

## 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 <sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	1386	970	-	MD 2,87 más alto. (1,91 más alto. a 3,84 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a,b</sup>	CRÍTICO
Respuesta (50% reducción desde línea base)												
11 <sup>1,3,4,6,7,8,9,10,11,12,13</sup>	ensayos aleatorios	no es serio <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	CRÍTICO
Remisión (HAMA >7)												
8 <sup>1,4,6,7,8,11,12,14</sup>	ensayos aleatorios	no es serio <sup>d</sup>	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 <sup>d</sup>	CRÍTICO
Calidad de vida												
1 <sup>8</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>e</sup>	ninguno	151	140	-	MD 5,7 más alto. (1,54 más alto. a 9,86 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>e</sup>	
Eventos adversos												
13 <sup>2,3,5,6,8,11,13,14,15,16,17,18,19</sup>	ensayos aleatorios	no es serio <sup>f</sup>	serio <sup>g</sup>	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 <sup>f,g</sup>	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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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).

## Venlafaxina

**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 <sup>1,2,3,4,5</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	581	574	-	SMD 0,33 más alto. (0,21 más alto. a 0,45 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	CRÍTICO
Respuesta (seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas; evaluado con: 50% reducción en la puntuación de la escala HAMA desde línea base)												
9 <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>	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 <sup>1,4,5,6,10</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: rango 6 semanas a 10 semanas)												
8 <sup>2,3,4,6,8,9,11,12,13</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	CRÍTICO
Eventos adversos sexuales (trastorno de la eyaculación, anorgasmia, reducción de libido)												
5 <sup>4,6,11,12,14</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>d</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	96/667 (14,4%)	9/682 (1,3%)	RD 0,14 (0,05 a 0,22)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕○○ Baja <sup>b,d</sup>	IMPORTANTE

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

Explicaciones

a. Heterogeneidad moderada (Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 12,70$ ,  $\text{df} = 4$  ( $P = 0,01$ );  $I^2 = 69\%$ ) 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 (Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 161,07$ ,  $\text{df} = 13$  ( $P < 0,00001$ );  $I^2 = 92\%$ ) 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 (Heterogeneity:  $\text{Tau}^2 = 0,01$ ;  $\text{Chi}^2 = 59,31$ ,  $\text{df} = 6$  ( $P < 0,00001$ );  $I^2 = 90\%$ ) que no se explica por la inclusión de diferentes dosis)

Referencias

- Nimatoudis I, Zisis 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.
- 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.
- 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	duloxetina	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 <sup>1,2,3,4,5</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	seria <sup>a</sup>	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 <sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>	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 <sup>1,3,4,5,6,8</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	seria <sup>b</sup>	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 (evaluado con: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire–Short Form; Escala de: 17 a 70, a mayor puntuación mejor calidad de vida)												
1 <sup>5</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	muy seria <sup>a,b</sup>	ninguna	151	140	-	MD 5,7 más alto (1,54 más alto a 9,86 más alto)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												
4 <sup>2,4,5,8</sup>	ensayos aleatorios	no es serio	no es seria	no es seria	seria <sup>a</sup>	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., Desai, 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., 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.
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.