

6.3. Otros fármacos

6.3.1. Pregabalina

Pregunta para responder:

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

Recomendaciones

- 1) 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]
- 2) Se sugiere evitar la prescripción de pregabalina en pacientes con antecedentes o riesgo elevado de abuso de sustancias. [BPC]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de la pregabalina en pacientes con TAG que no toleran los ISRS y los IRSN. El grupo de trabajo ha considerado la calidad global de la evidencia y el balance beneficio-riesgo. Por otro lado, ha considerado que, debido a su mecanismo de acción único, la pregabalina puede ser útil para aquellos que no toleran los ISRS y los IRSN. Asimismo, se ha considerado que su uso indebido puede producir dependencia y motivar conductas de abuso y tráfico ilegal, sobre todo, en pacientes con antecedentes de toxicomanía.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de 6 ECA (n= 1.667), es moderada. Las variables probabilidad de remisión y nivel de preocupación no fueron informadas en ninguno de los estudios.

Balance beneficio-riesgo: de acuerdo a los resultados, el uso de la pregabalina presenta beneficios en el tratamiento del TAG respecto a los niveles de ansiedad y la probabilidad de respuesta, sin aumentar el riesgo de eventos adversos graves. Por tanto, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo es globalmente favorable a este fármaco.

La pregabalina tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos, por tanto, el grupo considera que en estos pacientes se puede obtener doble beneficio utilizando este medicamento, evitando así duplicidades en el tratamiento global del paciente con TAG y dolor neuropático.

La pregabalina presenta un bajo potencial adictivo a dosis terapéuticas pero en ocasiones pueden ser consumidas a dosis más altas de las recomendadas o utilizando vías de consumo no recomendadas, para producir efectos sedantes y psicodélicos. Este uso indebido puede producir dependencia y motivar conductas de abuso y tráfico ilegal, sobre todo, en pacientes con antecedentes de toxicomanía. Por este motivo se ha formulado una recomendación de buena práctica a favor de evitar su uso en aquellos pacientes con antecedentes o riesgo elevado de abuso de sustancias.

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 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 (153,157,185,188,190,200). La duración del tratamiento osciló entre las 4 y 6 semanas.

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

- Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño).
- Aumenta la probabilidad de respuesta (159 pacientes más por cada 1.000).
- No modifica los niveles de CVRS.
- Aumenta el riesgo de eventos adversos (136 pacientes más por cada 1.000).
- No modifica el riesgo de eventos adversos graves.

Los resultados del análisis por subgrupo mostraron que el tratamiento con diferentes dosis de pregabalina no afecta en general a los desenlaces considerados claves.

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:** 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.

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 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.

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 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 pregabalina en comparación con placebo en España.
- **Consideraciones adicionales:** 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.

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 de pregabalina en comparación con placebo en España.

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

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** En la única evaluación económica identificada en la que se evalúa pregabalina además de otros medicamentos frente a placebo (147), se encontró que la pregabalina es más efectiva en términos de AVAC y más costosa 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 pregabalina en el SNS.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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 (153,157,185,188,190,200).
- **Consideraciones adicionales:** 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.

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:** 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 pautaada tras la valoración del paciente en AE en Salud Mental.

6.3.2. Quetiapina

Pregunta para responder:

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

Recomendaciones

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

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de la quetiapina como alternativa a las BZD en pacientes con TAG riesgo de abuso de BZD o de deterioro cognitivo. El grupo de trabajo ha considerado la calidad de la evidencia y el balance beneficio-riesgo.

Además, con el objetivo de complementar esta recomendación, se ha formulado una recomendación de buena práctica en cuanto a la dosis máxima de quetiapina a utilizar en AP, en base a que se trata de un fármaco con efecto antipsicótico y con potencial riesgo de efectos adversos graves así como múltiples interacciones farmacológicas. Requiere por tanto una estrecha supervisión por parte de médicos expertos en su uso. A dosis bajas no tiene efecto antipsicótico y disminuyen los efectos secundarios.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de 3 ECA (n= 1.706), es alta. La variable nivel de preocupación no fue informada en ninguno de los estudios.

Balance beneficio-riesgo: la evidencia científica señala beneficios de la quetiapina en el tratamiento del TAG, con mejora en el nivel de ansiedad y la probabilidad de respuesta y de remisión, sin embargo, también señala un aumento en el riesgo de aparición de eventos adversos.

El GAG ha considerado que el uso de quetiapina puede ser útil en AP en aquellos pacientes con riesgo de abuso de sustancias o de padecer deterioro cognitivo, como alternativa a las BZD y a dosis bajas, ya que, en estos casos, los efectos beneficiosos superan los riesgos.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron 3 ECA con 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 (140,141,201). La duración del tratamiento fue de 8 semanas.

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

- Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño).
- Aumenta la probabilidad de respuesta (113 pacientes más por cada 1.000).
- Aumenta la probabilidad de remisión (71 pacientes más por cada 1.000).
- No modifica los niveles de calidad de vida.
- Aumenta el riesgo de eventos adversos (132 pacientes más por cada 1.000).

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:

- 50 mg: efecto pequeño.
- 150 mg: efecto pequeño.
- 300 mg: efecto pequeño.

Probabilidad de respuesta:

- 50 mg: 103 pacientes más por cada 1.000.
- 150 mg: 162 pacientes más por cada 1.000.
- 300 mg: no efecto.

Probabilidad de remisión:

- 50 mg: 68 pacientes más por cada 1.000.
- 150 mg: 115 pacientes más por cada 1.000.
- 300 mg: no efecto.

Riesgo de eventos adversos:

- 150 mg: 133 pacientes más por cada 1.000.
- 300 mg: 128 pacientes más por cada 1.000.

Los eventos adversos observados fueron boca seca, somnolencia, sedación y dolor de cabeza, sin embargo, no informan de la gravedad y la duración de los mismos.

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:** 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, a dosis altas y en tratamientos prolongados, 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 (202). Sin embargo, su empleo a dosis bajas disminuye la probabilidad de estos eventos.

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

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

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.
- **Consideraciones adicionales:** 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.

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

- **Juicio:** Variable.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el coste de quetiapina en comparación con placebo en España.
- **Consideraciones adicionales:** En España, el coste del tratamiento con quetiapina por paciente y trimestre se estima entre 24,30 € (50 mg/d) y 145,80 € (300 mg/d). El rango de dosis habitual de quetiapina en TAG no suele superar los 150 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.

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 quetiapina 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 quetiapina 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:** 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 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 quetiapina 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:** Variable.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Por otro lado, 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%) ($P < 0,01$) (140,141,201).
- **Consideraciones adicionales:** 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 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

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

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

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 pautaada tras la valoración del paciente en AE en Salud Mental.

6.3.3. Opipramol

Pregunta para responder:

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

Recomendaciones

1. No se recomienda el uso del opipramol para el tratamiento en AP de las personas con TAG.
[Débil en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso del opipramol en pacientes con TAG en base a las pruebas disponibles, escasas y de calidad muy baja, tanto de los riesgos como de los beneficios del tratamiento en estos pacientes junto con la no comercialización del fármaco en España.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la evidencia considerada procede de un solo ECA (n= 208) que presenta imprecisión en los dos únicos resultados informados (nivel de ansiedad y tasa de eventos adversos). Por lo tanto, la calidad global de la evidencia se considera muy baja.

Factibilidad: el tratamiento con opipramol no es aplicable a este contexto dado que no se comercializa en España.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** 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 (184).

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

- No modifica los niveles de ansiedad.
- No modifica el riesgo de eventos adversos, los cuales estuvieron relacionados con el sistema gastrointestinal. Sin embargo, no se informa de la naturaleza específica, la gravedad y la duración de los eventos.

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:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.

- c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?
- **Juicio:** Muy baja.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** 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.
- d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?
- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean 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:** No favorece a la intervención ni a la comparación.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?
- **Juicio:** Desconocido
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de los recursos durante el tratamiento con opipramol en España.
- 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 opipramol 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 opipramol 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.

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

- **Juicio:** No.
- **Evidencia procedente de la investigación:** En el ECA considerado (184), las tasas de abandono del opipramol durante el periodo de tratamiento de 28 días analizado son equiparables a las del placebo.
- **Consideraciones adicionales:** 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.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** No.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El opipramol no está comercializado en España.