




Ansiofíticos

Benzodiacepinas

Pregunra: 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

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

Ansiedad (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA)

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

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

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


- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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)		


Ansiedad (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas; evaluado con : diferencia de medias en la escala HAMA)

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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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)		
Eventos adversos (seguimiento: media 4 semanas)												
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.