruza el umbral de decisión (Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para los eventos adversos del 12% de diferencia absoluta).			
	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)																				
	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a																				
	Respuesta evaluado con: 50 reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a																				
	Eventos adversos seguimiento: 4 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}																				
	Eventos adversos graves seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}																				
	Calidad de vida seguimiento: 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^b																				
a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección y notificación. b. El número de pacientes incluidos en el análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Eventos adversos: Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo; Calidad de vida: Para detectar una diferencia de 6,8 puntos en calidad de vida medida con el Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, se requieren 367 participantes en cada grupo). c. El IC95% cruza el umbral de decisión (Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para los eventos adversos del 12% de diferencia absoluta).																							
Values																							
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																							
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																					
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.																					

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☒ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de pregabalina en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con pregabalina por paciente y trimestre se estima entre 47,27 € (150 mg/d) y 189,06 € (600 mg/d). El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con pregabalina en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☒ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ No included studies	En la única evaluación económica identificada en la que se evalúa pregabalina además de otros medicamentos frente a placebo (14), se encontró que la pregabalina es más efectiva en términos de AVAC y más costosa que el placebo en Reino Unido.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El GAG considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con pregabalina en el SNS.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En los ECA considerados, las tasas de abandono de la pregabalina debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento analizado, que varió entre las 4 a 6 semanas, parecen equiparables a las del placebo (8–13).	En la práctica clínica, el paciente con TAG es tratado después de una trayectoria larga de consultas, pruebas y un curso amplio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En ese punto, no suelen existir problemas a la hora de aceptar el tratamiento farmacológico.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Desde 1 de abril de 2019, la pregabalina está controlada por la Ley de uso indebido de drogas de 1971 como sustancias de Clase C y están programadas según las Regulaciones sobre el uso indebido de drogas de 2001 como Lista 3. Si bien la implementación de este tratamiento parece viable, algunos aspectos relacionados con la prescripción de pregabalina para el TAG como su indicación para TAG refractario, hacen que se deba evaluar si debería ser pauta tras la valoración del paciente en servicio de Salud Mental.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

JUICIO							
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

- Si la persona con TAG no tolera los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ni los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, se sugiere ofrecer pregabalina, especialmente en aquellas con dolor neuropático, como segunda línea de tratamiento. [Débil a favor]
- Se sugiere evitar la prescripción de pregabalina en pacientes con antecedentes o riesgo elevado de abuso de sustancias. [BPC]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Berezina BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattern MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Ameringen MV, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind. Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(2):87-96.
9. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. Vol. 67, Journal of Clinical Psychiatry. 2006. p. 771-82.

10. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022-30.
11. Feltner D, Crockatt J, Dubovsky S, Cohn C, Shrivastava R, Targum S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):240-9.
12. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney C a, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:533-40.
13. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):151-8.
14. Mavranzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):317-33.

Quetiapina

PREGUNTA

¿Debería usarse quetiapina vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Quetiapina
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye el antipsicótico atípico quetiapina.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																									
○ Trivial X Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se han identificado 3 ECA con un total de un total de 1.706 personas con TAG; 221 tratadas con 50 mg de quetiapina; 646 tratadas con 150 mg y 207 con 300 mg, mientras que 632 recibieron placebo (8–10). La duración del tratamiento fue de 8 semanas. En la siguiente tabla se resumen los resultados por desenlace: <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con quetiapina</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td>La media ansiedad era 0 SD</td><td>La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,3 Desviación estándar SD menor (0,2 menor a 0,39 menor)</td><td>SMD 0,3 SD menor (0,2 menor a 0,39 menor)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas</td><td>492 por 1000</td><td>605 por 1000 (571 a 649)</td><td>113 más por 1000 (79 más a 157 más)</td><td>RR 1,23 (1,16 a 1,32)</td></tr><tr><td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td>274 por 1000</td><td>345 por 1000 (312 a 386)</td><td>71 más por 1000 (38 más a 112 más)</td><td>RR 1,26 (1,14 a 1,41)</td></tr><tr><td>Calidad de vida seguimiento: media 8 semanas</td><td>La media calidad de vida era 0</td><td>La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0,07 Desviación estándar undefined más</td><td>SMD 0,07 más alto (0,04 menor a 0,19 más alto)</td><td>-</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con quetiapina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	La media ansiedad era 0 SD	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,3 Desviación estándar SD menor (0,2 menor a 0,39 menor)	SMD 0,3 SD menor (0,2 menor a 0,39 menor)	-	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas	492 por 1000	605 por 1000 (571 a 649)	113 más por 1000 (79 más a 157 más)	RR 1,23 (1,16 a 1,32)	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	274 por 1000	345 por 1000 (312 a 386)	71 más por 1000 (38 más a 112 más)	RR 1,26 (1,14 a 1,41)	Calidad de vida seguimiento: media 8 semanas	La media calidad de vida era 0	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0,07 Desviación estándar undefined más	SMD 0,07 más alto (0,04 menor a 0,19 más alto)	-	Los resultados del análisis por subgrupo mostraron que el tratamiento con diferentes dosis de quetiapina afecta a los desenlaces considerados claves como se muestra a continuación: Niveles de ansiedad: 50mg/día: efecto pequeño 150 mg/día: efecto pequeño 300 mg/día: efecto pequeño Probabilidad de respuesta: 50 mg/día: 103 pacientes más por cada 1.000 150 mg/día: 162 pacientes más por cada 1.000 300 mg/día: no efecto Probabilidad de remisión: 50 mg/día: 68 pacientes más por cada 1.000 150 mg/día: 115 pacientes más por cada 1.000 300 mg/día: no efecto
Desenlaces	Con placebo	Con quetiapina	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																							
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	La media ansiedad era 0 SD	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,3 Desviación estándar SD menor (0,2 menor a 0,39 menor)	SMD 0,3 SD menor (0,2 menor a 0,39 menor)	-																							
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas	492 por 1000	605 por 1000 (571 a 649)	113 más por 1000 (79 más a 157 más)	RR 1,23 (1,16 a 1,32)																							
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas	274 por 1000	345 por 1000 (312 a 386)	71 más por 1000 (38 más a 112 más)	RR 1,26 (1,14 a 1,41)																							
Calidad de vida seguimiento: media 8 semanas	La media calidad de vida era 0	La media calidad de vida en el grupo de intervención fue 0,07 Desviación estándar undefined más	SMD 0,07 más alto (0,04 menor a 0,19 más alto)	-																							

			alto (0,04 menor a 0,19 más alto)			
	Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas	736 por 1000	868 por 1000 (824 a 920)	132 más por 1000 (88 más a 184 más)	RR 1,18 (1,12 a 1,25)	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES	
o Large X Moderate o Small o Trivial o Varies o Don't know	Ver apartado anterior.				Riesgo de eventos adversos según dosis: 150 mg/día: 133 pacientes más por cada 1.000 300 mg/día: 128 pacientes más por cada 1.000 La quetiapina ha sido asociada con un aumento del riesgo de problemas cardiovasculares, como ritmo cardíaco anormal y cambios en la presión arterial, alteraciones endocrino metabólicas, como diabetes y dislipidemia, trastornos psiquiátricos, como ideación y comportamiento suicida, y neurológicos como síntomas extrapiramidales. Estos riesgos pueden ser más significativos a dosis más altas. En la práctica clínica habitual, en dosis altas y tratamiento prolongado, se observa un mayor riesgo de aumento de peso, hipotensión y síndrome metabólico. Tras la interrupción brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad (11). Sin embargo, su empleo a dosis bajas disminuye la probabilidad de estos eventos.	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																		
○ Very low ○ Low ○ Moderate X High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada alta. Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada moderada para los desenlaces de ansiedad y calidad de vida, y alta para la respuesta, remisión y eventos adversos. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td></td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^a</td></tr> <tr> <td>Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas</td><td></td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr> <tr> <td>Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas</td><td></td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr> <tr> <td>Calidad de vida seguimiento: media 8 semanas</td><td></td><td>⊕⊕⊕○ MODERADO^b</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas</td><td></td><td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td></tr> </table> a. Heterogeneidad alta (Heterogeneity: $\tau^2 = 1,00$; $\chi^2 = 31,26$, $df = 4$ ($P < 0,00001$); $I^2 = 87\%$) que no se explica por el análisis conjunto de diferentes dosis (Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0,76$, $df = 2$ ($P = 0,68$), $I^2 = 0\%$). b. El IC95% cruza el umbral de decisión (Para detectar una diferencia de 6,8 puntos en calidad de vida medida con el Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, se requieren 367 participantes en cada grupo).	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕⊕ ALTA	Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕⊕ ALTA	Calidad de vida seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕⊕ ALTA	El GAG ha considerado la calidad de la evidencia global como alta y no tener en cuenta la calidad de la variable ansiedad ni la variable calidad de vida puesto que su evaluación más fiable no se produce al cabo de 4-8 semanas de tratamiento, son tras periodos más prolongados.
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)																		
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^a																		
Respuesta evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕⊕ ALTA																		
Remisión evaluado con: puntuación final ≤7 en la escala HAMA seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕⊕ ALTA																		
Calidad de vida seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕○ MODERADO ^b																		
Eventos adversos seguimiento: media 8 semanas		⊕⊕⊕⊕ ALTA																		

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

variability ☐ No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	El GAG considera que, a pesar de los posibles efectos adversos, limitar su empleo a los casos concretos descritos y siempre utilizando dosis bajas, supera los riesgos por lo que podría ser una alternativa al uso de BZD.
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☒ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia sobre el coste de quetiapina en comparación con placebo en España.	En España, el coste del tratamiento con quetiapina por paciente y trimestre se estima entre 24,30 € (suponiendo 50 mg/día) y 145,80 € (suponiendo 300 mg/día). El rango de dosis habitual de quetiapina en TAG no suele superar los 150 mg/día.
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con quetiapina en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparara quetiapina con placebo o cuidados usuales.	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparara quetiapina con placebo o cuidados habituales.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ○ Probably reduced X Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En la actualidad, por motivos de seguridad, este medicamento está sujeto a visado de inspección en pacientes con edad igual o superior a 75 años en todas las CCAA y se autoriza únicamente en 2 indicaciones: tratamiento de la esquizofrenia y tratamiento de episodios maníacos moderados-graves en el trastorno bipolar. En personas menores de 75 años no es necesario visado. La quetiapina, al no tener indicación en TAG, es probable que no se use de la misma forma en todo el territorio, ya que probablemente su uso estará condicionado a un informe favorable de las comisiones farmacoterapéuticas de centros o de CCAA. Sin embargo, el GAG considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con quetiapina en el SNS.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes	En los ECA considerados, la tasa de abandono de la quetiapina debido a efectos adversos es del 14%, significativamente mayor que la producida en los grupos de control (4,1%) ($P < 0,01$) (8–10).	El grupo de trabajo considera que el uso de un antipsicótico, para una indicación distinta de los trastornos psicóticos, podría plantear problemas de aceptabilidad por parte de los

☐ Yes X Varies ☐ Don't know		profesionales de AP. Sin embargo, a dosis bajas la quetiapina no tiene efectos antipsicóticos. También considera que, en la práctica clínica, los pacientes suelen aceptar el tratamiento con dosis ajustadas de quetiapina; tratamiento que no genera adicción ni desarrolla tolerancia. En la actualidad este medicamento está sujeto a visado de inspección en pacientes con una edad igual o superior a 75 años. Este hecho puede generar problemas de aceptabilidad en este grupo de población
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes X Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La quetiapina no tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG. Si bien la implementación de este tratamiento parece factible, algunos aspectos relacionados con su prescripción para el TAG como son la escasa experiencia en clínica o su indicación para TAG refractario o con ansiedad alta y riesgo de abuso de BZD o de deterioro cognitivo, hacen que se deba evaluar si debería ser pautada tras la valoración del paciente en servicio de Salud Mental.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

	JUICIO						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-En personas con TAG refractario con ansiedad alta y riesgo de abuso de benzodicepinas o deterioro cognitivo se sugiere el uso de la quetiapina como alternativa a las benzodicepinas. [Débil a favor]
 -En el contexto de AP, se sugiere no superar la dosis de 50mg/d de quetiapina, derivando a servicio de Salud Mental en caso de no lograr el control del paciente con estas dosis. [BPC]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.

6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggers I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):305-20.
9. Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggers I, Baldytcheva I, Eriksson H. A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. agosto de 2011;31(4):418-28.
10. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, placebo controlled and active-controlled study. Vol. 27, *International Clinical Psychopharmacology*. 2012. p. 40-54.
11. CIMA - Ficha técnica Quetiapina 25 mg [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69805>

Opipramol Pregunta

¿Debería usarse opipramol vs placebo para adultos con TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Opipramol
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Eventos adversos; Eventos adversos sexuales; Calidad de vida
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem

Is the problem a priority?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es de un 0,5% y un 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3), el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7) Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye el antidepresivo y ansiolítico opipramol.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects						
How substantial are the desirable anticipated effects?						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES	
X Trivial o Small o Moderate o Large o Varies o Don't know	Se consideró un solo ECA con un total de 208 personas con TAG; 101 fueron tratadas con opipramol y 107 con placebo durante 28 días (8).					
	Desenlaces	Con placebo	Con opipramol	Diferencia		Efecto relativo (95% CI)
	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: 28 días	La media ansiedad era 0	La media ansiedad en el grupo de intervención fue 0,14 Desviación estándar undefined más alto (0,14 menor a 0,41 más alto)	SMD 0,14 más alto (0,14 menor a 0,41 más alto)		-
	Eventos adversos seguimiento: 28 días	308 por 1000	367 por 1000 (250 a 537)	59 más por 1000 (59 menos a 228 más)		RR 1,19 (0,81 a 1,74)

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
o Large o Moderate X Small o Trivial o Varies o Don't know	Ver apartado anterior.	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
X Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja, debido a que en los dos desenlaces clave informados, el IC del efecto cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar el tratamiento y/o el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información). Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada muy baja para ansiedad y eventos adversos. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certainty of the evidence (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: 28 días</td><td></td><td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos seguimiento: 28 días</td><td></td><td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td></tr> </table> a. No hay información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo de selección, desgaste y notificación. b. El número de pacientes incluido en los análisis no alcanza el TOI y el IC95% cruza el umbral de decisión (Ansiedad: Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad, se requieren 348 participantes en cada grupo; Eventos adversos: Para detectar un cambio de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos adversos, se requieren 263 participantes en cada grupo).	Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)	Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: 28 días		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Eventos adversos seguimiento: 28 días		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	
Desenlaces	Importancia	Certainty of the evidence (GRADE)									
Ansiedad evaluado con: diferencia de medias en la escala HAMA seguimiento: 28 días		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}									
Eventos adversos seguimiento: 28 días		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}									
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.									

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☒ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☒ Don't know	No se encontró evidencia sobre el uso de los recursos durante el tratamiento con opipramol en España.	

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con opipramol en España.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparara opipramol con placebo o cuidados habituales.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☒ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En el ECA considerado (8), las tasas de abandono del opipramol durante el periodo de tratamiento de 28 días analizado son equiparables a las del placebo.	El GAG, debido a que el opipramol es un fármaco que precisa solicitud de acceso a medicamentos no autorizados en España (medicación extranjera), considera que la aceptabilidad del tratamiento por parte de los profesionales sanitarios sería baja.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
X No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El opipramol no está comercializada en España.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies

	JUICIO						
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

-No se recomienda el uso del opipramol para el tratamiento en AP de las personas con TAG. [Débil en contra]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Berezina BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. J Clin Psychopharmacol. 2001;21(1):59-65.

3.4. Pregunta 4

Pregunta:

En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de otras intervenciones terapéuticas (no farmacológicas ni psicológicas)?

Esta pregunta se dividió en diez subpreguntas según la evidencia encontrada.

Subpregunta 4. 1. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de los programas de ejercicio físico de resistencia frente al control?

Subpregunta 4. 2. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del extracto de camomila frente a placebo?

Subpregunta 4. 3. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del extracto de pasiflora frente al oxazepam?

Subpregunta 4. 4. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del extracto de valeriana frente al diazepam y frente al placebo?

Subpregunta 4. 5. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la galphimia glauca frente al lorazepam?

Subpregunta 4. 6. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la kava frente al placebo?

Subpregunta 4. 7. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del silexan (extracto de lavanda) frente al lorazepam y al placebo?

Subpregunta 4. 8. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente a las azapironas y a los ISRS?

Subpregunta 4. 9. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la medicina herbal oriental frente a los ansiolíticos y al placebo?

Subpregunta 4. 10. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la medicina herbal oriental combinada con los ansiolíticos, frente a los ansiolíticos?

Número de estudios seleccionados

Tras la revisión a texto completo, un total de 26 estudios con diseño de ECA se consideraron como relevantes para esta pregunta.

Criterios de inclusión de los estudios

Participantes: Personas adultas (≥ 18 años) de cualquier sexo con diagnóstico de TAG

Intervención: Intervención no farmacológica ni psicológica

Comparador: Placebo, otro tipo de intervención no farmacológica ni psicológica, terapia psicológica, terapia farmacológica, tratamiento habitual, no tratamiento

Resultados: estudios que informen cualquiera de las variables consideradas clave o importantes.

Diseño de estudio:

- Revisiones sistemáticas (RS).
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Tipo de publicación: Estudios originales publicados completos

Idioma: Se incluyeron únicamente las publicaciones escritas en inglés o español

Criterios de exclusión de los estudios

Se excluyeron aquellos documentos con un idioma diferente al español e inglés.

Se excluyeron los siguientes diseños de estudios y tipos de publicaciones:

- Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA).
- Estudios observacionales.
- Series de casos y casos aislados.
- Estudios en animales.
- Estudios in vitro.
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor y opiniones de expertos.
- Resúmenes de congresos fueron excluidos

PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

Los perfiles de evidencia fueron facilitados al GAG antes de la elaboración de las recomendaciones como la síntesis de los resultados obtenidos del análisis de la evidencia localizada. A continuación, se detallan los resultados de las diez subpreguntas en las que se dividió la pregunta clínica nº 4. Para una misma subpregunta pudieron elaborarse más de un perfil de evidencia, de acuerdo a distintas comparaciones.

Programas de ejercicio físico

Pregunta: Programas de ejercicio físico comparado con Control en TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Programas de ejercicio físico	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta post-intervención - no reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Remisión post-intervención (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : ADIS-IV)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^{b,c}	ninguno	10/20 (50,0%)	3/10 (30,0%)	RR 1,67 (0,58 a 4,82)	201 más por 1000 (de 126 menos a 1000 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : PSQW)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	20	10	-	MD 5,41 menor (11,46 menor a 0,65 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Calidad de vida relacionada con la salud - no reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Efectos adversos - no reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo incierto en ocultamiento de la asignación

b. El tamaño muestral no alcanza el TOI (n=400)

c. El IC95% cruza el umbral de significación clínica a favor y en contra de la intervención (RR = 0,75 ó 1,25)

Referencias

1.Herring, M.P., Jacob, M.L, Suveg, C., Dishman, R.K. Feasibility of Exercise Training for the Short-Term Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Controlled Trial. Psychotherapy and Psychosomatics; 2012.

Camomila (manzanilla)

Pregunta: Camomila comparado con Placebo para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Camomila	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas de ansiedad postintervención (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : HAMA; Escala de: 0 a 56)												
1 ¹	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	28	29	-	MD 3,2 menor (6,3 menor a 0,45 menor)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento post-intervención (evaluado con : disminución ≥50% en la puntuación total HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^{d,e}	ninguno	16/28 (57,1%)	11/29 (37,9%)	RR 1,51 (0,87 a 2,71)	193 más por 1000 (de 49 menos a 649 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Efectos adversos (seguimiento: media 8 semanas)												
1 ¹	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^{e,f}	ninguno	8/46 (17,4%)	9/47 (19,1%)	RR 0,91 (0,36 a 1,97)	17 menos por 1000 (de 123 menos a 186 más)	⊕○○○○ Muy baja	
Efectos adversos (seguimiento: media 25 semanas)												
1 ²	ensayos aleatorios	no es serio ^g	no es serio	no es serio	serio ^{e,f}	ninguno	18/28 (64,3%)	22/29 (75,9%)	RR 0,85 (0,48 a 1,12)	114 menos por 1000 (de 394 menos a 91 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	
Efecto adversos (seguimiento: rango 8 semanas a 25 semanas)												
2 ^{1,2}	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,g}	no es serio	no es serio	serio ^{e,f}	ninguno	36/74 (48,6%)	31/76 (40,8%)	RR 0,85 (0,62 a 1,18)	61 menos por 1000 (de 155 menos a 73 más)	⊕○○○○ Muy baja	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. La información es insuficiente para permitir el juicio en el dominio de ocultación de la asignación. Riesgo alto en el dominio de informe selectivo de los resultados.

b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo)

c. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas cruza el umbral de significación clínica (DM = 6)

- d. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo).
- e. El IC95% cruza el umbral de significación clínica (RR = 0,75-1,25)
- f. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (263 participantes en cada grupo)
- g. Los autores de la revisión consideraron que la información fue insuficiente para permitir el juicio en el dominio cegamiento de los evaluadores de resultado.

Referencias

1. Amsterdam, J., Li, Y., Soeller, I., Rockwell, K., Mao, J., Shults, J. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of oral Matricaria recutita (Chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. J. Clin. Psychopharmacol.; 2009.
2. Mao, J., Xie, S., Keefe, J., Soeller, I., Li, Q. Long-term chamomile (Matricaria chamomilla L.) treatment for generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial. Phytomedicine; 2016.

Pasiflora

Pregunta: Pasiflora comparado con Oxacepam en TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pasiflora	Oxacepam	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas de ansiedad (seguimiento: media 4 semanas; evaluado con : HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	El tratamiento con Passiflora incarnata (Línea base = 19,6±5,1; Post-tratamiento = 5,7±5,1) y el Oxazepam (Línea base = 19,8±5,1; Post-tratamiento = 5,2±5,1) mostraron una disminución similar de los síntomas de ansiedad en las puntuaciones obtenidas en la escala HAMA.				 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Sesgo en la selección de resultados informados.

b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo) y/o el IC95% cruza el umbral de decisión.

Referencias

1.Akhondzadeh, S, Naghavi, H., Vazirian, M., Shayeganpour, A., Rashidi, H., Khani, M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J. Clin. Pharm. Ther.; 2001.

Valeriana

Pregunta: Valeriana comparado con Diazepam en TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Valeriana	Diazepam	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas de ansiedad (evaluado con : HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Los participantes mostraron resultados similares de los síntomas de ansiedad verificada a través de HAMA en las distintas condiciones, extracto de valeriana (Linea base = 22,8±7,6; Post-tratamiento = 14,6±9,8) y diazepam (Linea base = 25,2±4,5; Post-tratamiento = 14,2±6,3) frente a placebo (Linea base = 25,1±7,5; Post-tratamiento = 16,0±6,1). El estudio sugiere que el extracto de valeriana no tuvo efecto sobre los participantes.				 Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de ocultación de la asignación y datos faltantes

b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo).

Referencias

1.Andreatini, R., Sartori, V., Seabra, M., Leite, J. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. Phytother. Res.; 2002.

Galphimia Glauca o árnica roja

Pregunta: Galphimia glauca comparado con Lorazepam para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Galphimia glauca	Lorazepam	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas de ansiedad (700 ug/día) (seguimiento: media 4 semanas; evaluado con : HAMA; Escala de: 0 a 56)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	55	59	-	MD 1 menor (3,6 menor a 1,6 más alto.)	 Baja	CRÍTICO
Síntomas de ansiedad (350-700 ug/día) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : HAMA; Escala de: 0 a 56)												
1 ²	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,d}	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	52	57	-	MD 1,5 menor (3,8 menor a 0,8 más alto.)	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de selección de los participantes y de resultados informados por los participantes.
- b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo)
- c. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6)
- d. No se informó de todos los resultados pre-especificados para los puntos de evaluación

Referencias

1.Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, J., Zamilpa, A., García-Alonso, G., Herrera-Álvarez, S., Tortoriello, J. Therapeutic effectiveness of Galphimiaglauca vs. lorazepam in generalized anxiety disorder. Planta Med.; 2012.

2.Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, E., Zamilpa, A., Morales-Valdez, M., García-Valencia, C., Tortoriello, J. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from Galphimiaglauca on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind Adv Ther clinical trial controlled with Lorazepam. Planta Med.; 2007.

Kava

Pregunta: Kava comparado con Placebo en TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Kava	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas de ansiedad postintervención (seguimiento: rango 3 semanas a 8 semanas; evaluado con : HAMA; Escala de: 0 a 56)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	81	86	-	SMD 0,99 SD más alto. (2,12 menor a 0,14 más alto.)	 Muy baja	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento post-intervención (seguimiento: rango 3 semanas a 8 semanas; evaluado con : disminución ≥50% en la puntuación total HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	El uso de Kava frente al placebo no aumenta significativamente la probabilidad de respuesta que fue del 37% comparada con el 23 % en el grupo placebo.			 Baja	CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza ; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo debido a la ausencia de periodo de lavado
- b. Heterogeneidad considerable (P<0,01; I2=91%)
- c. El IC95% cruza el umbral de significación clínica (SDM = 0,50)
- d. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo).
- e. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo).

Referencias

- 1.Sarris, J., Stough, C., Bousman, C.A.,et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder. J. Clin. Psychopharmacol.; 2013.
- 2.Sarris, J., Kavanagh, D.J., Byrne, G.,et al. The kava anxiety depression spectrum study (KADSS): A randomized, placebocontrolled crossover trial using an aqueous extract of Piper methysticum. Psychopharmacology (Berl); 2009.
- 3.Connor, K.M., Davidson, J.R. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. Int. Clin. Psychopharmacol.; 2002.

Silexan o extracto de lavanda

Pregunta: Silexan (Extracto de lavanda) comparado con Placebo para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Silexan (Extracto de lavanda)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas de ansiedad (80 mg/día de silexan) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : HAMA ; Escala de: 0 a 56)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	135	37	-	MD 3,3 menor (5,4 menor a 1,2 menor)	 Baja	CRÍTICO
Síntomas de ansiedad (160 mg/día de silexan) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : HAMA; Escala de: 0 a 56)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	121	37	-	MD 4,6 menor (1,24 más alto. a 2,08 menor)	 Baja	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento post-intervención (80 mg/día de silexan) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : disminución ≥50% en la puntuación total HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	70/135 (51,9%)	51/135 (37,8%)	RR 1,37 (1,05 a 1,81)	140 más por 1000 (de 19 más a 306 más)	 Baja	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento post-intervención (160 mg/día de silexan) (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : disminución ≥50% en la puntuación total HAMA)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	73/121 (60,3%)	51/135 (37,8%)	RR 1,60 (1,24 a 2,08)	227 más por 1000 (de 91 más a 408 más)	 Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. La información es insuficiente para permitir el juicio en el dominio de cegamiento de los evaluadores de resultado

b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo).

c. El IC95% cruza el umbral de significación clínica.

d. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo).

Referencias

1.Kasper, S., Gastpar, M., Muller, W. et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder—a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. Int. J. Neuropsychopharmacol.; 2014.

Pregunta: Silexan (Extracto de lavanda) comparado con Lorazepam para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Silexan (Extracto de lavanda)	Lorazepam	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Síntomas de ansiedad (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : HAMA)

1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	40	37	-	MD 0,3 más alto. (2,7 menor a 3,3 más alto.)	 Baja	CRÍTICO
----------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	---	---	---------

Respuesta al tratamiento post-intervención (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : disminución ≥50% en la puntuación total HAMA)

1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	21/40 (52,5%)	15/37 (40,5%)	RR 1,3 (0,8 a 2,1)	122 más por 1000 (de 81 menos a 446 más)	 Baja	CRÍTICO
----------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	---------------	-----------------------	--	---	---------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de ocultación de la asignación y cegamiento de los evaluadores de resultado

b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo)

c. El IC95% cruza el umbral de significación clínica a favor y en contra de la intervención (RR = 0,75 ó 1,25)

Referencias

1.Woelk, H, S., Schlafke. A multi-center, double-blind, randomized study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. Phytomedicine; 2010.

Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin

Pregunta: Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin comparado con Azapironas para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin	Azapironas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Síntomas de ansiedad (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas; evaluado con : HAMA; Escala de: 0 a 56)												
8 ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio ^{c,d}	ninguno	564	359	-	MD 0,33 más alto. (0,34 menor a 0,99 más alto.)	 Moderado	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento post-intervención (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas; evaluado con : HAMA)												
7 ^{1,2,3,4,5,6,7}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^e	no es serio	no es serio ^f	ninguno	406/534 (76,0%)	237/329 (72,0%)	RR 1,02 (0,94 a 1,10)	14 más por 1000 (de 43 menos a 72 más)	 Moderado	CRÍTICO
Efectos adversos (seguimiento: rango 4 a 8 semanas)												
7 ^{1,2,3,4,5,7,8}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^g	no es serio	serio ^{h,i}	ninguno	89/534 (16,7%)	86/329 (26,1%)	RR 0,69 (0,45 a 1,06)	81 menos por 1000 (de 144 menos a 16 más)	 Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de ocultación de la asignación y cegamiento del personal y los participantes. Adicionalmente, existen serias preocupaciones en el dominio de datos de resultado incompletos.

b. Heterogeneidad baja (I2 =35%; P = 0,15)

c. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (348 participantes en cada grupo)

d. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6)

e. Heterogeneidad baja (I2 = 0%; P = 0,98)

f. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (641 participantes en cada grupo)

g. Heterogeneidad moderada (I2 = 51%; P = 0,05)

h. El IC95% cruza uno de los umbrales de significación clínica (RR = 0,75)

i. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (263 participantes en cada grupo)

Referencias

1.Yang, Q. Z., Yang, H., Fan, Z. L., Huang, X. P., Zhou, X. Y. Effective observation of Jiuweizhenxin Granula and Tansospirone in the treatment of generalized anxiety disorder. China Pharmaceuticals; 2013.

2.Ji, F. F. Clinical study on the treatment of generalized anxiety disorder with combination of buspirona and Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. China Pharmacist; 2015.

3.Guo, L. C., Dong, X. G., Zeng, D. Z., Wang, B. H. Clinical observation on 50 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula combining with Buspirona. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology; 2012.

4.Liu, Z. H. Control study of Jiuwei Zhenxin Granula and Buspirona in the treatment of generalized anxiety disorder. Journal of Psychiatry; 2013.

5.Wang, Y. J., Chen, D. F., Wang, C. Y. Efficacy and safety of Jiuwei Zhenxin Keli in treatment of generalized anxiety disorder: A multi-center randomized double-blind controlled trial. Chinese Mental Health Journal; 2013.

6.Pan, Y. Y., Wang, Y. Y., Liu, Y. Effects of Jiuwei Zhenxin essence granules on oxidative stress in patients with generalized anxiety disorder,. Journal of Modern Integrative Medicine; 2016.

7.Zhang, D. F., Zeng, D. Z, Hu, Y. L., Wang, B. H. Clinical observation on 40 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula combining with Buspirona. Guiding Journal of Traditional ChineseMedicine and Pharmacy; 2012.

8.Wu., W. L., Wang, C. Y. Clinical observation of Jiuweizhenxin Granula and Sertraline in the treatment of generalized anxiety disorder. Proceedings of the 11th Annual Conference on Mental Disease Professional Committee of Chinese Association of Integrative Medicine; 2012.

Pregunta: Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin comparado con ISRS para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin	ISRS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Síntomas de ansiedad (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas; evaluado con : HAMA ; Escala de: 0 a 56)

6 ^{1,2,3,4,5,6}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	219	216	-	MD 0,93 menor (1,64 menor a 0,23 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	----------------------	---------	-----	-----	---	--	--------------	---------

Respuesta al tratamiento post-intervención (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas; evaluado con : HAMA)

6 ^{1,2,3,4,5,6}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	130/215 (60,5%)	130/212 (61,3%)	RR 0,99 (0,85 a 1,14)	6 menos por 1000 (de 92 menos a 86 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	--------------	---------

Eventos adversos (seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas)

5 ^{1,2,3,4,5}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{e,f}	ninguno	40/187 (21,4%)	65/188 (34,6%)	RR 0,64 (0,46 a 0,89)	124 menos por 1000 (de 187 menos a 38 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	----------------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	---	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de ocultación de la asignación y cegamiento del personal y los participantes. Adicionalmente, existen serias preocupaciones en el dominio de datos de resultado incompletos.

b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo)

c. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6)

d. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo)

e. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (263 participantes en cada grupo)

f. El IC95% cruza el umbral de significación clínica (RR = 0,75)

Referencias

1.Zhang, H. G., Zhang, X. H., Cheng, M., Wu, W. L., Wang, C. Y. Clinical effect of Paroxetine and Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. China Journal of Modern Medicine; 2012.

2.Ren, L., Guo, P., Gang, S. Clinical observation on 33 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuweizhenxin Granula. Medical Herald; 2015.

3.Liang, J. Clinical observation of Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. Journal of China Pharmacy; 2014.

4.Wu., W. L., Wang, C. Y. Clinical observation of Jiuweizhenxin Granula and Sertraline in the treatment of generalized anxiety disorder. Proceedings of the 11th Annual Conference on Mental Disease Professional Committee of Chinese Association of Integrative Medicine; 2012.

5.Liang, J. Clinical observation of Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. Chinese Journal of Pharmacoeconomics; 2012.

6.Ren, Y., Hu, H. Clinical observation on 30 cases of female generalized anxiety disorder treated with Jiuweizhenxin Granula of cardiosplenic asthenia. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine; 2015.

Medicina herbal oriental

Pregunta: Medicina herbal oriental comparado con Placebo para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Medicina herbal oriental	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4 ^{1,2,3,4}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	muy serio ^{c,d}	ninguno	125	126	-	MD 8,35 menor (12,21 menor a 4,49 menor)	 Muy baja	CRÍTICO
Eventos adversos (evaluado con : TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica))												
1 ⁴	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^e	no es serio	serio ^f	ninguno	0	0	-	MD 0,07 más alto. (0,13 menor a 0,27 más alto.)	 Baja	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. No fue posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo alto de sesgo en el cegamiento del evaluador de resultados.
- b. Heterogeneidad sustancial (P < 0,01; I = 89%), no explicada por el análisis de subgrupos
- c. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo)
- d. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas cruza el umbral de significación clínica (DM = 6)
- e. No aplica.
- f. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (263 participantes en cada grupo)

Referencias

1.Park, D.M., Kim, S.H., Park, Y.C., Kang, W.C., Lee, S.R., Jung, I.C. The comparative clinical study of efficacy of Gamisoyo-San (Jiaweixiaoyaosan) on generalized anxiety disorder according to differently manufactured preparations: multicenter randomized, double blind, placebo controlled trial. J. Ethnopharmacol.; 2014.

2.Hou, J. C. Clinical Study on Treatment of Generalized Anxiety Disorder (syndrome of Liver Qi Depression or Hyperactive Heart Fire). 2009.

3.Li, Q.Y. Particles in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder Clinical Study. 2009.

4.Feng, G.K., Chen, Y.Y., Li, L.J. Clinical research of Chailong jieyu pill in treating generalized anxiety disorder. J. Nanjing Univ. Tradit. Chin. Med.; 2015.

Pregunta: Medicina herbal oriental comparado con Ansiolíticos para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Medicina herbal oriental	Ansiolíticos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
48 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	2464	1961	-	MD 1,46 menor (2,25 menor a 0,66 menor)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Eventos adversos (evaluado con : tasa de eventos adversos)												
48 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^a	no es serio	serio ^f	ninguno	0/0	0/0	RR 0,26 (0,19 a 0,36)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) ^g	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Efectos adversos (evaluado con : TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica))												
48 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^f	ninguno	0	0	-	MD 3,09 menor (4,64 menor a 1,54 menor) ^h	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. No fue posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo alto de sesgo en el cegamiento del evaluador de resultados.
- b. Heterogeneidad alta (I²> 90%)
- c. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6)
- d. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (348 participantes en cada grupo)
- e. Heterogeneidad moderada (I²=62%)
- f. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (263 participantes en cada grupo)
- g. No informa del número de eventos en cada brazo.
- h. No informa el número de participantes en cada brazo ni el valor alcanzado en el grupo de comparación (Ansiolíticos)

Referencias

1.Kwon, C. Y., Choi, E. J., Suh, H. W., Chung, S. Y., Kim, J. W. Oriental herbal medicine for generalized anxiety disorder: A systematic review of randomized controlled trials. European Journal of Integrative Medicine; 2018.

Pregunta: Medicina herbal oriental + Ansiolíticos comparado con Ansiolíticos para TAG

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Medicina herbal oriental + Ansiolíticos	Ansiolíticos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Síntomas de ansiedad (evaluado con : HAMA ; Escala de: 0 a 56)

33 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio ^{c,d}	ninguno	1218	1197	-	MD 2,9 menor (3,54 menor a 2,27 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
-----------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	----------------------------	---------	------	------	---	--	--------------	---------

Eventos adversos (evaluado con : AERs)

33 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^a	no es serio	no es serio ^f	ninguno	0/0	0/0	RR 0,57 (0,43 a 0,78)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos) ^h	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO _h
-----------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------------	---------	-----	-----	--------------------------	--	--------------	----------------------

Eventos adversos (evaluado con : TESS)

33 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^g	no es serio	no es serio ^f	ninguno	0	0	-	MD 0,19 más alto. (0,19 menor a 0,57 más alto.) ⁱ	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO _i
-----------------	--------------------	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------------	---------	---	---	---	---	------------------	----------------------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- No fue posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo alto de sesgo en el cegamiento del evaluador de resultados.
- Heterogeneidad sustancial (I² = 87%), no explicada por el análisis de subgrupos
- El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (348 participantes en cada grupo)
- El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6)
- Heterogeneidad moderada (I² = 61%)
- El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (263 participantes en cada grupo)
- Heterogeneidad baja (I² = 24%)
- No informa del número de eventos en cada brazo.
- No informa el número de participantes en cada brazo ni el valor alcanzado en el grupo de comparación (Ansiolíticos)

Referencias

- Kwon, C. Y., Choi, E. J., Suh, H. W., Chung, S. Y., Kim, J. W. Oriental herbal medicine for generalized anxiety disorder: A systematic review of randomized controlled trials. European Journal of Integrative Medicine; 2018.

TABLAS DE FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES o MARCOS EtD

A continuación, se incluyen las tablas EtD utilizadas por el GAG para la elaboración de las recomendaciones de la pregunta clínica nº 4.

Programas de ejercicio físico

PREGUNTA

¿Debería usarse Programas de ejercicio físico de resistencia versus Control para TAG?

POBLACIÓN:	TAG
INTERVENCIÓN:	Programas de ejercicio físico de resistencia
COMPARACIÓN:	Control
DESENLACES PRINCIPALES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
ESCENARIO:	Atención Primaria
PERSPECTIVA:	Sistema Nacional de Salud
CONTEXTO:	
CONFLICTOS DE INTERÉS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7).	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas

	Una las estrategias terapéuticas posibles para el abordaje del TAG es el desarrollo de programas de ejercicio físico de resistencia con el objetivo de contribuir a la salud mental de las personas que lo realizan.	físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.																														
Desirable Effects																																
How substantial are the desirable anticipated effects?																																
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																														
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideró un ECA (n= 30) (8) incluido en una revisión sistemática (9) en el que 10 participantes recibieron un programa de entrenamiento de resistencia (2 sesiones/semana), 10 recibieron un programa de ejercicio aeróbico (2 sesiones/semana) y 10 fueron asignados al grupo control en lista de espera, durante 6 semanas. <table><thead><tr><th>Desenlaces</th><th>Con Control</th><th>Con Programas de ejercicio físico de resistencia</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Respuesta post-intervención</td><td colspan="4">No informado</td></tr><tr><td>Remisión post-intervención* seguimiento: media 6 semanas</td><td>300 por 1000</td><td>600 por 1000 (220 a 1000)</td><td>300 más por 1000 (80 menos a 1000 más)</td><td>RR 2,00 (0,74 a 6,04)</td></tr><tr><td>Síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva# seguimiento: media 6 semanas</td><td>La media era 0,7</td><td>La media en el grupo de intervención fue 2,06 menor (9,79 menor a 5,68 más alto)</td><td>MD 2,06 menor (9,79 menor a 5,68 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>CVRS</td><td colspan="4">No informado</td></tr><tr><td>Efectos adversos</td><td colspan="4">No informado</td></tr></tbody></table> *Evaluado con: ADIS-IV; # Evaluado con: PSQW	Desenlaces	Con Control	Con Programas de ejercicio físico de resistencia	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Respuesta post-intervención	No informado				Remisión post-intervención* seguimiento: media 6 semanas	300 por 1000	600 por 1000 (220 a 1000)	300 más por 1000 (80 menos a 1000 más)	RR 2,00 (0,74 a 6,04)	Síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva# seguimiento: media 6 semanas	La media era 0,7	La media en el grupo de intervención fue 2,06 menor (9,79 menor a 5,68 más alto)	MD 2,06 menor (9,79 menor a 5,68 más alto)	-	CVRS	No informado				Efectos adversos	No informado				La práctica regular de ejercicio físico supervisado ha demostrado efectos beneficiosos, como una reducción de la ansiedad y una mejora del estado de ánimo, en personas con depresión y otras enfermedades mentales (10,11). El GAG considera que estos beneficios pueden ser extrapolables a las personas con TAG. Además, la OMS establece que se debe considerar el ejercicio físico estructurado en los adultos con TAG y/o trastorno de pánico. De manera más general también recomienda que todos los adultos de 18 a 64 años (no específicamente aquellos con TAG o trastorno de pánico) realicen al menos 150 a 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o al menos 75 a 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y vigorosa durante la semana, para obtener beneficios sustanciales para la salud (12).
Desenlaces	Con Control	Con Programas de ejercicio físico de resistencia	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																												
Respuesta post-intervención	No informado																															
Remisión post-intervención* seguimiento: media 6 semanas	300 por 1000	600 por 1000 (220 a 1000)	300 más por 1000 (80 menos a 1000 más)	RR 2,00 (0,74 a 6,04)																												
Síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva# seguimiento: media 6 semanas	La media era 0,7	La media en el grupo de intervención fue 2,06 menor (9,79 menor a 5,68 más alto)	MD 2,06 menor (9,79 menor a 5,68 más alto)	-																												
CVRS	No informado																															
Efectos adversos	No informado																															

Undesirable Effects																				
How substantial are the undesirable effects?																				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																		
○ Large ○ Moderate ○ Small X Trivial ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En el ECA considerado no se registró ningún evento adverso. La evidencia disponible en poblaciones similares muestra que la aparición de eventos adversos en personas que participaron en programas de actividad física oscila entre 0 y 25 %, y todos los eventos observados fueron clasificados como lesiones musculoesqueléticas menores sin presencia de lesiones ni eventos graves. Adicionalmente, la tasa de eventos adversos no pareció diferir de la tasa de eventos adversos informados en personas activas (13). Por todo ello, el GAG considera que los programas de actividad física supervisados son una opción segura.																		
Certainty of evidence																				
What is the overall certainty of the evidence of effects?																				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																		
X Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera muy baja. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Respuesta post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Remisión post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c}</td></tr> <tr> <td>Síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,b}</td></tr> <tr> <td>CVRS</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Efectos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>-</td></tr> </table> a. No es posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo incierto en ocultamiento de la asignación. b. El tamaño muestral no alcanza el TOI (n=400). c. El IC95% cruza el umbral de significación clínica a favor y en contra de la intervención (RR = 0,75 o 1,25).	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Respuesta post-intervención	CRÍTICO	-	Remisión post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	CVRS	CRÍTICO	-	Efectos adversos	CRÍTICO	-	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																		
Respuesta post-intervención	CRÍTICO	-																		
Remisión post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}																		
Síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}																		
CVRS	CRÍTICO	-																		
Efectos adversos	CRÍTICO	-																		

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	En grupos de población similares, la incidencia de eventos adversos en individuos que participaron en programas de actividad física varía entre el 0% y el 25%, siendo los eventos adversos registrados clasificados como lesiones menores. Además, la tasa de eventos adversos no parece ser significativamente diferente a la tasa de eventos adversos reportados en personas activas (13). Es importante destacar que la recomendación de programas de ejercicio físico supervisados debe ser evaluada caso por caso y adaptada a las necesidades y capacidades individuales.

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Los recursos implicados dependerán de la modalidad de la intervención (presencial vs. on-line, individual vs. grupal, etc.). No obstante, al ser tratamientos no financiados, el paciente asumiría todo su coste en cualquiera de los casos.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Cost-effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas donde se evalúen los programas de ejercicio físico de resistencia.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo. Sin embargo, el GAG considera que los costes asociados a un programa de ejercicio físico son generalmente reducidos, si bien los recursos necesarios podrían variar según la modalidad de la intervención (presencial vs. en línea, individual vs. grupal, entre otros).

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	El 100% de los participantes finalizaron con éxito la intervención a la que fueron asignados.	El GAG considera que las opciones de intervención a corto plazo son en general bien toleradas, pero que la tolerabilidad podría variar en personas con limitaciones físicas. Puesto que estos programas deberían convertirse en un hábito tras la intervención, la adherencia a largo plazo podría no ser buena.
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta	Actualmente no existe una estrategia nacional para la promoción del ejercicio en pacientes con TAG. Las propuestas existentes son escasas e individuales. Para la correcta implementación de su recomendación se debería contar con un equipo de expertos para llevarlos a cabo y material para el entrenamiento (prensa, máquina de press banca, pesas, etc.). La implementación conllevaría costes de personal, formación y material.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
¿EL PROBLEMA ES GRAVE?	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
EFFECTOS INDESEABLES	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALORES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

	JUICIO						
BALANCE DE EFECTOS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RECURSOS NECESARIOS	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE RECURSOS NECESARIOS	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COSTE-EFECTIVIDAD	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUIDAD	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies ^a	Don't know
ACEPTABILIDAD	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FACTIBILIDAD	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recomendación

Se sugiere recomendar a las personas con TAG la práctica regular de un programa de ejercicio físico supervisado como complemento del tratamiento psicológico y/o farmacológico pautado. [Débil a favor]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.

7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Herring MP, Jacob ML, Suveg C, Dishman RK, O'Connor PJ. Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2012;81(1).
9. Barić H, Đorđević V, Cerovečki I, Trkulja V. Complementary and Alternative Medicine Treatments for Generalized Anxiety Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*. 2018;35(3):261-88.
10. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. octubre de 2018;54:124-44.
11. Heissel A, Heinen D, Leonie-Brokmeier L, Skarabis N, Kangas M, Vancampfort D, et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Br J Sports Med*. 1 de febrero de 2023;bjsports-2022-106282.
12. World Health Organization. Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) guideline for mental, neurological and substance use disorders. Geneva; 2023.
13. Martland R, Mondelli V, Gaughran F, Stubbs B. Can high intensity interval training improve health outcomes among people with mental illness? A systematic review and preliminary meta-analysis of intervention studies across a range of mental illnesses. Vol. 263, *Journal of Affective Disorders*. 2020.

Camomila (manzanilla)

PREGUNTA

¿Debería usarse Extracto de camomila versus Placebo para TAG?

En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del extracto de camomila frente a placebo?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Extracto de camomila
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVA:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem

Is the problem a priority?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). La manzanilla o camomila común, nativa de Europa, es una especie plan perteneciente a la familia <i>Asteraceae</i>. Ha sido empleada popularmente en infusionados por sus potenciales efectos digestivos y sedantes. Además, es indicada terapéuticamente por sus propiedades ansiolíticas (8,9). El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN					CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 2 ECA (n= 150) (10,11) entre los que 74 participantes fueron tratados con aproximadamente una media de 80 mg/d de extracto de camomila y 76 participantes recibieron placebo. La duración del tratamiento osciló entre 4 y 25 semanas.					La camomila en infusión se ha utilizado tradicionalmente por sus efectos digestivos y para promover la relajación y aliviar el estrés (12,13). A pesar de la muy baja evidencia disponible sobre los efectos de la camomila en personas con TAG, el GAG considera que la administración de camomila, como complemento al tratamiento psicológico y/o farmacológico pautado, probablemente reduzca los síntomas acompañantes y mejore la calidad del sueño en estos pacientes, mejorando así el estado general de los mismos. No obstante, el GAG también considera que la respuesta a la manzanilla puede variar significativamente de una persona a otra. Algunas pueden experimentar alivio leve de la ansiedad, mientras que otras pueden no notar ningún efecto.
	Desenlaces	Con placebo	Con extracto de camomila	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	
	Síntomas de ansiedad post-intervención* seguimiento: media 8 semanas	La media era 0	La media en el grupo de intervención fue 3,2 menor (6,3 menor a 0,45 menor)	MD 3,2 menor (6,3 menor a 0,45 menor)	-	
	Respuesta al tratamiento post-intervención [#]	379 por 1000	573 por 1000 (330 a 1000)	193 más por 1000 (49 menos a 649 más)	RR 1,51 (0,87 a 2,71)	
	Efectos adversos seguimiento: media 8 semanas	191 por 1000	174 por 1000 (69 a 377)	17 menos por 1000 (123 menos a 186 más)	RR 0,91 (0,36 a 1,97)	
	Efectos adversos seguimiento: media 25 semanas	759 por 1000	645 por 1000 (364 a 850)	114 menos por 1000 (394 menos a 91 más)	RR 0,85 (0,48 a 1,12)	
	Efectos adversos	408 por 1000	347 por 1000 (253 a 481)	61 menos por 1000	RR 0,85	

	<table><tr><td>seguimiento: rango 8-25 semanas</td><td></td><td></td><td>(155 menos a 73 más)</td><td>(0,62 a 1,18)</td></tr></table> *Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56); [#]Disminución ≥50% en la puntuación total HAMA	seguimiento: rango 8-25 semanas			(155 menos a 73 más)	(0,62 a 1,18)														
seguimiento: rango 8-25 semanas			(155 menos a 73 más)	(0,62 a 1,18)																
Undesriable Effects How substantial are the undesirable effects?																				
JUICIO		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES															
Large Moderate Small X Trivial Varies Don't know		Ver apartado anterior.			En los ECA considerados (10,11) se registró una proporción muy baja de eventos adversos, siendo el más común la presencia de náuseas. La camomila generalmente se tolera bien y los efectos secundarios son raros a las dosis recomendadas y durante periodos no prolongados por lo que se considera un producto seguro, carente de toxicidad (14).															
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?																				
JUICIO		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES															
X Very low Low Moderate High No included studies		La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja, calificación otorgada a todos los desenlaces clave informados. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td> Muy baja^{a,b,c} </td></tr><tr><td>Respuesta al tratamiento post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td> Muy baja^{a,d,e} </td></tr><tr><td>Efectos adversos seguimiento: media 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td> Muy baja^{a,e,f} </td></tr><tr><td>Efectos adversos seguimiento: media 25 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td> Moderado^{e,f,g} </td></tr></table>			Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad post-intervención	CRÍTICO	Muy baja^{a,b,c}	Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	Muy baja^{a,d,e}	Efectos adversos seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	Muy baja^{a,e,f}	Efectos adversos seguimiento: media 25 semanas	CRÍTICO	Moderado^{e,f,g}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																		
Síntomas de ansiedad post-intervención	CRÍTICO	Muy baja^{a,b,c}																		
Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	Muy baja^{a,d,e}																		
Efectos adversos seguimiento: media 8 semanas	CRÍTICO	Muy baja^{a,e,f}																		
Efectos adversos seguimiento: media 25 semanas	CRÍTICO	Moderado^{e,f,g}																		

	Efectos adversos seguimiento: rango 8-25 semanas CRÍTICO  Muy baja^{a,e,f,g} a. La información es insuficiente para permitir el juicio en el dominio de ocultación de la asignación. Riesgo alto en el dominio de informe selectivo de los resultados. b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo). c. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas cruza el umbral de significación clínica (DM = 6). d. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo). e. El IC95% cruza el umbral de significación clínica (RR = 0,75-1,25). f. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (263 participantes en cada grupo). g. Los autores de la revisión (15) consideraron que la información fue insuficiente para permitir el juicio en el dominio cegamiento de los evaluadores de resultado.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Se comercializa en formatos y concentraciones muy diversas así como en combinación con otras hierbas medicinales. Además, existen distintos canales de venta por lo que los precios pueden variar considerablemente. Sin embargo, el GAG considera que, en general, el coste de la camomila es bajo o muy bajo.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Cost-effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☒ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Sin embargo, dado el bajo coste de este producto, el GAG considera que la recomendación de su uso probablemente no tendría un impacto en la equidad.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La camomila no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Se sugiere recomendar a las personas con TAG el consumo de camomila (manzanilla) como complemento del tratamiento psicológico y/o farmacológico pautado. [Débil a favor]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(suppl 2):04–9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279–308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103–12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):355–67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1–154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32–8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11–6.
8. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral matricaria recutita (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Aug;29(4):378–82.
9. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 2016;23(14).
10. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 2016;23(14).
11. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral matricaria recutita (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Aug;29(4):378–82.
12. Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med*. 1995 Jun;61(3):213–6.
13. Avallone R, Zanolli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem Pharmacol*. 2000 Jun 1;59(11):1387–94.
14. Hieu TH, Dibas M, Surya Dila KA, Sherif NA, Hashmi MU, Mahmoud M, et al. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. *Phytother Res PTR*. 2019 Jun;33(6):1604–15.
15. Barić H, Đorđević V, Cerovečki I, Trkulja V. Complementary and Alternative Medicine Treatments for Generalized Anxiety Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther*. 2018;35(3):261–88.

Pasiflora

PREGUNTA

¿Debería usarse Extracto de pasiflora versus Oxazepam para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Extracto de pasiflora
COMPARISON:	Oxazepam
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento, el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral. Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída y un alto riesgo de recurrencia. La pasiflora (<i>Passiflora incarnata</i>) es una enredadera leñosa a la que se le atribuyen propiedades sedantes/ansiolíticas y que se ha utilizado ampliamente como ingrediente de remedios a base de hierbas, principalmente en forma de tintura líquida (1). El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects																	
How substantial are the desirable anticipated effects?																	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
X Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideró un ECA (n= 36) (1) en el que 18 participantes fueron tratados con 45 gotas/día de extracto de pasiflora y 18 participantes con 30 mg/d de oxazepam, un metabolito de las benzodiacepinas no comercializado en España, durante un período de 4 semanas. <table><tr><td>Desenlaces</td><td>Con oxazepam</td><td>Con extracto de pasiflora</td><td>Diferencia</td><td>Efecto relativo (95% CI)</td></tr><tr><td colspan="5">Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56) seguimiento: media 4 semanas</td></tr><tr><td colspan="5">El tratamiento con <i>Passiflora incarnata</i> (Línea base = 19,6±5,1; Post-tratamiento = 5,7±5,1) y el oxazepam (Línea base = 19,8±5,1; Post-tratamiento = 5,2±5,1) mostraron una disminución similar de los síntomas de ansiedad en las puntuaciones obtenidas en la escala HAMA.</td></tr></table>	Desenlaces	Con oxazepam	Con extracto de pasiflora	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56) seguimiento: media 4 semanas					El tratamiento con <i>Passiflora incarnata</i> (Línea base = 19,6±5,1; Post-tratamiento = 5,7±5,1) y el oxazepam (Línea base = 19,8±5,1; Post-tratamiento = 5,2±5,1) mostraron una disminución similar de los síntomas de ansiedad en las puntuaciones obtenidas en la escala HAMA.					El GAG considera que las dosis no deben expresarse en gotas ya que pueden variar las presentaciones farmacéuticas de los preparados y, por ende, conllevar a errores.
Desenlaces	Con oxazepam	Con extracto de pasiflora	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)													
Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56) seguimiento: media 4 semanas																	
El tratamiento con <i>Passiflora incarnata</i> (Línea base = 19,6±5,1; Post-tratamiento = 5,7±5,1) y el oxazepam (Línea base = 19,8±5,1; Post-tratamiento = 5,2±5,1) mostraron una disminución similar de los síntomas de ansiedad en las puntuaciones obtenidas en la escala HAMA.																	

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El Comité de Medicamentos a base de Plantas de la Agencia Europea del Medicamento advierte que los preparados de pasiflora solo deben usarse en adultos y adolescentes mayores de 12 años. Este medicamento puede producir somnolencia. En la ficha técnica del medicamento se informa que no se han descrito reacciones adversas a la pasiflora a las dosis diarias recomendadas.

Certainty of evidence								
What is the overall certainty of the evidence of effects?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
X Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☐ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Síntomas de ansiedad</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ Muy baja^{a,b}</td> </tr> </tbody> </table> a. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo) y/o el IC95% cruza el umbral de decisión. b. Sesgo en la selección de resultados informados.	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)						
Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}						
Values								
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.						
Balance of effects								
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies X Don't know	Ver apartados anteriores.							

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. La pasiflora se comercializa en formatos y concentraciones muy diversas así como en combinación con otras hierbas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios varían considerablemente.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	La aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos fluctúa por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios. En el ECA analizado (1), la tasa de abandono en el grupo de participantes tratados con extracto de pasiflora es la misma que la del grupo tratado con oxazepam (2 de 18).	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La pasiflora está incluida en el repertorio de medicamentos o productos dietoterápicos que pueden prescribirse en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison X	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Debido a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de pasiflora para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J Clin Pharm Ther. 2001;26(5).
2. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J Clin Pharm Ther. 2001;26(5).

Valeriana

PREGUNTA

¿Debería usarse Extracto de valeriana versus Diazepam para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Extracto de valeriana
COMPARISON:	Diazepam, Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). La valeriana, según la Agencia Española del Medicamento, es un medicamento tradicional a base de plantas para el alivio del estrés mental y para facilitar el sueño. Basado exclusivamente en su uso tradicional. El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES										
X Trivial o Small o Moderate o Large o Varies o Don't know	Se consideró un ECA (n=36) (8) en el que 12 participantes fueron tratados con extracto de valeriana (dosis diaria media: 81,3 mg), 12 con diazepam (dosis diaria media: 6,5 mg) y 12 recibieron placebo. La duración del tratamiento fue de 4 semanas. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con diazepam</th><th>Con valeriana</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)</td><td colspan="4">Los participantes mostraron resultados similares en las distintas condiciones, extracto de valeriana (Línea base = 22,8±7,6; Post-tratamiento = 14,6±9,8) y diazepam (Línea base = 25,2±4,5; Post-tratamiento = 14,2±6,3) frente a placebo (Línea base = 25,1±7,5; Post-tratamiento = 16,0±6,1). El estudio sugiere que el extracto de valeriana no tuvo efecto sobre los participantes.</td></tr></table>	Desenlaces	Con diazepam	Con valeriana	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	Los participantes mostraron resultados similares en las distintas condiciones, extracto de valeriana (Línea base = 22,8±7,6; Post-tratamiento = 14,6±9,8) y diazepam (Línea base = 25,2±4,5; Post-tratamiento = 14,2±6,3) frente a placebo (Línea base = 25,1±7,5; Post-tratamiento = 16,0±6,1). El estudio sugiere que el extracto de valeriana no tuvo efecto sobre los participantes.				
Desenlaces	Con diazepam	Con valeriana	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)								
Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	Los participantes mostraron resultados similares en las distintas condiciones, extracto de valeriana (Línea base = 22,8±7,6; Post-tratamiento = 14,6±9,8) y diazepam (Línea base = 25,2±4,5; Post-tratamiento = 14,2±6,3) frente a placebo (Línea base = 25,1±7,5; Post-tratamiento = 16,0±6,1). El estudio sugiere que el extracto de valeriana no tuvo efecto sobre los participantes.											

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large ☐ Moderate ☐ Small ☐ Trivial ☐ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Certainty of evidence								
What is the overall certainty of the evidence of effects?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
○ Very low X Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada baja. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Síntomas de ansiedad</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ Baja^{a,b}</td> </tr> </tbody> </table> a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de ocultación de la asignación y datos faltantes. b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo).	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)						
Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}						
Values								
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.						
Balance of effects								
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?								
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES						
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X Don't know	Ver apartados anteriores.							

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. La valeriana se comercializa en formatos y concentraciones muy diversas así como en combinación con otras hierbas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios varían considerablemente.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el paciente asumiría todo su coste. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento por nivel adquisitivo.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La valeriana está incluida en el repertorio de medicamentos o productos dietoterápicos que pueden prescribirse en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison X	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

De acuerdo a la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de valeriana para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord*. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Andreatini R, Sartori VA, Seabra MLV, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: A randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res*. 2002;16(7).

Galphimia Glauca

PREGUNTA

¿Debería usarse galphimia glauca versus lorazepam para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Galphimia glauca
COMPARISON:	Lorazepam
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes X Yes ○ Varies ○ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). La Árnica de raíz o Árnica roja (<i>Galphimia glauca</i>), nativa de México, es una especie de planta perteneciente a la familia <i>Malpighiaceae</i>. Ha sido empleada popularmente por sus potenciales efectos tranquilizantes y analgésicos y, en menor medida, espasmolíticos, antiinflamatorios o antiprotzoarios. Además, es empleada tradicionalmente para los dolores post-parto e indicada terapéuticamente por sus efectos ansiolíticos para el TAG, concretamente, la Galfimina-B (principio activo) posee un efecto inhibitorio sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA). En España es conocida por "Calderona Amarilla" (8,9).	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

	El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.																
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
X Trivial o Small o Moderate o Large o Varies o Don't know	Se consideraron 2 ECA (n= 223) (8,9) entre los que 52 participantes fueron tratados con 350-700 µg/d de extracto de <i>galphimia glauca</i>, 55 con 700 µg/d de extracto de <i>galphimia glauca</i>, 57 fueron tratados con 1-2 mg/d de lorazepam y otros 59 participantes con 2 mg/d de lorazepam. La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 12 semanas. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con lorazepam</th><th>Con galphimia glauca</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad* (700 ug/día de galphimia glauca) seguimiento: media 4 semanas</td><td>La media (0,5 mg/día) era 4,7</td><td>La media en el grupo de intervención fue 1 menor (3,6 menor a 1,6 más alto)</td><td>MD 1 menor (3,6 menor a 1,6 más alto)</td><td>-</td></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad* (350-700 ug/día de galphimia glauca) seguimiento: media 12 semanas</td><td>La media era 5,7</td><td>La media en el grupo de intervención fue 1,5 menor (3,8 menor a 0,8 más alto)</td><td>MD 1,5 menor (3,8 menor a 0,8 más alto)</td><td>-</td></tr></table> *Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	Desenlaces	Con lorazepam	Con galphimia glauca	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Síntomas de ansiedad* (700 ug/día de galphimia glauca) seguimiento: media 4 semanas	La media (0,5 mg/día) era 4,7	La media en el grupo de intervención fue 1 menor (3,6 menor a 1,6 más alto)	MD 1 menor (3,6 menor a 1,6 más alto)	-	Síntomas de ansiedad* (350-700 ug/día de galphimia glauca) seguimiento: media 12 semanas	La media era 5,7	La media en el grupo de intervención fue 1,5 menor (3,8 menor a 0,8 más alto)	MD 1,5 menor (3,8 menor a 0,8 más alto)	-	
Desenlaces	Con lorazepam	Con galphimia glauca	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)													
Síntomas de ansiedad* (700 ug/día de galphimia glauca) seguimiento: media 4 semanas	La media (0,5 mg/día) era 4,7	La media en el grupo de intervención fue 1 menor (3,6 menor a 1,6 más alto)	MD 1 menor (3,6 menor a 1,6 más alto)	-													
Síntomas de ansiedad* (350-700 ug/día de galphimia glauca) seguimiento: media 12 semanas	La media era 5,7	La media en el grupo de intervención fue 1,5 menor (3,8 menor a 0,8 más alto)	MD 1,5 menor (3,8 menor a 0,8 más alto)	-													
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																	
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES															
o Large o Moderate o Small o Trivial	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.																

☐ Varies ☒ Don't know											
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
☒ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☐ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja para la dosis de 350-700 µg/d de <i>galphimia glauca</i> y baja para la dosis de 700 µg/d. En los dos estudios considerados, la información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de selección de los participantes y de resultados informados por los participantes. Adicionalmente, en uno de los estudios (9), el dominio de deserción presenta un alto riesgo de sesgo debido a que no se informó de los valores P exactos ni de todos los resultados pre-especificados para los puntos de evaluación. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Síntomas de ansiedad (700 ug/día)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ Baja^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td>Síntomas de ansiedad (350-700 ug/día)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c,d}</td> </tr> </tbody> </table> a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de selección de los participantes y de resultados informados por los participantes. b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo). c. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6). d. No se informó de todos los resultados pre-especificados para los puntos de evaluación.	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad (700 ug/día)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	Síntomas de ansiedad (350-700 ug/día)	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)									
Síntomas de ansiedad (700 ug/día)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}									
Síntomas de ansiedad (350-700 ug/día)	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}									
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.									

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs X Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Sin embargo, el GAG considera que su recomendación no produciría una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo debido a su bajo coste. Por otra parte, al ser un producto que se suele vender en herbolarios, la recomendación de este producto podría producir una desigualdad en el acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La <i>galphimia glauca</i> no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterapicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUICIO						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison X	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Debido a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de *galphimia glauca* (árnica de raíz o árnica roja) para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Morales-Valdéz M, García-Valencia CE, Tortoriello García J. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from *Galphimia glauca* on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with lorazepam. Planta Med. 2007;73(8).
9. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, García-Alonso G, Herrera-Alvarez S, Tortoriello J. Therapeutic Effectiveness of *Galphimia glauca* vs. Lorazepam in Generalized Anxiety Disorder. A Controlled 15-Week Clinical Trial. Planta Med. 2012;78:1529-35.

Kava

PREGUNTA

¿Debería usarse Kava versus Placebo para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Kava
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem

Is the problem a priority?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes X Yes ○ Varies ○ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). El kava (<i>Piper methysticum</i>) es un preparado herbáceo procedente de un arbusto perenne, nativo de las sociedades del Océano Pacífico con significado histórico y cultural. Se prepara tradicionalmente a partir de raíces masticadas combinadas con agua o leche de coco y su uso es recreativo. Además, la infusión de kava es empleada en la medicina tradicional por su actividad sedante. El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects					
How substantial are the desirable anticipated effects?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES
X Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 3 ECA (n= 130) (8–10) entre los cuales 63 participantes fueron tratados con Kava y 67 recibieron placebo. La duración del tratamiento osciló entre las 3 y las 8 semanas.				
	Desenlaces	Con placebo	Con kava	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)
	Síntomas de ansiedad postintervención* seguimiento: rango 3-8 semanas	La media era 0 SD	La media en el grupo de intervención fue 0,99 Desviación estándar SD menor (2,12 menor a 0,14 más alto)	SMD 0,99 SD menor (2,12 menor a 0,14 más alto)	-
	Respuesta al tratamiento post-intervención# seguimiento: rango 3-8 semanas	El uso de kava frente al placebo no aumenta significativamente la probabilidad de respuesta que fue del 37% comparada con el 23 % en el grupo placebo.			
*Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56); #Disminución ≥50% en la puntuación total HAMA					

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
○ Very low X Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada baja. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Síntomas de ansiedad post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c,d}</td></tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,e}</td></tr> </tbody> </table> a. Riesgo de sesgo debido a la ausencia de periodo de lavado b. Heterogeneidad considerable ($P < 0,01$; $I^2 = 91\%$) c. El IC95% cruza el umbral de significación clínica ($SDM = 0,50$) d. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo). e. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo).	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,e}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)									
Síntomas de ansiedad post-intervención	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}									
Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,e}									

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favours the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron evaluaciones económicas en las que se compararan kava con placebo o cuidados usuales.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el paciente asumiría todo su coste. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo. Además, al ser un producto que se suele vender en herbolarios, su recomendación podría producir también una desigualdad en el acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El Kava no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUICIO						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison X	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Debido la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de kava para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Connor KM, Davidson JRT. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2002;17(4):185-8.
9. Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G, Bone KM, Adams J, Deed G. The Kava Anxiety Depression Spectrum Study (KADSS): A randomized, placebo-controlled crossover trial using an aqueous extract of Piper methysticum. Psychopharmacology (Berl). 2009;205(3).
10. Sarris J, Stough C, Bousman CA, Wahid ZT, Murray G, Teschke R, et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(5).

Silexan

FRENTE A PLACEBO

PREGUNTA

¿Debería usarse Silexan (extracto de lavanda) versus Placebo para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Silexan (extracto de lavanda)
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). El «Aceite de lavanda» es el nombre común para el aceite esencial de la planta <i>Lavandula angustifolia</i> Mill, que se cultiva o se recolecta para extraer el aceite esencial para uso medicinal. Según el Comité de Medicamentos a Base de Hierbas de la Agencia Europea del Medicamento, el uso actual de la lavanda para aliviar los síntomas leves del estrés mental y del agotamiento, y como ayuda para dormir se basan en su 'uso tradicional'.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

	El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.																										
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																									
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideró un ECA (n= 395) (8) en el que 135 participantes fueron tratados con silexan (80 mg/d) y 125 con silexan (160 mg/d), mientras que 135 recibieron placebo. La duración del tratamiento fue de 10 semanas. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con placebo</th><th>Con silexan</th><th>Diferencia</th><th>Efect o relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad* (80 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas</td><td>La media era 15,6</td><td>La media en el grupo de intervención fue 3,3 menor (5,4 menor a 1,2 menor)</td><td>MD 3,3 menor (5,4 menor a 1,2 menor)</td><td>-</td></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad* (160 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas</td><td>La media era 15,6</td><td>La media en el grupo de intervención fue 4,6 menor (6,9 menor a 2,3 menor)</td><td>MD 4,6 menor (6,9 menor a 2,3 menor)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta al tratamiento post-intervención# (80 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas</td><td>378 por 1000</td><td>518 por 1000 (397 a 684)</td><td>140 más por 1000 (19 más a 306 más)</td><td>RR 1,37 (1,05 a 1,81)</td></tr><tr><td>Respuesta al tratamiento post-intervención# (160 mg/día de silexan)</td><td>378 por 1000</td><td>604 por 1000 (468 a 786)</td><td>227 más por 1000</td><td>RR 1,60</td></tr></table>	Desenlaces	Con placebo	Con silexan	Diferencia	Efect o relativo (95% CI)	Síntomas de ansiedad* (80 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas	La media era 15,6	La media en el grupo de intervención fue 3,3 menor (5,4 menor a 1,2 menor)	MD 3,3 menor (5,4 menor a 1,2 menor)	-	Síntomas de ansiedad* (160 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas	La media era 15,6	La media en el grupo de intervención fue 4,6 menor (6,9 menor a 2,3 menor)	MD 4,6 menor (6,9 menor a 2,3 menor)	-	Respuesta al tratamiento post-intervención# (80 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas	378 por 1000	518 por 1000 (397 a 684)	140 más por 1000 (19 más a 306 más)	RR 1,37 (1,05 a 1,81)	Respuesta al tratamiento post-intervención# (160 mg/día de silexan)	378 por 1000	604 por 1000 (468 a 786)	227 más por 1000	RR 1,60	
Desenlaces	Con placebo	Con silexan	Diferencia	Efect o relativo (95% CI)																							
Síntomas de ansiedad* (80 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas	La media era 15,6	La media en el grupo de intervención fue 3,3 menor (5,4 menor a 1,2 menor)	MD 3,3 menor (5,4 menor a 1,2 menor)	-																							
Síntomas de ansiedad* (160 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas	La media era 15,6	La media en el grupo de intervención fue 4,6 menor (6,9 menor a 2,3 menor)	MD 4,6 menor (6,9 menor a 2,3 menor)	-																							
Respuesta al tratamiento post-intervención# (80 mg/día de silexan) seguimiento: media 12 semanas	378 por 1000	518 por 1000 (397 a 684)	140 más por 1000 (19 más a 306 más)	RR 1,37 (1,05 a 1,81)																							
Respuesta al tratamiento post-intervención# (160 mg/día de silexan)	378 por 1000	604 por 1000 (468 a 786)	227 más por 1000	RR 1,60																							

	<table border="1"> <tr> <td>seguimiento: media 12 semanas</td> <td></td> <td></td> <td>(91 más a 408 más)</td> <td>(1,24 a 2,08)</td> </tr> </table> *Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56); #Disminución ≥50% en la puntuación total HAMA	seguimiento: media 12 semanas			(91 más a 408 más)	(1,24 a 2,08)								
seguimiento: media 12 semanas			(91 más a 408 más)	(1,24 a 2,08)										
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
☐ Large ☐ Moderate ☐ Small ☐ Trivial ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.													
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
☐ Very low ☒ Low ☐ Moderate ☐ High ☐ No included studies	La calidad global de la evidencia fue considerada baja. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Síntomas de ansiedad (80 mg/día de silexan)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ Baja^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Síntomas de ansiedad (160 mg/día de silexan)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ Baja^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento post-intervención (80 mg/día de silexan)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ Baja^{a,c,d}</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad (80 mg/día de silexan)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Síntomas de ansiedad (160 mg/día de silexan)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Respuesta al tratamiento post-intervención (80 mg/día de silexan)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c,d}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Síntomas de ansiedad (80 mg/día de silexan)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}												
Síntomas de ansiedad (160 mg/día de silexan)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}												
Respuesta al tratamiento post-intervención (80 mg/día de silexan)	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c,d}												

	Respuesta al tratamiento post-intervención (160 mg/día de silexan) CRÍTICO ⊕⊕○○ Baja^{a,c,d} a. La información es insuficiente para permitir el juicio en el dominio de cegamiento de los evaluadores de resultado. b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo). c. El IC95% cruza el umbral de significación clínica a favor de la intervención (RR = 1,25). d. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo).	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability ☒ Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

☐ Varies ☒ No included studies		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El silexan (extracto de lavanda) no está incluido en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

	JUICIO						
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	No recommendation for either the intervention or the comparison X	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Debido a la escasa y baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de silexan (extracto de lavanda) para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Schläpke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder - A randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(6).

PREGUNTA

¿Debería usarse Silexan (extracto de lavanda) versus Lorazepam para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Silexan (extracto de lavanda)
COMPARISON:	Lorazepam
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída(5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). El «Aceite de lavanda» es el nombre común para el aceite esencial de la planta <i>Lavandula angustifolia</i>, que se cultiva o se recolecta para extraer el aceite esencial para uso medicinal. Según el Comité de Medicamentos a Base de Hierbas de la Agencia Europea del Medicamento, el uso actual de la lavanda para aliviar los síntomas leves del estrés mental y del agotamiento, y como ayuda para dormir se basan en su 'uso tradicional'. El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects						
How substantial are the desirable anticipated effects?						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Trivial X Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideró un ECA (n= 77) (8); 37 participantes fueron tratados con silexan (80 mg/d), mientras que 40 fueron tratados con lorazepam (0,5 mg/d). La duración del tratamiento fue de 10 semanas.					
	Desenlaces	Con lorazepam	Con silexan	Diferencia		Efecto relativo (95% CI)
	Síntomas de ansiedad* seguimiento: media 6 meses	La media era 13,4	La media en el grupo de intervención fue 0,3 más alto (2,7 menor a 3,3 más alto)	MD 0,3 más alto (2,7 menor a 3,3 más alto)		-
	Respuesta al tratamiento post-intervención# seguimiento: media 6 semanas	405 por 1000	527 por 1000 (324 a 851)	122 más por 1000 (81 menos a 446 más)		RR 1,3 (0,8 a 2,1)
*Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56); #Disminución ≥50% en la puntuación total HAMA						

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
○ Very low X Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera baja. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Síntomas de ansiedad</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,c}</td></tr> </table> a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de ocultación de la asignación y cegamiento de los evaluadores de resultado. b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo). c. El IC95% cruza el umbral de significación clínica a favor de la intervención (RR = 1,25).	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)									
Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}									
Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}									

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El silexan (extracto de lavanda) no está incluido en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUICIO						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

Debido a la escasa y baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de silexan (extracto de lavanda) para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. Phytomedicine. 2010;17(2).

Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin

FRENTE A AZAPIRONAS

PREGUNTA

¿Debería usarse granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin versus azapironas para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin
COMPARISON:	Azapirona
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Jiu Wei Zhen Xin Granula (JWZXG) es un preparado que contiene nueve hierbas: Panax Ginseng (ginseng), Spina Date Seed (semilla de azufaifo silvestre), Schisandra chinensis (el fruto de la magnolia china), Poria cocos (hoelen), Radix Polygalae (raíz de Polygala tenuifolia Willd), Rhizoma Corydalis (tubérculo de corydalis), Radix Asparagi (raíz de espárrago de cochinchina), Rehmannia glutinosa (raíz de Rehmannia preparada) y canela (corteza de cassia). En la medicina tradicional china, se receta para tratar el TAG, solo o en combinación con otros ansiolíticos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

	El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.																					
Desirable Effects																						
How substantial are the desirable anticipated effects?																						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
X Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 8 ECA (n= 923) (8–15) incluidos en una revisión sistemática (16); entre los cuales 564 participantes fueron tratados con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin y 359 con azapironas. La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 8 semanas. <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con Azapironas</th><th>Con Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas</td><td>La media síntomas de ansiedad era 15,72</td><td>La media síntomas de ansiedad en el grupo de intervención fue 0,33 menor (0,99 menor a 0,34 más alto.)</td><td>MD 0,33 menor (0,99 menor a 0,34 más alto.)</td><td>-</td></tr><tr><td>Respuesta al tratamiento post-intervención evaluado con : HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas</td><td>720 por 1000</td><td>735 por 1000 (677 a 792)</td><td>14 más por 1000 (43 menos a 72 más)</td><td>RR 1,02 (0,94 a 1,10)</td></tr><tr><td>Efectos adversos seguimiento: rango 4 a 8 semanas</td><td>261 por 1000</td><td>180 por 1000 (118 a 277)</td><td>81 menos por 1000 (144 menos a 16 más)</td><td>RR 0,69 (0,45 a 1,06)</td></tr></table>	Desenlaces	Con Azapironas	Con Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	La media síntomas de ansiedad era 15,72	La media síntomas de ansiedad en el grupo de intervención fue 0,33 menor (0,99 menor a 0,34 más alto.)	MD 0,33 menor (0,99 menor a 0,34 más alto.)	-	Respuesta al tratamiento post-intervención evaluado con : HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	720 por 1000	735 por 1000 (677 a 792)	14 más por 1000 (43 menos a 72 más)	RR 1,02 (0,94 a 1,10)	Efectos adversos seguimiento: rango 4 a 8 semanas	261 por 1000	180 por 1000 (118 a 277)	81 menos por 1000 (144 menos a 16 más)	RR 0,69 (0,45 a 1,06)	
Desenlaces	Con Azapironas	Con Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																		
Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	La media síntomas de ansiedad era 15,72	La media síntomas de ansiedad en el grupo de intervención fue 0,33 menor (0,99 menor a 0,34 más alto.)	MD 0,33 menor (0,99 menor a 0,34 más alto.)	-																		
Respuesta al tratamiento post-intervención evaluado con : HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	720 por 1000	735 por 1000 (677 a 792)	14 más por 1000 (43 menos a 72 más)	RR 1,02 (0,94 a 1,10)																		
Efectos adversos seguimiento: rango 4 a 8 semanas	261 por 1000	180 por 1000 (118 a 277)	81 menos por 1000 (144 menos a 16 más)	RR 0,69 (0,45 a 1,06)																		

Undesirable Effects														
How substantial are the undesirable anticipated effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Large ○ Moderate ○ Small X Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.													
Certainty of evidence														
What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
X Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera muy baja. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,b,c,d}</td></tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento post-intervención evaluado con : HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{d,e,f}</td></tr> <tr> <td>Efectos adversos seguimiento: rango 4 a 8 semanas</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{d,g,h,i}</td></tr> </table> a. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (348 participantes en cada grupo) b. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6) c. Heterogeneidad baja (I² = 35%; P = 0,15) d. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de ocultación de la asignación y cegamiento del personal y los participantes. Adicionalmente, existen serias preocupaciones en el dominio de datos de resultado incompletos. e. Heterogeneidad baja (I² = 0%; P = 0,98) f. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (641 participantes en cada grupo) g. Heterogeneidad moderada (I² = 51%; P = 0,05) h. El IC95% cruza uno de los umbrales de significación clínica (RR = 0,75)	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b,c,d}	Respuesta al tratamiento post-intervención evaluado con : HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{d,e,f}	Efectos adversos seguimiento: rango 4 a 8 semanas	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{d,g,h,i}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56 seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,b,c,d}												
Respuesta al tratamiento post-intervención evaluado con : HAMA seguimiento: rango 4 semanas a 8 semanas	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ Moderado ^{d,e,f}												
Efectos adversos seguimiento: rango 4 a 8 semanas	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{d,g,h,i}												

	i. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (263 participantes en cada grupo)	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	Se seleccionaron como desenlaces clave para la toma de decisión: el nivel de ansiedad, la tasa de respuesta, la tasa de remisión, el nivel de preocupación, el nivel de depresión: la calidad de vida y la tasa de eventos adversos. Estos desenlaces fueron seleccionados teniendo en cuenta el criterio del GAG, el criterio del grupo de colaboradores expertos y el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes). Se considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison X Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Ver apartados anteriores.	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.

☐ Varies ☒ Don't know		
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin no está incluido en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

	JUICIO						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En personas con TAG, se sugiere no consumir granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin como tratamiento alternativo al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o azapironas. [Débil en contra]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.

5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Yang QZ, Yang H, Fan ZL, Huang XP, Zhou XY. Effective observation of Jiuweizhenxin Granula and Tansospirone in the treatment of generalized anxiety disorder. China Pharm. 2013;22:99-100.
9. Ji FF. Clinical study on the treatment of generalized anxiety disorder with combination of buspirone and Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. China Pharm. 2015;1355-7.
10. Guo LC, Dong XG, Zeng DZ, Wang BH. Clinical observation on 50 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula combining with Buspirone. Chin J Tradit Med Sci Technol. 2012;19:568-9.
11. Liu ZH. Control study of Jiuwei Zhenxin Granula and Buspirone in the treatment of generalized anxiety disorder. J Psychiatry. 2013;26:452-3.
12. Wang YJ, Chen DF, Wang CY. Efficacy and safety of Jiuwei Zhenxin Keli in treatment of generalized anxiety disorder: A multi-center randomized double-blind controlled trial. Chin Ment Health J. 2013;27(2).
13. Pan YY, Wang YY, Liu Y. Effects of Jiuwei Zhenxin essence granules on oxidative stress in patients with generalized anxiety disorder. J Mod Integr Med. 2016;36:4044-6.
14. Zhang DF, Zeng DZ, Hu YL, Wang BH. Clinical observation on 40 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula combining with Buspirone. Guid J Tradit Chinese Medicine Pharm. 2012;18:30-2.
15. Wu XF, Lan KR, Ji LY. Clinical observation on 30 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula. China Pharm. 2012;21:106-7.
16. Wang S, Zhao LL, Qiu XJ, Wang DS, Tang T, Luo JK, et al. Efficacy and Safety of a Formulated Herbal Granula, Jiu Wei Zhen Xin, for Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;7(2018):9090181.

FRENTE A ISRS

PREGUNTA

¿Debería usarse Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin versus ISRS para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin
COMPARISON:	ISRS
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem															
Is the problem a priority?															
JUICIO		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES										
o No o Probably no o Probably yes X Yes o Varies o Don't know		En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). Jiu Wei Zhen Xin Granula (JWZXG) es un preparado que contiene nueve hierbas: Panax Ginseng (ginseng), Spina Date Seed (semilla de azufaifo silvestre), Schisandra chinensis (el fruto de la magnolia china), Poria cocos (hoelen), Radix Polygalae (raíz de Polygala tenuifolia Willd), Rhizoma Corydalis (tubérculo de corydalis), Radix Asparagi (raíz de espárrago de cochinchina), Rehmannia glutinosa (raíz de Rehmannia preparada) y canela (corteza de cassia). En la medicina tradicional china, se receta para tratar el TAG, solo o en combinación con otros ansiolíticos. El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.			El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.										
Desirable Effects															
How substantial are the desirable anticipated effects?															
JUICIO		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES										
X Trivial o Small o Moderate o Large o Varies o Don't know		Se consideraron 6 ECA (n= 435) (8–13) incluidos en una revisión sistemática (14) entre los que 219 participantes fueron tratados con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin y 216 participantes con ISRS. La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 8 semanas <table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con ISRS</th><th>Con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relati vo (95% CI)</th></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad seguimiento: rango 4-8 semanas</td><td>La media era 16,58</td><td>La media en el grupo de intervención fue 0,93 menor (1,64 menor a 0,23 menor)</td><td>MD 0,93 menor (1,64 menor</td><td>-</td></tr></table>			Desenlaces	Con ISRS	Con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin	Diferencia	Efecto relati vo (95% CI)	Síntomas de ansiedad seguimiento: rango 4-8 semanas	La media era 16,58	La media en el grupo de intervención fue 0,93 menor (1,64 menor a 0,23 menor)	MD 0,93 menor (1,64 menor	-	
Desenlaces	Con ISRS	Con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin	Diferencia	Efecto relati vo (95% CI)											
Síntomas de ansiedad seguimiento: rango 4-8 semanas	La media era 16,58	La media en el grupo de intervención fue 0,93 menor (1,64 menor a 0,23 menor)	MD 0,93 menor (1,64 menor	-											

	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>a 0,23 menor)</td><td></td></tr><tr><td>Respuesta al tratamiento post-intervención seguimiento: rango 4-8 semanas</td><td>613 por 1000</td><td>607 por 1000 (521 a 699)</td><td>6 menos por 1000 (92 menos a 86 más)</td><td>RR 0,99 (0,85 a 1,14)</td></tr><tr><td>Eventos adversos seguimiento: rango 4-8 semanas</td><td>346 por 1000</td><td>221 por 1000 (159 a 308)</td><td>124 menos por 1000 (187 menos a 38 menos)</td><td>RR 0,64 (0,46 a 0,89)</td></tr><tr><td colspan="5">*Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)</td></tr></table>				a 0,23 menor)		Respuesta al tratamiento post-intervención seguimiento: rango 4-8 semanas	613 por 1000	607 por 1000 (521 a 699)	6 menos por 1000 (92 menos a 86 más)	RR 0,99 (0,85 a 1,14)	Eventos adversos seguimiento: rango 4-8 semanas	346 por 1000	221 por 1000 (159 a 308)	124 menos por 1000 (187 menos a 38 menos)	RR 0,64 (0,46 a 0,89)	*Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)					
			a 0,23 menor)																			
Respuesta al tratamiento post-intervención seguimiento: rango 4-8 semanas	613 por 1000	607 por 1000 (521 a 699)	6 menos por 1000 (92 menos a 86 más)	RR 0,99 (0,85 a 1,14)																		
Eventos adversos seguimiento: rango 4-8 semanas	346 por 1000	221 por 1000 (159 a 308)	124 menos por 1000 (187 menos a 38 menos)	RR 0,64 (0,46 a 0,89)																		
*Evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)																						
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																						
JUICIO		EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES																	
Large Moderate Small Trivial Varies Don't know		Ver apartado anterior.																				

Certainty of evidence														
What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Very low X Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera baja. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Síntomas de ansiedad</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,b,c}</td></tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento post-intervención</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,d}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,e,f}</td></tr> </table> a. La información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de ocultación de la asignación y cegamiento del personal y los participantes. Adicionalmente, existen serias preocupaciones en el dominio de datos de resultado incompletos (sesgo de deserción). b. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo). c. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6). d. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (641 participantes en cada grupo). e. El IC95% cruza el umbral de significación clínica (RR = 0,75). f. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (263 participantes en cada grupo).	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,e,f}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}												
Respuesta al tratamiento post-intervención	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}												
Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,e,f}												
Values														
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	Se seleccionaron como desenlaces clave para la toma de decisión: el nivel de ansiedad, la tasa de respuesta, la tasa de remisión, el nivel de preocupación, el nivel de depresión: la calidad de vida y la tasa de eventos adversos. Estos desenlaces fueron seleccionados teniendo en cuenta el criterio del GAG, el criterio del grupo de colaboradores expertos y el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes). Se considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.												

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☒ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	

Resources required		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studiesD	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced X Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	El granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin no está incluido en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUICIO						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En personas con TAG, se sugiere no consumir granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin como tratamiento alternativo al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o azapironas. [Débil en contra]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Wu XF, Lan KR, Ji LY. Clinical observation on 30 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula. China Pharm. 2012;21:106-7.
9. Ren L, Guo P, Gang S, al E. Clinical observation on 33 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuweizhenxin Granula. Med Her. 2015;1:64-6.
10. Zhang HG, Zhang XH, Cheng M, Wu WL, Wang CY. Clinical effect of Paroxetine and Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. China J Mod Med. 2012;22:37-40.
11. Liang J. Clinical observation of Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. J China Pharm. 2014;2078-9.
12. Liang J. Clinical observation of Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. Chin J Pharmacoevidemol. 2012;21:381-2.
13. Ren Y, Hu H. Clinical observation on 30 cases of female generalized anxiety disorder treated with Jiuweizhenxin Granula of cardiosplenic asthenia. Hunan J Tradit Chin Med. 2015;8:59-60.
14. Wang S, Zhao LL, Qiu XJ, Wang DS, Tang T, Luo JK, et al. Efficacy and Safety of a Formulated Herbal Granula, Jiu Wei Zhen Xin, for Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;7(2018):9090181.

Medicina herbal oriental

FRENTE A PLACEBO

PREGUNTA

¿Debería usarse medicina herbal oriental versus placebo para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Medicina herbal oriental
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). La medicina herbal oriental es un enfoque de tratamiento de la medicina oriental, basado en la prescripción de hierbas medicinales o decocciones. Entre las más frecuentes están: <i>Poria cocos</i>, <i>Glycyrrhiza uralensis fischer</i>, <i>Zyzyphi semen</i>, <i>Bupleuri radix</i>, <i>Paeoniae radix alba</i>, <i>Polygalae radix</i>, <i>Angelicae gigantis radix</i>, <i>Curcuma radix</i>, <i>Pinellae Tuber</i> y <i>Os Draconis</i> (8). El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects					
How substantial are the desirable anticipated effects?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Trivial ○ Small X Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 4 ECA (n=251) (9–12) provenientes de una RS (8); 125 participantes fueron tratados con medicina herbal oriental y 126 con placebo durante un promedio de 6 semanas.				
	Desenlaces	Con placebo	Con medicina herbal oriental	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)
	Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	La media era 19,24	La media en el grupo de intervención fue 8,35 menor (12,21 menor a 4,49 menor)	MD 8,35 menor (12,21 menor a 4,49 menor)	-
Eventos adversos evaluado con: TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica)	Media no informada	La media en el grupo de intervención fue 0,07 más alto (0,13 menor a 0,27 más alto)	MD 0,07 más alto (0,13 menor a 0,27 más alto)	-	
Undesirable Effects					
How substantial are the undesirable anticipated effects?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Large ○ Moderate ○ Small X Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior.				El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica.

Certainty of evidence											
What is the overall certainty of the evidence of effects?											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
X Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☐ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera muy baja. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Síntomas de ansiedad</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c,d}</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ Baja^{a,e,f}</td> </tr> </tbody> </table> a. No fue posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo alto de sesgo en el cegamiento del evaluador de resultados. b. Heterogeneidad sustancial ($P < 0,01$; $I = 89\%$), no explicada por el análisis de subgrupos. c. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (348 participantes en cada grupo). d. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas cruza el umbral de significación clínica ($DM = 6$). e. La evaluación de la inconsistencia no es aplicable dado que para esta medida se consideró un único estudio. f. El número de pacientes incluidos en la revisión es menor que el TOI (263 participantes en cada grupo).	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,e,f}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)									
Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}									
Eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,e,f}									
Values											
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
☐ Important uncertainty or variability ☐ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.									
Balance of effects											
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?											
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES									
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison	Ver apartado anterior.										

☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know		
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones del producto, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

☐ Varies ☒ No included studies		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser productos no financiados, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo. Además, al ser productos que se suelen vender en herbolarios, la recomendación de los mismos podría producir también una desigualdad en el acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La medicina herbal oriental no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

X Varies o Don't know		
--------------------------	--	--

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	No recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
--	---	---	---	--

○	○	X	○	○
---	---	---	---	---

CONCLUSIONES

Recommendation

A pesar de que los beneficios del tratamiento con medicina herbal oriental probablemente superan los daños, la baja confianza en la evidencia disponible no permite una recomendación a favor del consumo de medicina herbal oriental para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Berezina BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Kwon CY, Choi E ji, Suh H weon, Chung SY, Kim JW. Oriental herbal medicine for generalized anxiety disorder: A systematic review of randomized controlled trials. Eur J Integr Med. 2018;20(April):36-62.
9. Park DM, Kim SH, Park YC, Kang WC, Lee SR, Jung IC. The comparative clinical study of efficacy of Gamisoyo-San (Jiaweixiaoyaosan) on generalized anxiety disorder according to differently manufactured preparations: Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. J Ethnopharmacol. 2014;158(PART A).
10. Hou JC. Clinical Study on Treatment of Generalized Anxiety Disorder(syndrome of Liver Qi Depression or Hyperactive Heart Fire) with Ganlian Bu Ping Granule. Changchun University of Traditional Chinese Medicine; 2009.
11. Li QY. Particles in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder (Yin Xun Yang Kang, Xin Shen Bu Ning Zheng) Clinical Study. Hubei College of Traditional Chinese Medicine; 2009.
12. Feng GK, Chen YY, Li LJ, et al. Clinical research of Chailong jieyu pill in treating generalized anxiety disorder. J Nanjing Univ Tradit Chin Med. 2015;31(3):214-7.

FRENTE A ANSIOLÍTICOS

PREGUNTA

¿Debería usarse medicina herbal oriental versus ansiolíticos para TAG?

POPULATION:	Adultos con TAG
INTERVENTION:	Medicina herbal oriental
COMPARISON:	Ansiolítico
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria

PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). La medicina herbal oriental es un enfoque de tratamiento de la medicina oriental basado en la prescripción de hierbas medicinales o decocciones. Entre las más frecuentes están: Poria cocos, Glycyrrhiza uralensis fischer, Zizyphi semen, Bupleuri radix, Paeoniae radix alba, Polygalae radix, Angelicae gigantis radix, Curcuma radix, Pinellae Tuber y Os Draconis (8). El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☒ Trivial ☐ Small ☐ Moderate ☐ Large ☐ Varies ☐ Don't know	Se consideraron 48 ECA (n=4425) provenientes de una RS (8); 2464 participantes fueron tratados con medicina herbal oriental y 1961 con ansiolíticos.	

	<table><tr><th>Desenlaces</th><th>Con ansiolíticos</th><th>Con medicina herbal oriental</th><th>Diferencia</th><th>Efecto relativo (95% CI)</th></tr><tr><td>Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)</td><td>La media era 10,95</td><td>La media en el grupo de intervención fue 1,49 menor (2,25 menor a 0,66 menor)</td><td>MD 1,49 menor (2,25 menor a 0,66 menor)</td><td>-</td></tr><tr><td>Eventos adversos evaluado con: tasa de eventos adversos</td><td>No informado</td><td>No informado</td><td>No informado</td><td>RR 0,26 (0,19 a 0,36)</td></tr><tr><td>Efectos adversos evaluado con TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica)</td><td>La media era 0</td><td>La media en el grupo de intervención fue 3,09 menor (4,64 menor a 1,54 menor)</td><td>MD 3,09 menor (4,64 menor a 1,54 menor)</td><td>-</td></tr></table>	Desenlaces	Con ansiolíticos	Con medicina herbal oriental	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)	Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	La media era 10,95	La media en el grupo de intervención fue 1,49 menor (2,25 menor a 0,66 menor)	MD 1,49 menor (2,25 menor a 0,66 menor)	-	Eventos adversos evaluado con: tasa de eventos adversos	No informado	No informado	No informado	RR 0,26 (0,19 a 0,36)	Efectos adversos evaluado con TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica)	La media era 0	La media en el grupo de intervención fue 3,09 menor (4,64 menor a 1,54 menor)	MD 3,09 menor (4,64 menor a 1,54 menor)	-	
Desenlaces	Con ansiolíticos	Con medicina herbal oriental	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)																		
Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	La media era 10,95	La media en el grupo de intervención fue 1,49 menor (2,25 menor a 0,66 menor)	MD 1,49 menor (2,25 menor a 0,66 menor)	-																		
Eventos adversos evaluado con: tasa de eventos adversos	No informado	No informado	No informado	RR 0,26 (0,19 a 0,36)																		
Efectos adversos evaluado con TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica)	La media era 0	La media en el grupo de intervención fue 3,09 menor (4,64 menor a 1,54 menor)	MD 3,09 menor (4,64 menor a 1,54 menor)	-																		
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES																				
o Large o Moderate o Small o Trivial o Varies X Don't know	Ver apartado anterior.	El GAG considera que en los ensayos clínicos hay una hipervigilancia de la aparición de efectos adversos y que, por tanto, se magnifican con respecto a la práctica clínica.																				

Certainty of evidence														
What is the overall certainty of the evidence of effects?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
X Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera muy baja, calificación otorgada a todas las variables evaluadas, debido a que en general, el riesgo de sesgo se evaluó como incierto en la mayoría de los dominios. Todos los ensayos informaron que la asignación aleatoria fue realizada, pero ellos 12 de ellos emplearon métodos inapropiados (secuencias generadas en base a la fecha de admisión). Casi la totalidad de los ensayos tuvieron un alto riesgo de sesgo en el cegamiento de los participantes y el personal. Solo un ensayo informó sobre el cegamiento del evaluador de resultados. <table> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> <tr> <td>Síntomas de ansiedad</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b,c,d}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos evaluado con: tasa de eventos adversos</td><td>CRÍTICO^e</td><td>⊕○○○ Muy baja^{d,f,g}</td></tr> <tr> <td>Efectos adversos evaluado con: TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica)</td><td>CRÍTICO^h</td><td>⊕○○○ Muy baja^{c,d,g}</td></tr> </table> a. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6). b. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (348 participantes en cada grupo). c. Heterogeneidad alta (I² > 90%). d. No fue posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo alto de sesgo en el cegamiento del evaluador de resultados. e. No informa el número de eventos en cada brazo. f. Heterogeneidad moderada (I² = 62%). g. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (263 participantes en cada grupo). h. No informa el número de participantes en cada brazo ni el valor alcanzado en el grupo de comparación (Ansiolíticos).	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}	Eventos adversos evaluado con: tasa de eventos adversos	CRÍTICO ^e	⊕○○○ Muy baja ^{d,f,g}	Efectos adversos evaluado con: TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica)	CRÍTICO ^h	⊕○○○ Muy baja ^{c,d,g}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Síntomas de ansiedad	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d}												
Eventos adversos evaluado con: tasa de eventos adversos	CRÍTICO ^e	⊕○○○ Muy baja ^{d,f,g}												
Efectos adversos evaluado con: TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica)	CRÍTICO ^h	⊕○○○ Muy baja ^{c,d,g}												
Values														
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability X Probably no important uncertainty or	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.												

variability ☐ No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☒ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs ☐ Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☒ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones del producto, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison ☐ Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☒ No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Reduced ☒ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia disponible.	Al ser productos no financiados, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo. Además, al ser productos que se suelen vender en herbolarios, la recomendación de los mismos podría producir también una desigualdad en el acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☒ Don't know	No se encontró evidencia disponible.	Los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se encontró evidencia disponible.	La medicina herbal oriental no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUICIO						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

A pesar de que los beneficios del tratamiento con medicina herbal oriental probablemente superan los daños, la baja confianza en la evidencia disponible no permite una recomendación a favor del consumo de medicina herbal oriental para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Berezina BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattern MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Kwon CY, Choi E ji, Suh H weon, Chung SY, Kim JW. Oriental herbal medicine for generalized anxiety disorder: A systematic review of randomized controlled trials. Eur J Integr Med. 2018;20(April):36-62.

COMBINADA CON ANSIOLÍTICOS FRENTE A ANSIOLÍTICOS

PREGUNTA

¿Debería usarse medicina herbal oriental + ansiolíticos versus ansiolíticos para TAG?

POPULATION: Adultos con TAG

INTERVENTION:	Medicina herbal oriental + Ansiolítico
COMPARISON:	Ansiolítico
MAIN OUTCOMES:	Ansiedad; Respuesta; Remisión; Preocupación; Depresión; Calidad de vida; Eventos adversos
SETTING:	Atención Primaria
PERSPECTIVE:	Sistema Nacional de Salud
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	En España se estima que la prevalencia y la prevalencia-vida del TAG es 0,5% y 1,9%, respectivamente. El desarrollo de un TAG contribuye a la disminución de la CVRS, el deterioro significativo en el funcionamiento (1), el aumento de las visitas médicas (siendo el trastorno mental que más visitas sucesivas genera en AP) (1–3) el aumento de la discapacidad, la restricción de roles ocupacionales y la pérdida de productividad laboral (4). Además, el TAG tiene un curso crónico con una alta tasa de recaída (5) y un alto riesgo de recurrencia (1,6,7). La medicina herbal oriental es un enfoque de tratamiento de la medicina oriental, bajo la prescripción de hierbas medicinales o decocciones basadas en la medicina asiática oriental. Entre las más frecuentes están: Poria cocus, Glycyrrhiza uralensis fischer, Zzyphi semen, Bupleuri radix, Paeoniae radix alba, Polygalae radix, Angelicae gigantis radix, Curcumae radix, Pinellae Tuber y Os Draconis (8). El médico de familia tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen. De esta forma se evitarían actitudes de rechazo que pueden llevar al paciente a ocultar su utilización, enmascarando posibles efectos adversos.	El GAG considera que los datos de prevalencia reales podrían ser más elevados porque probablemente exista infradiagnóstico del TAG. También se considera un problema prioritario debido a la carga que genera en AP (genera mucha consulta debido a los síntomas que acompañan al TAG) así como a la discapacidad asociada. Necesidad de pruebas adicionales para descartar problemas físicos. El TAG tiene también un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Desirable Effects						
How substantial are the desirable anticipated effects?						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES	
X Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Se consideraron 33 ECA (n= 2415) incluidos en una revisión sistemática (8); entre los que 1218 participantes fueron tratados con ansiolíticos y medicina herbal oriental mientras que 1197 participantes fueron tratados únicamente con ansiolíticos.					
	Desenlaces	Con ansiolíticos	Con medicina herbal oriental + ansiolíticos	Diferencia		Efecto relativo (95% CI)
	Síntomas de ansiedad evaluado con: HAMA (escala de: 0 a 56)	La media era 0	La media en el grupo de intervención fue 2,9 menor (3,54 menor a 2,27 menor)	MD 2,9 menor (3,54 menor a 2,27 menor)		-
	Eventos adversos evaluado con: tasa de eventos adversos	No informado	No informado	No informado		RR 0,57 (0,43 a 0,78)
	Eventos adversos evaluado con TESS (sistema de vigilancia de exposición tóxica)	media no informada	La media en el grupo de intervención fue 0,19 más alto (0,19 menor a 0,57 más alto)	MD 0,19 más alto (0,19 menor a 0,57 más alto)		-
Undesirable Effects						
How substantial are the undesirable anticipated effects?						
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES	
○ Large ○ Moderate ○ Small X Trivial ○ Varies ○ Don't know	Ver apartado anterior. La revisión sistemática incluida no especifica el tipo, frecuencia y/o gravedad de los eventos adversos que se registraron en los estudios primarios.					

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
○ Very low X Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La calidad global de la evidencia se considera baja, calificación otorgada a todas las variables evaluadas, debido a que en general, el riesgo de sesgo se evaluó como incierto en la mayoría de los dominios. Todos los ensayos informaron que la asignación aleatoria fue realizada, pero ellos 12 de ellos emplearon métodos inapropiados (secuencias generadas en base a la fecha de admisión). Casi la totalidad de los ensayos tuvieron un alto riesgo de sesgo en el cegamiento de los participantes y el personal. Solo un ensayo informó sobre el cegamiento del evaluador de resultados. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,b,c,d}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos evaluado con : AERs</td><td>CRÍTICO^e</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,f,g}</td></tr> <tr> <td>Eventos adversos evaluado con : TESS</td><td>CRÍTICO^h</td><td>⊕⊕⊕○ Moderado^{a,g,i}</td></tr> </tbody> </table> a. No fue posible el cegamiento de pacientes y personal; riesgo alto de sesgo en el cegamiento del evaluador de resultados. b. Heterogeneidad sustancial (I² = 87%), no explicada por el análisis de subgrupos c. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (348 participantes en cada grupo) d. El intervalo de confianza (95%) en puntuaciones continuas no estandarizadas no cruza el umbral de significación clínica (DM = 6) e. No informa del número de eventos en cada brazo. f. Heterogeneidad moderada (I² = 61%) g. El número de pacientes incluidos en la revisión es mayor que el TOI (263 participantes en cada grupo) h. No informa el número de participantes en cada brazo ni el valor alcanzado en el grupo de comparación (Ansiofíticos) i. Heterogeneidad baja (I² = 24%)	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c,d}	Eventos adversos evaluado con : AERs	CRÍTICO ^e	⊕⊕○○ Baja ^{a,f,g}	Eventos adversos evaluado con : TESS	CRÍTICO ^h	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,g,i}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)												
Síntomas de ansiedad evaluado con : HAMA Escala de: 0 a 56	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c,d}												
Eventos adversos evaluado con : AERs	CRÍTICO ^e	⊕⊕○○ Baja ^{a,f,g}												
Eventos adversos evaluado con : TESS	CRÍTICO ^h	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,g,i}												

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability	No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.	El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

X Probably no important uncertainty or variability ☐ No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Favors the comparison ☐ Probably favors the comparison X Does not favor either the intervention or the comparison ☐ Probably favors the intervention ☐ Favors the intervention ☐ Varies ☐ Don't know	Ver apartados anteriores.	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Large costs X Moderate costs ☐ Negligible costs and savings ☐ Moderate savings ☐ Large savings ☐ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Frente al comparador, tratamiento sólo con ansiolíticos, el coste de la medicina herbal oriental más el tratamiento ansiolítico tendría un coste superior, que sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones del producto, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden variar considerablemente.
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ Very low ☐ Low ☐ Moderate ☐ High X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies X No included studies	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reduced X Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Al constar la medicina herbal oriental de productos no financiados, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo. Además, al ser productos que se suelen vender en herbolarios, la recomendación de los mismos podría producir también una desigualdad en el acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies X Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	Los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☒ Varies ☐ Don't know	No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.	La medicina herbal oriental no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterapicos de los programas utilizados en AP.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUICIO						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X	No recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En personas con TAG, no se recomienda el uso concomitante de medicina herbal oriental y ansiolíticos. [Débil en contra]

REFERENCIAS

1. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.
2. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. Clin Ther. 2009;31(6):1279-308.
3. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12.
4. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67.
5. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.
6. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):32-8.
7. Keller MB. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(SUPPL. 8):11-6.
8. Kwon CY, ji Choi E, weon Suh H, Chung SY, Kim JW. Oriental herbal medicine for generalized anxiety disorder: A systematic review of randomized controlled trials. Eur J Integr Med. 2018;20(April):36-62.

3.5. Uso de recursos y costes

Los resultados obtenidos se describen a continuación:

1) Revisión sistemática:

Búsqueda y selección de la evidencia

Fuentes consultadas	
Bases de datos	Resultados
MEDLINE(R)ALL	51
Embase	74
WOS Core Collection	27
Total (con duplicados)	152
Total (sin duplicados)	109
SELECCIONADOS Total primer cribado	28
SELECCIONADOS Total	4

Se seleccionaron para su inclusión 4 evaluaciones económicas: 1 sobre medicamentos y 3 sobre psicoterapia. La síntesis de estos estudios se recoge en la siguiente tabla:

ESTUDIO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	TIPO DE ANÁLISIS	PERSPECTIVA	HORIZONTE TEMPORAL	POBLACIÓN	ALTERNATIVAS COMPARADAS	MEDIDA DE EFECTO	CALIDAD (CHEC)	MONEDA y AÑO	RCEI original
Mavranezouli 2013 (23)	Reino Unido	Modelo: árbol de decisión	ACU	Sanidad	42 semanas	TAG	escitalopram, paroxetina, sertralina, duloxetine, venlafaxina retard, pregabalina, y placebo	AVAC (SF-36)	82%	Libras esterlinas, 2011	Sertralina resultó en mayor número de AVAC al menor coste. IRSN: más efectivos y menos costosos que placebo Pregabalina: más efectiva y más costosa que placebo
Kumar 2018 (24)	EEUU	Modelo: Markov	ACU	Social / Pagador	Toda la vida del paciente	TAG	TCC móvil; TCC tradicional; no hacer nada	AVAC	NA	USD 2016	TCC móvil dominante (más efectiva y menos costosa) que las alternativas
NICE 2011 (25)	Reino Unido	Modelo: Markov	ACU	Social	Toda la vida del paciente	Depresión y ansiedad en lista de espera	TCCC vs. no hacer nada	AVAC	NA	GBP 2009	TCCC es coste-efectiva
HQO 2017 (26)	Canadá	Modelo: Markov	ACU	Social	5 años en caso base	Depresión y ansiedad	TCC grupal e individual vs. atención habitual	AVAC	NA	CAD 2017	TCC-i o grupal es coste-efectivo en comparación con la atención habitual

ACU: Análisis coste-utilidad; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; CAD: Dólar canadiense; GBP: Libra esterlina; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental, SNS: Sistema Nacional de Salud; TAG: Trastorno de ansiedad generalizado; TCCC: Terapia cognitiva conductual computarizada; TCC: Terapia cognitivo conductual.

2) Estudio de costes:

Coste de los medicamentos

Las estimaciones de costes de los tratamientos con medicamentos se recogen en el Anexo 6.

Coste de la psicoterapia

En España, el coste de una TCC-i de 8 - 12 sesiones se estima entre 1000 y 1500 € por paciente.

Asimismo, el coste de una TCC-g de 8 - 12 sesiones se estima entre 1000 y 1500 € por grupo, y para un grupo de 5 pacientes el coste sería entre 200 y 300 € por paciente.

3.6. Análisis de la equidad, aceptabilidad y viabilidad de las alternativas de intervención

Los resultados de la **síntesis cualitativa de evidencia** se muestran en el Anexo 7. Estos fueron publicados en un artículo científico (27).

Los resultados obtenidos en el **estudio cualitativo** se pueden consultar en el Anexo 8. Estos también fueron publicados en un artículo científico (28).

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastorno de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guías de P. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008.
2. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016. Disponible en: http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/Capitulos/completo.pdf
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guideline [CG113] [Internet]. NICE; 2011. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-in-adults-management-pdf-35109387756997>
4. Andrews G, Bell C, Boyce P, Gale C, Lampe L, Marwat O, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. Aust N Z J Psychiatry. 2018;52(12):1109-72.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395-400.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ Can Med Assoc J. 2010;182(18):839-42.
7. 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.
8. 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. octubre de 2011;343:d5928.
9. Atkins D, Best D, Briss PAPA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. junio de 2004;328(7454):1490-1490.
10. Prime MU, Evidence. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. 2022. Disponible en: www.gradepro.org
11. Ophuis RH, Lokkerbol J, Heemskerk SCM, Van Balkom AJLM, Hiligsmann M, Evers SMAA. Cost-effectiveness of interventions for treating anxiety disorders: A systematic review. J Affect Disord. marzo de 2017;210:1-13.
12. Catalá-López F, Ridao M, Alonso-Arroyo A, García-Altés A, Cameron C, González-Bermejo D, et al. The quality of reporting methods and results of cost-effectiveness analyses in Spain: a methodological systematic review. Syst Rev. diciembre de 2016;5(1):6.
13. Oblikue Consulting SL. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet] [Internet]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>

14. Bot Plus. Base de datos de información sanitaria de medicamentos y productos de parafarmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [Internet] [Internet]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/>
15. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud (2018). ACUERDO de 25 de enero de 2018. Boletín Oficial del País Vasco, nº 26, 06 de febrero de 2018.
16. Lewin S, Bohren M, Rashidian A, Munthe-Kaas H, Glenton C, Colvin CJ, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings—paper 2: how to make an overall CERQual assessment of confidence and create a Summary of Qualitative Findings table. *Implement Sci.* enero de 2018;13(S1):10.
17. Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* diciembre de 2008;8(1):45.
18. Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Qualitative Appraisal Checklist for Qualitative Research [Internet]. 2006. Disponible en: <http://www.casp-uk.net/wp-content/uploads/2011/11/>
19. Entwistle VA, Watt IS. Treating Patients as Persons: A Capabilities Approach to Support Delivery of Person-Centered Care. *Am J Bioeth.* agosto de 2013;13(8):29-39.
20. Institute of Medicine (IOM). Crossing the Quality Chasm: A new health system for the 21st century. 19 de julio de 2001;
21. Ritchie, J., Lewis, J., Nicholls, C.M. Ormston R. Qualitative research practice: a guide for social science students & researchers. 2nd ed. London: SAGE; 2014.
22. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* junio de 2016;353:i2016.
23. Mavranetzouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics.* 2013;31(4):317-33.
24. Kumar S, Bell MJ, Juusola JL. Mobile and traditional cognitive behavioral therapy programs for generalized anxiety disorder: A cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE.* 2018;13(1).
25. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011 [citado 29 de junio de 2023]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83459/>
26. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(15):1-167.
27. Toledo-Chávarri A, Ramos-García V, Torres-Castaño A, Trujillo-Martín MM, Peñate Castro W, Del Cura-Castro I, Serrano-Aguilar P PPL. Framing the process in the implementation of care for people with generalized anxiety disorder in primary care: a qualitative evidence synthesis. *BMC.* 2020;
28. Ramos-García V, Ana Toledo-Chávarri A, Trujillo-Martín MDM, Pino-Sedeño TD, Castro WP, Pérez LP. Experiences, values and preferences of people with generalized anxiety disorder about their health care: Qualitative Research. En: *New Trends In Qualitative Research* [Internet]. Ludomedia; 2020 [citado 11 de noviembre de 2024]. p. 331-46. Disponible en: <https://publi.ludomedia.org/index.php/ntqr/article/view/168>

29. Steiner M, Allgulander C, Ravindran A, Kosar H, Burt T, Austin C. Gender differences in clinical presentation and response to sertraline treatment of generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(1):3-13.
30. Dahl AA, Ravindran A, Allgulander C, Kutcher SP, Austin C, Burt T. Sertraline in generalized anxiety disorder: Efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(6):429-35.
31. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1642-9.
32. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):167-74.
33. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):100-7.
34. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon J. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract*. 2014;68(1):49-59.
35. Wyrwich K, Harnam N, Revicki DA, Locklear JC, Svedsäter H, Endicott J. Assessing health-related quality of life in generalized anxiety disorder using the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(6):289-95.

Anexos

Anexo 1. Pregunta que aborda la GPC en formato PICO

ESTRATEGIA DE ATENCIÓN INICIAL

1. ¿Cuáles deben ser los primeros pasos a seguir en atención primaria para la evaluación y el manejo inicial del adulto con TAG?

Población	Personas adultas (≥ 18 años) de cualquier sexo recién diagnosticadas de TAG que acude a consulta de atención primaria
Intervención	Medidas para la evaluación y manejo inicial en atención primaria
Comparador	Manejo habitual/no estructurado en atención primaria
Resultados	Nivel de ansiedad, tasa de respuesta, tasa de remisión, nivel de preocupación, nivel de depresión, calidad de vida, tasa de eventos adversos

TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

2. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de las diferentes intervenciones psicológicas?

Población	Personas adultas (≥ 18 años) de cualquier sexo con diagnóstico de TAG
Intervención	Aplicación de cualquier tipo de terapia psicológica
Comparador	Otro tipo de terapia psicológica, tratamiento habitual, no tratamiento
Resultados	Nivel de ansiedad, tasa de respuesta, tasa de remisión, nivel de preocupación, nivel de depresión, calidad de vida, tasa de eventos adversos

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

3. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de las diferentes intervenciones farmacológicas?

Población	Personas adultas (≥ 18 años) de cualquier sexo con diagnóstico de TAG
Intervención	Uso de fármaco para el tratamiento del TAG
Comparador	Placebo, otro fármaco combinación de fármacos, tratamiento habitual, no tratamiento
Resultados	Nivel de ansiedad, tasa de respuesta, tasa de remisión, nivel de preocupación, nivel de depresión, calidad de vida, tasa de eventos adversos

OTRAS INTERVENCIONES

4. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de otras intervenciones terapéuticas (no farmacológicas ni psicológicas)?

Población	Personas adultas (≥ 18 años) de cualquier sexo con diagnóstico de TAG
Intervención	Aplicación de cualquier intervención no farmacológica ni psicológica
Comparador	Placebo, otro tipo de intervención no farmacológica ni psicológica, terapia psicológica, terapia farmacológica, tratamiento habitual, no tratamiento
Resultados	Nivel de ansiedad, tasa de respuesta, tasa de remisión, nivel de preocupación, nivel de depresión, calidad de vida, tasa de eventos adversos

DERIVACIÓN A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

5. ¿Cuáles son los criterios de derivación de pacientes con TAG a atención especializada en salud mental?

Población	Personas adultas (≥ 18 años) de cualquier sexo con diagnóstico de TAG atendidas en atención primaria
Intervención	Derivación a atención especializada en salud mental
Comparador	Manejo continuo en atención primaria sin derivación
Resultados	Nivel de ansiedad, tasa de respuesta, tasa de remisión, nivel de preocupación, nivel de depresión, calidad de vida, tasa de eventos adversos

En el caso de las preguntas 2, 3 y 4, estas preguntas generales se desglosaron en subpreguntas más concretas de acuerdo a la evidencia disponible.

Anexo 2. Consideraciones para la valoración de la imprecisión

1. Diferencia Mínimamente Importante (DMI)

La diferencia mínimamente importante es la menor diferencia en puntuación en el desenlace de interés que los pacientes informaron o los apoderados de los pacientes percibieron como importantes, bien sea beneficioso o perjudicial, y que llevaría a un paciente o clínico a considerar un cambio en el manejo.

1.1. Medidas continuas

Medidas estandarizadas

En cuanto a las variables continuas, la significación clínica de los efectos observados se ha basado en los efectos estandarizados (a partir de los umbrales definidos por Cohen et al. 1988), dado que no existe evidencia sobre las diferencias mínimas clínicamente significativas de los instrumentos utilizados. Esta estrategia, aunque ampliamente aplicada en la literatura, es en parte arbitraria (como advirtió el propio Cohen), y asume un mismo umbral de significación clínica para todas las variables de resultado, lo que no está justificado empíricamente.

En grupo de trabajo de la GPC ha establecido como límite en el umbral de decisión clínica 0,5 (la diferencia mínima importante para los pacientes) para las medidas continuas.

Medidas no estandarizadas

1.1.1. Ansiedad evaluada con la HAMA

El grupo de trabajo de la GPC establece un límite en el umbral de decisión clínica para la ansiedad evaluada con la HAMA de 6 puntos (esta disminución media se relaciona con la disminución de 1 punto en la escala GSI en la literatura (29–34)).

1.1.2. Calidad de vida

Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para la calidad de vida medida con el *Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* de 6,8 puntos de acuerdo con la literatura previa (35).

1.2. Medidas dicotómicas

En cuanto a las variables dicotómicas, no existe evidencia sobre las diferencias mínimas clínicamente significativas. Por lo tanto, el grupo de trabajo de la GPC ha tomado las siguientes decisiones en relación al umbral mínimo de decisión:

1.2.1. Respuesta al tratamiento

Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para la respuesta al tratamiento del 8% de diferencia absoluta.

1.2.2. Remisión

Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para la respuesta al tratamiento del 5% de diferencia absoluta.

1.2.3. Eventos adversos

Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para los eventos adversos del 12% de diferencia absoluta.

1.2.4. Abandono prematuro de la intervención debido a efectos adversos.

Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para el abandono de la intervención del 5% de diferencia absoluta.

1.2.5. Recaídas

Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para las recaídas del 8% de diferencia absoluta.

1.2.6. Recurrencia

Se establece un límite en el umbral de decisión clínica para las recurrencias del 8% de diferencia absoluta.

2. Tamaño Óptimo de Información

Se introduce el tamaño óptimo de información (TOI) como un segundo criterio, necesario para determinar la precisión adecuada. Si el número total de pacientes incluidos en la revisión es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra, para un único ensayo con adecuado, consideramos bajar por imprecisión.

2.1. Medidas continuas

Medidas estandarizadas

Para las medidas continuas, cuando hay tamaños de muestra que son menores de 400, los autores de la revisión y los desarrolladores de las guías consideramos bajar por imprecisión.

Medidas no estandarizadas

2.1.1. Ansiedad evaluada con la HAMA

Para detectar una diferencia de 6 puntos en ansiedad con una prueba bilateral, un nivel α del 5% y una potencia del 95%, se requieren 348 participantes en cada grupo.

2.1.2. Calidad de vida

Para detectar una diferencia de 6,8 puntos en calidad de vida medida con el *Short Form of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (35), con una prueba bilateral, un nivel α del 5% y una potencia del 95%, se requieren 367 participantes en cada grupo.

2.2. Medidas dicotómicas

2.2.1. Respuesta al tratamiento

Para detectar un aumento de 8 puntos porcentuales en la tasa de respuesta al tratamiento definida como al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la HAMA y asumiendo una tasa de respuesta de con placebo del 40%, con una prueba bilateral, un nivel α del 5% y una potencia del 95%, se requieren 641 participantes en cada grupo.

2.2.2. Remisión

Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de remisión definida como definida como una puntuación final ≤ 7 de la HAMA, y asumiendo una tasa de remisión de placebo del 25%, con una prueba bilateral, un nivel α del 5% y una potencia del 95%, se requieren 1.257 participantes en cada grupo.

2.2.3. Eventos adversos

Para detectar un aumento de 12 puntos porcentuales en la tasa de eventos sexuales, y asumiendo una tasa de eventos adversos con placebo del 60%, con una prueba bilateral, un nivel α del 5% y una potencia del 95%, se requieren 263 participantes en cada grupo.

Eventos adversos sexuales

Al ser a tasa de eventos es muy baja, se establece que el tamaño de la muestra debe ser grande (al menos 2000, y quizás 4000 pacientes).

2.2.4. Abandono prematuro de la intervención debido a efectos adversos.

Para detectar un aumento de 5 puntos porcentuales en la tasa de abandono prematuro de la intervención debidos a efectos adversos, asumiendo una tasa en el placebo del 3%, con una prueba bilateral, un nivel α del 5% y una potencia del 95%, se requieren 578 participantes en cada grupo.

2.2.5. Recaídas

Para detectar un decremento de 8 puntos porcentuales en la tasa de recaídas definida como la aparición de los síntomas del TAG dentro de los 6 meses siguientes a la respuesta o a la remisión y asumiendo una tasa de recaídas de con placebo del 30%, con una prueba bilateral, un nivel α del 5% y una potencia del 95%, se requieren 496 participantes en cada grupo.

2.2.6. Recurrencias

Para detectar un decremento de 8 puntos porcentuales en la tasa de recaídas definida como la aparición de los síntomas del TAG dentro de los 6 meses siguientes a la respuesta o a la remisión y asumiendo una tasa de recaídas de con placebo del 30%, con una prueba bilateral, un nivel α del 5% y una potencia del 95%, se requieren 496 participantes en cada grupo.

Con todo esto, el grupo de trabajo de la GPC decidió bajar la calidad de la evidencia por imprecisión:

- Si el criterio de TOI no se cumple, bajar por imprecisión, a menos que el tamaño de muestra sea muy grande (al menos 2000, e incluso 4000 pacientes)
- Si se cumple el criterio de TOI y el IC 95% excluye el no efecto (p.ej. IC alrededor del RR excluye 1,0), no bajar por imprecisión
- Si se cumple el criterio del TOI, y el IC 95% sobrepasa el no efecto (p.ej. IC incluye el RR de 1,0) bajar por imprecisión si el IC falla en excluir los beneficios importantes o los riesgos **mínimamente** importantes.

Anexo 3. Estrategias de búsqueda para la identificación de evidencia económica

MEDLINE(R)ALL		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
1	"Generalized Anxiety Disorder".ti.	1396
2	"Generalized Anxiety Disorder".kw.	350
3	1 or 2	1540
4	exp *Anxiety Disorders/dt, th [Drug Therapy, Therapy]	8461
5	"Generalized Anxiety Disorder".ab.	4221
6	4 and 5	870
7	3 or 6	1926
8	(cogniti* adj3 therap*).ti,ab.	16940
9	(emotion* adj3 therap*).ti,ab.	711
10	(relaxation or mindfulness or psychotherapy).ti.	24098
11	(behavior* adj3 therap*).ti,ab.	13259
12	8 or 9 or 10 or 11	44798
13	behavior therapy/ or cognitive therapy/ or mindfulness/ or relaxation therapy/ or emotion-focused therapy/	34826
14	12 or 13	66326
15	(((((serotonin adj3 (reuptake or uptake)) and inhibitor?) or SSRI? or SRI? or SNRI?) not sri lanka?).ti,kw.	4432
16	(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlorthalidopoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine).ti,kw.	35596
17	exp "serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors"/ad, ae, po, tu, to or exp serotonin uptake inhibitors/ad, ae, po, tu, to	19266
18	exp Benzodiazepines/ad, ae, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]	16749
19	antidepressive agents/ad, ae, po, tu, to or exp antidepressive agents, second-generation/ad, ae, po, tu, to or exp antidepressive agents, tricyclic/ad, ae, po, tu, to	40057
20	Buspirone/ad, ae, po, tu, to or Pregabalin/ad, ae, po, tu, to	788
21	exp Anti-Anxiety Agents/ad, ae, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]	15319
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	81320
23	complementary therapies/ or phytotherapy/	45021
24	Herbal Medicine/	1782
25	Plants, Medicinal/	30745
26	Herb-Drug Interactions/	1349
27	exp Plant Extracts/	118217
28	passifloraceae/ or kava/	411
29	Valerian/	404
30	HYPERICUM/	1960

31	Self-Help Groups/	5387
32	self care/ or self-management/	23874
33	((complementary adj2 (therap* or medicine?)) or phytotherapy or passiflora* or kava or valerian or hypericum or planta or herbs or herbal or "self care" or "self management").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	143480
34	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	225947
35	7 and (14 or 22 or 34)	1001
36	economics.fs.	289186
37	Economics/	6487
38	"costs and cost analysis"/	20442
39	Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/	95077
40	Health care cost/	30281
41	Direct service costs/	845
42	Drug costs/	12923
43	Hospital costs/	8456
44	Health expenditures/	11755
45	Value of life/	2484
46	exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or economics, nursing/ or economics, pharmaceutical/	19974
47	exp models, economic/	11845
48	(economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).ti,ab.	204130
49	(cost\$ adj5 (health?care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")).ti,ab.	133775
50	36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49	549372
51	35 and 50	51
Embase		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
1	"Generalized Anxiety Disorder".ti. or exp *generalized anxiety disorder/	3210
2	*anxiety disorder/dm, dt, th [Disease Management, Drug Therapy, Therapy]	5934
3	"Generalized Anxiety Disorder".ab.	6287
4	2 and 3	430
5	Generalized Anxiety Disorder.m_titl.	1974
6	4 or 5	2324
7	(cogniti* adj3 therap*).ab,ti.	26133
8	(emotion* adj3 therap*).ab,ti.	1081
9	(relaxation or mindfulness or psychotherapy).ti.	27106
10	(behavior* adj3 therap*).m_titl.	6272
11	7 or 8 or 9 or 10	53988

12	cognitive behavioral therapy/ or cognitive behavioral stress management/ or psychotherapy/ or relaxation training/ or emotion-focused therapy/ or mindfulness/ or cognitive therapy/ or behavior therapy/ or cognitive behavioral therapy/ or cognitive behavioral stress management/	122775
13	11 or 12	141754
14	((serotonin adj3 (reuptake or uptake)) and (inhibitor? or "ssri" or "sri" or SNRI)) not (lanka or lankan)).m_titl.	3541
15	(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine).ti.	47548
16	exp serotonin noradrenalin reuptake inhibitor/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Administration, Drug Comparison, Drug Dose, Drug Interaction, Drug Therapy, Drug Toxicity]	55774
17	exp serotonin uptake inhibitor/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	101440
18	exp benzodiazepine derivative/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	70239
19	exp antidepressive agents/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	162774
20	exp buspirone/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	4430
21	exp pregabalin/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	7998
22	exp anxiolytic agent/ae, ct, ad, cm, do, it, dt, to	68689
23	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	238407
24	exp alternative medicine/ or exp phytotherapy/ or exp herbal medicine/ or exp medicinal plant/ or exp herb drug interaction/ or exp plant extract/	341752
25	passifloraceae/ or valerian/ or hypericum/ or self help/ or self care/	56335
26	((complementary adj2 (therap* or medicine?)) or (phytotherapy or passiflora* or kava or valerian or hypericum or plant? or herbs or herbal or "self care" or "self management")).ab.ti.	504371
27	24 or 25 or 26	746716
28	1 or 4 or 6	3543
29	13 or 23 or 27	1085688
30	28 and 29	1801
31	socioeconomics/	98980
32	economic evaluation/ or health economics/ or "cost benefit analysis"/ or "cost control"/ or "cost effectiveness analysis"/ or "cost minimization analysis"/ or "cost of illness"/	254764
33	economic aspect/ or Health care cost/	196903
34	31 or 32 or 33	488277
35	30 and 34	95
36	limit 35 to embase	74
37	limit 35 to medline	6
38	36 not 37	76

WOS Core Collection		
	Estrategia de búsqueda	Nº de ítems
1	TS="Generalized Anxiety Disorder" OR TI="Generalized Anxiety Disorder"	5900
2	TI=(therapy near/2 (cognitive or behavior*)) or TS=(therapy near/2 (cognitive or behavior*))	23936
3	TI=(therapy near/2 (relaxation or emotion*)) OR TS=(therapy near/2 (relaxation or emotion*))	1039
4	TS=(serotonin near/2 ("reuptake" or "uptake")) OR TI=(serotonin near/2 ("reuptake" or "uptake")) OR TS=('SSRI' OR 'SRI' OR 'SNRI')	36743
5	OR TI=(buspirone or pregabalin or benzodiazepines or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluoxetine or fluvoxamine or venlafaxine or duloxetine or alprazolam or clonazepam or bromazepam or chlordiazepoxide or clorazepate or diazepam or lorazepam or oxazepam or prazepam or antidepress* or bupropion or trazodone or desvenlafaxine or vortioxetine)	135859
6	#5 OR #4 OR #3 OR #2	176580
7	#6 AND #1	2074
8	TS((((complementary or alternative) near/3 (medicine* or therap*)) or phytotherapy or ((herbal or plant*) near/2 medicin*))	84394
9	TI=(passiflora* or valerian or hypericum) OR TS=(passiflora* or valerian or hypericum)	6630
10	TS=(self near/2 (care or management)) OR TI=(self near/2 (care or management))	28028
11	#10 OR #9 OR #8	117618
12	#1 and (#6 or #11)	2146
13	TI=(economics or pharmacoeconomics or (cost\$ near/2 (analysis or benefit or allocation or control or illness or health\$care or hospital* or drug))) OR TS=(economics or pharmacoeconomics or (cost\$ near/2 (analysis or benefit or allocation or control or illness or health\$care or hospital* or drug)))	151704
14	#13 AND #12	30
15	#13 AND #12 Refinado por: PUBLICATION YEARS: (2018 OR 2012 OR 2017 OR 2011 OR 2016 OR 2010 OR 2015 OR 2009 OR 2014 OR 2013)	25
16	#13 AND #12 Refinado por: PUBLICATION YEARS: (2018 OR 2012 OR 2017 OR 2011 OR 2016 OR 2010 OR 2015 OR 2009 OR 2014 OR 2013) AND DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR REVIEW)	22
17	#13 AND #12 Refinado por: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR REVIEW)	27

Anexo 4. Estrategia de búsqueda de evidencia cualitativa en MELDINE

1	Generalized Anxiety Disorder.ti,kw.
2	exp *Anxiety Disorders/dt, th and Generalized Anxiety Disorder.ab.
3	1 or 2
4	(anxiety disorder or anxiety).ti,ab. or exp anxiety disorder/
5	exp primary health care/ or ('primary care' or 'primary medical care' or 'first line care' or 'health care, primary' or 'primary care nursing' or 'primary health care' or 'primary healthcare' or 'primary nursing care' or (primary adj2 care)).ti,ab.
6	4 and 5
7	3 or 6
8	limit 7 to (yr="1998 -Current" and (adaptive clinical trial or autobiography or biography or case reports or classical article or clinical study or comparative study or consensus development conference or consensus development conference, nih or english abstract or evaluation studies or "expression of concern" or government publications or guideline or interview or introductory journal article or journal article or lectures or legal cases or legislation or multicenter study or observational study or overall or patient education handout or personal narratives or pragmatic clinical trial or "review" or twin study or validation studies or video-audio media))
9	((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire*)) or (focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork or "field work" or "key informant")).ti,ab. or interviews as topic/ or focus groups/ or narration/ or qualitative research/
10	8 and 9
11	exp Consumer Participation/ or "Patient Acceptance of Health Care"/ or exp Attitude to Health/ or *exp consumer satisfaction/ or patient preference/ or cooperative behavior/ or exp self efficacy/ or self-efficacy.ti,ab. or exp Adaptation, Psychological/ or exp health education/ or patient education as topic/ or exp attitude to health/ or health knowledge, attitudes, practice/ or *Quality of Life/ or "Quality of Life"/px or Personal Autonomy/ or self concept/ or consumer advocacy/ or freedom/ or Needs Assessment/ or Patient Advocacy/ or Self-Help Groups/ or Life Change Events/ or Attitude to Death/ or Patient-Centered Care/ or exp Professional-Patient Relations/ or Self Care/ or focus groups/ or narration/
12	((((patient or consumer*) adj3 (participat* or decisi* or decid*)) or patient-focused or (patientcentred or patient-centered) or (patient adj3 (attitude? or preference))).ti,ab. or "patient satisfaction".ti. or coping.ti,ab. or ("self perception" or "self concept").ti,ab. or self-efficacy.ti,ab. or ("informed choice" or "shared decision making").ti,ab. or empowerment.ti,ab. or ("focus group*" adj3 (patient* or parent* or famil* or spouse*)).ti,ab. or (QoL or "Quality of life").ti. or self-management.ti. or ((patient* or consumer* or parent* or famil* or spouse*) adj (attitude* or involvement or desir* or perspective* or activation or view* or preference*)).ti,ab. or "expert patient*".ti,ab. or "focus group*".ti,ab. or qualitative.ti.
13	(exp Decision Making/ or exp Communication/ or Stress, Psychological/ or Emotions/ or vignette*.ti,ab.) and (exp Patients/px or patient*.ti. or consumer*.ti.)
14	11 or 12 or 13
15	3 and 14

Anexo 5. Guión de la entrevista a pacientes

Objetivo	Ejes de indagación-preguntas
Trayectoria general de la enfermedad Experiencia prediagnóstico, diagnóstico	Cuéntame tu experiencia con la ansiedad desde que empezó ¿Cómo te diste cuenta de que pasaba algo? ¿Cómo fue el proceso hasta conseguir un diagnóstico? ¿Quién te diagnosticó? ¿Qué sentiste cuando al recibir el diagnóstico? ¿cuándo fuiste diagnosticada/o? ¿Y después de recibir el diagnóstico como ha ido la ansiedad? (explorar fases, variación en síntomas, recaídas) ¿qué impacto ha tenido en tu vida? Comorbilidades ¿Tienes alguna otra enfermedad? ¿influye en la ansiedad? ¿crees que hizo más difícil que te diagnosticaran
Experiencias de tratamiento	¿Cuál fue su tratamiento después del diagnóstico? ¿Quién se lo propuso? (acceso) ¿Cuál fue tu experiencia con el tratamiento? (explorar efectos incluyendo los adversos, el impacto en la vida familiar, laboral, social). ¿pudiste seguir las pautas que te dio el médico? (adherencia). Si lo dejaste ¿por qué? y ¿Cómo? (¿con ayuda de los profesionales sanitarios? (explorar retirada de fármacos). Repetir con todos los tratamientos o combinaciones de tratamientos ¿Ha probado alguna otra opción? (medicina alternativa, asociaciones, grupos de autoayuda, libros, cursos de internet...)
Aceptabilidad y preferencias con respecto a los tratamientos	¿Prefieres o preferirías algún tratamiento sobre otro? ¿Porqué? ¿Has cambiado de preferencia con el tiempo? ¿Te ofrecieron distintas opciones de tratamiento? (farmacológico o psicoterapias).
Medidas de resultado preferibles	De los tratamientos que has realizado ¿cuál ha sido el que valoras más? ¿qué resultado consiguió para que lo valores positivamente? ¿Qué resultado te gustaría conseguir con un tratamiento para la ansiedad? Entre los siguientes resultados ¿cuál es el más importante para ti? Las medidas de resultado que hemos identificado son las siguientes: Reducción de la ansiedad Reducción de los síntomas asociados (inquietud, fatiga, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular, dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio) Reducción de los síntomas de depresión Eventos adversos Mejora de la CVRS Mejora del funcionamiento social Incapacidad laboral
Atención Primaria (AP)	Explorar qué atención de la mencionada la recibió en atención primaria (diagnóstico, tratamientos, recaídas) ¿Cómo valoras la atención recibida en AP? ¿Cómo ha sido tu relación con el médico de AP? ¿cómo ha afectado esa relación al diagnóstico y cuidado de la ansiedad? ¿Cambiarías algún aspecto de la atención recibida? ¿Consideras que hay carencias en la atención? ¿Cuáles?

	(indagar accesibilidad a atención profesional, tratamientos y posibles efectos adversos) ¿Piensas que los profesionales sanitarios de AP han tenido (o podido tener) en cuenta tus opiniones, valores, preferencias e intereses a la hora de prescribir el tratamiento?
Necesidades de información	¿Qué información sobre la enfermedad te han dado? ¿quién te ofreció información y en qué momentos? (explorar información en AP) ¿Recibiste material informativo de apoyo? ¿Qué te pareció? ¿Te quedaste satisfecha con la información recibida? ¿Consideras que necesitaste más información? ¿Qué información te hubiera gustado tener? ¿Cuándo te hubiera gustado tenerla? ¿Buscaste información por tu cuenta?
Apoyo emocional y social	¿Has recibido apoyo de parte de familiares o amigos? ¿De qué tipo? ¿Has buscado apoyo en asociaciones de pacientes o con otras personas en su misma situación?
Recomendaciones a otras personas	¿Qué recomendación le darías a otras personas con TAG?

Anexo 6. Estimaciones de costes de los tratamientos farmacológicos

Principio activo	Dosis utilizada para la estimación del coste	Nombre medicamento (presentación)	PVP con IVA de la presentación	Coste por día	Coste de 4 semanas de tratamiento (28 días)	Coste de 3 meses de tratamiento (90 días)	Coste de un año de tratamiento (365 días)
Escitalopram	5 mg/día	ESCITALOPRAM xxx EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	8,77	0,16	4,39	14,09	57,16
Escitalopram	10 mg/día	ESCITALOPRAM xxx EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	8,77	0,31	8,77	28,19	114,32
Escitalopram	20 mg/día	ESCITALOPRAM xxx EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	8,77	0,63	17,54	56,38	228,65
Paroxetina	20 mg/día	PAROXETINA xxx EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6,09	0,22	6,09	19,58	79,39
Paroxetina	40 mg/día	PAROXETINA xxx EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6,09	0,44	12,18	39,15	158,78
Paroxetina	50 mg/día	PAROXETINA xxx EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6,09	0,54	15,23	48,94	198,47
Sertralina	25 mg/día	SERTRALINA xxx EFG (100 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	11,66	0,10	2,72	8,75	35,47
Sertralina	50 mg/día	SERTRALINA xxx EFG (100 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	11,66	0,19	5,44	17,49	70,93

Sertralina	200 mg/día	SERTRALINA xxx EFG (100 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	11,66	0,78	21,77	69,96	283,73
Duloxetina	60 mg/día	DULOXETINA xxx EFG 30 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES	13,38	0,96	26,76	86,01	348,84
Duloxetina	120 mg/día	DULOXETINA xxx EFG 30 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES	13,38	1,91	53,52	172,03	697,67
Venlafaxina retard	75 mg/día	VENLAFAXINA RETARD xxx EFG 75 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA	9,59	0,32	8,95	28,77	116,68
Venlafaxina retard	150 mg/día	VENLAFAXINA RETARD xxx EFG 75 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA	9,59	0,64	17,90	57,54	233,36
Venlafaxina retard	225 mg/día	VENLAFAXINA RETARD xxx EFG 75 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA	9,59	0,96	26,85	86,31	350,04
Alprazolam	0,5 mg/día	ALPRAZOLAM xxx EFG (1 MG 30 COMPRIMIDOS)	2,50	0,04	1,17	NA	NA
Alprazolam	1,5 mg/día	ALPRAZOLAM xxx EFG (1 MG 30 COMPRIMIDOS)	2,50	0,13	3,50	NA	NA
Alprazolam	2 mg/día	ALPRAZOLAM xxx EFG (1 MG 30 COMPRIMIDOS)	2,50	0,17	4,67	NA	NA
Alprazolam	5,5 mg/día	ALPRAZOLAM xxx EFG (1 MG 30 COMPRIMIDOS)	2,50	0,46	12,83	NA	NA

Bromazepam	6 mg/día	BROMAZEPAM xxx EFG 6 MG 20 CAPSULAS	1,37	0,07	1,92	NA	NA
Bromazepam	9 mg/día	BROMAZEPAM xxx EFG 6 MG 20 CAPSULAS	1,37	0,10	2,88	NA	NA
Diazepam	10 mg/día	DIAZEPAM xxx EFG (10 MG 30 COMPRIMIDOS)	1,92	0,06	1,79	NA	NA
Diazepam	15 mg/día	DIAZEPAM xxx EFG (10 MG 30 COMPRIMIDOS)	1,92	0,10	2,69	NA	NA
Diazepam	40 mg/día	DIAZEPAM xxx EFG (10 MG 30 COMPRIMIDOS)	1,92	0,26	7,17	NA	NA
Lorazepam	2 mg/día	LORAZEPAM xxx 1 MG 25 COMPRIMIDOS	1,37	0,11	3,07	NA	NA
Lorazepam	6 mg/día	LORAZEPAM xxx 1 MG 25 COMPRIMIDOS	1,37	0,33	9,21	NA	NA
Vortioxetina	2,5 mg/día	BRINTELLIX 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	17,05	0,30	8,53	27,40	111,13
Vortioxetina	5 mg/día	BRINTELLIX 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	17,05	0,61	17,05	54,80	222,26
Vortioxetina	10 mg/día	BRINTELLIX 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	17,05	1,22	34,10	109,61	444,52
Quetiapina	50 mg/día	QUETIAPINA xxx EFG (50 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA)	16,20	0,27	7,56	24,30	98,55

Quetiapina	150 mg/día	QUETIAPINA xxx EFG (50 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA)	16,20	0,81	22,68	72,90	295,65
Quetiapina	300 mg/día	QUETIAPINA xxx EFG (50 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA)	16,20	1,62	45,36	145,80	591,30
Pregabalina	150 mg/día	PREGABALINA xxx EFG (150 MG 56 CAPSULAS)	29,41	0,53	14,71	47,27	191,69
Pregabalina	200 mg/día	PREGABALINA xxx EFG (150 MG 56 CAPSULAS)	29,41	0,70	19,61	63,02	255,59
Pregabalina	300 mg/día	PREGABALINA xxx EFG (150 MG 56 CAPSULAS)	29,41	1,05	29,41	94,53	383,38
Pregabalina	450 mg/día	PREGABALINA xxx EFG (150 MG 56 CAPSULAS)	29,41	1,58	44,12	141,80	575,07
Pregabalina	600 mg/día	PREGABALINA xxx EFG (150 MG 56 CAPSULAS)	29,41	2,10	58,82	189,06	766,76
Agomelatina	25 mg/día	AGOMELATINA xxx EFG (25 MG 28 CAPSULAS)	36,06	1,29	36,06	115,91	470,07
Agomelatina	26 mg/día	AGOMELATINA xxx EFG (25 MG 28 CAPSULAS)	36,06	2,58	72,12	231,81	940,14

EFG: Especialidad farmacéutica genérica; IVA: Impuesto sobre el valor añadido; NA: No aplica; PVP: Precio de venta al público

Anexo 7. Resultados de la síntesis de evidencia cualitativa

1. Aceptabilidad

Existe una variabilidad individual con respecto al tratamiento de la preferencia. Algunos pacientes con TAG prefirieron la farmacoterapia como tratamiento o complemento de la psicoterapia. Sin embargo, otros pacientes mostraron una mayor preferencia por los tratamientos psicológicos (Amor 2018; Health Quality Ontario 2017; Grupo trabajo GPC 2008). Los valores y preferencias de los pacientes aumentaron la percepción de eficacia de cualquier tratamiento. Por lo tanto, basar la elección de un tratamiento en los valores y preferencias puede aumentar la percepción de eficacia. Las preferencias de los pacientes afectaron a la aceptabilidad, aceptación y cumplimiento de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (Health Quality Ontario 2017; Amor 2018; Cramer 2014).

El estudio cualitativo realizado en España confirma el hallazgo de la síntesis de evidencia cualitativa (SEC) de que los nuevos tratamientos/cuidados se enfrentan a un primer periodo de resistencia. A las personas con TAG les cuesta aceptar los nuevos tratamientos/cuidados en un primer momento. Para la mayoría, la resistencia inicial a estos tratamientos se supera tras un periodo inicial. En algunas personas, esta resistencia es mayor y se prolonga en el tiempo dificultando el acceso al cuidado a largo plazo. Al ser un proceso a largo plazo con procesos de aprendizaje terapéutico, las personas con TAG esperan que la atención que les brinda los profesionales del sistema tenga en cuenta esa temporalidad. Pese a ello, el seguimiento a largo plazo de la medicación o de la psicoterapia no parece sistemático en el Sistema Nacional de Salud (SNS), por lo que no siempre da cabida a que haya una adaptación a las distintas etapas de la enfermedad (estudio cualitativo España).

Aceptabilidad de los fármacos

En cinco estudios cualitativos (Bosman; 2016; Cook 2007; Dickinson 2010; Health Quality Ontario 2017; Amor 2018;), los participantes indicaron cuáles habían sido sus experiencias en relación con los tratamientos farmacológicos para su problema de salud. Bosman 2016, Dickinson 2010 y Cook 2007 señalaron que la aceptabilidad de un fármaco dependía de la percepción que tenían tanto los pacientes como los médicos de AP con respecto al alivio de sus síntomas, es decir, si se percibe que un fármaco tiene suficiente potencial para aliviar la angustia. La aceptabilidad de los fármacos fue limitada cuando las personas con TAG percibieron que tiene una capacidad limitada a largo plazo para eliminar su problema de salud (Amor 2018). Además, los fármacos son bien aceptados si se cree que el TAG proviene principalmente de una causa física o médica pero no psicológica (Dickinson 2010).

La resistencia inicial es más común en el caso de los tratamientos farmacológicos, aunque también es variable entre las personas con TAG. Algunas personas aceptan de manera permanente después del rechazo inicial, aunque tengan efectos secundarios que consideren difíciles de llevar (ej. engordar). Sin embargo, para otras la aceptabilidad fluctúa, por ejemplo, por cambios en la percepción de su efectividad o efectos secundarios (ej. somnolencia). La resistencia a tomar fármacos puede permanecer latente y se reactiva en momentos del curso de la enfermedad pudiendo afectar a las intenciones de interrumpir el tratamiento (estudio cualitativo España).

Algunas personas con TAG interrumpen su tratamiento farmacológico con o sin apoyo y/o supervisión médica. Con apoyo médico, la interrupción se realiza de forma progresiva. Sin apoyo, se realiza de forma abrupta y puede implicar tener síntomas secundarios causados por la dependencia a estos fármacos (vómitos, sudores). La interrupción del tratamiento se justifica o bien por la sensación de encontrarse bien, o bien por la sensación de dependencia a los fármacos (estudio cualitativo España).

La aceptabilidad también puede disminuir si las personas con TAG reciben indicaciones inadecuadas de tratamientos farmacológicos por parte de los médicos de atención primaria (estudio cualitativo España). Pero mejora si los médicos de AP realizan seguimiento de la medicación, favorecen la gestión de recetas de los fármacos pautados por otros profesionales o ofrecen información sobre los medicamentos, sus efectos y la posibilidad de interrupción (estudio cualitativo España).

Hay poca información sobre tratamientos farmacológicos concretos. Dentro de los que se mencionan, la Paroxetina es el medicamento más aceptado por los entrevistados. Se suele tomar después de algunos intentos con otra medicación y se percibe como el más eficaz de los probados (estudio cualitativo España).

Tratamientos farmacológicos (aceptabilidad por subpoblaciones)

Lim, L. et al. 2015

Un estudio que realiza entrevistas sobre las actitudes hacia los tratamientos para la ansiedad y la depresión a un grupo de pacientes 154 pacientes de una clínica; 93 pacientes con trastornos de ansiedad y depresión y 61 pacientes que no presentaban estos trastornos sino otra condición de salud, a los cuales denominan pacientes con otras enfermedades médicas.

Los pacientes con enfermedades psiquiátricas, fueron más propensos a reconocer la utilidad de los tratamientos farmacológicos para tratar el síndrome depresivo mayor (SDM) y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) que la población con otras enfermedades médicas. En el caso de los fármacos para tratar la ansiedad y la depresión, cuanto mayor fue el nivel educativo del paciente, mayor la probabilidad de esa valoración positiva. Las personas mayores de 50 años tuvieron mayor probabilidad de valorar la medicación para tratar estos trastornos como potencialmente peligrosa y mayor probabilidad de asociar la medicación con sedación.

Asimismo, los resultados sugieren, que los pacientes menos educados tienen mayor probabilidad de creer que el propósito de la medicación psiquiátrica es alterar la personalidad de los pacientes.

La psicoterapia fue valorada positivamente como tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada por ambos grupos, los pacientes con enfermedades psiquiátricas y aquellos con otras enfermedades médicas.

Se desconoce si las personas que no aceptaron participar en el estudio, tuvieron percepciones negativas hacia los tratamientos psiquiátricos. También se debe considerar que los pacientes psiquiátricos están menos inclinados a reportar percepciones negativas por miedo a que esto afecte su tratamiento.

Se ha encontrado que las personas con trastornos psiquiátricos respaldan la idea de la necesidad de los medicamentos para tratar el SDM y el TAG, a excepción de los pacientes psiquiátricos menos educados y los mayores, quienes tenían una percepción errónea del tratamiento.

De manera específica hacia el TAG los pacientes con trastornos psiquiátricos y aquellos con alguna condición médica, reconocieron el valor de la psicoterapia y esa valoración fue independiente de la edad o en nivel educativo.

Gaudreau, C. et al. 2015

Se trata de un estudio exploratorio con 88 adultos mayores sanos (sin TAG) que tenía como objetivo valorar la aceptabilidad de 3 tratamientos contra el TAG: la terapia cognitiva conductual (TCC); la terapia de autoayuda basada en los principios cognitivos conductuales (TAA-TCC) y los inhibidores de la serotonina (IST). Los resultados obtenidos muestran que los adultos mayores valoran los 3 tratamientos como moderadamente aceptable.

En relación a la TCC y a la TAA-TCC, los resultados son mixtos. Se ha encontrado que la aceptabilidad de la TCC es mayor. Este resultado se explica por el hecho de que la terapia cognitiva conductual implica un contacto humano directo y prolongado. Asimismo, dado que un porcentaje significativo de adultos manifiestan sentirse solos, los tratamientos que implican relaciones interpersonales de mayor, resultan mejor valorados. En relación a las consecuencias indeseadas, no se observaron diferencias por lo que se considera que estas modalidades de tratamiento son equivalentes en muchos aspectos de la aceptabilidad.

De otra parte, la terapia de autoayuda se percibe con menos efectos secundarios que los inhibidores de la serotonina. Esto sugiere que los tratamientos de autoayuda, que eliminan las barreras de accesibilidad a los tratamientos de salud mental, se prefieren, sobre la medicación.

Dos características de los pacientes resultaron asociadas con la aceptabilidad de los tratamientos. La primera, es que aquellos pacientes que manifestaron no saber la causa de su trastorno de ansiedad, valoraron peor los tratamientos. Se debe mencionar que casi la mitad de los participantes manifestaron que su conocimiento de la enfermedad era moderado o malo y que el nivel de educación en la enfermedad, está asociado con las preferencias de los tratamientos en adultos mayores. De lo que se deduce que una mejor comprensión de los trastornos de ansiedad y sus tratamientos, va ayudar a los adultos mayores a evaluar diferentes opciones de tratamiento.

La segunda característica es la duración del tratamiento. Este resultado es más difícil de interpretar porque no se especifica si se trata de una duración mayor o menor. Es posible que los tratamientos más largos se perciban como más aceptables, pero otras explicaciones son posibles y no pueden excluirse en este momento.

Aceptabilidad de las psicoterapias

Los pacientes con TAG han tenido experiencias positivas y negativas con terapias psicológicas (Health Quality Ontario 2017; Berg 2010). La aceptabilidad a las terapias psicológicas dependía de estas experiencias previas. Cuando la experiencia previa con la terapia era positiva, su aceptabilidad aumentaba (Health Quality Ontario 2017; Berg 2010). Características como la desconfianza y el pesimismo se destacaron como experiencias negativas (Health Quality Ontario 2017). Sin embargo, difieren en el tipo de psicoterapia que prefieren, aunque consideraron la TCC más efectiva, seguido de la terapia interpersonal y el tratamiento psicológico grupal (Amor 2018; Health Quality Ontario 2017; Grupo trabajo GPC 2008). Ningún estudio encontró experiencias con la TCC o con la terapia interpersonal.

Según el estudio cualitativo realizado en España, en general, la psicoterapia cuenta con mayor grado de aceptabilidad que los fármacos. Las siguientes características la hacen más aceptable (estudio cualitativo España):

- Si los profesionales están accesibles en periodos de crisis de ansiedad (vía aumentar el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos).
- Si se reciben sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.
- Si se dota de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas.
- Si existe un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

Terapia Cognitivo Conductual (TCC)

Hundt 2014

Un ensayo clínico realizado con 103 pacientes mayores de 60 años, de los que 60 recibieron TCC, no encontró diferencias en las preferencias entre TCC que el tratamiento habitual reforzado con 2 llamadas semanales de apoyo y seguridad durante 3 meses. La satisfacción con el TCC fue alta y significativamente más alta que la de los pacientes que no obtuvieron la intervención. La satisfacción en el grupo TCC se relacionó con mayor adherencia y una mejora de la sintomatología. (Hundt, 2014).

La Entrevista Motivacional (EM) fue aceptable (Marcus 2011). La aplicación de cuatro sesiones de EM antes de la TCC aumentó la conciencia, la impulsividad, la motivación y la confianza para la intervención psicológica de la TCC (Marcus 2011). Características como el aumento de la autoconciencia del problema, la reducción de los síntomas de ansiedad y preocupación, así como una reflexión más concreta sobre cómo manejar su problema, fueron aspectos señalados por los entrevistados con el GAD (Marcus 2011). Los resultados indican que, cuando se cumple este criterio, la relación con el terapeuta es un factor determinante para el éxito de la terapia (Marcus 2011).

Psicoterapia Corporal enfocada en el Afecto (PCEA)

Berg 2008

Un ensayo clínico realizado con 43 pacientes, de los que 26 recibieron PCEA, no encontró diferencias en las preferencias entre PCEA y el tratamiento habitual, un tratamiento psiquiátrico estándar sin ingreso. Las personas con TAG que recibieron PCEA reportaron mejores experiencias que el tratamiento habitual. Habían tenido mejores experiencias emocionales y de apoyo de lo que esperaban, como resultado de haber adquirido mejores técnicas de afrontamiento, frente a aquellos pacientes con TAG que no estuvieron en terapia (Berg 2008).

Otras terapias psicológicas

Los estudios informaron sobre otras modalidades de terapias psicológicas. Por un lado, la **Terapia Enfocada en las Emociones (TEE)**, fue evaluada en un estudio (O'Brien 2017). La mayoría de los pacientes con TAG reportaron haber experimentado que ciertas necesidades interpersonales, tales como autocompasión y autoaceptación, habían interferido con su propia capacidad para satisfacer las necesidades. (O'Brien 2017).

La experiencia y aceptabilidad que los pacientes con TAG tuvieron con la **psicoterapia Corporal Enfocada en el Afecto (CEA)** fue variable (Berg 2010). La aceptabilidad de la CEA estaba relacionada con la experiencia a priori que las personas tienen con su propio cuerpo y la capacidad de abrirse a nuevas terapias (Berg 2010). Algunas personas con TAG (Berg 2010) informaron que la terapia aumentaba su nivel de estrés, mientras que otras personas dijeron que les resultaba difícil encontrar la conexión entre situaciones concretas en sus vidas y el hecho de sentir que su cuerpo estaba tenso. Sin embargo, otras personas con TAG lograron integrar las percepciones de su propio cuerpo con sus experiencias y sus emociones, lo que les permitió reconceptualizar las sensaciones corporales como signos de sentido y no como generadores de ansiedad (Berg 2010).

Las experiencias con personas con TAG con el tratamiento psicológico grupal fueron valoradas como positivas y permitieron la generación de redes de apoyo social (Amor 2018). Por otro lado, un estudio valoró el grupo de apoyo como un recurso combinado para apoyar otras terapias psicológicas (Cramer 2014). Las personas con trastorno de ansiedad y con diagnóstico de depresión destacaron que uno de los beneficios de los grupos de apoyo era poder relativizar su experiencia escuchando a otros pacientes y rompiendo con el aislamiento social (Cramer 2014).

2. Aceptabilidad tratamientos combinados

Hay una preferencia clara por los tratamientos que combinan fármacos con psicoterapia. Algunas personas con TAG prefieren la psicoterapia sobre los fármacos, sin embargo, no renunciarían a estos que se consideran necesarios. Ninguna persona entrevistada mostró preferencia por los fármacos en exclusiva (estudio cualitativo España).

3. Aceptabilidad de otras alternativas

Las personas con TAG han probado una o varias técnicas complementarias de cuidado como técnicas de respiración y relajación, meditación, mindfulness, yoga o autoayuda. La aceptabilidad de estas técnicas parece estar limitada por la necesidad de pasar la barrera de resistencia inicial a las mismas. Las personas con TAG que practican relajación, meditación o mindfulness señalan que han tenido que superar algunas barreras iniciales de aceptabilidad de la técnica y aprendizaje. Parece que la aceptabilidad es limitada si no están adaptadas al TAG (estudio cualitativo España).

4. Equidad

Psicoterapias

En atención primaria, las personas con menor nivel educativo y las pertenecientes a minorías étnicas tuvieron menos probabilidades de recibir una atención (farmacológica o psicológica) potencialmente adecuada frente a aquellas personas con nivel educativo superior (Werisberg, 2014).

En España, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros, es muy variable según los casos. El acceso no es equitativo. Esta inequidad en el acceso que no parece basarse en criterios clínicos, aunque se requiere más investigación para averiguar cómo se accede a los servicios y por qué unas personas obtienen acceso y otras no (estudio cualitativo España).

El proceso de derivación a servicios especializados de psicología/psiquiatría desde AP no es capaz de responder a los momentos de crisis agudas de las personas con TAG. Los periodos de espera desde la derivación de AP a estos servicios para la primera visita son largos en el tiempo y una vez que comienzan las visitas, éstas no tienen una periodicidad adecuada para trabajar el problema como requieren las personas con TAG (estudio cualitativo España).

En pacientes con TAG que reciben tratamiento en atención primaria, el debut más tardío de la enfermedad y la presencia de comorbilidades, se relacionaban con la falta de recuperación de los pacientes (Rodríguez et al 2006)

Los residentes en zonas urbanas tenían niveles de estigma percibido significativamente menores que los residentes en zonas rurales (Media=21,05 frente a 22,5, $t_1 = -2,50$, $p=0,013$). El estigma se asocia al retraso o la evitación de búsqueda de tratamiento (Batterham, 2013).

Personas mayores, hombres, mujeres de comunidades minoritarias pueden encontrar problemas específicos psicosociales para el acceso a los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos (Lamb 2012).

5. Factibilidad y consideraciones de implementación

Fármacos

En general, el uso de antidepresivos fue más prolongado de lo recomendado por las directrices de referencia (Bosman 2016; Dickinson 2010; O'Brien 2017). La interrupción del tratamiento con antidepresivos no suele estar sistematizada en Atención Primaria. Las prácticas con respecto a la interrupción del tratamiento fueron muy variables, dependiendo del médico de atención primaria y su relación con la persona diagnosticada con trastorno de ansiedad (Bosman 2016; Dickinson 2010; O'Brien 2017).

La medicación puede ser mantenida pasiva o activamente por el médico de atención primaria. Por un lado, los factores que afectaron el mantenimiento pasivo del medicamento fueron: inercia, rutinización u olvido de la revisión (Bosman 2016; Dickinson 2010). Por otro lado, el mantenimiento activo se basó en un equilibrio de riesgos/beneficios realizados por los médicos de AP y los pacientes, reflexionando sobre la conveniencia de continuar con la medicación por los efectos beneficiosos percibidos (Bosman 2016; Dickinson 2010; O'Brien 2017).

La percepción de las mejoras funcionales, como la reducción de los síntomas de ansiedad, la mejora del sueño o el aumento de la estabilidad, fueron la base de la preferencia de los médicos de AP y los pacientes por mantener el tratamiento farmacológico (Bosman 2016; Dickinson 2010; O'Brien 2017). Asimismo, la dependencia y el abuso de estas drogas fue un factor considerado en este balance de riesgos y beneficios (Bosman 2016; O'Brien 2017).

Uno de los factores que limitó la interrupción del tratamiento farmacológico fueron las recaídas. Si el paciente ha recaído después de intentar interrumpir el tratamiento, tanto el PCP como los pacientes prefieren conservar el medicamento (Bosman 2016; Dickinson 2010; Cook 2007). Sin embargo, un artículo señala que las recaídas pueden ser consecuencia de la interrupción continua y fallida del tratamiento (Dickinson 2010). Los pacientes mayores pueden tener barreras adicionales para interrumpir el tratamiento farmacológico, como el pesimismo y/o la cronificación de la enfermedad, expectativas negativas relacionadas con la otra edad (Bosman 2016). Sin embargo, los médicos de AP perciben que las personas de edad avanzada tienen un menor riesgo de adicción (Dickinson 2010).

En algunos casos, los antidepresivos son la opción de tratamiento más accesible y los médicos de AP fueron reacios a la interrupción debido a la falta de acceso a otras opciones terapéuticas (Dickinson 2010). Sin embargo, tanto el médico

de AP como los pacientes con TAG intentaron encontrar condiciones adecuadas de estabilidad y motivación para iniciar la interrupción del tratamiento (Bosman 2016).

Consideraciones de Implementación

El acceso a fármacos es más fácil que a las psicoterapias, aunque también parece haber poca equidad en la capacidad de los médicos de AP (MAP) para recetar el tratamiento adecuado a las personas con TAG. En AP, falta de conocimiento de los tratamientos adecuados para TAG. Tres de los entrevistados perciben que los tratamientos recibidos en AP no les resultan efectivos y en un caso los considera erróneos (estudio cualitativo España).

Tanto los médicos de AP como los pacientes necesitaban información sobre la duración recomendada de los tratamientos antidepresivos y las razones por las que se debía interrumpir el tratamiento. Además, necesitaban información sobre la efectividad de estos fármacos y los posibles efectos secundarios asociados a corto y largo plazo. Entre ellas se encuentra la posibilidad de dependencia y sus síntomas, así como los efectos que pueden sufrir cuando se retira el fármaco (Cook 2007; Dickinson 2010; Bosman 2016).

Una advertencia automática podría ayudar a los médicos de AP a iniciar o controlar el proceso de interrupción del tratamiento antidepresivo. Una cita programada específicamente para revisar el uso a largo plazo de los antidepresivos permitiría renegociar el plan de tratamiento incluyendo la interrupción (Bosman 2016).

Lim, L. et al. 2015

Los pacientes solicitan más servicios de psicoterapia en atención primaria y esto es respaldado por los investigadores. Este estudio cuenta con una muestra pequeña pero el tamaño fue lo mínimo suficiente para hacer comparaciones válidas, aunque estos resultados no son generalizables al resto de la población.

6. Necesidades de información

Las personas con TAG expresaron la necesidad de recibir más información sobre la enfermedad o trastorno que padecen, los lugares donde pueden obtener ayuda y qué tipo de ayuda se ofrece (Amor 2018; Dickinson 2010; Health Quality Ontario 2017). Además, la falta de información sobre cuáles eran los tratamientos más eficaces limitaba el acceso de los usuarios a los mismos (Health Quality Ontario 2017).

Los familiares y cuidadores que apoyaron y ayudaron a los pacientes con TAG en su atención también podrían estar interesados en recibir información sobre el trastorno, su tratamiento o qué hacer en un episodio de crisis. Sin embargo, las personas con TAG no siempre han tenido o querido este apoyo (teniendo en cuenta que el contexto social o familiar a veces puede ser una fuente de preocupación) (Amor 2018; Bosman 2016; Cramer 2014; Grupo trabajo GPC 2008). Debido a la complejidad del trastorno y a las comorbilidades asociadas, los médicos de atención primaria, expresaron dudas sobre cómo actuar ante crisis de ansiedad y recaídas.

Gaudreau, C. et al. 2015

Algunos aspectos aparecieron como relevantes en relación a la factibilidad, como por ejemplo que, la mitad de los participantes de la muestra, consideran que las causas de la enfermedad son externas a ellos (Contexto social) y esta creencia está en contradicción con el hecho de que el objetivo del tratamiento del TAG es modificar los procesos psicológicos y biológicos. De ahí que sea necesario especialmente en el caso de los adultos mayores, una mayor comprensión de la enfermedad y sus causas. De otra parte, las recomendaciones de los profesionales sanitarios es el factor que más influencia las elecciones de tratamientos en los participantes de la muestra. Esto podría traducirse en que los profesionales sanitarios deberían estar mejor informados sobre las posibilidades de tratamientos, su factibilidad en los adultos mayores y las posibles percepciones negativas que puedan tener sobre los tratamientos.

Para garantizar un mayor acceso a los tratamientos, también se podría generar mayor conciencia en los ciudadanos en general sobre el TAG en la vejez, sus consecuencias y las opciones de tratamiento.

Referencias bibliográficas

- Amor G, Vega A, Villena A, Gómez-Ocaña C, Morales-Asencio JM, Hurtado MM. Implicación de usuarios diagnosticados de Trastorno de Ansiedad Generalizada en la elaboración de una guía de práctica clínica. *Univ Psychol*. 2018 Apr 26;17(2):1–10.
- Batterham PJ, Griffiths KM, Barney LJ, Parsons A. Predictors of Generalized Anxiety Disorder stigma. *Psychiatry Res*. 2013 Apr 30;206(2–3):282–6.
- Berg AL, Sandahl C, Bullington J. Patients' perspective of change processes in affect-focused body psychotherapy for generalised anxiety disorder. *Body, Mov Danc Psychother*. 2010 Aug 22;5(2):151–69.
- Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract*. 2016 Oct;66(651):e708–19.
- Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. 2007 Mar 25;22(3):303–7.
- Cramer H, Horwood J, Payne S, Araya R, Lester H, Salisbury C. Do depressed and anxious men do groups? What works and what are the barriers to help seeking? *Prim Health Care Res Dev*. 2014 Jul 26;15(03):287–301.
- Dickinson R, Knapp P, House AO, Dimri V, Zermansky A, Petty D, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. 2010 Apr 1;60(573):e144–55.
- Guadreau C, Landreville P, Charmichael PH, Champgne A & Camateros C. Older adults' Rating of the acceptability of treatments for generalized anxiety disorder. *Clinical Gerontologist*, 38; 68-87, 2015. DOI: 10.1080/07317115.2014.970319
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo: Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS No 2006/10; 2008.
- Health Quality Ontario. Psychotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: a health technology assessment. *Ont Heal Technol Assess Ser* [Internet]. 2017;Nov;17(15):1–167. Available from: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series>.
- Lamb, J., Bower, P., Rogers, A., Dowrick, C., & Gask, L. (2012). Access to mental health in primary care: a qualitative meta-synthesis of evidence from the experience of people from "hard to reach" groups. *Health (London, England : 1997)*, 16(1), 76–104. <https://doi.org/10.1177/1363459311403945>

Lim L, Goh J, Chan YH & Poon SH. Attitudes toward utility, effects and side effects of treatments for anxiety and depression. *Australasian Psychiatry*. July 2016. 1-5. DOI: 10.1177/1039856216658828

Marcus M, Westra H, Angus L, Kertes A. Client experiences of motivational interviewing for generalized anxiety disorder: A qualitative analysis. *Psychother Res*. 2011 Jul;21(4):447–61.

O'Brien K, O'Keeffe N, Cullen H, Durcan A, Timulak L, McElvaney J. Emotion-focused perspective on generalized anxiety disorder: A qualitative analysis of clients' in-session presentations. *Psychother Res*. 2017 Jul 4;29(4):524–40

Rodriguez BF, Weisberg RB, Pagano ME, Bruce SE, Spencer MA, Culpepper L, et al. Characteristics and predictors of full and partial recovery from generalized anxiety disorder in primary care patients. *J Nerv Ment Dis*. 2006 Feb;194(2):91–7.

Weisberg RB, Beard C, Moitra E, Dyck I, Keller MB. ADEQUACY OF TREATMENT RECEIVED BY PRIMARY CARE PATIENTS WITH ANXIETY DISORDERS. *Depress Anxiety*. 2014 May;31(5):443–50.

Anexo 8. Resultados estudio cualitativo

Se realizaron 8 entrevistas semiestructuradas a personas con TAG.

Características muestrales de las personas con TAG entrevistadas		
Edad	<65 años	7
	≥ 65 años	1
Género	Hombre	3
	Mujer	5
Tiempo desde el diagnóstico	< 5 años	2
	> 5 años	6
Tratados en AP	El mayor número posible	7

Del análisis surgieron 5 temas principales:

1. Acceso al cuidado: diagnóstico, tratamiento farmacológico y atención especializada
2. Aceptabilidad de los tratamientos
3. Valores y preferencias
4. La atención en Atención Primaria
5. Conocimientos para la autogestión y necesidades de información

Al final de los temas puede encontrarse perfiles por entrevistado/a donde se recoge narrativamente la trayectoria de atención y cuidado del TAG.

TEMA 1. ACCESO AL CUIDADO: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA

Diagnóstico

El proceso diagnóstico del TAG tiene trayectorias diversas:

- En general, los psiquiatras y psicólogos son los que precisan el diagnóstico de TAG, aunque frecuentemente la ansiedad es identificada como problema de salud en urgencias o en Atención Primaria (AP).
- Las crisis agudas suelen ser momentos claves para el diagnóstico en urgencias, a las que acuden las personas con TAG tratando de buscar orígenes no psicológicos a sus síntomas.
- Atención primaria (AP) juega un papel limitado en el diagnóstico de TAG. Ninguna de las personas entrevistadas obtuvo el diagnóstico de TAG por AP.
- El proceso de diagnóstico puede ser corto (p.ej.: pocos días o meses en crisis aguda) o alargarse durante años. Cuatro de ocho personas entrevistadas obtuvieron el diagnóstico de TAG 10 años más tarde del inicio del debut de los problemas, otra de las personas 20 años después y una última más de 30 años.

Acceso a la atención y tratamiento

- La derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros, es muy variable según los casos. El acceso no es equitativo. Esta inequidad en el acceso que no parece basarse en criterios clínicos, aunque se requiere más investigación para averiguar cómo se accede a los servicios y por qué unas personas obtienen acceso y otras no.
- El proceso de derivación a servicios especializados de psicología/psiquiatría desde AP no es capaz de responder a los momentos de crisis agudas de las personas con TAG. Los periodos de espera desde la derivación de AP a estos servicios para la primera visita son largos en el tiempo y una vez que comienzan las visitas, éstas no tienen una periodicidad adecuada para trabajar el problema como requieren las personas con TAG.

- El acceso a fármacos es más fácil, aunque también parece haber poca equidad en la capacidad de los médicos de AP (MAP) para recetar el tratamiento adecuado a las personas con TAG. En AP, falta de conocimiento de los tratamientos adecuados para TAG. Tres de los entrevistados perciben que los tratamientos recibidos en AP no les resultan efectivos y en un caso los considera erróneos.

Diagnóstico

El médico de cabecera se lo comenté y me derivó directamente a psiquiatría, él no me dijo nada. TAG01MADLG35M

Pues tardé muchísimos años en saber qué es lo que me pasaba. TAG02ME44M

Yo empecé con 16 años, tengo 44, y lo que yo recuerdo es que prácticamente me vino de la noche al día. Un día que salí con una amiga por la calle y empecé a sufrir palpitaciones y malestar estomacal, con náuseas, con retorcijones y además eso, sufría palpitaciones, nunca había sentido esa sensación de ahogo, de sudor frío. No entendía nada (...). Te estoy hablando de meses y meses y meses, entonces, porque ya te digo no me impedía hacer una vida normal durante un mes, luego me daba, empecé a ir, me mandaron a psiquiatría y pero yo le explicaba, también hombre, mira, ellos me preguntaban cómo ha sido tu vida, tu infancia, tus circunstancias, tu adolescencia, cómo está yendo, cómo tal (...).

P: ¿Cómo se sintió cuando le dijeron que bueno, que a pesar de todos esos síntomas que usted había tenido pues durante ese tiempo pues finalmente pudieron decirle qué diagnóstico tenía? ¿Cómo se sintió?

Ya era adulta. Ya, hombre, yo ya tendría... 16, sí, como 10 años más.

P: Como unos 26, casi 30.

Sí. Sí. Pues porque ya fui a privados, porque pues, hombre, me sentí muy, muy aliviada. TAG02ME44M

Pues yo comencé con la ansiedad cuando tenía como 9 años. No se sabía realmente en aquella época, ya que tengo 52 años para 53, no se sabía realmente por qué actuaba de esa manera, pero un día era muy nerviosa, siempre lloraba por todo, tenía mucha irritabilidad, mucha autoexigencia y luego sobre todo en esa etapa de los 9 años se me presentó una situación con la alimentación, de que decía que no podía tragar porque me iba a morir. Entonces yo creo que allí empezó mi concienciación con respecto a que algo pasaba a pesar de que mis padres pues no tenían herramientas y no se sabía. O sea, a los 9 años no tragaba la comida sino que la escupía porque decía que no podía tragarla porque me moría porque me iba a quedar atragantada. Y a lo largo de todo esto pues siempre fui una niña muy nerviosa, con muchos dolores de cabeza, vomitaba mucho, inquieta, todo era como me quedaba muy grande, ¿no? Luego presenté otro evento como a los 16 años, también de mucha ansiedad, mucho nerviosismo, sin embargo, pues la medicina de aquel momento que yo vivía en Venezuela pues siempre decían que era una niña inquieta. Hasta que, a los 21 años, estando por graduarme, me vino un trastorno mayor que era que me dieron como crisis de pánico, y tampoco quería tragar la comida.

(...) [Hace] casi siete años y medio. Iba conduciendo y me dio como una sensación que no había sentido, era nueva, como que no podía respirar, no podía hablar, y bueno, y estuve en un médico de la seguridad social. Me hicieron de todo. (...) hasta una colonoscopia, endoscopia. Entonces una doctora, me llevaron como con un ataque cardio muy fuerte y la doctora me pasaron a cardiología y la doctora me dijo: "Tú lo que tienes es ansiedad. Busca ayuda". Entonces ahí es cuando yo conozco a una psicóloga porque la seguridad social me decía que eso iba a tardar mucho y conozco a esta psicóloga que es la que me diagnostica finalmente, hace siete años y medio que tenía trastorno generalizado de ansiedad. Esa es la historia, aunque todo esto me ha repetido. TAG03CANZHQ39M

En el 2014 yo llevaba 20 años trabajando solamente en dos empresas y la última que estaba trabajando la consideraba como mía, como si fuera mi negocio, no el del propietario. Yo defendía mi tienda con uñas y dientes, como si fuera mi negocio. Entonces en esa empresa, cursó un ERE, un concurso de acreedores, bueno, pues yo vi como esa tienda, algo que yo había creado, se iba cayendo, se iba yendo, y visiblemente, no había forma humana de que aquello se parase. Entonces yo empecé a notar que cuando estaba en la tienda me ponía más nerviosa, me entraban agobios, me faltaba el aire, me faltaba la respiración, me daban palpitaciones, y un día, al salir del trabajo me iba a montar en el metro, estaba esperando en el vagón y me sonó el móvil. Entonces era un hermano mío que me llamaba pues para decirme una cosa de la casa que tenemos en el pueblo, que había que firmar unos papeles, que era importantísimo, que, si no se firmaban, bueno, me dio un ataque de llanto en plena vía. Y eso fue tan grande, tan grande que me tuvieron que ayudar y me tuvieron que sacar del metro. Y bueno pues la policía local me ayudó, la policía

nacional de Madrid, porque eso fue en Madrid, en el centro, en la estación de Alonso Martínez, y bueno pues la policía actuó y avisaron a mi familia que venga a recogerme. A partir de ahí ya empecé que ir al médico y empecé con el tratamiento sobre todo en Madrid farmacológico más que psicológico. Madrid fue más psiquiátrico y farmacológico pero por el tema del costo de las sesiones psicológicas pues yo no pude tener un psicólogo adecuado como el que tengo ahora por ejemplo. TAG05BADMAT50M

¿qué sentiste cuando recibiste el diagnóstico de ansiedad?

- R.: Pues no fue ninguna sorpresa. Yo sabía que había algo raro. Yo de todas formas además de la pérdida del trabajo, un año antes había perdido a mi madre, había muerto. Y había sufrido un cambio en mi vida que me había casado. Eran como demasiados cambios en mi vida. Entonces yo notaba que iba perdiendo las riendas de mi existencia, que algo me fallaba. Y pues eso, notaba muchas veces arritmias, taquicardias, dormía mal, estaba muy nerviosa, irascible, contestaba mucho, perdía la paciencia por cualquier cosa. Ahí fue donde yo empecé a notar que algo no funcionaba. La ansiedad estaba haciendo mella en mí. TAG05BADMAT50M

Uno de los días salí de casa para ir al trabajo y en mitad del camino me quedé paralizado, literalmente. Me quedé parado, sudando, el corazón a doscientos... Decía: Pero, ¿qué es esto que me pasa a mí? Digo, bueno, será algo puntual. Pero lo pasé fatal. Esto era como que estaba en mitad del camino e iba corriendo al despacho para llegar cuanto antes, porque estaba como... algo que no me había sucedido nunca.

Y, nada, bueno, pues empecé un día así. Al día siguiente también iba un poco como nervioso, a la expectativa de si me volvía a pasar o no me volvía a pasar. Y, nada, o sea, me fue pasando continuamente, un día tras otro, hasta que ya mi pareja pues tuvo que acompañarme todos los días desde mi casa hasta dejarme en el trabajo, porque cogí un miedo a ir solo por la calle tremendo. Entonces, nada, yo..., eso me pasó tal que por enero más o menos del 2016, y cuando ya llevaba quince días así, yo ya veía que algo pasaba, porque me iba a urgencias constantemente, porque sentía mucha presión..., en urgencias me decían..., me hicieron todas las pruebas habidas y por haber, porque me iba tanto a lo público como a lo privado.

Me hicieron electrocardiogramas, me hicieron la prueba de esfuerzo, me pusieron un Holter, me hicieron un TAC cerebral... Esto en un periodo de un mes más o menos, o mes y medio. Fui al neurólogo, fui a un montón de sitios, me hicieron un electromiograma también, para ver lo que es la coordinación de las manos, porque yo sentía constantemente como muchísimas palpitaciones, sudoración, muchísimo..., la pierna no me paraba..., o sea, estaba constantemente moviendo la pierna, estaba en casa viendo la tele tranquilamente y, de repente, la pierna no paraba de moverse. Y yo decía: Pero, bueno, ¿y esto? Esto no me ha pasado nunca. Entonces, cuando ya vi que no tenía nada, que me hicieron una analítica de sangre, de todo, de la tiroides, porque muchas veces, me dijo el médico que si tenías la TSH un poco elevada pues que muchas veces sí que te podía dar un cuadro de nerviosismo y tal. Pero tenía todo bajo control, y ya, cuando yo vi que me pasó esto, dije: Mira, voy a ir directamente al psiquiatra.

En mi caso, fui primero al psiquiatra privado, porque aquí, bueno, en Madrid, para que te deriven a psiquiatría o..., puedes tirarte por lo menos tres meses, o sea, es tremendo. TAG06MADAGD

Yo creo que sería los primeros..., digamos, episodios o experiencias sobre el tema, serán de hace igual hasta... hace veinte años. He tenido una ocupación, un trabajo, muy estresante, muy, muy estresante, con mucha presión, y luego, pues las características que tiene cada uno, pues seguro yo tenía personas que trabajaban conmigo que igual no desarrollaban eso o, si lo desarrollaban, yo no me enteraba.

Pero eso, la sensación como de que había una energía dentro de mí que no cabía, que parecía que en algunos momentos me iba a desvanecer, era como si me iba a dividir en átomos, iba a desaparecer de la observación de mí mismo, o sea, que no iba a ser consciente de... Con procesos físicos, de angustia, en muchas ocasiones muy sorprendidos, o sea, en un momento que podía ser, digamos, agradable o..., y en otros momentos pues crisis en el puesto de trabajo... todo este tema.

Y eso, de alguna manera, era todavía maduro, joven, digamos, y se fue solventando sin ninguna..., salvo con algún tipo de medicación puntual, que me dieran en atención primaria, pero no más. Y siempre he mantenido un tono hacia eso, pero fue a raíz de que me diagnosticaron una mielodisplasia en hematología, que enfrenar todo aquello, esa situación y todo el tema, pues fue muy difícil. Luego, no había donantes de médula entre mi familia, todo este tema, y luego resulta, parece ser que a pesar de unas recaídas nuevamente y tal, bueno, pues está estable de momento.

Pero durante mucho tiempo, yo creo que parte ha dejado ya su resto, o sea, el impacto de todo el tiempo de qué es lo que diablos me pasaba ha dejado su marca, o sea, me hizo una herida y ahí la ha dejado, entonces estoy pues siempre... Me he estacionado en un nivel alto de ansiedad, con algunos picos...

- P.: Vale. ¿Quién fue quien le diagnosticó, J.? Es decir, ¿cuándo fuiste diagnosticado de ansiedad generalizada?

- R.: En psicología del Hospital Universitario..., en Salud Mental del Hospital Universitario. Creo que empecé en el 12 en tratamientos, creo que he tenido como nueve personas que me han tratado, entonces, diagnóstico, ah, pues el primero que me atendió, vamos a ver, el certificado que leí ahora.

- P.: El del 2013 ¿no?, decía usted.

- R.: Me parece que era de 2013, dijimos ¿no? JMPC. Sí, ya me acuerdo, estuve poquito tiempo con él. Sí.

- P.: Vale. ¿Fue un psiquiatra entonces quien le diagnosticó o un psicólogo?

- R.: Fue psicólogo.

- P.: Psicólogo, vale.

- R.: Me atendían alternativamente psicólogo y psiquiatra para ir ajustando la medicación.

¿Y qué sentiste, J., cuando recibiste el diagnóstico de la ansiedad, cuando ya le dijeron, pues usted tiene ansiedad, ansiedad generalizada?

- R.: No me sorprendió nada (...) ya estaba preparado, yo ya sabía que..., de todas formas, es una cosa con la que sí, he vivido de alguna manera muy cercano, yo creo que todos vivimos cercanos a lo de la ansiedad. Y luego, mi familia, en general, los temperamentos son muy ansiosos todos TAG08CANJUV65

Psicólogo no accesible durante las crisis de ansiedad

Me remitieron que me viera mi médico de cabecera pues para que tomara cartas en el asunto. Entonces yo dije, pues me voy a ir por atención primaria porque la psicoterapia es muy costosa. Pues nada, me mandaron el volante el 25 de marzo. A mí me dio el 14 de marzo, el 25 mandaron el volante urgente y me llamaron para verme en atención primaria 31 de mayo, cosa que nunca me han visto. Entonces pues imagínate. (...) Estamos hablando de 25 de marzo, más de dos meses que me van, por primera vez, y voy a ir. TAG03CANZHQ39M.

Acceso a fármacos

Mi médico pues una vez me manda el fármaco, él sin ningún problema pues me hace la receta y bueno, ya está de acuerdo en que esa sea la medicación. No me dice lo contrario sino me la da. ¿Sabes? No he tenido problema en ese aspecto, ni tampoco me ha dicho: "No, mejor esto no", porque obviamente si sabe que me están tratando por otro lado él se ajusta a lo que me digan. TAG03CANZHQ39M.

Acceso a los servicios de psiquiatría y psicología a través del servicio de urgencias

Acudí a urgencias por ese tema, me hacían pruebas (...) Y eso fue así como durante... pues tranquilamente uno o dos meses, uno o dos meses hasta que una vez estuve en urgencias y me acuerdo que fue una doctora que me dijo... sacó un blister de pastillas y me dijo: "Mira, te vas a meter esta pastilla abajo de la lengua y vas a esperar fuera en la sala de espera durante 30 minutos, atendiendo otro paciente y te vuelvo a llamar". Y fue meterme esa pastilla debajo de la lengua, esperar como cinco minutos y automáticamente todos los síntomas que tenía de no poder respirar, que llevaba dos meses... vamos, es que ni dormía por las noches porque me ahogaba, yo sentía que me ahogaba. Automáticamente al tomar esa pastilla desaparecieron. Entonces, claro, ya cuando entré... "Es que, a ver, tu problema pues es ese, tienes ansiedad", me explicó lo que... un poquito en qué consistía ese problema (...). Entonces automáticamente me derivó al psiquiatra y al psicólogo para que me valoraran un poquito más en profundidad, y ya me... fue cuando me pusieron a tratamiento para la ansiedad TAG04CYLRSR38H

Acceso a los servicios de psiquiatría y psicología a través de AP

Estuve perfectamente esos dos años sin ningún tipo... sí que es cierto que me venían crisis de ansiedad mucho más dilatadas en el tiempo, pero ya era yo capaz de controlarlas con las herramientas que más o menos tenía, hasta que directamente dos años más tarde cambié de trabajo, y al cambiar de trabajo todo volvió, todo volvió y multiplicado por 15. Ya no solo era la sensación de agobio, ya no solo eran los mareos, eran vómitos continuos, de la mañana a la noche, era una sensación que yo describo como... la describo yo así, como niebla en el cerebro, es decir, yo para hacer... Si antes, cuando empecé con la ansiedad me costaba hacer las tareas más pequeñas una barbaridad, ahora ya prácticamente era imposible. Para

hacer la cosa más sencilla era como que tenía que atravesar una niebla a través de mi cerebro para poder hacerlo, era agotador. Y eso, empeoró muchísimo la situación, volví a no poder salir de casa, sentía un miedo continuo de la mañana a la noche por las cosas más absurdas, me daba miedo ir a trabajar, me daba miedo cometer errores en el trabajo, me daba miedo coger el coche por si atropellaba a una persona, miedos irracionales, completamente irracionales.

Y así estuve un tiempo hasta que volví, otra vez volví a mi médica de cabecera, me volvió a derivar al psicológico y al psiquiatra. Y desde entonces pues aquí sigo, sigo con el tratamiento, de Paroxetina y de Alprazolam. TAG04CYLRSR38H

Listas de espera en momentos de crisis de ansiedad

¿Te ofrecieron algún tipo de psicoterapia con el psicólogo o la psicóloga de la seguridad social?

- R.: Sí. Sí. Lo que pasa que la psicoterapia en la seguridad social en Madrid pues se da cada seis meses y yo necesitaba mucho más, ¿sabes? Porque yo no podía esperar una lista de espera de seis meses, porque yo en seis meses me podía haber tirado por una ventana tranquilamente. Date cuenta que cuando a mí me vino la ansiedad, yo me escapaba de casa con un pijama y me iba a la calle huyendo, huía de algo y no sabía de qué. Mi marido salía corriendo detrás de mí y tenía que estar las 24 horas vigilada, porque así lo dijo el médico de cabecera, que tenía que estar siempre con alguien. Mis hermanos y mi marido se turnaban para estar conmigo para que no estuviera sola, porque yo ya te digo, no controlaba y cogía y con el pijama me iba a la calle, salía corriendo. TAG05BADMAT50M

Acceso a otros recursos de salud mental

yo voy a un centro especializado que hay aquí en la ciudad donde yo vivo. Se llama C.R.P. Centro de Rehabilitación Psicosocial. Es gratuito, lo ofrece la Junta de Extremadura y entonces pues yo, a mí me ve cada 15 días una psicóloga, no me ha visto durante semanas muchas veces hasta que yo he llegado a estar bien. A mí me ve un terapeuta ocupacional, tenemos un trabajador social, damos clases de estimulación conflictiva, de nutrición, hemos ido a deporte, vamos a la piscina desde el verano del año pasado. Hemos hecho actividades por lo cual hemos visto películas también, salimos a veces de visita a la biblioteca, a coger libros para leer, hago muchas cosas por lo cual pues es un centro muy completo TAG05BADMAT50M

Sin acceso a recursos de salud mental

Porque yo en ese momento me podía permitir pagarme un tratamiento, pero yo entiendo que hay gente que no se lo puede permitir. Y te lo juro que es desesperante, el que te digan: Sí, para dentro de tres meses..., que yo decía: ¡Madre mía! Es que cuando a mí me dijeron eso, fue un mazazo, porque yo decía: ¡Madre mía! En tres meses... Yo me veía prácticamente tirado en la calle, muerto, o sea, terrible. TAG06MADAGD

R.: Desde el principio, por lo menos... ¿Hablamos de lo que he recibido en atención primaria?

- P.: Sí.

- R.: Farmacológico.

- P.: Farmacológico. ¿Te ofrecieron además del farmacológico...?

- R.: Bueno, me han recomendado: sal a caminar, intenta relajarte... Pero como no..., por lo menos la sensación que me da a mí es que no hay otra opción.

- P.: ¿No te ofrecieron, por ejemplo, coger cita con la psicóloga de...?

- R.: No, es que, por lo menos aquí, no hay... no hay psicólogo, por lo que yo tengo entendido. Y en el centro de salud donde está psiquiatría no hay psicólogo.

- P.: Tampoco. Vale. ¿Quién te lo propuso el tratamiento de los fármacos?

- R.: Mi médico de cabecera. TAG07CANICR37M

Acceso limitado a recursos de salud mental

Los psicólogos de la Seguridad Social yo creo que me estaban dando cita para el psicólogo de la Seguridad Social como una vez al mes en un principio, y después ya lo extendieron a una vez cada dos meses. Evidentemente yo creo que eso es insuficiente para una persona que tiene trastorno de ansiedad generalizada como soy yo TAG04CYLRSR38H

yo necesitaba terapia... psicológica, que ya las había tenido, pero como nunca, en atención primaria, he tenido la oportunidad de tener terapia psicológica, las he tenido que pagar y muchas veces, pues a lo mejor

me quieren ver semanalmente. Y siempre tengo que dejarla porque económicamente no... el profesional considera: Pues necesito que al principio vengas semanalmente. Pero a lo mejor 70 euros semanalmente es imposible. TAG07CANICR37M

TEMA 2. ACEPTABILIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Se confirma el hallazgo de la síntesis de evidencia cualitativa (SEC) de que los nuevos tratamientos/cuidados se enfrentan a un primer periodo de resistencia. A las personas con TAG les cuesta aceptar los nuevos tratamientos/cuidados en un primer momento. Para la mayoría, la resistencia inicial a estos tratamientos se supera tras un periodo inicial. En algunas personas, esta resistencia es mayor y se prolonga en el tiempo dificultando el acceso al cuidado a largo plazo. Al ser un proceso a largo plazo con procesos de aprendizaje terapéutico, las personas con TAG esperan que la atención que les brinda los profesionales del sistema tenga en cuenta esa temporalidad. Pese a ello, el seguimiento a largo plazo de la medicación o de la psicoterapia no parece sistemático en el Sistema Nacional de Salud (SNS), por lo que no siempre da cabida a que haya una adaptación a las distintas etapas de la enfermedad.

La resistencia inicial es más común en el caso de los tratamientos farmacológicos, aunque también es variable entre las personas con TAG. Algunas personas aceptan de manera permanente después del rechazo inicial, aunque tengan efectos secundarios que consideren difíciles de llevar (p.ej. engordar). Sin embargo, para otras la aceptabilidad fluctúa, por ejemplo, por cambios en la percepción de su efectividad o efectos secundarios (p.ej. somnolencia). La resistencia a tomarlos puede permanecer latente y se reactiva en momentos del curso de la enfermedad pudiendo afectar a las intenciones de interrumpir el tratamiento.

Algunas personas con TAG interrumpen su tratamiento farmacológico con o sin apoyo y/o supervisión médica. Con apoyo médico, la interrupción se realiza de forma progresiva. Sin apoyo, se realiza de forma abrupta y puede implicar tener síntomas secundarios causados por la dependencia a estos fármacos (vómitos, sudores). La interrupción del tratamiento se justifica o bien por la sensación de encontrarse bien, o bien por la sensación de dependencia a los fármacos.

Las recaídas son comunes con y sin interrupción del tratamiento farmacológico.

En general, la psicoterapia cuenta con mayor grado de aceptabilidad que los fármacos. Las siguientes características la hacen más aceptable:

- Si los profesionales están accesibles en periodos de crisis de ansiedad (vía aumentar el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos).
- Si se reciben sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.
- Si se dota de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas.
- Si existe un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

Los entrevistados han probado una o varias técnicas complementarias de cuidado como técnicas de respiración y relajación, meditación, mindfulness, yoga o autoayuda. La aceptabilidad de estas técnicas parece estar limitada por la necesidad de pasar la barrera de resistencia inicial a las mismas. Las personas con TAG que practican relajación, meditación o mindfulness señalan que han tenido que superar algunas barreras iniciales de aceptabilidad de la técnica y aprendizaje. Parece que la aceptabilidad es limitada si no están adaptadas al TAG.

Resistencia inicial

Y la medicación pues no me la tomé porque como dije en un primer momento, la tomé como que sabe, y la verdad que, en el primer momento del diagnóstico, como no me lo tomé tan en serio como que era una enfermedad, pues mejoré bastante sin tratamiento. El tratamiento yo lo comienzo cuando no trago (los síntomas aumentaron con dificultad para comer). TAG03CANZHQ39M

con los fármacos tuve un poco de resistencia al principio, sobre todo, con el primer tratamiento que me pusieron como... Pero yo asocié cuando ya me diagnosticaron la ansiedad y me pusieron el tratamiento, pues claro, tienes 21 años y no conoces a nadie que padezca esto y tú no sabes muy bien tampoco lo que es ansiedad, entonces tú piensas que estás loco. Claro, tú piensas que... Para mí era lo mismo ansiedad, esquizofrenia, que paranoia, que sabes, era como, bueno, estoy loco. ¿Sabes?, entonces era como

reticente, porque toda la dedicación justo y justo lo que necesitaba. Y que un día me he sentado en una parka, pues no pasaba nada, porque hay que tomar la menos posible, porque era como un plan. Si me tomo esto, es que estoy aceptando que estoy loco. Pero no, me duele poquito. Al poco tiempo dije: mira, lo que tienes que tomar porque te viene bien y estéis loco o no, necesitas tomarla para poder hacer tu día a día y para sentirte mejor. Y si te ayuda, ¿por qué no la vas a tomar? (...) Luego ya pasó. TAG04CYLRSR38H

Además de las terapias psicológicas y psiquiátricas, la medicación es fundamental. Sin la medicación es mucho más difícil que te cures. TAG05BADMAT50M

Resistencia prolongada a los tratamientos

- P.: De los tratamientos farmacológicos y algunos psicológicos que dijo antes como terapia de, si no la entendí mal terapias de choque o algo así, de todos los tratamientos tanto farmacológicos como psicológicos, u otros tratamientos, ¿para usted cuál es el que valora más, si los fármacos, los medicamentos, la psicoterapia? ¿Cuál de ellos valoraría más?

- R.: Yo, sabe lo que pasa, como no he visto ningún avance en nada, es verdad que me he sentido atendida y entendida. (...) Hay que tener mucha paciencia, mucho cariño, mucha comprensión y no todos los días vale y lo que hago el trayecto seis veces, pero el séptimo vuelvo a echarme para atrás. No lo sé, es que no lo sé, porque no creo que haya avanzado, no te podría decir. TAG02ME44M

La cambiante aceptabilidad a largo plazo y la intención de interrumpir el tratamiento

Aceptación tras resistencia inicial

Voy al médico, y "¿Cómo te encuentras?" Bien. "Pues nada, sigue con ello". De todas maneras, muchas veces me ha preguntado el médico que si no he pensado en dejar de tomármela, pero la verdad es que no me lo he planteado el dejar de tomármela. Yo creo y digo que es como una pastilla que me tengo que tomar diariamente y no me... no quiero dejar de tomármela. No sé si es que me he agarrado que a la pastilla, me encuentro bien, y tampoco me importa tomarme una pastilla diaria. Es como las personas que tienen tiroides, ¿sabes? que se tienen que tomar todos los días la hormona, pues yo mi pastilla. TAG01MADLG35M.

Resistencias que vuelven o permanecen

Y luego volví a tener resistencia a la medicación pues cuando te comenté eso de que...

- P.: Sí, sí, ya me lo imaginaba. Esa época.

- R.: ...la noche aquella horrorosa que no podía, que estaba fatal de la ansiedad, tirado por el suelo y que no se pasaba. Y me tomé las ocho pastillas y luego a los dos días dije: no, mira, se acabó. Se acabó porque esta medicación me hace más mal que bien, me había acostumbrado tanto que, claro, ya no me hacía nada de efecto. No era problema de la medicación porque la llevo años, como la medicación tomándola bien, sin abusar y con la prescripción que ver al médico y me funciona bien. Pero a mí... Pero yo pensaba que la medicación era la solución a todos mis problemas. Que, si una pastilla no me iba a solucionar el problema, pues a lo mejor diez me lo solucionaban. TAG04CYLRSR38H

- P.: ¿En algún momento, I., has pensado en dejar la medicación?

- R.: Sí, muchas veces.

- P.: ¿Por qué?

- R.: Yo a mi médico le insistía en que yo quería..., cuando ya me he encontrado bien y..., ahora, por ejemplo, ahora que yo sé que ahora estoy mal, pues no, porque veo que me ayuda, y además ahora estoy con un psiquiatra que él ahora mismo está empezando a retirar poco a poco algunos de los medicamentos. Pero cuando yo me he encontrado bien, yo le he dicho..., yo he sido la que le ha dicho al médico: ¿No es momento ya de que dejemos ya todas y...? Y, por ejemplo, cuando ya no he tenido ansiolíticos pues el antidepresivo. Y él me insistía: Es que me da miedo que recaigas, porque has tenido demasiadas depresiones, recaídas y demás, y otra recaída para volver otra vez a empezar desde..., puede ser muy grave y demás.

- P.: Vale.

- R.: Y sobre todo la adicción que producen las..., sobre todo los ansiolíticos que he estado tomando. Luego me cuesta mucho dejarlos. TAG07CANICR37M

Necesidad de aprendizaje y cambio en la atención

De los tratamientos que has realizado, J., tanto el farmacológico como el psicológico, ¿cuál valorarías más uno sobre otro, es decir, qué resultado ha conseguido para que tú lo puedas valorar positivamente?

yo lo he visto bastante integrado (...) por un lado una atención psicológica, un tratar los temas y todo este asunto y, por otro lado, que tratan de ajustar a los síntomas que tú vas exponiendo, ajustar la medicación, y luego ves los resultados. Los resultados al final son unos juntos... cada vez que vas, pues vas con una cosa nueva, con algo nuevo, en grado o cualitativamente, y siempre hay una reacción, o sea, es satisfactorio. Uno va cambiando y la atención también. TAG08CANJUV65H

Interrupción del tratamiento

¿Has pensado en algún momento dejar la medicación?

- R.: Jamás. Y te voy a decir más, a mí el hecho de tomar medicación me ha producido un aumento de peso. Yo siempre he sido una persona delgada, muy buen cuerpo, y a mí eso me ha producido un aumento de peso. Pues aun así yo he considerado que tenía que seguir tomando la medicación si quería estar bien, por lo cual nunca jamás la he interrumpido. TAG05BADMAT50M

¿Has pensado dejar la medicación en algún momento?

- R.: Sí, sí. Muchas veces. Muchísimas. Muchísimas, porque en el momento que yo veía que avanzaba y luego me iba para atrás, yo decía: ¿Para qué me sirve esto que me estoy tomando? TAG06MADAGD

¿Has pensado en dejar la medicación, en algún momento de estas revisiones, durante este tiempo?

- R.: Es que siempre lo he pensado, siempre lo he estado pensando. Lo que pasa es que yo me doy... sí me doy un poquitín cuenta que va pasando el tiempo, ya me voy metiendo en una edad, y cada vez dices tú: llevo pensándolo no sé cuánto tiempo, no lo he hecho, pues hala, me he vuelto más vagañeta..., y es una cuestión que la he ido dejando un poco... Sí, siempre la idea general de decir, no medicarme, o sea, procurar llevarlo sin medicación. TAG08CANJUV65H

Interrupción del tratamiento farmacológico

Interrupción del tratamiento farmacológico con apoyo profesional y recaída

Estuve tomando el tratamiento durante dos meses y lo dejé, o sea, lo... volví al psiquiatra, me dijeron que ya debería estar todo correcto, y lo dejé. Pero claro, lo fui dejando progresivamente pero al terminar de dejarlo pues pasaron dos o tres semanas y volvieron otra vez los síntomas, pero incluso más agravados, pues ya no solo tenía el problema de sentir que no respiraba, que era incapaz de llenar los pulmones, sino que aparte sentía mareos desde que me levantaba... la visión borrosa, se me dormían las extremidades, era incapaz de concentrarme. TAG04CYLRSR38H

Interrupción del tratamiento farmacológico sin apoyo profesional y recaída

La dejó porque se sentía mejor

La terapia ya la verdad que muchísimo mejor, vamos, es que mi vida ha cambiado muchísimo, dejé de tener miedo a quedarme sola, podía hacer pues mi vida normal, retomé mis estudios, me saqué mi carnet de conducir. Una vida normal, vamos, hasta que me encontré mejor y dejé la medicación.

- P.: Vale. ¿La dejaste tú sola o él te ayudó?

- R.: No, la verdad es que ahí cometí yo el fallo. Como me encontré bien pues la dejé yo. Claro, y a los seis meses volví a caer, volví otra vez con los miedos, con las fobias, mis amigas decían de ir por ejemplo a un concierto y yo no quería ir porque el sólo pensar de meterme a un concierto con tanta gente ya me daba ansiedad y no había ido. TAG01MADLG35M

La dejó por qué se sentía dependiente en riesgo de abuso grave

Limites en la (percepción de la) efectividad del tratamiento / Abuso de tranquilizantes

Y te quería preguntar, para... cuando dejaste la medicación era solo porque te encontrabas bien ¿o la medicación te hace algún efecto, tienes algún efecto secundario?

- R.: No, yo la medicación la dejé porque... ¿te.. recuerdas que antes te comenté que una noche estaba muy mal y no se me pasaba la ansiedad entonces me tomé una pastilla, me tomé un Trankimazin, luego me tomé otro...? Luego me... y así hasta ocho. Pues un día más tarde dije: "No puede ser". No puede ser, yo no puedo depender de esto porque claro, yo pensaba, digo: "Hoy me tomé ocho..", que tampoco me hicieron... me dio un poquito de sueño al final, pero si un día me da por tomarme un blister, si un día pues me da por tomarme una caja ¿qué pasa? TAG04CYLRSR38H

Ahora vuelve a ser efectiva desde que... porque al principio, como te comenté antes, después de los primeros años sí que notas que ya no me era efectivo. Yo recuerdo una vez pues como en el año 2017

puede ser... es que tampoco tengo las fechas demasiado grabadas, que estuve unas semanas fatal, muy mal de la ansiedad. Entonces yo me tomaba mi medicación normal, y recuerdo que una noche llegué a tomarme siete, ocho Alprazolam, Trankimazines, porque yo me tomaba uno y no se me pasaba, me tomaba dos y no se me pasaba, y fue tal el grado de desesperación de: "Necesito que se me pase esto, o sea, me estoy muriendo, me estoy ahogando", que me tomé ocho, pero que fueron entre siete u ocho Trankimazines. Y de ahí, después fue cuando dejé la medicación de golpe, unos meses tarde... Y luego, cuando volví, sí que ya la tomé... mejor, más pautada, la añadí a pues eso, técnicas de relajación, y ahora sí que es cierto que me vuelve a hacer efecto. Cuando estoy mal me tomo un Trankimazin y me relajo por muy poquito tiempo porque al final eso tiene.. la duración de esa medicación es muy cortita pero la crisis se me corta.

- P.: Vale. O sea, tú crees que te dejó de funcionar un poco porque eras tú el que no seguías mucho las pautas, y que en las pautas sí que te funcionan.

- R.: Claro, y yo creo que abusé. Abusé... no con mal... sobre todo abusaba cuando yo veía que me tomaba un Trankimazin y no se me pasaba pues decía... Y luego lo unía a... Yo cuando me daban esas crisis pensaba que me iba a morir. Me habían dado muchas veces, pero yo cada vez que me daba le buscaba como alguna cosilla que me dijera que era distinta y que esta vez era un ataque al corazón o que era que me... los pulmones me habían dejado de funcionar. Pero por ejemplo esa vez que me tomé los ocho Trankimazines porque no se me pasaba la ansiedad, recuerdo que pensé: "Mira, pues si me tomo los ocho Trankimazines, me sientan mal y me muero, pues me va a dar lo mismo porque creo que me está dando un infarto y me voy a morir igual, ¿sabes? Pensamientos totalmente ilógicos que ahora sí que es cierto que han bajado bastante de nivel. Quiero decir, esas locuras que yo hacía cuando estaba tan mal hace años ya que no las hago. Yo sigo con mi medicación y tengo una crisis, me tomo la pastilla, y si no se me pasa pues intento otra cosa para que se me pase, no me pongo a tomar pastillas hasta que se me pase. Eso era un poco... pues eso, desesperación.

Fue una época en mi vida en la que estaba fatal de la ansiedad, o sea... Pero cuando se me juntó que no podía salir de casa, que no podía hacer absolutamente nada, no podía ver la tele porque me daba ansiedad ver la tele... Dentro de esa época también estuve como dos-tres meses, junto con la agorafobia, no podía comer alimentos sólidos por ejemplo porque no... era incapaz de tragarlos, y ahí... claro, una cosa te deriva a la otra, porque claro, tú no asocias el que no puedas tragar alimentos con la ansiedad...
TAG04CYLRSR38H

La interrupción con síntomas de dependencia física

R.: Pues... yo dejé de golpe y durante dos semanas me encontré fatal. Durante dos semanas me encontré fatal, yo notaba que... pues sudores fríos...

- P.: Vale, por adicción.

- R.: Vómitos... no dormía... porque yo por ejemplo siempre, que también me lo pregunta mi médica de cabecera siempre y creo que el psiquiatra nunca me lo ha preguntado. Viene la psicóloga, qué tal duermo, o si me siento a descansar después de dormir... TAG04CYLRSR38H

Y entonces ella (la médico de atención primaria) me explicó, pues eso, pues pasado... Es que claro, cuando dejas la medicación pues pasa esto, tú cerebro no sé qué, porque es una sustancia adictiva, como puede ser cualquier otra droga, entonces te da una especie de síndrome de abstinencia que te provocan los vómitos, que te provocan los... los mareos, que se te quite el hambre, que no puedas dormir, ella también me explicó, que claro, porque yo después de pasar esas dos semanas o tres semanas de, digamos, con el síndrome de abstinencia fue cuando estuve dos años sin tomar medicación, que más o menos me encontraba bien. Y luego cuando volví me dijo: "Claro, es que la medicación del todo no es... vas a poder dejarla, tenías que haber venido donde mí, la hubiéramos dejado poquito a poco para que no nos hiciera... sufriendo el síndrome de abstinencia, y yo te hubiera puesto a lo mejor un tratamiento más flojito pero que tuvieras de base para mantener los niveles de ansiedad". TAG04CYLRSR38H

Pienso dejarlos cuando estoy bien y los ansiolíticos por la adicción que producen

El médico tiene miedo a las recaídas que ya ha tenido y pueden ser graves.

- P.: ¿En algún momento, I., has pensado en dejar la medicación?

- R.: Sí, muchas veces.

- P.: ¿Por qué?

- R.: Yo a mi médico le insistía en que yo quería..., cuando ya me he encontrado bien y..., ahora, por ejemplo, ahora que yo sé que ahora estoy mal, pues no, porque veo que me ayuda, y además ahora estoy con un psiquiatra que él ahora mismo está empezando a retirar poco a poco algunos de los medicamentos. Pero cuando yo me he encontrado bien, yo le he dicho..., yo he sido la que le ha dicho al médico: ¿No es momento ya de que dejemos ya todas y...? Y, por ejemplo, cuando ya no he tenido ansiolíticos pues el antidepresivo. Y él me insistía: Es que me da miedo que recaigas, porque has tenido demasiadas depresiones, recaídas y demás, y otra recaída para volver otra vez a empezar desde..., puede ser muy grave y demás. Y sobre todo la adicción que producen las..., sobre todo los ansiolíticos que he estado tomando. Luego me cuesta mucho dejarlos. TAG07CANICR37M

Aceptabilidad de la psicoterapia

Yo creo que la psicoterapia es más efectiva en los casos en que no tengamos otro tipo de trastornos, claro, asociado. Pero yo creo que debe prevalecer la psicoterapia. (...) Porque la psicoterapia te da todas las herramientas que necesitas para ir superando todo este tipo de sintomatología, esa, como le llamo yo, Radio Apocalipsis, que está ahí, ¿no? el pensamiento negativo, catastrófico pues a través de la psicoterapia aprendes herramientas para focalizarte y centrar tu atención y tu concentración en donde tienes que tenerlo, ¿no? porque nosotros los que tenemos este trastorno, vivimos hacia adentro, mucho hacia adentro, y esto no te lo va a dar el fármaco obviamente. El fármaco te ayuda a que a lo mejor estés más relajada. (...) Y puedas quizás que pienses con mayor claridad, ¿no? Bueno, quizás no, es así, porque se supone que para eso está hecho el antidepresivo, me refiero, porque yo nunca he tomado ansiolítico sino he tomado Duloxetine, que es el componente para que puedas pensar con más claridad, pero no te da una herramienta como tal para que tú puedas tener estrategias en el momento en que se te presenten momentos más difíciles. TAG03CANZHQ39M

- R.: Sigo trabajando en ello para no tener que depender tanto de la... Por ejemplo, yo estaba hace unos años, era impensable, que yo me pusiera unos cascos con música relajante cinco minutos antes de salir de casa, era impensable. Yo directamente me tomaba mi medicación, y ya ahí ya es cuando podía salir.

- P.: Y ahora...

- R.: Ya no, antes de la medicación prefiero buscar otras soluciones y luego ya si no queda más remedio y me da un ataque, una crisis grande, pues ya me tomo la medicación. TAG04CYLRSR38H

los psicólogos de la Seguridad Social a los que yo he acudido, ninguno se ha preocupado de dónde puede venir esto, se basan en darte unas técnicas... y encima para mi gusto bastante sencillitas, bastante genéricas, bastante simples, por decirlo de alguna manera, para controlar la ansiedad en esos momentos, que ni siquiera puedes controlarla. Yo con (0:54:59) que me dieron, yo no me puedes pedir, que cuando yo me esté ahogando, se me esté nublando la vista, que respire y me ponga a contar, inspiración cinco segundos, cinco veces, expiración cuatro veces, o las que sean. O sea, es que no puedo, me estoy ahogando, o sea, date cuenta que no... no me puedo parar a controlar la respiración en ese momento. Y sí que sí que tarda menos, es un poquito más de... de... yo, a ver, desde mi humilde punto de vista, a mí... por ejemplos los psicólogos, que me han atendido tres distintos en la Seguridad Social, no me han ayudado en absoluto, yo no he notado ninguna mejoría acudiendo ahí. Igual es por eso, porque claro, las citas que te dan son muy de cuando en cuando, pues al principio una vez al... lo veías una vez cada dos meses. Entonces eso, una cita de psiquiatra pues está bien porque al final el psiquiatra se dedica a darte la medicación y controlar un poquito cómo vas. Entonces con ir una vez al mes o cada dos meses es más que suficiente. Pero claro, un psicólogo yo creo que debería tener una atención más continuada. TAG04CYLRSR38H

yo estoy supersatisfecho, supersatisfecho, de la actitud de todas las personas que me han atendido desde el punto de vista psicológico. Inmejorable, casi podría decir. Sin embargo, no termino de saber..., aparte de ese deseo de ayudar y de..., ciertas cosas generales no termino de saber cuál es la técnica, o sea, qué es lo que... Claro, ayudan porque es que te quieren ayudar, pero yo no sé cuál es la ayuda que, efectivamente, salvo eso, se recibe. No termino de entender yo el tratamiento. Así como abres el prospecto de una medicación y te dice..., hombre, muchas cosas contradictorias también, pero cuando ya dice: se supone, no se sabe muy bien cómo afecta... Si ya en un medicamento se dice eso, yo en el tratamiento psicológico muchas veces dices tú: ¿Me ayuda? Pues sí, me ayuda, estás acompañado, pero el tratamiento en sí mismo no me parece... yo no podría decir: No, pertenece a... (sin saber lo que es ¿eh?), a la escuela conductista, o no sé qué, o técnicas de psicoanálisis... No hay ninguna técnica que yo pueda ver como un tratamiento humano del que estemos hablando. TAG08CANJUV65H

- P.: ¿Le cuesta como enganchar a qué... o qué quiere conseguir? ¿Cuál es el objetivo de la terapia?

- R.: Sí, el objetivo ya sé que es cómo sentirme bien, o sea, pues lo que quiere un médico, o lo que quiere un amigo, o lo que quiere un familiar o un guía espiritual, un deseo, en eso me ha parecido..., supercontento, o sea, mucho. Pero no termino de saber qué es lo que... qué técnica hay ahí, hasta qué parte es una ciencia, o sea, como diciendo: No, yo no voy por este..., no, esto no me parece que se..., prefiero que..., no, no hay una explicación.

- P.: No hay una explicación clara, vale.

- R.: Sí, no hay explicación clara de qué está ocurriendo. TAG08CANJUV65H

Aceptabilidad de otras técnicas

Meditación

... por medio de una amiga, que es budista, pues nada, fui a un evento que tenía y estuve allí y me mantuve allí durante un año y medio haciendo meditación. (...) me ayudó un montón. TAG03CANZHQ39M

De alternativas he tomado la meditación, que todavía la hago en mi casa, con mi... tengo mi CD. Y tengo también CD de la psicóloga de relajación, que los empleo cuando estoy muy ansiosa. TAG03CANZHQ39M

Al principio incluso me daba ansiedad la meditación, yo me ponía los cascos y escuchaba esa musiquita de fondo y una voz que te habla, que te dice que te tienes que relajar... Relaja los pies, relaja las piernas, relaja los párpados, y me daba una ansiedad que lo tenía que evitar. TAG04CYLRSR38H

Claro, yo al principio también era muy negativista con el tema este de la meditación, decía: "Pero esto a mí qué me va a ayudar o qué me va a ayudar aquí un señor diciéndome que me tengo que relajar o...", ¿sabes? Yo decía.. pero bueno, lo empecé a probar y sí que vi que me ayudaba bastante. Evidentemente no me dio ansiedad, ni me cambia radicalmente el problema que tengo, pero sí que me ayuda bastante. TAG04CYLRSR38H

Relajación

- R.: Claro. A ver, en general... yo ya te digo que también por mi cuenta, pues mirando técnicas de Mindfulness...Técnicas pues eso, más avanzadas, un poquito de relajación, he vuelto un poquito con el yoga, hago un poquito de meditación, pero más hay momentos en los que no... Claro, yo cuando ya tengo un nivel tal de ansiedad, de pensamientos negativos, de... no puedo ni siquiera hacer técnicas de relajación, no puedo quedarme quieto en la cama, cerrar los ojos y respirar, me es imposible.

- P.: O sea que eso te vale como para mantenimiento, pero no en las crisis.

- R.: Sí, sí, sí. En las crisis... las crisis... lo que consideramos una crisis de ansiedad, cuando me vuelven los ahogos, cuando se me nubla la vista, me he desmayado varias veces. Cuando me desmayo, todo eso, recurro directamente a la medicación. TAG04CYLRSR38H

En Internet he visto pues técnicas de relajación a lo mejor un poquito más avanzada, yo no conocía la meditación o la visualización... Y sí que por ejemplo me ayuda cuando. yo siempre te he dicho que la gente que tenemos ansiedad tenemos las mentes muy creativas, lo que pasa que para lo malo. O sea, tenemos unas mentes muy imaginativas y muy creativas, pero para lo malo, para pensar cosas malas. Entonces por ejemplo con el tema de la visualización guiada pues yo sí que he descubierto que puedes utilizar esta mente creativa que tienes y esos pensamientos girarlos de la negatividad más absoluta a lo positivo. Eso solo me dura mientras estoy haciendo la visualización o cinco minutos más tarde. Ahora, cinco minutos, todo lo que he hecho en la meditación y vuelven otra vez los pensamientos negativos, pero ya es un avance, para mí es un avance. Para mí por ejemplo estar haciendo ejercicios de visualización durante media hora, y durante esa media hora sentirme bien, ¿sabes? Y ser capaz de parar un poquito la mente y visualizar lo que te mandan en la visualización que haga y todo eso para mí es un avance, me ha costado mucho, muchos intentos, ¿sabes? TAG04CYLRSR38H

(...) la Seguridad Social la psicóloga sí que me ha dado... también, recuerdo que siempre me decía que le llevara un pendrive, en el pendrive me metía algún vídeo de relajación, pero yo creo que son vídeos de relajación menos orientados a la gente con ansiedad y más orientados a la gente, o sea, a lo mejor que tiene un estrés laboral y que llega cansado del trabajo, para relajarte un poquito y luego seguir el día. (...) ellos te ayudan con las herramientas que tienen y con lo poco que te conocen. Y si te tienen que dar un pendrive con unos audios genéricos para que te relajes, pues es que es lo que tienen, más no pueden hacer.

TAG04CYLRSR38H

yo desde hace bastantes años he estado, aunque no he progresado en ello, en el tema de las técnicas de relajación, no he progresado mucho, pero yo recuerdo que la primera vez que conseguí relajarme me pugué un susto muy grande. Es que sentí eso, que de repente..., vivía como agarrado a mí mismo y de repente, cuando me solté y noté que... No me esperaba aquello y noté como un vértigo muy grande y buffff, me tuve que parar. Ahora ya no lo he vuelto a tener, pues porque ya consigo esa relajación y para mí pues ya es conocido. Pues con la ansiedad un poco pasa lo mismo. TAG08CANJUV65H

Respiración

Y la crisis pequeñita, o estoy a lo mejor en un entorno pues que a lo mejor estoy en casa pues puedo intentar controlarlo con las técnicas de respiración. Pero dependiendo de donde me dejen o... no hay manera, no hay manera porque no puedo encontrar la respiración, no puedo concentrarme y relajarme, y tengo que recurrir a la medicación sí o sí. TAG04CYLRSR38H

Yoga

El yoga sí que me va bien, lo que pasa que tiene que ser un yoga... digamos un yoga light. Porque el yoga... el hatha yoga, que es lo que yo practicaba, pues sí que te requiere un poquito de esfuerzo, tienes que mantener unas posturas un poco complicadas y vuelve a pasar lo mismo, vuelven a subirme las pulsaciones y todo lo... y pasa todo lo contrario a lo que tiene que pasar cuando uno hace yoga, luego en lugar de relajarme salgo fatal. Entonces ahora intento hacer unas posturas sencillitas o menos tiempo, pues hago a lo mejor 15 minutos el día que puedo. Y posturas, eso, sencillitas, en las que tienes que centrarte en la respiración, y eso siempre viene bien, pero a lo mejor una clase de yoga como tal completa sí que no la podría hacer. Porque, aunque parezca que no supone un... ¿sabes? El yoga sí que es cierto que sí supone, tienes que hacer ciertas posturas que cuestan entonces se te acelera un poquito el corazón. Y me mata lo que una clase de yoga, que se hace silencio, pues yo me llego a escucharme mi propio corazón de lo que se me agudizan los sentidos, y lo paso fatal. Más de una vez he tenido que salir de la clase de yoga. Entonces ahora lo que hago es hacerlo en mi casa. TAG04CYLRSR38H

Mindfulness

yo me informo, yo intento mirar nuevas técnicas, pues ahora estoy mirando un poquito las técnicas estas del Mindfulness y de relajación. Yo ahora por ejemplo antes de, a lo mejor, salir a la calle, voy a comprar, pues ya hago unos cinco minutos de meditación o de... o de visualización para salir más tranquilo a la calle, entonces yo sigo trabajando así. TAG04CYLRSR38H

La verdad que, a ver, me ha ido bastante bien, pero me ha costado mucho acostumbrarme, porque yo, al principio, lo veía como algo... como algo que no creía mucho en ello y tal, y sobre todo pensaba que hacer terapia..., que el mindfulness consistía en tumbarme en una cama y ni siquiera poder moverme. Cuando no es eso, es intentar pues eso, evadir un poquito la mente. Y me ha funcionado. TAG06MADAGD

Autoayuda

he leído muchos libros de autoayuda, algunos son buenos y te ayudan y otros son pura basura que dicen que tienes que ser feliz todo el rato y que la vida es maravillosa y no preocuparte por... por las cosas. Pero sí que he leído libros que sí que me han ayudado bastante. TAG04CYLRSR38H

Placebo

Entonces un médico le dijo a mi mamá que es que yo era ansiosa. Pero este neurocirujano me mandó un placebo. Le dijo a mi mamá que eso era una vitamina.(...) Que se me diera porque yo era muy joven, que no se me iba a quitar, y bueno, afortunadamente en aquel momento se me quitó. Se me quitó, a ver, yo consideré que esa medicación que me estaba haciendo bien y bueno, la mente es tan poderosa que pues lo hice, yo comencé mi trabajo y bien. TAG03CANZHQ39M

Varios

En el sentido de que ella me manda hacer exposiciones graduales para ir saliendo a la calle, ejercicios de relajación, la respiración diafragmática, que ahí trabajé mucho con ella, que eso sí que me costó bastante, porque la respiración diafragmática es que no me entraba forma. TAG06MADAGD

Lo único eso, técnicas de meditación, yoga, me lo tomo bastante en serio, y se progresa y se avanza pues lo que se avanza, lo que se puede, pero es lo único. TAG08CANJUV65H

TEMA 3: VALORES Y PREFERENCIAS

- Hay una preferencia clara por los tratamientos que combinan fármacos con psicoterapia. Algunas personas con TAG prefieren la psicoterapia sobre los fármacos, sin embargo, no renunciarían a estos que se consideran necesarios. Ninguna persona entrevistada mostró preferencia por los fármacos en exclusiva.
- Hay poca información sobre tratamientos farmacológicos concretos. Dentro de los que se mencionan, la Paroxetina es el medicamento más aceptado por los entrevistados. Se suele tomar después de algunos intentos con otra medicación y se percibe como el más eficaz de los probados.

Preferencias por fármacos concretos

-R.: Yo el que valoro más es el que tengo actualmente, pues Paroxetina de base y Alprazolam de... ahora mismo estoy tomando de 0,50, que es una dosis bastante bajita, pero ahora mismo me funciona bastante bien. Y dejé... hasta el momento es el... la Paroxetina a mí me ha ayudado mucho.

- P.: Vale, ¿por qué?

- R.: El problema de la Paroxetina es que, claro, no notas los efectos hasta pasados dos o tres meses desde que inició el tratamiento, pero luego echas la vista atrás... es como por ejemplo... pues puede ser Alprazolam, puede ser un Orfidal o puede ser un... cualquier otro tipo de medicamentos de estos instantáneo que le llamo yo, porque te lo metes debajo de la lengua y automáticamente se te quita la ansiedad. La Paroxetina es más a largo tiempo, pero sí que yo me noto más estable. Porque por ejemplo cuando no tomaba Paroxetina, en dos tratamientos, era lo que te comentaba antes también de la montaña rusa, de que me levantaba a lo mejor muy bien, y a las dos horas estaba fatal... Y luego volvía a estar bien y mañana estaba fatal pero pasado estará muy bien... TAG04CYLRSR38H

Mira, lo primero que me recetaron fue Trankimazín y Deprax, Deprax por las noches. Y el Trankimazín es una pastilla como que viene dividida en cuatro partes y me mandaban cada..., pues cada 4, cada 6 horas, cada vez que me diera un poco, que me lo tomara. Luego, cambié de psiquiatra porque yo veía que no tenía ningún avance. Yo decía: Sí, me tomo esa pastilla y en el momento me bajan los síntomas, pero luego... cambié de psiquiatra, porque... ya cogí, bueno, en esos tres meses que tardaron en darme la cita de la seguridad social, fui a la seguridad social, y la psiquiatra me recetó el Orfidal. Solo Orfidal. Claro, yo, o sea, horrible, o sea, yo empecé tomando esa pastilla y me sentaba fatal, fatal. Pero no me mandó nada más. Hasta que nuevamente me fui a otro con el que ya me he quedado durante dos años y medio, que me recetó paroxetina, el Seroxat, y por las noches uno que se llama (palabra no comprensible) que se disuelve en la boca. (...) yo veía que se me bajaban los síntomas, pero yo veía que estaba todos los días igual, era como un bucle. Y (...) Al tomar paroxetina y el (palabra no comprensible) se me baja. Vi un cambio bastante grande. En seis meses, decía, bueno, pues parece que algo está haciendo. Porque yo estaba súper desconfiado, o sea, a mí darme cualquier tipo de medicación, que me dieras una aspirina, la verdad que no..., no me confiaba en nada, me lo mandara un psiquiatra o me lo mandara un psicólogo, o sea, no. TAG06MADAGD

¿Prefieres o preferirías algún tratamiento sobre otro de los que has probado, tanto farmacológico como psicológico?

- R.: La verdad que a mí la paroxetina me ha ido súper bien. Súper bien. En concreto el Seroxat, que es lo que me tomo yo, me ha ido súper bien. (...) Por ejemplo, el Escitalopram, que me iba fatal, pues sí que me lo dejaban de recetar y demás, pero la verdad que siempre me he dejado llevar por ellos. Nunca he cuestionado nada en ese aspecto. TAG06MADAGD

Preferencias por psicoterapias (con apoyo fármacos)

- P.: ¿Cuál ha sido el tratamiento que valoras más, I., la farmacoterapia o la psicoterapia? ¿Hay alguno de ellos que valores más?

- R.: Creo que la psicoterapia la valoro, porque empiezas a conocer por qué le pasa lo que le pasa a tu cuerpo... No es que yo esté en contra de que te tengan que mandar los fármacos, pero es donde empiezas a conocer por qué le pasa cada cosa, de dónde puedes venirte esos problemas, e incluso a controlarlos a través de respiraciones, de ejercicios y demás... No creo que a lo mejor solo si..., solo con eso, pero ayudarlo un poquito a cuando empiezas a notar que vas a tener una crisis de ansiedad, a intentar ayudar a controlar un poquito esos momentos TAG07CANICR37M

- P.: ¿Preferirías la medicación sobre la psicoterapia o crees que...

- R.: Preferiría la psicoterapia.

- P.: Vale.

- R.: Porque para mí, el hecho de... 'te tienes que tomar una pastilla' me ha supuesto..., vamos, porque es que yo soy una persona súper reacia, que me da miedo tomarme antidepresivos. Yo digo: ¿Pero por qué me tengo que estar tomando esto? Y la verdad que preferiría no tener que tomar nada.

- P.: ¿Esta preferencia ha cambiado a lo largo del tiempo, A.?

- R.: Pues sinceramente no, porque siempre me he decantado más por..., siempre he sido bastante reacio a querer tomar pastillas, hasta que ya me explicó, en este caso también la psicóloga me dijo: A., el tratamiento es psicológico, pero muchas veces lo tenemos que tratar con la química, es para ayudar, luego se va quitando... Dice, en este caso la paroxetina es una medicación, me dijo, que es para años, pero que no pasa nada, que no me preocupara porque es una pastilla que se toma muchísima gente y que sobre todo es de largo tiempo. Porque me dijo que cuesta bastante luego quitarla. Pero me dijo que no me preocupara, y sí que es verdad que prefiero la psicoterapia. O me hubiera gustado que solo hubiera sido psicoterapia, pero ahora entiendo que no solo la psicoterapia..., muchas veces necesitamos un empujón para la química, para regular la química del cerebro. TAG06MADAGD

así, a un nivel un poquitín como ideal sí preferiría algún tipo de técnica de trabajo psicológico, preferentemente sobre la medicación, sin duda. TAG08CANJUV65H

Preferencias por tratamientos combinados

- P.: ¿Preferirías por ejemplo la farmacoterapia por sobre la psicoterapia o al revés?

- R.: No. Son tratamientos combinados, estoy a favor del tratamiento combinado, medicación y terapia. Nunca por separado. El tratamiento es combinado. Tú tienes que tomar tu medicación, pero la medicación sola no hace nada. TAG05BADMAT50M

sobre todo, no renunciar a la química, porque yo he descubierto que la química, con un tratamiento psicológico consolidado, te ayuda mucho. TAG06MADAGD

Yo creo que los fármacos en los momentos en los que he estado muy mal, creo que son necesarios, creo que son necesarios. Pero creo que sin la psicoterapia no sirven para nada. Creo que las dos son necesarias, pero siempre apoyadas en la psicoterapia, si no, no..., nunca vas a dar con la raíz del problema. TAG07CANICR37M

- P.: ¿Preferirías por ejemplo la farmacoterapia por sobre la psicoterapia o al revés?

- R.: No. Son tratamientos combinados, estoy a favor del tratamiento combinado, medicación y terapia. Nunca por separado. El tratamiento es combinado. Tú tienes que tomar tu medicación, pero la medicación sola no hace nada. TAG04CYLRSR38H

- ¿Y tú qué crees que te hizo que fue efectivo para ti dejar de tener la ansiedad? ¿Sólo la pastilla o la combinación con la terapia?

- R.: La combinación con la terapia. TAG01MADLG35M

TEMA 4: LA ATENCIÓN EN ATENCION PRIMARIA

En general, la valoración de la AP en el cuidado del TAG no es positiva. Sólo una de las personas entrevistadas tiene a su médico de AP como referencia del cuidado de su enfermedad y acude a él/ella para gestionar sus crisis de ansiedad, recibir tratamiento farmacológico y derivación a psiquiatría. La mayoría de las personas con TAG tienen como referente de cuidado psiquiatras o psicólogos que, en la mayoría de los casos, no trabajan en el SNS.

Hay variabilidad en la valoración que realizan las personas con TAG de los servicios de AP:

- Se valora como negativo los siguientes aspectos:
 - La falta de tiempo y de conocimiento percibida para el cuidado de la TAG en AP.
 - En ocasiones también existen dificultades para establecer relaciones de empatía con las personas en crisis.
 - **No hay capacidades ni recursos para acompañar a las personas con TAG en los momentos de crisis de ansiedad.**
 - En ocasiones, se reciben indicaciones inadecuadas de tratamientos farmacológicos por parte de los MAP (ver tema 2)

- Los MAP no suele ofrecer información sobre el TAG, sus síntomas, la posible trayectoria de enfermedad (ver tema 5)
- La desconexión existente entre la AP y las especialidades de psiquiatría/psicología u otras
- Se valora como positivo el papel de los MAP en los siguientes aspectos:
 - Seguimiento de la medicación: algunos MAP favorecen la gestión de recetas de los fármacos pautados por otros profesionales
 - La capacidad de acompañamiento a largo plazo
 - **La oferta de información sobre los medicamentos, sus efectos y la posibilidad de interrupción** (ej. tras una recaída).

Valoraciones negativas: No me fue bien. No avanzaba: valoración "nefasta"

Yo fui por una cuestión porque bueno, fui primero al médico de la Seguridad Social, el cual no me fue bien TAG01MADLG35M

sé que tuvo una corta experiencia con atención primaria porque también ha ido a la parte pues privada.

- R.: Corta no, quiero decir, yo desde el año 91...

- P.: Ah, vale, vale. Entonces corta no, es larga, vale.

- R.: Lo que pasa que ellos de alguna manera (0:27:03) problema no era primero porque estaba en el sector infantil, estaba en psicología infantil. Y aunque yo ya era adulta, **tenía 20, 21 años, seguían tratándome psicólogos infantiles.**

- P.: Infantiles.

- R.: Sí. Entonces, quiero decir, y **como tampoco se avanzaba**, porque yo ¿Qué te digo? Porque no había ningún tipo de conocimiento por su parte y todas nuestras terapias consistían pues en hablar de mí, de mis circunstancias, de mi vida y tal.

- P.: ¿Cómo valora la atención que recibió en la atención primaria?

- R.: **Nefasta, nefasta**, porque lo más fácil es decir "esto lo haces para llamar la atención de tu madre" y yo le dije "mira".

- P.: Por lo tanto, la relación con el médico, o las enfermeras o con quien le atendiera era...

- R.: Sí, sí, de hecho, ya llegó un momento ya cuando (0:28:09) que no nos entendíamos. Y yo con decirte yo iba atacada, nerviosa, totalmente desorientada y tal. Y estaba en sus manos, pero que como iba a dejar manipular y...

- P.: Sobre esa relación, M., ¿qué aspectos cambiaría? ¿Qué aspectos de la atención recibida por parte de esos médicos y enfermeras cambiaría?

- R.: Pues no sé. **Ese ánimo de superioridad, de creerse que lo saben todo y que, aunque seas menor e inexperto y ser una persona con un pasado conflictivo y tal, como que no tienes criterio, como que... me parecía que estaban totalmente.. Porque además yo creo que ellos ni siquiera consideraban su responsabilidad en el no avance de nuestra terapia. ¿Sabes? Entonces utilizaban el recurso más fácil que está en el primer capítulo de psicología "el problema es que tú no te entiendes con tu madre", venga hombre.** TAG02ME44M

Falta de empatía de los profesionales sanitarios de AP

- P.: ¿Por tanto considera que hay carencias en la atención?

- R.: A mí desde luego sí. Y al día de hoy igual. Primero, lo muchísimo que se tarda en atender a una persona, **he tenido momentos realmente cruciales en mi vida y no he sido atendida como consideraba, ni saben consolar a una persona ni saben ser empáticas.** Yo entiendo que hay que guardar las distancias y que habrá gente para todo, eso también entiendo, y que su trabajo, vamos, **yo no lo quiero ni regalado.** TAG02ME44M

Te estoy abriendo mi corazón, mis entrañas, te estoy diciendo lo que me pasa, lo que me deja de pasar, es que algo tan íntimo, tan personal, tan embarazoso. Y dice: "Bueno, ¿y entonces qué quieres que haga por ti? Y yo le dije: "Nada". Así le contesté. Digo: "No, déjalo. Ya directamente voy con el psiquiatra". Porque tenía que pasar por ella, claro, para poder hacer la reclamación de la discapacidad, tenía que pasar por la psicóloga y el psiquiatra me dijo: "A ver, (0:34:26) aunque sea el tema en sí en concreto, pues un poco

para... pues yo qué sé, para charlarte, para hablar, porque además pues eso, tenía mucha ansiedad, tienes mucha frustración, muchas carencias, yo qué sé de comunicación, tal. Y me suelta eso. Le dije: "Mira, no, deja, nada, déjalo, déjalo, porque es que, de verdad, o sea... y que yo me considero una tía medianamente estable, una persona que está jodida, que madre mía, madre mía. Así que ya le dije: "Déjalo". Por eso te digo que es un tema que yo lo tengo totalmente olvidado. Yo no me da la cabeza de la posibilidad de acudir a ningún centro a tratarme. Por mi experiencia. Y cuando yo he conocido a gente, porque claro, llega un momento que conozco enfermedades que están ya como más excedidas, más o menos este tipo de patologías o ansiedad o depresión, no sé qué. (0:35:49) Vamos, te aseguro que el 98% (0:35:59) tratamiento de medicación, o por exceso o por defecto, **falta de tiempo, falta de conocimiento, todas achacamos lo mismo, tienes que estar saturadas, que estar malísimos, tienen que estar no sé qué, eso no lo quitamos. Pero tú cuando entras ahí estás totalmente en sus manos porque estás totalmente perdido**, TAG02ME44M

Sólo una de las personas recomendadas tiene a su médico de AP como referencia del cuidado de su enfermedad y acude a él/ella para gestionar sus crisis y recibir tratamiento farmacológico y derivación a psiquiatría.

El último ha sido para mí el más..., el último año y medio, el más grave de todos. (...) En este último caso, yo estaba con tratamiento por la última vez que había pasado, porque por problemas laborales, vine aquí al centro de salud, estaba trabajando y me dieron unas migrañas muy, muy fuertes, no podía ni abrir los ojos y demás. Y cuando el doctor me empezó a examinar, en ese caso mi médico no estaba, me atendió una doctora, al intentar hablar con ella, empezaba a tener un nudo en la garganta y empezaba a llorar. Entonces la doctora se dio cuenta de que además de la migraña, al intentar hablar conmigo veía que tenías más problemas, sobre todo cuando dije que el ambiente laboral tóxico, mucho estrés y demás. Entonces, yo intentaba tranquilizarme y no podía, muchas ganas de llorar, nervios, temblores, y esa sensación de permanente dolor en el pecho, ahogos y demás.

Entonces, ese día me dieron un... Me dijeron, mira, si quieres, porque tuve que venir luego ese día, me dieron tratamiento para las migrañas, pero al día siguiente estaba exactamente igual, no había manera de que la migraña se me fuera.

Entonces, al día siguiente me dijeron: Si quieres que se te vayan las migrañas, tienes que rebajar el nivel de ansiedad, me dieron la baja laboral y bueno, luego estando de baja, me despidieron, y eso ya fue el... lo que ya hizo que...

- P.: Lo que disparó más ¿no?

- R.: Lo que disparó que en lugar de mejorar pues empeorara y luego ya desembocó en una depresión. Entonces ya fue pues ansiedad, fobia a salir de casa y luego una depresión

- P.: Vale. Cuando te dijeron..., no sé si fue ahora, con este último debut reciente, o un poquito antes, pero

- R.: Esto fue un poquito antes porque luego ahí ya me mandaron un tratamiento, mi médico de cabecera, y también me mandó directamente a la psiquiatra, que me correspondía en la avenida de la Trinidad, que ella me iba viendo para hacerme la pauta del antidepresivo y los ansiolíticos. TAG07CANICR37M

Seguimiento de la medicación

- P.: Vale. ¿Cuál fue tu experiencia con el tratamiento farmacológico? ¿Pudiste seguir las pautas que te mandó el médico...?

- R.: Sí, sí, sin problema. Y realmente me ayudaron. Salvo el problema que tuve luego con la..., cuando ya, la vez... Es que, como han sido varias veces, a veces lo confundo, pero la vez que me derivó a la psiquiatra, que tuve...

- P.: ¿Que ese fue el último debut que enumeraste?

- R.: Esta última vez no, la anterior.

- P.: Ah, la anterior.

- R.: Tuve un problema, porque ella se equivocó al bajarme las dosis y lo pasé muy mal. Entonces, yo volví a mi médico de cabecera, él me lo...

- P.: Reajustó.

- R.: Me lo reajustó y luego yo a ella no..., le dije que yo no quería volver. TAG07CANICR37M

mi médico de cabecera, al fin y al cabo, lo único que hace es mantener en una tarjeta las medicinas que le mandan. (...) Yo fui a mi médico de cabecera y a mi médico de cabecera le he dicho: "Mira, tengo que tomar esto." Él a mí me lo ha mandado sin ningún problema. Yo he ido a urgencias y me han tratado todos los médicos de urgencias fenomenalmente, cada uno ha pensado que tenía que ajustar la dosis de una forma o de otra según su criterio, pero me han tratado todos de maravilla. TAG05BADMAT50M

No hay capacidades ni recursos para acompañar en los momentos de crisis de ansiedad

- R.: Entonces eso me sigue, a donde quiero ir yo, no despertarme al día siguiente cuando te digo quitarme la vida. Ahí como si me preguntas a cuánto sale el kilo de tomate. Claro. Te cierras, te cierras, te cierras. Mira, yo te digo que yo he salido de allí diciendo "sólo me tengo a mí, sólo me tengo a mí". Y esta gente estaba para ayudarme. Porque yo siempre he tenido la idea que cuando tú vas al médico pues te ayuda, si no la primera, la segunda vez, ¿no? Un catarro. Te ayuda. Vas al traumatólogo, (0:37:30) te ayuda. Pues yo siempre he pensado eso ¿sabes? Y hasta que me di cuenta que no, joder, y la hostia que me di fue muy gorda, porque yo me daba, me daba, me daba. Venga, yo lo hago. Hasta que ya llegué a la conclusión de que estoy sola. No les importo nada, les da igual que aparezca o que no aparezca. TAG01MADLG35M

- P.: ¿Cómo valoras la atención recibida en atención primaria?

- R.: Creo, como te digo, parece que como nunca les ha pasado, o yo qué sé, no lo sé, o porque tiene muchos pacientes, que no lo sé, yo creo que como yo voy al médico de familia, al médico de cabecera, es esa persona que está contigo en tus peores momentos. No me he sentido arropada de ninguna manera, "bueno, sí, toma la baja, tómate esto". Con lo cual no lo puedo valorar positivamente. Porque te sientes como tienes un problema que es grave, ¿no? porque para el que no lo tiene, ah, no, no, no lo ve así, pero yo sí lo veo porque te limita, en muchos casos te limita porque imagínate tú en este pico que yo "acompañame", tal. ¿Entiendes? Creo que un poco a lo mejor de conversación de que "no te preocupes", lo que fuera, ¿no? Y eso que él tiene años que me ve a mí por cualquier cosa. TAG03CANZHQ39M

yo hay veces que iba..., como fui tantas veces a atención primaria, porque claro, yo no sabía lo que me pasaba, yo estaba a lo mejor en casa viendo la televisión tan tranquilamente, y de repente me venía una crisis y es que era como que, te juro, me sentía como si me fuera a morir. Entonces, yo, claro, yo entraba a atención primaria fatal, hasta a veces en plan que yo decía... ¿Sabes qué pasa? Que, con el paso del tiempo, se me han olvidado un poco los síntomas peores, los tengo como un poco borrados de la mente, pero en sí, para mí la empatía era lo que más me dolía, o sea, me afectaba muchísimo que no logran empatizar, determinados médicos, no todos. TAG06MADAGD

si vienes sin cita y vienes con crisis de ansiedad, depende de quién te vaya atender. Porque yo tengo mucha confianza con mi médico, él sabe cuáles son mis problemas, pero sí es verdad que, en todo este tiempo, no he tenido la misma suerte de que me hayan atendido. No han tenido la delicadeza o el entender que estás pasando un momento de crisis, y que necesitas... Por ejemplo, no puedes estar en una sala de espera, teniendo una crisis de ansiedad que todo el mundo... que estás llorando, que te estás agobiando, que..., pues tener un mínimo de delicadeza o de cierto... No sé cómo explicarlo. De... esta persona no puede estar aquí en la sala de espera, pasarla a una sala donde haya una camilla o donde haya un poco de intimidad, porque a lo mejor es lo que en ese momento pues no sé, necesita una atención más rápida. Que yo sé que a lo mejor hay otras urgencias, pero a lo mejor las otras urgencias son una gripe o un virus. TAG06MADAGD

Percepción de que la medicación o las pautas para tomarla no han sido las adecuadas

El médico de atención primaria me decía: Tómate el Orfidal o tómate el Trankimazín, y hala, ya está. Y yo decía: Pero es que yo no es eso, o sea, me pasa algo más. TAG06MADAGD

a los seis meses volví a caer, volví otra vez con los miedos, con las fobias, mis amigas decían de ir por ejemplo a un concierto y yo no quería ir porque el sólo pensar de meterme a un concierto con tanta gente ya me daba ansiedad y no había ido.

- P.: ¿Qué hiciste?

- R.: Pues volví a él (al psiquiatra).

- P.: ¿Te volvieron?

- R.: Miento. Fui al médico de atención primaria y me dijo: "Bueno, como te has tomado Prozac, empíezatelo a tomar". Y claro, y yo cuando él me lo mandó pues me lo mandó durante una semana, y le dije: "¿Cómo me lo tengo que tomar?" Y me dice: "No, como ya lo has tomado, empieza a tomártelo una pastilla", y me puse malísima. Me mareaba, no podía estar de pie, tenía más ansiedad. Hasta que volví a ir al psiquiatra y me dijo que claro, que la medicación, aunque la hubiera tomado, no me la podía volver a

tomar. Me cambió la pastilla, empecé a tomar Paroxetina, y... Y la verdad es que desde entonces tomo Paroxetina. TAG01MADLG35M

No suele darse información sobre la enfermedad de TAG en AP

Quando te diagnosticaron el trastorno de ansiedad generalizada, ¿te explicaron lo que era en sí el trastorno o cómo aprendiste?

- R.: En atención primaria, la verdad que no me lo explicaron, me lo explicó la psicóloga.

Desconexión entre AP y las especialidades

Los médicos de cabecera que he tenido en estos últimos años, pues tres, el nexo de todo esto, porque es que, si no estuvieran ellas, o sea, no hubieran estado ellas, esto no habría..., porque es que las especialidades, es asombroso cómo van cada una..., o sea, son las repúblicas absolutamente independientes e interplanetarias, viven en distintos planetas, se desentienden completamente. Y el esfuerzo que hacen por..., entonces yo iba siempre con toda mi información, todo lo que había ocurrido antes lo extractaba, lo apuntaba, lo anotaban en la mayoría de los casos en el historial...

- P.: ¿Ves una desconexión o una descomunicación entre a lo mejor la parte de medicina de atención primaria y la parte de las especialidades, de psiquiatría, psicología...? ¿Ves que...?

- R.: Yo creo que son estamentos distintos. Pero, pues eso, claro, yo también soy el nexo de unión que procura..., pero se ve, en la médica de atención primaria siempre se nota el tema que está un poco vendida de lo que le llega, no le llega... Si no hay..., si en muchos casos muchos especialistas no llevan informatizado todo el tema del tratamiento, ni mío ni de ningún otro paciente, lo cual me parece que es hasta penal, y encima, si pides... bueno, pero este dato, para que yo se lo comunique a la médico de cabecera, me lo darás de alguna manera, porque yo qué sé, yo no sé lo que..., o puedo olvidarlo. Pida usted un informe. Yo también sé que eso no es legal, pero también sé cómo funciona la inspección. Porque he tenido que recurrir, y para buscarme problemas, no lo hagas, no lo hagas, porque yo he visto una mesa así, llena de reclamaciones. Entonces ahí, en ese aspecto, ese es un problema de... falta de administración, falta de control. TAG08CANJUV65H

Valoraciones positivas

Acompañamiento en el TAG a largo plazo

Quando voy (a la médico de cabecera) pues con cualquier otro problema, con una gastroenteritis o con tal, cierto es que también siempre te pregunta, porque al final lleva siendo mi médica... he tenido dos médicos de cabecera en estos veinte años, y están... mi médico pues debe llevar conmigo como ya siete u ocho años. Pues ya me conoce bastante bien y entonces ella me... pues, aunque yo vaya con otra cosa, cuando mi madre va al médico siempre le pregunta por mí, “¿Qué tal está R.?, ¿qué tal le va la medicación? Dile que no abuse del Alprazolam”. Sí que he notado como una atención más cercana, y como que conocen mucho mejor mi caso, que pueden conocer... tanto el psiquiatra como el psicólogo, como la psicóloga que yo tengo. TAG04CYLRSR38H

Aportan información sobre los medicamentos, sus efectos y la posibilidad de interrupción (tras una recaída)

Me volvió a poner la Paroxetina y el Alprazolam. Sí que por ejemplo me explicó cosas que a lo mejor yo sabía pero bueno, también necesitaba que me confirmara. Pues me explicó bastante bien E., que se llama mi médica, “Pues lo que pasa en tu cabeza cuando dejas la medicación de golpe, lo adictiva que es cierta medicación que se toma para la ansiedad, la próxima vez que te pase pues... si tú quieres dejar la medicación me parece muy bien porque eso es señal de que te encuentras mejor, pero vienes donde mí y lo vamos viendo” TAG04CYLRSR38H

Podrían hacer el papel de psicólogo con más tiempo, pero mejor que hiciese un psicólogo en el centro de AP

Y crees que tu médica de Atención Primaria podría hacer más o podría hacer la función esta de psicólogo de atención...? O sea, como una figura más cercana desde atención primaria.

- R.: Yo creo que podría serlo, pero el problema, claro, es el tiempo. Es decir, al final ella tiene que pasar sus consultas diarias y no puede estar conmigo una hora o ya no digo una hora, o media hora, o cuarenta minutos preguntándome a ver qué tal me va en... Yo creo que todos... Por lo menos la mía, todos los médicos de Atención Primaria al final hacen un poquito de psicólogos. (...) Entonces yo creo que sí, que

desde Atención Primaria se puede hacer mucho más. Lo que pasa que los médicos de cabecera al final con pasar sus consultas y todo eso, yo creo que ya tienen el tiempo cubierto.

Yo creo que lo que habría que hacer pues en los Centros de Atención Primaria un poquito importantes, si es un Centro de Atención Primaria de un pueblecito pequeño pues a lo mejor no, pero bueno, en un área de influencia o lo que sea, pues un Centro de Atención Primaria, pues tener un psicólogo permanente, pues como se tiene, a lo mejor, una matrona, alguien que haga rehabilitación y que esa persona te atienda pues toda las semanas y que te lleve más o menos un seguimiento y se dedique sólo a eso. TAG04CYLRSR38H

TEMA 5: CONOCIMIENTOS PARA LA AUTOGESTIÓN Y NECESIDADES DE INFORMACION

En línea con lo encontrado en la SEC, se han detectado necesidades de información sobre el TAG, sobre la trayectoria de la enfermedad, el cuidado a largo plazo, síntomas y tratamientos. También se han encontrado posibles beneficios para la autogestión de la enfermedad a partir de técnicas, habilidades y herramientas concretas individualizadas. Las siguientes características apuntan a que un mayor conocimiento de la enfermedad y cómo se expresa en uno mismo, así como conocer y saber aplicar adecuadamente herramientas y técnicas para controlar los síntomas asociados al TAG.

Algunos aspectos concretos surgidos de las entrevistas al respecto:

- Conocer la definición general de la enfermedad, así como los síntomas físicos y psicológicos (ataques de pánico, despersonalización, etc.) y específicos que tiene cada persona con TAG, puede ayudar a disminuir los síntomas.
- Conocer que los síntomas fluctúan con el tiempo, pudiendo aparecer de forma brusca, provocado por algún episodio externo (recaídas) cuando se lleva varios años con la enfermedad, puede ayudar a disminuir los síntomas asociados.
- El empleo de técnicas y herramientas de autogestión adaptadas a cada persona, permite un mejor manejo de la enfermedad.
- Conocer que el TAG es una enfermedad crónica, de largo plazo y tomar consciencia de cuál es la trayectoria de cuidado puede ayudar a mejorar la autogestión de la enfermedad.
- Se detecta la necesidad de información sobre los efectos secundarios y de la posibilidad de dependencia asociada a los tratamientos farmacológicos.
- Se detecta la necesidad de información sobre seguimiento a largo plazo de las terapias farmacológicas y psicológicas, así como de la interrupción del tratamiento.
- Hay recursos informativos accesibles para personas con TAG: Teléfono de la Esperanza, asociaciones de pacientes, diferentes webs (p.e. "La Mente Maravillosa") y compartir experiencias con otras personas con ansiedad o TAG.

Conocimiento y autocuidado

Al inicio no eres tan consciente, pero cuando se te va pasando un poco, lo que es salirse un poco de..., ves una mejoría, empiezas a investigar por tu cuenta, qué es la agorafobia, por ejemplo, qué es el TAG, qué síntomas... Vas más allá, cómo funciona... Porque para mí, algo fundamental y que igual te parece una tontería, pero para mí fue importantísimo, el hecho de saber que los síntomas, en este caso sobre todo con la ansiedad generalizada y con determinados pensamientos obsesivos, que se me derivaron de ella, el ver que tú, cuanta más importancia le das a algo, más te crecen esos pensamientos y más te crece la ansiedad. Eso a mí me ha costado muchísimo. Pero algo tan sencillo como explicarte pues un poco que..., el decirte... A mí me lo explicaban de una forma bastante gráfica, bueno, y la sigo aplicando, que es como... no luches..., como intentar tener un pensamiento alternativo. Es decir, pues estoy fatal, me levanto fatal, y decir: Vale, me levanto fatal, tengo síntomas, pero vale, tengo ansiedad, estoy diagnosticado con que tengo ansiedad y tengo que convivir con ello.

¿Qué es lo peor que me puede pasar, que me desmaye? Bueno, pues me puedo desmayar, pero luego dices: ¿Cuántas veces te has desmayado? Ninguna. Por tanto, ese pensamiento razonable, que

realmente, cuando tú estás inmerso en lo que es la ansiedad, no razonas nada. Nada. Por más estudios que tengas, por menos estudios que tengas, pero no razonas. Y el que te enseñen a razonar y a decir: Esto es lógica, es una matemática. Tú estás todo el rato asustándote de esto, cuanto más te asustes, más importancia le estás dando. Para mí, esa información fue fundamental, que la he conseguido con el paso del tiempo, de la terapia y también de buscar información en determinados portales pero fiables. O sea, no googlear cualquier cosa, porque..., te puedes encontrar cualquier barbaridad TAG06MADAGD

Conocer la definición general de la enfermedad, así como los síntomas físicos, psicológicos y específicos que tiene cada persona con TAG (siendo fluctuantes en el tiempo y/o provocados por algún episodio externo)

En atención primaria, la verdad que no me lo explicaron [lo que era el TAG], me lo explicó la psicóloga. Me explicó en qué consistía, un poco los síntomas... Sobre todo, me explicó la parte de los síntomas, que en mi caso fue fundamental, para romper un poco la cadena del pánico, me explicó cómo funcionan los síntomas para que..., me lo explicó de una forma un poco... ¿cómo decirte?

Ella me explicó que me tenía que provocar esos síntomas, con ella. O sea, yo iba a mi terapia psicológica y a lo mejor me hacía hiperventilar, o me hacía provocarme síntomas como si me fuera a dar una crisis. Y ella me explicó que eso, lo que me hace, bueno, cuando me provocho los síntomas, ella me hace ver, como en unos registros que llevo, porque voy haciendo unos registros diarios, me hace ver qué, aunque esos síntomas me los he provocado, el cuerpo solo es capaz de ir rebajándolos. Es decir, qué porque crea que tengo mil palpitaciones, lo primero que pensaba yo, me va a dar un infarto, tengo un problema de corazón. Entonces ella me ha hecho ver que eso no es así, y que no pasa nada porque los síntomas no te afectan..., o sea, lo que es la ansiedad, no te afecta al corazón.

Ponía muchísimos ejemplos explicándome pues eso, deportistas de élite, cuando corren y tu corazón se pone a doscientos, y me lo fue explicando sobre todo de una forma gráfica y, sobre todo, práctica. TAG06MADAGD

Cuando te diagnosticaron el trastorno de ansiedad generalizada, ¿te explicaron lo que era en sí el trastorno o cómo aprendiste?

- R.: En atención primaria, la verdad que no me lo explicaron, me lo explicó la psicóloga. Me explicó en qué consistía, un poco los síntomas... Sobre todo, me explicó la parte de los síntomas, que en mi caso fue fundamental, para romper un poco la cadena del pánico, me explicó cómo funcionan los síntomas TAG03CANZHQ39M

- P.: Pero eso, los dos primeros años, cuando ya te dijo la de urgencias que era ansiedad.

- R.: Sí pero claro...

- P.: Nadie te explicó nada.

- R.: No, no, pues es ansiedad pero nadie te dice... "Pues mira, vas a tener este síntoma y esto y esto", las explicaciones son muy... al principio no le dieron ninguna explicación, y luego años más tarde, incluso ya con más conocimiento del tema de la ansiedad, ya te digo que... sí, pues bueno, la ansiedad es una respuesta física a una agresión externa que... pero realmente tú no tienes ninguna agresión externa, entonces pues claro, es un... sí, la típica respuesta de manual, de... pero no se meten más en profundidad a todos los síntomas que esto te puede acarrear. Pues claro, en principio yo pensé que sí, que los ahogos eran síntoma de ansiedad, pero luego ya a sensación de muerte inminente, el que se me bloqueara totalmente el cerebro. Me han pasado cosas como levantarme por la noche una vez... Una vez recuerdo que estaba durmiendo por la noche, como a las 2 o a las 3 de la mañana me desperté, me levanté, intenté salir de casa... yo... y es como una sensación... como que mi cuerpo estaba haciendo algo que yo no estaba controlando, como si yo estuviera viendo mi cuerpo desde fuera, una cosa súper extraña. Que no pasó nunca, y lo pasé fatal. (...). Imagínate, nunca había tenido esa sensación, si a mí eso me lo hubieran explicado, que luego sí que yo me ido enterando, pero la mayor parte de la información que tengo es porque yo la he buscado, o porque el psicólogo por ejemplo de... privado que yo he ido, que es bastante especialista en el

tema de la ansiedad, también me lo explicó. Pero si a mí alguien me hubiera dicho que "Mira, hay una cosa que se llama despersonalización, que es común en la gente que tiene cierto nivel de ansiedad un poquito más grave, no te preocupes, te puede pasar esto.." En ese momento me hubiera preocupado cuando lo estaba viviendo, pero luego no hubiera pasado dos o tres semanas fatal, porque es que era incapaz de dormir. TAG04CYLRSR38H

Me hubiera encantado que en el primer momento me hubieran dicho "Mira, tienes un trastorno de ansiedad generalizada y una depresión severa mayor y el trabajo que vamos a tener que seguir es este", pero no lo hicieron. TAG05BADMAT50M

Conocer que el TAG es una enfermedad crónica, de largo plazo y tomar consciencia de cuál es la trayectoria de cuidado puede ayudar a mejorar la autogestión

Hay algo que el psiquiatra me dijo mira: "Mira, esto, una vez que te da, no desaparece en la vida. Puedes apalearlo y aprender a convivir con ello y aprender tú a controlarte en el momento de crisis y ansiedad, pero es una cosa que no se va a superar en la vida". Y es cierto, pues que una vez que te da la primera crisis de ansiedad, pues te vuelve a dar, en mayor o en menor medida, porque ya te controlas tú y sabes lo que es, pero te vuelve a dar. TAG01MADLG35M

Necesidad de información sobre los efectos secundarios de la medicación y de la posible dependencia asociada a los tratamientos farmacológicos

Me noto con más confianza también. Yo voy donde mi médica y le digo: "Mira, E., esta medicación que mandaste me provoca a lo mejor estos síntomas que no sé si son normales". Porque por ejemplo cuando dejé la Paroxetina de golpe luego volví a mi médico de cabecera. ¿Te acuerdas que te comenté que estuve dos años, que la dejé de golpe...?

- P.: Sí, sí.

- R.: Estuve dos años muy bien [después de interrumpir de forma abrupta y sin apoyo profesional], pero luego me volvió todo de golpe, pues cuando me volví a sentir esas crisis fuertes lo primero que hice fue ir a mi médico de cabecera otra vez, que también me derivó otra vez de nuevo al psicólogo y al psiquiatra, pero aparte una medicación. Me volvió a poner la Paroxetina y el Alprazolam. Sí que por ejemplo me explicó cosas que a lo mejor yo sabía, pero bueno, también necesitaba que me confirmara. Pues me explicó bastante bien E., que se llama mi médica, "Pues lo que pasa en tu cabeza cuando dejas la medicación de golpe, lo adictiva que es cierta medicación que se toma para la ansiedad, la próxima vez que te pase pues... si tú quieres dejar la medicación me parece muy bien porque eso es señal de que te encuentras mejor, pero vienes donde mí y lo vamos viendo", ¿sabes? TAG04CYLRSR38H

Herramientas y técnicas adaptadas a la experiencia personal del TAG permite una mayor autogestión

O sea que ahí ya habías como ganado herramientas, ¿no? para reconocer un poco...

- R.: Eso sí que es cierto, qué tras veinte años, y una vez que aceptas que es un problema con el que vas a tener que convivir toda la vida porque yo lo tengo muy aceptado, y que ya empiezas tú a... de primera, a racionalizar un poco las cosas que te pasan. Pues ahora cada vez que tengo un síntoma físico, a no ser que perdure mucho en el tiempo, que sea un síntoma físico grave que te... que te imposibilite un poco la vida normal o que no asocies tú que pueda ser por ansiedad, que pueda ser otra cosa. Y ahí directamente no voy a urgencias cada cinco minutos como iba antes, pues intento yo poco a poco, con las herramientas que conseguí durante estos años, gestionarlo. Si veo que pasado un tiempo prudencial no lo puedo gestionar pues acudo otra vez al psicólogo o voy al médico, primero para que me miren y descartar un problema físico, pero generalmente ya soy yo capaz de gestionarlo. TAG04CYLRSR38H

Un aprendizaje de largo plazo

yo lo veo para toda la vida.

- P.: Tú lo ves para toda la..

- R.: Yo ahora, después de veinte años, A..

- P.: Ya.

- R.: Y prefiero... prefiero verlo así.

- P.: Vale, sí, eso.

- R.: Y que luego se me cure a... porque yo al principio me costó mucho aceptarlo, yo era una cosa que pensaba que se me iba a pasar, "Pues mira, qué bien, ahora con ese tratamiento, unos meses voy a... mucho mejor". Y al final sí, el tratamiento te... digamos que te enmascara un poquito los síntomas, te ayuda a estar mejor, a tener una vida un poquito más normal. Pero luego, con el tiempo vas viendo que la ansiedad sigue ahí, ¿sabes? sigue ahí... y yo ahora prefiero no engañarme, y su luego dentro de unos meses pues se va para siempre, pues vamos, yo encantado, pero y sino, pues por lo menos no voy a volver a tener que pasar por el tema de aceptar, de aceptar que esto va a ser para toda la vida y que tengo que tener ciertas precauciones, y cada vez va a haber cosas que yo no pueda hacer, y cosas que sí puedo hacer pero con ayuda de... pues de la... o... lo prefiero ya tenerlo aceptado. TAG04CYLRSR38H

al final es que esto es un aprendizaje continuo. Cada día vez nuevas formas de... Igual que cada día vez nuevos problemas que te genera la ansiedad, pues nuevos síntomas físicos. Claro, que no conocías. O nuevas incapacidades de hacer cosas que hasta hoy no tenías. Pues también aprendes a... hay nuevas cositas que descubres y nuevos trucos para pues eso, para frenar las crisis. A lo mejor intentas frenar un poquito los pensamientos negativos y catastróficos. Yo, por ejemplo, antes tenía muchas veces sensación de muerte súbita. O sea, de muerte súbita no, de muerte inminente que se tiene cuando... que, por lo visto, es una sensación característica de la ansiedad. TAG04CYLRSR38H

Los síntomas pueden disminuir con el conocimiento de la propia enfermedad, los síntomas en los que se expresa en cada persona con TAG y encontrar herramientas (psicológicas de autogestión,...)

Poco a poco, [los síntomas] han ido como disminuyendo en medida, ya, gracias al conocimiento, todo lo que me han explicado, lo que no es que no me asustan los síntomas. Es decir, ya soy consciente de que, si me da un ataque, pues las palpitaciones y demás, sé que no me va a pasar nada. Lo que pasa que eso me ha costado tres años de aprendizaje. Yo pensaba que esto era a corto plazo, pero para nada. La verdad que ha ido todo en pautas pequeñas y demás. TAG06MADAGD

Pero son truquitos que vas descubriendo tú, pues eso, de vivir 20 años con.. (...) Y luego esos trucos por ahí veces que dejan de funcionar, no sabes por qué. TAG04CYLRSR38H

Recursos informativos: Teléfono de la Esperanza, asociaciones de pacientes, webs (Mente Maravillosa) y compartir experiencias con otras personas con ansiedad o TAG

El Teléfono de la Esperanza, cuando vio que mi caso no se podía abordar solamente con llamadas telefónicas, se movilizaron para venir a casa a verme. Y entonces los médicos venían a recogerme y me llevaban a hacer distintos talleres. En esos talleres estaba todo el día llorando pero bueno, yo estaba allí sentada con mi cuaderno y mi boli, llorando y escribiendo, porque estaba todo el día llorando, no paraba de llorar. Pero bueno, yo iba y participaba. Hasta que pasó lo que pasó, y bueno, me tuvieron que ingresar y eso. Porque el ingreso en el psiquiátrico vino después del intento de suicidio, entonces antes pues ellos venían, venían a verme, el teléfono de la Esperanza. La Asociación Madrileña de Agorafobia simplemente me han dado documentos que yo he podido leer y desarrollar que me han ayudado muchísimo. Hay también una página en Facebook que se llama la Mente Maravillosa, que también he leído muchísimo todo lo que ponían, pero sobre todo amaba la Asociación Madrileña de Agorafobia, me ayudaba muchísimo, muchísimo a salir. TAG05BADMAT50M

En la asociación a la que pertenezco de enfermos de trastornos de ansiedad y depresión, pues tenemos un grupo de Facebook y muchas veces igual que la gente te da consejos a ti de su propia experiencia, pues tú le das consejos a ellos de tu experiencia cuando te has enfrentado a una crisis o tienen un problema en concreto. Y te das cuenta de que cada uno intenta solucionar el problema

que tiene a su manera. Es decir, cada uno encuentra, pues esto, truquitos que te pueden facilitar un poco el día a día o que te pueden... que te pueden... Yo, por ejemplo, a la hora de trabajar me he dado cuenta que me viene bien y me ayuda a concentrarme, me quita un poquito la niebla, pues yo me enchufo unos cascos al ordenador y me pongo una emisora de radio de música clásica, o de música... No puede ser música pop normal, porque me pone súper loco. O no puede ser una radio normal donde den noticias, pero pongo una emisora de música clásica. TAG04CYLRSR38H

PERFILES POR ENTREVISTADO/A

TAG01MADLG35M

El médico de cabecera le diagnosticó hace muchos años y le mandó al psiquiatra con muy mala experiencia, sólo acudió dos veces. Después fue a un psiquiatra privado que le recetó prozac y le hizo algo de terapia con buen resultado: *"estuve en la terapia ya la verdad que muchísimo mejor, vamos, es que mi vida ha cambiado muchísimo, dejé de tener miedo a quedarme sola, podía hacer pues mi vida normal, retomé mis estudios, me saqué mi carnet de conducir. Una vida normal, vamos, hasta que me encontré mejor y dejé la medicación"*.

Interrumpió sin apoyo la medicación *"y a los seis meses volví a caer, volví otra vez con los miedos, con las fobias"*.

Para retomarlo fue *"al médico de atención primaria y me dijo: "Bueno, como te has tomado Prozac, empiézatelo a tomar". Y claro, y yo cuando él me lo mandó pues me lo mandó durante una semana, y le dije: "¿Cómo me lo tengo que tomar?" Y me dice: "No, como ya lo has tomado, empieza a tomártelo una pastilla", y me puse malísima. Me mareaba, no podía estar de pie, tenía más ansiedad. Hasta que volví a ir al psiquiatra y me dijo que claro, que la medicación, aunque la hubiera tomado, no me la podía volver a tomar. Me cambió la pastilla, empecé a tomar Paroxetina, y... Y la verdad es que desde entonces tomo Paroxetina"*

Asume el TAG como una enfermedad crónica que no tiene cura y que hay que integrar. Toma desde entonces paroxetina y no piensa en dejarlo considera que es parte de integrar su enfermedad. La ha tomado incluso en embarazos y lactancias puesto que es compatible.

TAG02ME44M

Debutó a los 16 años con síntomas que parecían una gastroenteritis: *"empecé a sufrir palpitaciones y malestar estomacal, con náuseas, con retorcijones y además eso, sufría palpitaciones, nunca había sentido esa sensación de ahogo, de sudor frío. No entendía nada, recuerdo que estábamos en una zona en que no había ningún bar, ningún sitio donde podía ir al baño y me lo hice encima"*.

El problema empeoró con impacto en su vida cotidiana como no querer ir al instituto. Fue al psiquiatra, pero no obtuvo un diagnóstico claro: *"no sé, te estoy hablando de meses y meses y meses, entonces, porque ya te digo no me impedía hacer una vida normal durante un mes, luego me daba, empecé a ir, me mandaron a psiquiatría y pero yo le explicaba, también hombre, mira, ellos me preguntaban cómo ha sido tu vida, tu infancia, tus circunstancias, tu adolescencia, cómo está yendo, cómo tal. Era una terapia que tampoco determinaba nada, nunca han determinado "oye, tienes esto" porque hace 30 años no se sabía, no se etiquetaba"*.

De adolescente le dieron lexatin que la hacía dormir en clase y hoy toma un antidepresivo, fluoxetina.

No cree que haya recibido un tratamiento que le haya sido útil. Le cuesta (reconocer y) explicar su problema y muestra ambivalencia ante los tratamientos farmacológicos y psicológicos:

"Tengo que estar convenciendo a la gente de cosas que ni siquiera yo puedo explicarlo. Entonces, cuando ya (palabra no comprensible) gente que ya era especializada o que se había formado, que te entendía este tipo de patologías, era un placer y un gusto sobre todo que ellos pusieran nombre y apellidos a lo que me estaba pasando, a ver, y a las mil y una preguntas. Pero yo me considero como perro viejo. No veo nada que me aporte porque yo ya como lo tengo como planificado, entonces ¿sabes lo que me pasa? Que yo veo mucha ignorancia y mucha poca receptividad respecto a este problema, y entonces mira, bastante tengo yo como para... entonces me ha costado muchísimo llegar a este nivel de tranquilidad".

- P: De los tratamientos farmacológicos y algunos psicológicos que dijo antes como terapia de, si no la entendí mal terapias de choque o algo así, de todos los tratamientos tanto farmacológicos como psicológicos, u otros tratamientos, ¿para usted cuál es el que valora más, si los fármacos, los medicamentos, la psicoterapia? ¿Cuál de ellos valoraría más?

- R.: Yo, sabe lo que pasa, como no he visto ningún avance en nada, es verdad que me he sentido atendida y entendida, el médico que sabía lo que yo estaba haciendo, porque yo ya estaba peligrosando con mi vida al abusar de los enemas porque ya estaba en un punto de la deshidratación, ya prácticamente para ingresarme, pero obviamente el tratamiento de choque no, (...). No. Hay que tener mucha paciencia, mucho cariño, mucha comprensión y no todos los días vale y lo que hago el trayecto seis veces, pero el séptimo vuelvo a echarme para atrás. No lo sé, es que no lo sé, porque no creo que haya avanzado, no te podría decir.

Al contrario que pasa en la revisión de la literatura no parece superar la desconfianza después del inicio del tratamiento.

Considera *nefasta* su experiencia en atención primaria cuando era adolescente, minusvaloraron su ansiedad achacándola a problemas de relación con su madre. De más mayor, hace pocos años tampoco considera que hayan sido capaces de atenderla en atención primaria:

Te estoy abriendo mi corazón, mis entrañas, te estoy diciendo lo que me pasa, lo que me deja de pasar, es que algo tan íntimo, tan personal, tan embarazoso. Y dice: "Bueno, ¿y entonces qué quieres que haga por ti? Y yo le dije: "Nada". Así le contesté. Digo: "No, déjalo. Ya directamente voy con el psiquiatra". Porque tenía que pasar por ella, claro, para poder hacer la reclamación de la discapacidad, tenía que pasar por la psicóloga y el psiquiatra me dijo: "A ver, (palabra no comprensible) aunque sea el tema en sí en concreto, pues un poco para... pues yo qué sé, para charlarte, para hablar, porque además pues eso, tenía mucha ansiedad, tienes mucha frustración, muchas carencias, yo qué sé de comunicación, tal. Y me suelta eso. Le dije: "Mira, no, deja, nada, déjalo, déjalo, porque es que, de verdad, o sea... .. y que yo me considero una tía medianamente estable, una persona que está jodida, que madre mía, madre mía. Así que ya le dije: "Déjalo". Por eso te digo que es un tema que yo lo tengo totalmente olvidado. Yo no me da la cabeza de la posibilidad de acudir a ningún centro a tratarme. Por mi experiencia.

Entonces eso me sigue, a donde quiero ir yo, no despertarme al día siguiente cuando te digo quitarme la vida. Ahí como si me preguntas a cuánto sale el kilo de tomate. Claro. Te cierras, te cierras, te cierras. Mira, yo te digo que yo he salido de allí diciendo "sólo me tengo a mí, sólo me tengo a mí". Y esta gente estaba para ayudarme. Porque yo siempre he tenido la idea que cuando tú vas al médico pues te ayuda, si no la primera, la segunda vez, ¿no? Un catarro. Te ayuda. Vas al traumatólogo, (0:37:30) te ayuda. Pues yo siempre he pensado eso ¿sabes? Y hasta que me di cuenta que no, joder, y la hostia que me di fue muy gorda, porque yo me daba, me daba, me daba. Venga, yo lo hago. Hasta que ya llegué a la conclusión de que estoy sola. No les importo nada, les da igual que aparezca o que no aparezca".

TAG03CANZHQ39M:

Su ansiedad comenzó con 9 años. No podía tragar. No consiguió saber que era ansiedad hasta los 21 años después de varias recaídas. Le dieron placebo y la sirvió para esa crisis. Hace 7 años, ahora tiene 53, le volvió la ansiedad, la impedía conducir. "no podía respirar, no podía hablar, y bueno, y estuve en un médico de la seguridad social. Me hicieron de todo. (...) Entonces claro, los médicos me hicieron de todo. Me hicieron hasta una colonoscopia, endoscopia. Entonces una doctora, me llevaron como con un ataque cardio muy fuerte y la doctora me pasaron a cardiología y la doctora me dijo: "Tú lo que tienes es ansiedad. Busca ayuda". Entonces ahí es cuando yo conozco a una psicóloga porque en la Seguridad Social me decían que eso iba a tardar mucho y conozco a esta psicóloga que es la que me diagnostica finalmente, hace siete años y medio que tenía trastorno generalizado de ansiedad."

El diagnóstico tarda en llegar más de 30 años.

El tratamiento empieza con terapia psicológica que prefiere frente a los fármacos que no acepta en principio. "Cuando la psicóloga me diagnostica, me manda al psiquiatra para medicación y el médico me ha medicado, pero yo no quise". Luego ha tomado o toma duloxetine "es el componente para que puedas pensar con más claridad, pero no te da una herramienta como tal para que tú puedas tener estrategias en el momento en que se te presenten momentos más difíciles".

La relajación y meditación le sientan bien.

Considera que el acceso a psicoterapia en AP es muy lento, lo solicitó en un momento de crisis y tarda meses en llegar (todavía no lo ha obtenido).

El médico de AP le receta un medicamento (Lorazepam) que no acepta. No parece tener confianza en su MAP: "el médico de cabecera y todo, tiene mi antecedente porque yo se lo comunico, no creas que el médico de cabecera le importa mucho. A ver, ah, sí bueno, tómame un Lorazepam, como un día ya le dije

que no voy a tomar Lorazepam. "Es que tú tienes que tener voluntad de tomarte eso", me dijeron. "Yo no voy a tomar Lorazepam, porque no, porque para mí eso no es la solución".

Además, no está de acuerdo con su valoración de su estado y capacidades: "Me iba a dar el alta, entonces yo le traje un informe de la psicóloga, donde le dice que no me puede dar el alta porque yo no estoy capacitada ahora para enfrentarme a toda la orografía y la geografía de La Gomera para estar... porque es perjudicial para mí el tratamiento ahora. Que eso tiene que ser progresivo, entonces... digamos que a nivel de atención primaria no se me ha ofertado nada, claro. Él sabe que yo tomaba (Duloxetine..) con lo cual él me la puede mandar, ¿no? Pero porque él me la manda yo no lo voy a hacer porque yo tengo mi terapeuta"

Cree que no hay relación de acompañamiento: "No me he sentido arropada de ninguna manera, "bueno, sí, toma la baja, tómame esto". Con lo cual no lo puedo valorar positivamente. Porque te sientes como tienes un problema que es grave, ¿no? porque para el que no lo tiene, ah, no, no, no lo ve así, pero yo sí lo veo porque te limita, en muchos casos te limita porque imagínate tú en este pico que yo "acompañame", tal. ¿Entiendes? Creo que un poco a lo mejor de conversación de que "no te preocupes", lo que fuera, ¿no?"

Después el MAP le receta lo que dice la psicóloga privada: mi médico pues una vez me manda el fármaco, él sin ningún problema pues me hace la receta y bueno, ya está de acuerdo en que esa sea la medicación. No me dice lo contrario sino me la da. ¿Sabes? No he tenido problema en ese aspecto, ni tampoco me ha dicho: "No, mejor esto no", porque obviamente si sabe que me están tratando por otro lado él se ajusta a lo que me digan".

TAG04CYLRSR38H

Empezó con 19 años (ahora 38). Primero síntomas físicos (ahogo) atendidos en urgencias donde comprobaron que era ansiedad (con pastilla debajo de la boca (¿?)). Le derivaron al psicólogo y psiquiatra siempre con seguimiento de AP.

Le recetaron Alprazolam y Escitalopram. Éste último se lo cambiaron por paroxetina que le estabilizó. Le ha costó aceptar la medicación y todavía prefiere otro tipo de soluciones como la relajación o visualizaciones. Un periodo abusó de la medicación y le llevó a cortar radicalmente el tratamiento farmacológico con una recaída aumentada 2 años después de la interrupción.

La MAP le hace seguimiento desde hace 7 años o así y le ayudó a retomar la medicación de manera paulatina y le comentó los posibles efectos de dependencia. Los psicólogos del SNS no han podido ayudarle. Le ofrecen técnicas no adaptadas al TAG ni a su nivel de conocimiento. Un psicólogo privado con una terapia prolongada e intensa (1 hora a la semana ¿cuánto tiempo?) con acceso durante crisis, le ha ayudado a ir aprendiendo técnicas para reconocer su ansiedad e ir controlándola. La relajación, la meditación y el yoga le ayudan.

TAG05BADMAT50M:

En 2014 debutó con una crisis aguda y no se sorprendió cuando llegó el diagnóstico de ansiedad. Tras la muerte de su madre y ser despedida del trabajo se agudizó el problema. Estuvo interna en un psiquiátrico 8 meses. Comorbilidad con depresión, incluido un intento de suicidio.

Tomó Ritrovil que es clorazepam, una benzodiacepina. Pero no sabemos cuánto tiempo y cuando cambió a ansiolíticos, antidepresivos y quetiapina (ansiolítico diferente a las benzodiacepinas).

Acepta bien los fármacos y la psicoterapia Prefiere un tratamiento combinado farmacológico y psicológico. El tratamiento psiquiátrico considera que no le sirvió.

Parece adherente a los fármacos que nunca ha pensado en interrumpir. Le sientan bien, especialmente después de un ajuste que le hicieron en urgencias. (No sabemos de qué medicación)

TAG06MADAGD:

Empezó en 2016 con palpitaciones y sudor, muchos síntomas físicos para los que le hicieron multitud de pruebas desde urgencias tanto por la pública como por la privada. Ninguno de los síntomas físicos se relacionó con nada y llegó a la conclusión de que era ansiedad. Pidió consulta de psiquiatría por AP y se la dieron 3 meses después. Le pareció mucho tiempo y acudió a un psiquiatra y psicóloga por la mutua privada.

"primero que me recetaron fue Trankimazín y Deprax, Deprax por las noches. Y el Trankimazín es una pastilla como que viene dividida en cuatro partes y me mandaban cada..., pues cada 4, cada 6 horas, cada

vez que me diera un poco, que me lo tomara. Luego, cambié de psiquiatra porque yo veía que no tenía ningún avance. Yo decía: Sí, me tomo esa pastilla y en el momento me bajan los síntomas, pero luego...”
“luego cambié de psiquiatra, porque... ya cogí, bueno, en esos tres meses que tardaron en darme la cita de la seguridad social, fui a la seguridad social, y la psiquiatra me recetó el Orfidal. Solo Orfidal. Claro, yo, o sea, horrible, o sea, yo empecé tomando esa pastilla y me sentaba fatal, fatal. Pero no me mandó nada más. Hasta que nuevamente me fui a otro con el que ya me he quedado durante dos años y medio, que me recetó paroxetina, el Seroxat, y por las noches uno que se llama... (no se entiende) que se disuelve en la boca”.

“Al tomar paroxetina y el... (no se entiende) se me baja. Vi un cambio bastante grande. En seis meses, decía, bueno, pues parece que algo está haciendo. Porque yo estaba súper desconfiado, o sea, a mí darme cualquier tipo de medicación, que me dieras una aspirina, la verdad que no..., no me confiaba en nada, me lo mandara un psiquiatra o me lo mandara un psicólogo, o sea, no”.

Le ha costado aceptar los fármacos, preferiría no tomarlos, pero reconoce que le han sido de ayuda. Ha buscado una terapia combinada de terapia psicológica y farmacológica. Parece haber seguido el tratamiento indicado sin interrupciones.

También le sienta bien seguir los consejos de su psicóloga *“me manda hacer exposiciones graduales para ir saliendo a la calle, ejercicios de relajación, la respiración diafragmática, que ahí trabajé mucho con ella, que eso sí que me costó bastante, porque la respiración diafragmática es que no me entraba forma”.*

TAG07CANICR37M

Tiene ansiedad muy alta desde los 17 o 18 años y recibe el diagnóstico bien explicado. Síntomas: con migrañas, ahogos, mareos, miedo al desmayo, llanto, problemas de sueño. Se le agudiza por problemas laborales. Acude a atención primaria donde le dan la baja laboral. Le despiden y se une una depresión. Le derivan al psiquiatra. Rechaza la atención psiquiátrica en un principio y busca terapia psicológica por privado cuando puede, no siempre puede económicamente.

En atención primaria le dan tratamiento farmacológico: ansiolíticos y antidepresivos, pero no le dan acceso al psicólogo.

Los síntomas varían, tiene crisis que no puede predecir

Prefiere la terapia combinada: *“yo creo que los fármacos en los momentos en los que he estado muy mal, creo que son necesarios, creo que son necesarios. Pero creo que sin la psicoterapia no sirven para nada”.* Le gustaría que el tratamiento le permitiera no tener tantas recaídas.

TAG08CANJUV65H

Tiene ansiedad desde hace unos 20 años, pero lo iba solventando, incluso con alguna medicación de atención primaria. Le diagnosticaron en 2013 en un momento de crisis en el hospital, le trataban psicólogo y psiquiatra. Tiene depresión también. Se trata con medicación sin especificar y terapia psicológica. Opta por un tratamiento combinando fármacos, terapia y relajación.

Preferiría no tomar medicación y no acaba de entender la psicoterapia *“Pero no termino de saber qué es lo que... qué técnica hay ahí, hasta qué parte es una ciencia, o sea, como diciendo: No, yo no voy por este..., no, esto no me parece que se..., prefiero que..., no, no hay una explicación”.* Y preferiría no tomar medicación: *“llevo pensándolo no sé cuánto tiempo, no lo he hecho, pues hala, me he vuelto más vagañeta..., y es una cuestión que la he ido dejando un poco... Sí, siempre la idea general de decir, no medicarme, o sea, procurar llevarlo sin medicación”.*

La relajación le ayuda, pero le ha costado aprenderla.

Polimedicado por otras comorbilidades (depresión, pero también reuma, migrañas..)

Atención Primaria le ha servido de conexión: *“Ha sido la conexión, o sea, los médicos de cabecera que he tenido en estos últimos años, pues tres, el nexo de todo esto, porque es que si no estuvieran ellas, o sea, no hubieran estado ellas, esto no habría..., porque es que las especialidades, es asombroso cómo van cada una..., o sea, son las repúblicas absolutamente independientes e interplanetarias, viven en distintos planetas, se desentienden completamente”* (..) *“en la médica de atención primaria siempre se nota el tema que está un poco vendida de lo que le llega, no le llega... Si no hay..., si en muchos casos muchos especialistas no llevan informatizado todo el tema del tratamiento, ni mío ni de ningún otro paciente, lo cual me parece que es hasta penal, y encima, si pides... bueno, pero este dato, para que yo se lo comunique a la médico de cabecera, me lo darás de alguna manera, porque yo qué sé, yo no sé lo que..., o puedo*

olvidarlo. Pida usted un informe. Yo también sé que eso no es legal, pero también sé cómo funciona la inspección”.

Anexo 9. Siglas, abreviaturas y acrónimos

AEMPS:	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AGREE II:	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II</i>
AP:	Atención primaria
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
BZD:	Benzodiacepinas
CINAHL:	<i>Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature</i>
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
d:	día
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
GAG:	Grupo de actualización de la guía
GPC:	Guía de práctica clínica
HAMA:	Hamilton Anxiety Rating Scale
IC:	Intervalo de confianza
IRSN:	Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
ISRS:	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
MAP:	Médico/s de atención primaria
MD:	Diferencia de medias
mg:	miligramo
µg:	microgramo
n:	Tamaño de muestra
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
P:	p-valor
RR:	Riesgo relativo
SESCS:	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SMN:	Diferencia de medias estandarizadas
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TAG:	Trastorno de ansiedad generalizada
TCC:	Terapia cognitivo conductual
TCC-g:	Terapia cognitivo conductual en grupo
TCC-i:	Terapia cognitivo conductual individual
TCC-t:	Terapia cognitivo conductual telefónica
TCC-c:	Terapia cognitivo conductual asistida por ordenador
TOI:	Tamaño óptimo de información