

6. Tratamiento farmacológico

6.1. Antidepresivos

6.1.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Pregunta para responder:

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

Recomendaciones

1. 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]
2. 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]
3. 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]
4. 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]
5. 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]
6. 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.

7. 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.
8. 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]
9. 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]
10. Se sugiere revisar la respuesta inicial después de 4-6 semanas de tratamiento y no aumentar la dosis antes de dicho periodo. [BPC]
11. 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]
12. 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]
13. 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]
14. 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]
15. 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]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de los ISRS como primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes con TAG moderado, cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa.

El GAG ha tenido en cuenta la magnitud de los efectos beneficiosos esperados, la calidad de la evidencia, el balance beneficio-riesgo junto con el coste de estos fármacos y la aceptabilidad general de estos fármacos por parte de los pacientes.

Además, relacionadas con la implementación de estas recomendaciones, se han formulado una serie de recomendaciones de buena práctica. Se trata de consideraciones clínicas relevantes orientadas a la estrategia en caso de TAG grave, las consideraciones para la prescripción, la no preferencia de fármacos individuales dentro de la clase y la dosificación, las consideraciones en caso de embarazo, la información que se debe ofrecer al paciente, la alternativa en caso de no tolerancia al tratamiento inicial, la estrategia en caso de TAG grave, la monitorización de la adherencia y la respuesta, la continuación y finalización del tratamiento y, por último, la alternativa a la no respuesta, en base a la experiencia en la práctica clínica del GAG y las recomendaciones de las GPC actuales de calidad metodológica alta sobre el TAG (63,83).

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que los ISRS tienen efectos significativos en la reducción de los niveles de ansiedad, el aumento de la probabilidad de respuesta y la probabilidad de remisión, así como en el aumento del nivel de calidad de vida.

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de 15 ECA (n= 5737) (132–146), es moderada.

Balance beneficio-riesgo: la evidencia científica señala beneficios claros de los ISRS en el tratamiento del TAG.

Por otro lado, si bien los ISRS no están exentos de efectos secundarios, estos son bien conocidos y algunos se pueden reducir disminuyendo la dosis de inicio y permaneciendo vigilantes, ofreciendo la información necesaria al paciente para que los detecte de forma temprana. Por consiguiente, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo es globalmente favorable a los ISRS.

Uso de recursos y costes: el coste del tratamiento con ISRS, teniendo en cuenta únicamente el coste de los fármacos, se considera insignificante.

Aceptabilidad: los ISRS tienen un perfil de seguridad bien establecido y son ampliamente utilizados en AP, por lo que existe gran experiencia de uso. Por consiguiente, desde el punto de vista del GAG, la mayoría de los pacientes, una vez informados de los pros y los contras, estarían de acuerdo con el tratamiento.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron 15 ECA con un total de 5737 personas con TAG, 3266 tratados con algún ISRS, y 2471 tratados con placebo (132–146). De los 15 ECA, 6 ECA (n= 1.990) evalúan el efecto del escitalopram (136–

138,141–143), 4 ECA (n= 1.600) el de la paroxetina (132,138–140), 3 ECA (n= 1.066) el de la sertralina (133–135) y 3 el de la vilazodona (n= 1.475) (144–146).

Los resultados muestran que el tratamiento con ISRS frente al placebo en adultos con TAG:

- Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño).
 - o En el caso de la paroxetina, sertralina y escitalopram, el efecto no supera el umbral de decisión clínica.
- Aumenta la probabilidad de respuesta (136 pacientes más por cada 1.000).
- Aumenta la probabilidad de remisión (141 pacientes más por cada 1.000).
- Incrementa la CVRS (efecto moderado).
 - o En el caso de la sertralina y escitalopram, el efecto no supera el umbral de decisión clínica.
- Aumenta el riesgo de eventos adversos (185 pacientes más por cada 1.000).
- Reduce el riesgo de eventos adversos sexuales (21 pacientes menos por cada 1.000).
 - o En el caso de la paroxetina aumenta el riesgo en 150 pacientes más por cada 1.000).

En el análisis de subgrupo se observaron diferencias en los desenlaces considerados claves entre los pacientes que recibieron diferentes dosis de:

Vilazodona:

Niveles de ansiedad

- 20 mg: no efecto
- 40 mg: no efecto
- 20-40 mg: efecto pequeño

Probabilidad de respuesta

- 20 mg: no efecto
- 40 mg: 139 pacientes más por cada 1.000
- 20-40 mg: 134 pacientes más por cada 1.000

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

Paroxetina:

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
- Riesgo de eventos adversos (no se especifican cuáles)

- 20 mg: 136 pacientes más por cada 1.000
- 40 mg: 112 pacientes más por cada 1.000
- 20-50 mg: 704 pacientes más por cada 1.000

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.
- **Consideraciones adicionales:** 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 el 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, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblores, irritabilidad, letargo, lloro constante, somnolencia y dificultad para dormir.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia fue considerada moderada. Esto se debe a que la inconsistencia observada entre estudios para alguno de los desenlaces considerados no ha podido ser explicada por los subgrupos establecidos (fármacos y dosis) o han mostrado a su vez heterogeneidad. Además de esto, el intervalo de confianza (IC) 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 las variable ansiedad (6 puntos en la

Escala de Ansiedad de Hamilton) y CVRS (6,8 puntos en el cuestionario sobre Calidad de Vida, Satisfacción y Placer, en su versión corta).

Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada moderada para ansiedad, respuesta, calidad de vida y eventos adversos, y alta para remisión.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no son importantes.
- **Evidencia procedente de la 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 considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes y reducción de costes insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el coste de los ISRS en comparación con placebo en España.
- **Consideraciones adicionales:** Se estimó que el coste 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.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** No hay estudios incluidos.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de los recursos durante el tratamiento con ISRS en España.
- h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?
- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** 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 (147).
- i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?
- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
 - **Consideraciones adicionales:** 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.
- j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?
- **Juicio:** Probablemente sí.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** 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 (148).
- 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) (132,134–136,138–140,142,143). 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) (144–146).
 - 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) (132,138–140).

- Sertralina: no se obtuvieron tasas diferenciales de abandono de la sertralina frente al placebo (134,135).
- 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) (136,138,142,143).

Por otro lado, la presencia de efectos adversos como la disminución del deseo sexual, la dificultad para llegar al orgasmo o la disfunción eréctil (132,134,135,137–143) puede llegar a ser difícilmente aceptable para algunos pacientes.

- **Consideraciones adicionales:** 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.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** 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.

6.1.2. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Pregunta para responder:

- 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?

Recomendaciones

1. 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]
2. 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]

Las recomendaciones de BPC 3-8 y 10-13 formuladas para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver Apartado 6.1.1.) son también aplicables para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de los IRSN como alternativa a los ISRS en pacientes con TAG moderado cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa.

La recomendación se ha basado en la magnitud de los efectos beneficiosos esperados, la calidad de la evidencia, el balance beneficio-riesgo favorable junto con el bajo coste de estos fármacos y la aceptabilidad general de los mismos por parte de los pacientes.

Además, con el objetivo de complementar estas recomendaciones, se ha formulado una recomendación de buena práctica orientada a la alternativa en caso de no tolerancia al tratamiento inicial. La serie de recomendaciones de BPC, que aplican tanto a los ISRS como a los IRSN, son consideraciones para la prescripción, la no preferencia de fármacos individuales dentro de la clase y la dosificación, las consideraciones en caso de embarazo, la información que se debe ofrecer al paciente, la estrategia en caso de TAG grave, la monitorización de la adherencia y la respuesta, la continuación y finalización del tratamiento y, por último, la alternativa a la no respuesta. Para ello, se ha tenido en cuenta la experiencia en la práctica clínica del GAG y las recomendaciones de las GPC actuales de calidad metodológica alta sobre el TAG (63,83).

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que los IRSN muestran efectos significativos en el aumento de la probabilidad de respuesta y la probabilidad de remisión y un efecto pequeño sobre los niveles de ansiedad y los niveles de calidad de vida.

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de 19 ECA (n= 7.809) (143,149–166), es moderada.

Balance beneficio-riesgo: la evidencia científica señala beneficios claros de los IRSN en el tratamiento del TAG. Por otro lado, si bien los IRSN no están exentos de efectos secundarios, estos son bien conocidos y algunos se pueden reducir disminuyendo la dosis de inicio y permaneciendo vigilantes, ofreciendo la información necesaria al paciente para que los detecte de forma temprana. Por consiguiente, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo es globalmente favorable a los IRSN.

Uso de recursos y costes: el coste del tratamiento con IRSN, teniendo en cuenta únicamente el coste de los fármacos, se considera insignificante.

Aceptabilidad: los IRSN tienen un perfil de seguridad bien establecido y son ampliamente utilizados en AP, por lo que existe gran experiencia de uso. Por consiguiente, desde el punto de vista del GAG, la mayoría de los pacientes, una vez informados de los pros y los contras, estarían de acuerdo con el tratamiento.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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 (143,149–166). Catorce de los ensayos (n= 4.223) (143,149,150,153,154,156,157,159–162,164–166) evalúan la venlafaxina y 8 la duloxetina (n= 3.586) (149–151,154,155,158,163,167).

Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con IRSN frente al placebo:

- Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño).
 - En el caso de la duloxetina, no supera el umbral de decisión clínica.
- Aumenta la probabilidad de respuesta (164 pacientes más por cada 1.000).
- Aumenta la probabilidad de remisión (134 pacientes más por cada 1.000).
- Incrementa los niveles de CVRS (efecto pequeño).
 - En el caso de la duloxetina, no supera el umbral de decisión clínica.
- Aumenta el riesgo de eventos adversos (222 pacientes más por cada 1.000).

- En el caso de la venlafaxina, aumenta el riesgo de eventos adversos sexuales (120 pacientes más por cada 1000).

En el análisis de subgrupo no se observaron diferencias en los desenlaces considerados claves entre los pacientes que recibieron diferentes dosis de duloxetina, pero sí en el caso de la venlafaxina como se muestra a continuación:

Niveles de ansiedad

75 mg: efecto pequeño

75-225 mg: efecto pequeño

Probabilidad de respuesta

75 mg: 143 pacientes más por cada 1.000

150 mg: 105 pacientes más por cada 1.000

75-225 mg: 162 pacientes más por cada 1.000

Riesgo de eventos adversos

75 mg: 284 pacientes más por cada 1.000

150 mg: 275 pacientes más por cada 1.000

225 mg: 248 pacientes más por cada 1.000

75-225 mg: 295 pacientes más por cada 1.000

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.
- **Consideraciones adicionales:** 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.

Las fichas técnicas de los medicamentos y las notas de seguridad de la AEMPS y Drugdex indican la aparición de los siguientes 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 QT corregido (QTc), torsade de pointes (TdP), 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. En el caso de venlafaxina, especialmente asociados con dosis superiores a las terapéuticas (75 mg/d).
- Con duloxetina se han notificado casos de alteraciones hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal, retención urinaria, y daño hepático, incluyendo un aumento grave de las enzimas hepáticas (10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia. Además, se han notificado casos con efectos psiquiátricos como alucinaciones o irritabilidad.

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 similar a los ISRS. 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.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o variabilidad no son importantes.
- **Evidencia procedente de la 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 considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes y reducción de costes insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el coste de los IRSN en comparación con placebo en España.
- **Consideraciones adicionales:** 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.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** No hay estudios incluidos.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con IRSN en España.

h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** En la única evaluación económica identificada en la que se evalúa los IRSN además de otros medicamentos frente a placebo (147), se encontró que los IRSN son más efectivos en términos de AVAC y menos costosos que el placebo en Reino Unido.

i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con IRSN en el SNS.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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 (148).

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%) ($P < 0,01$) (143,149–156,163,164,166).

Consideraciones adicionales: 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.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Aunque otros ISRS como la desvenlafaxina no tienen indicación en ficha técnica para el tratamiento de los adultos con TAG, la duloxetina y la venlafaxina retard tienen indicación aprobada para el TAG.

6.1.3. Otros antidepresivos

6.1.3.1. Agomelatina

Pregunta para responder:

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

Recomendaciones

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

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de la agomelatina en pacientes con TAG. El grupo de trabajo ha considerado la mayor evidencia disponible de efectividad sobre otros antidepresivos de primera línea, las consideraciones de seguridad y el coste del fármaco.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que la agomelatina muestra un efecto grande sobre los niveles de ansiedad y clínicamente significativos sobre las tasas de respuesta de respuesta y remisión. Sin embargo, los ISRS y IRSN tienen una base de evidencia más robusta y

se ha demostrado que son efectivos en el tratamiento del TAG. Estos medicamentos tienen perfiles de seguridad bien establecidos y son más conocidos por los médicos de AP.

Aunque la agomelatina se considera generalmente bien tolerada, tiene ciertas consideraciones de seguridad que deben tenerse en cuenta. Puede aumentar el riesgo de daño hepático, por lo que se requiere monitoreo regular de la función hepática durante el tratamiento. Además, tiene interacciones farmacológicas significativas con otros medicamentos, lo que puede limitar su uso en pacientes polimedicados. Estas consideraciones pueden complicar su uso en el entorno de AP, donde la monitorización y el manejo de las interacciones pueden ser más desafiantes.

Uso de recursos y costes: el coste de la agomelatina puede ser significativamente más alto en comparación con otros antidepresivos más comunes.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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 (136,168,169). La duración del tratamiento fue de 12 semanas.

Los resultados muestran que el tratamiento con agomelatina frente al placebo en adultos con TAG:

- Reduce los niveles de ansiedad (efecto grande).
- Aumenta la probabilidad de respuesta (305 pacientes más por cada 1.000).
- Aumenta la probabilidad de remisión (195 pacientes más por cada 1.000).
- No aumenta el riesgo de eventos adversos.

Los resultados del análisis por subgrupo mostraron que el tratamiento con diferentes dosis de agomelatina afecta a algunos desenlaces considerados claves como se muestra a continuación:

Niveles de ansiedad:

- 10 mg: efecto grande.
- 25 mg: efecto grande.
- 25-50 mg: efecto moderado.

Probabilidad de respuesta:

- 10 mg: 286 pacientes más por cada 1.000.
- 25 mg: 475 pacientes más por cada 1.000.
- 25-50 mg: 244 pacientes más por cada 1.000.

Probabilidad de remisión:

- 10 mg: 125 pacientes más por cada 1.000.
- 25 mg: 270 pacientes más por cada 1.000.
- 25-50 mg: 190 pacientes más por cada 1.000.

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.
- **Consideraciones adicionales:** 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.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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, la calidad de la evidencia fue considerada moderada para ansiedad, remisión y eventos adversos, y baja para la respuesta.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no son importantes.
- **Evidencia procedente de la 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 considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el coste de agomelatina en comparación con placebo en España.
- **Consideraciones adicionales:** 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.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** No hay estudios incluidos.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de los recursos durante el tratamiento con agomelatina en España.

h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparara agomelatina con placebo o cuidados habituales.

i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

- **Consideraciones adicionales:** El mayor coste del fármaco con respecto a otras opciones y el hecho de que no tenga autorizada indicación para TAG reduce la probabilidad de que este fármaco se use de la misma forma en todo el territorio nacional, 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 situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con agomelatina en el SNS dado que su uso se restringiría a aquellos pacientes con una historia de falla terapéutica y ausencia de alternativa.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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 (136,168,169).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la necesidad de monitorizar la función hepática puede reducir la aceptabilidad del tratamiento por parte de los pacientes.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** La agomelatina no tiene autorizada indicación para el tratamiento del 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.

6.1.3.2. Vortioxetina

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la vortioxetina frente al placebo?

Recomendaciones

Se sugiere no utilizar el antidepresivo vortioxetina en el tratamiento de las personas con TAG.

[Débil en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de la vortioxetina en pacientes con TAG. El grupo de trabajo ha considerado el balance beneficio-riesgo y el coste no despreciable del fármaco.

Justificación detallada

Balance beneficio-riesgo: la evidencia científica no señala beneficios del tratamiento con vortioxetina y podría estar asociado a la aparición de eventos adversos, por lo tanto, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo es globalmente desfavorable al uso de este fármaco.

Uso de recursos y costes: el coste de la vortioxetina es significativamente más alto que el de otros antidepresivos más comunes.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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 tratadas con 5 mg y 308 con 10 mg, mientras que 613 recibieron placebo (152,167,170,171). La duración del tratamiento fue de 8 semanas.

Los resultados muestran que el tratamiento con vortioxetina frente al placebo en adultos con TAG:

- No modifica los niveles de ansiedad.
- No modifica la probabilidad de respuesta.
- No modifica la probabilidad de remisión.
- Aumenta el riesgo de eventos adversos (69 pacientes más por cada 1.000).

No se han realizado análisis por subgrupo del tratamiento con diferentes dosis de vortioxetina por falta de evidencia.

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.
- **Consideraciones adicionales:** 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, hipertonia, 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.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia fue considerada moderada, debido a que, en los desenlaces clave, respuesta 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.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no son importantes.
- **Evidencia procedente de la 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 considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes moderados.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el coste de vortioxetina en comparación con placebo en España.
 - **Consideraciones adicionales:** 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.
- g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?
- **Juicio:** No hay estudios incluidos
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de los recursos durante el tratamiento con vortioxetina en España.
- h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?
- **Juicio:** Desconocido.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparara vortioxetina con placebo o cuidados habituales.
- i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?
- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
 - **Consideraciones adicionales:** 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.
- j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?
- **Juicio:** Probablemente sí.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** 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%) ($P < 0,01$) (152,167,170,171).
- k) ¿Es factible la implementación de la opción?
- **Juicio:** Probablemente sí.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** 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.