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

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD

MINISTERIO DE SANIDAD
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud
Gobierno de Canarias

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

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 2024
Edita: Ministerio de Sanidad
Edita: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
NIPO: 133-24-152-1
ISBN: 978-84-09-68019-1
DOI: https://doi.org/10.46995/gpc_641

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS de 2018.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en Atención Primaria. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2024. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

MINISTERIO DE SANIDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud
Gobierno de Canarias

Indice

Presentación **7**

Autoría y Colaboraciones **9**

Preguntas para responder **13**

Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones **14**

Recomendaciones de la GPC **16**

1. Introducción **24**

2. Alcance y Objetivos **33**

3. Metodología **35**

4. Estrategia de atención inicial **38**

5. Tratamiento psicológico **44**
5.1. Terapia cognitivo conductual 44
5.2. Terapia de relajación 53
5.3. Terapia metacognitiva 58
5.4. Terapia de aceptación y compromiso 63
5.5. Terapia psicodinámica 67
5.6. Mindfulness 72

6. Tratamiento farmacológico **78**
6.1. Antidepresivos 78
6.1.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina 78
6.1.2. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina 86
6.1.3. Otros antidepresivos 92
6.2. Ansiolíticos 101
6.2.1. Benzodiacepinas 101
6.2.2. Otros ansiolíticos 107
6.3. Otros fármacos 110
6.3.1. Pregabalina 110
6.3.2. Quetiapina 115
6.3.3. Opipramol 120

7. Otros tratamientos **124**
7.1. Programas de ejercicio físico 124

7.2. Hierbas medicinales 129
7.2.1. Camomila (manzanilla) 129
7.2.2. Pasiflora 133
7.2.3. Valeriana 137
7.2.4. Galphimia Glauca o árnica roja 140
7.2.5. Kava 144
7.2.6. Silexan o extracto de lavanda 147
7.2.7. Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin 151
7.2.8. Medicina herbal oriental 156

8. Derivación a atención especializada en salud mental 165

9. Estrategias diagnósticas y terapéuticas 169

10. Difusión e implementación 172

11. Líneas de investigación futura 175

12. Plan de actualización 177

Anexos 178
Anexo 1. Instrumentos de medida de la ansiedad y adherencia al tratamiento 178
Anexo 2. Esquema para las sesiones de psicoeducación 183
Anexo 3. Información para pacientes 185
Anexo 4. Tabla de fármacos 212
Anexo 5. Glosario de términos 213
Anexo 6. Abreviaturas, siglas y acrónimos 219
Anexo 7. Declaración de intereses 221

Bibliografía 223

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), «conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes» (1).

Entre las prioridades del Ministerio de Sanidad se encuentra consolidar la elaboración y actualización de GPC, coordinada desde GuíaSalud, en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS). Es en este contexto en el que se enmarca la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en Atención Primaria.

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es uno de los trastornos mentales más frecuentes en atención primaria (AP) y el más común entre los usuarios asiduos de este ámbito. El TAG es el trastorno de ansiedad más invalidante (2) generando un importante impacto para el paciente en términos de calidad de vida y para la sociedad en términos de costes directos e indirectos (3–5).

Los porcentajes estimados de prevalencia-año y prevalencia-vida para el TAG se encuentran entre el 1%-3,6% y el 2,8-5,7% (2–4,6), respectivamente, si bien el riesgo de desarrollar el TAG se duplica en mujeres frente a los hombres. Estas cifras aumentan hasta el 11,7% en los pacientes atendidos en los entornos de AP (7).

Los médicos de familia, junto con el resto de profesionales que trabajan en AP, son los profesionales sanitarios que, por su ubicación en la red asistencial, pueden detectar precozmente los primeros síntomas en los pacientes que acuden a sus consultas con un TAG. La ansiedad y la preocupación excesiva son motivos de consulta muy frecuentes, la mayoría de las veces muy inespecíficos y que pueden ser enmascarados por síntomas somáticos. El manejo del paciente con TAG resulta, por tanto, complejo, sobre todo si consideramos la dificultad del diagnóstico, la necesidad de una terapéutica específica y, a veces, prolongada en el tiempo, así como la necesidad, en ciertas ocasiones, de derivación a atención especializada en Salud Mental. Por todo ello, existe cierta variabilidad en el manejo del TAG.

Esta GPC actualiza parcialmente la GPC previa para el manejo de pacientes con trastornos de ansiedad en AP publicada en el año 2008 (8). La alta prevalencia del TAG y la variabilidad en la práctica clínica, sumado al tiempo transcurrido desde la publicación de la GPC, así como la aparición de nuevos avances en el conocimiento de este trastorno, justifican una revisión y actualización del mencionado documento en cuanto al TAG.

Esta GPC se dirige principalmente a los profesionales implicados en la asistencia sanitaria de estos pacientes en el ámbito de la AP, con el objetivo de proporcionarles las herramientas apropiadas para el abordaje y tratamiento de esta patología, disminuir la

variabilidad en su práctica clínica, así como facilitar la coordinación entre el ámbito de AP y atención especializada en Salud Mental.

Esta guía es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo multidisciplinar de profesionales vinculados con la asistencia del adulto con TAG, y en ella se pretende dar respuesta a muchas de las preguntas que se pueden plantear en la práctica asistencial, para lo que se facilitan recomendaciones elaboradas de forma sistemática, basadas en la mejor evidencia disponible en la actualidad y centradas en el paciente.

Desde la Dirección General de Salud Pública, agradecemos a todas estas personas el trabajo realizado y esperamos que pueda ayudar a profesionales y pacientes en la toma de decisiones, mejorando la adecuación de los tratamientos y la calidad de vida de la población afectada por TAG.

Pedro Gullón Tosio
Director General de Salud Pública y Equidad en Salud

Autoría y Colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en atención primaria

Francisco Javier Acosta Artiles, médico especialista en Psiquiatría, Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria.

Francisco Javier Castro Molina, enfermero especialista de salud mental, Escuela de Enfermería de Nuestra Señora de Candelaria (Universidad de La Laguna), Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. Asociación Española de Enfermería de Salud Mental (AEESME).

Isabel del Cura González, médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Gerencia Asistencial de Atención Primaria de Madrid, Madrid. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), España.

Lidia García Pérez, metodóloga y economista, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), España.

Mª del Mar García Saiz, farmacóloga clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria.

Carmen Elena González Álvarez, paciente, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Rut Samanta González Martín, enfermera especialista en salud mental, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Lilisbeth Perestelo Pérez, metodóloga y psicóloga, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), España.

Amado Rivero Santana, metodólogo y psicólogo, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), España.

Luisa Mª Saavedra Jiménez, trabajadora social, Dirección general de Salud Pública, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Pedro Serrano Pérez, médico especialista en Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo. *Translational Neuroscience Research Group*, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS-Galicia Sur), SERGAS-UVIGO, CIBERSAM, Vigo.

Ana Toledo Chavarri, metodóloga cualitativa y antropóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), España.

Dulcinea Vega Dávila, médica especialista en Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria.

Coordinación

Coordinación clínica

Mª Mercedes San Andrés Padrón, médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, C.S. de San Benito, Gerencia de Atención Primaria, Servicio Canario de la Salud, Tenerife.

Coordinación metodológica

Mª del Mar Trujillo Martín, metodóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), España.

Tasmania del Pino Sedeño, metodóloga y psicóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), España.

Equipo técnico

Búsqueda de la bibliografía

Antonio Romero Tabares, documentalista, Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía, Sevilla.

Estefanía Herrera Ramos, documentalista, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Carlos González Rodríguez, ayudante de documentación, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Revisión de la bibliografía

Aythami de Armas Castellano, metodólogo y antropólogo, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Yadira González Hernández, metodóloga y psicóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Diego Infante Ventura, metodólogo y psicólogo. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Ana Mª de Pascual y Medina, enfermera, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), El Rosario, Tenerife.

Mª Dolores Rodríguez Huerta, enfermera, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Consulta a pacientes

Vanesa Ramos García, metodóloga y psicóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Alezandra Torres Castaño, metodóloga y psicóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Análisis de los aspectos económicos

Renata Linertová, metodóloga y economista, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Jhoner Luís Perdomo Vielma, estadístico, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Colaboración experta

Antonio Bulbena Vilarrasa, médico especialista en Psiquiatría, *Consorci Mar Parc de Salut*, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.

Petra Díaz del Campo Fontecha, socióloga y metodóloga, Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Fernando Gonçalves Estella, médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Juan Antonio López Rodríguez, médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).

Eva Prieto Utiel, farmacéutica de atención primaria, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP).

Cesar Luis Sanz de la Garza, médico especialista en Psiquiatría, Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN).

Violeta Suárez Blázquez, psicóloga clínica, Centro de Salud Mental Majadahonda-Hospital Universitario Puerta del Hierro Majadahonda, Madrid.

Mª Eugenia Tello Bernabé, enfermera, Servicio Madrileño de Salud, Gerencia de Atención Primaria, Madrid.

Revisión externa

Las siguientes personas han realizado la revisión externa de esta GPC:

Rosa Mª Aguilar Sánchez, paciente, Las Palmas de Gran Canaria.

Rubén Casado Hidalga, psicólogo, Asociación madrileña de Agorafobia (AMADAG), Madrid.

Eva María Garcés Trullenque, trabajadora social, Hospital Clínico de Zaragoza, Zaragoza. Asociación Española de Trabajo Social y Salud, Zaragoza.

Vicente Gasull Molinera, médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Estrategia de Salud Mental del SNS.

Francisco Javier Gracia San Román, metodólogo y médico especialista en Medicina Preventiva, Salud Publica y Gestión Sanitaria. Centro Oncológico MD Anderson Cáncer Center Madrid, Madrid.

Francisco Javier Olivera Pueyo, médico especialista en Psiquiatría, Hospital U. San Jorge de Huesca, Huesca, Servicio Aragonés de Salud, Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM).

Diego Sánchez Ruiz, psicólogo especialista en Psicología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid. Estrategia de Salud Mental del SNS.

Agradecimientos

A **Patricia Gavín Benavent** y **María Bono Vega** de GuíaSalud, y al Centro Cochrane Iberoamericano por el apoyo metodológico.

A **Pedro Serrano Aguilar**, anterior jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), por su labor de dirección y gestión.

A **Julio Bobes García**, médico especialista en Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, por su apoyo y colaboración en los primeros pasos del proceso de elaboración de esta GPC.

Sociedades Colaboradoras

Asociación Española de Enfermería de Salud Mental (AEESME)

Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN)

Asociación Española de Trabajo Social y Salud (AETSYS)

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM)

Unión Española de Sociedades Científicas de Enfermería (UESCE)

Miembros de estas sociedades han participado en el grupo de trabajo, la colaboración experta y revisión externa de la GPC

Federaciones/Asociaciones de pacientes colaboradoras

Asociación Española de Ayuda Mutua contra Fobia Social y Trastornos de Ansiedad (AMTAES).

Asociación Madrileña de Agorafobia (AMADAG).

Exposición Pública: Esta GPC ha sido sometida a un proceso de Exposición Pública. El listado completo de los grupos de interés que han participado en el proceso de exposición pública está disponible en la web de GuíaSalud: www.guiasalud.es

Declaración de interés: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa de esta guía, han realizado la declaración de posibles conflictos de interés que se presenta en el Anexo 7.

Preguntas para responder

ESTRATEGIA DE ATENCIÓN INICIAL

1. ¿Cuáles deben ser los primeros pasos a seguir en atención primaria para la evaluación y el manejo inicial del adulto con TAG?

TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

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

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

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

OTRAS INTERVENCIONES

4. En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de otras intervenciones terapéuticas (no farmacológicas ni psicológicas)?

DERIVACIÓN A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

5. ¿Cuáles son los criterios de derivación de pacientes con TAG a atención especializada en salud mental?

En algunos casos, estas preguntas generales se han desglosado en subpreguntas más concretas de acuerdo a la evidencia disponible.

Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia científica	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta	ECA	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2) Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) acerca de que la evidencia científica sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Asociación: • Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) • Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) • Gradiente dosis-respuesta (+1) • Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada			
Baja	Estudios observacionales		
Muy baja	Otros tipos de diseño		

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; RR: riesgo relativo
** En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.*
*** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.*

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Recomendación	Pacientes / Cuidadores	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de las personas deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes personas y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Recomendaciones de buena práctica clínica (BPC)*

BPC	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo elaborador

*En ocasiones, el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual, probablemente, no existe evidencia científica que lo soporte. En general, estos casos se relacionan con algún aspecto del tratamiento considerado como buena práctica clínica y que nadie cuestionaría. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica.

Recomendaciones de la GPC

Estrategia de atención inicial

BPC	En el abordaje terapéutico del TAG en AP, se sugiere llevar a cabo una estrategia escalonada siguiendo el mismo orden de las recomendaciones formuladas a continuación.
BPC	Se sugiere una evaluación inicial integral del paciente con TAG para determinar su gravedad mediante entrevista clínica y con la ayuda de instrumentos de medida o escalas validadas, que incluya: • Naturaleza, gravedad y duración de los síntomas. • Síntomas y respuestas conductuales, cognitivas y fisiológicas de la ansiedad (p. ej., sudoración excesiva, palpitaciones, temblores, preocupación persistente, conductas de evitación, búsqueda de tranquilidad, búsqueda de seguridad). • Precipitantes de la ansiedad. • Grado de angustia y deterioro funcional. • Coexistencia de otras psicopatologías como trastornos del estado de ánimo, otros trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias, trastornos de personalidad u otras comorbilidades, así como de las posibles interacciones entre los distintos tratamientos. • Presencia de ideación o conducta suicida. • Experiencia con tratamientos previos o actuales para esta u otras psicopatologías, incluida la respuesta terapéutica y los efectos adversos. • Antecedentes personales y familiares de trastornos mentales. • Contexto social y circunstancias personales (p. ej., presencia de apoyo familiar, calidad de las relaciones interpersonales, presencia en las redes sociales, condiciones de vida, empleo, estatus migratorio). • Factores que podrían mantener el trastorno o limitar la recuperación.
BPC	Se sugiere ofrecer información ajustada a las características del paciente sobre la naturaleza, el tratamiento y la automonitorización del TAG a todos los pacientes y sus familiares, independientemente de la gravedad del proceso.
BPC	Como primer paso en el tratamiento del TAG en AP, se sugiere proporcionar psicoeducación que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable (ejercicio regular, alimentación saludable, higiene del sueño, y reducción de consumo de tabaco, alcohol y otros hábitos tóxicos y adicciones). Se sugiere poner a disposición del paciente información de forma escrita, así como, valorar el apoyo entre iguales y las actividades de prescripción social, y promover la participación en programas de educación para la salud y talleres grupales guiados por el profesional de la salud (i.e., enfermería), cuando estén disponibles.

BPC	Se sugiere ofrecer al paciente con TAG autoayuda, guiada o no por el profesional de la salud (i.e., profesional de medicina, psicología, enfermería), que cumpla los siguientes criterios: • Incluir materiales escritos o electrónicos adaptados a la edad y características del paciente basados en la terapia cognitiva conductual. • Sugerir al paciente que ponga en práctica las recomendaciones incluidas en el material durante al menos 4-6 semanas. • Asegurar al menos un contacto mínimo (telefónico o presencial) con el profesional de la salud (i.e., profesional de medicina, psicología, enfermería) para guiar el proceso.
BPC	Se sugiere fomentar el automanejo y el interés activo del paciente en el seguimiento de su mejoría y en el desarrollo y la adherencia a su plan de tratamiento de forma conjunta con el/los profesional/es de la salud que le atiende (i.e., toma de decisiones compartida entre el paciente y el/los profesional/es de la salud - profesional de medicina, psicología, enfermería). Se sugiere utilizar un instrumento de evaluación basado en un cuestionario para evaluar su mejoría y la adherencia al tratamiento.
BPC	En los pacientes con TAG, se sugiere evaluar de forma rutinaria la presencia de diferentes comorbilidades como otros trastornos de ansiedad o depresión.
BPC	Para la selección del tratamiento del TAG, se sugiere considerar la gravedad del trastorno, la evidencia de efectividad y seguridad, la experiencia previa, las preferencias del paciente, la accesibilidad, el coste y la tolerabilidad.
BPC	Para explorar las preferencias del paciente con TAG, se sugiere un proceso de toma de decisiones compartida en el que el paciente dialogue conjuntamente con el profesional de la salud que le atiende sobre las opciones de tratamiento, la duración y el contenido del tratamiento, el resultado esperado y los costes.
BPC	Se sugiere que, cuando sea posible y el paciente lo consienta, se implique a la familia u otras personas importantes para el paciente con TAG en las decisiones de planificación del manejo y en el apoyo a la persona durante su tratamiento.
BPC	Se sugiere reevaluar de forma activa aquellos tratamientos farmacológicos pautados a largo plazo para confirmar la adecuación de los mismos.

Tratamiento psicológico

Terapia cognitivo conductual	
Fuerte a favor	En pacientes con TAG leve o moderado, cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se

	sugiere el tratamiento con terapia cognitiva conductual como primera línea de tratamiento psicológico.
Débil a favor	Se sugiere que la modalidad de la terapia cognitiva conductual (individual, grupal, telefónica o computarizada) sea consensuada con el paciente, en un proceso de toma de decisiones compartida, de acuerdo con sus valores y preferencias y con los recursos disponibles, con la finalidad de aumentar la aceptabilidad y adherencia a la misma y disminuir las inequidades en el acceso.
BPC	Siempre que sea posible, se sugiere que inicialmente la periodicidad de las sesiones de terapia cognitiva conductual sea semanal.
BPC	Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los posibles efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado.
BPC	Se sugiere revisar la respuesta al tratamiento inicial después de 4-6 semanas de terapia cognitiva conductual (si la periodicidad de las sesiones es semanal).
BPC	Si hay respuesta al tratamiento inicial, al menos parcial, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere continuar con el tratamiento hasta completar 8-12 sesiones y evaluar el progreso.
BPC	Se sugiere que la finalización del tratamiento se lleve a cabo de una manera planificada y gradual, distanciando las sesiones progresivamente. Por ejemplo, en el caso de sesiones semanales, éstas podrían espaciarse cada dos semanas, luego mensualmente y finalmente como sesiones de seguimiento o de prevención de las recaídas.
BPC	Si no hay respuesta al tratamiento inicial o incluso hay un empeoramiento de los síntomas, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere plantear una modificación del tratamiento, consistente en asociar tratamiento farmacológico hasta el control de los síntomas u ofrecer otra terapia psicológica.
Otros tratamientos psicológicos	
Débil a favor	En pacientes con TAG leve o moderado cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se sugiere ofrecer terapia de relajación como alternativa a la terapia cognitiva conductual.
Débil a favor	En pacientes con TAG, se sugiere utilizar la terapia metacognitiva como segunda línea de tratamiento psicológico.
Débil a favor	En pacientes con TAG, se sugiere utilizar la terapia de aceptación y compromiso como segunda línea de tratamiento psicológico.

Débil en contra	En pacientes con TAG, se sugiere no aplicar terapia psicodinámica.
—	Debido a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el uso del mindfulness para el tratamiento en AP de las personas con TAG.

Tratamiento farmacológico

Antidepresivos-Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	
BPC	En pacientes con TAG grave se recomienda la prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en espera de ser valorados por el servicio de Salud Mental.
Débil a favor	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.
BPC	En la prescripción de antidepresivos debe considerarse: la edad, la tolerancia, los efectos secundarios, la posibilidad de embarazo, el tratamiento previo recibido, la existencia de comorbilidades, el posible riesgo de sobredosis ocasional, las posibles interacciones con otros medicamentos que se estén recibiendo, el consumo concomitante de tóxicos y el coste a igual efectividad.
BPC	No hay suficiente evidencia para recomendar un antidepresivo en particular frente a los demás. Por tanto, se sugiere que la elección se haga en un proceso de toma de decisiones compartida entre el paciente y el profesional de la salud que le atiende, teniendo en cuenta el éxito previo con el paciente individual, la preferencia del paciente y el juicio del profesional (que incluya su experiencia previa con el medicamento).
BPC	Para reducir la probabilidad y la gravedad de los efectos secundarios, se sugiere comenzar el tratamiento con antidepresivos a una dosis baja (aproximadamente la mitad de la dosis inicial administrada a pacientes con depresión) y valorar su incremento gradual (aumentar según la tolerabilidad, dentro del rango de dosis aprobado) con el fin de lograr el efecto terapéutico.
BPC	Durante el embarazo, se debe considerar: • 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.
BPC	En la prescripción de antidepresivos en pacientes con TAG, se recomienda ofrecer información detallada sobre:

	• 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.
BPC	Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado.
BPC	Si un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es efectivo en el tratamiento de un paciente con TAG, pero no se tolera, se sugiere cambiar a otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, salvo que se hayan producido reacciones adversas graves o de clase. Si tampoco se tolera el segundo, se sugiere cambiar a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
BPC	Se sugiere revisar la respuesta inicial después de 4-6 semanas de tratamiento y no aumentar la dosis antes de dicho periodo.
BPC	Si se produce remisión de los síntomas dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere continuar con el mismo aproximadamente de 6 a 12 meses y evaluar el progreso.
BPC	Si se produce una respuesta parcial al tratamiento inicial dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere valorar aumentar la dosis del tratamiento dentro del rango terapéutico y monitorizar el progreso.
BPC	Cuando se indique la retirada de la medicación, se recomienda que sea de manera progresiva, con reducción de la dosis durante semanas o meses.
BPC	Si no hay respuesta al tratamiento inicial dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, tras verificar el cumplimiento del mismo, confirmar el diagnóstico y reevaluar la existencia de posibles comorbilidades, se sugiere plantear una modificación del mismo consistente en: añadir terapia psicológica y/o aumentar la dosis dentro del rango de dosis aprobado, o bien cambiar a otro fármaco con diferente mecanismo de acción.
BPC	Si se produce un empeoramiento de los síntomas dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere cambiar a otro fármaco con diferente mecanismo de acción.
Antidepresivos-Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina	
Débil a favor	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.
BPC	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 selectivo 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.
Otros antidepresivos	
Débil en contra	Se sugiere no usar el antidepresivo agomelatina para el tratamiento de las personas con TAG.
Débil en contra	Se sugiere no utilizar el antidepresivo vortioxetina en el tratamiento de las personas con TAG.
Ansiolíticos benzodiazepínicos	
Débil en contra	Se sugiere no usar benzodiacepinas para el tratamiento del TAG, excepto como medida a corto plazo (≤ 4 semanas) durante las crisis y solo cuando sea crucial el control rápido de los síntomas mientras se espera a la respuesta al tratamiento con antidepresivos y/o psicológico.
Débil en contra	En caso de ser necesario el uso de benzodiacepinas en pacientes con TAG, se sugiere prescribir aquellas de vida media larga por su menor potencial adictivo.
Débil en contra	Se sugiere no utilizar benzodiacepinas en pacientes ancianos con TAG.
Otros ansiolíticos	
Débil en contra	Se sugiere no usar la buspirona para el tratamiento de las personas con TAG.
Otros fármacos	
Débil a favor	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 farmacológico.
BPC	Se sugiere evitar la prescripción de pregabalina en pacientes con antecedentes o riesgo elevado de abuso de sustancias.
Débil a favor	En personas con TAG refractario con ansiedad alta y riesgo de abuso de benzodiacepinas o de deterioro cognitivo, se sugiere el uso de la quetiapina como alternativa a las benzodiacepinas.
BPC	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 de los síntomas con estas dosis.
Débil en contra	No se recomienda el uso del opipramol para el tratamiento en AP de las personas con TAG.

Otros tratamientos

Ejercicio físico	
Débil a favor	Se sugiere recomendar a las personas con TAG la práctica regular de un programa de ejercicio físico supervisado como complemento del tratamiento psicológico y/o farmacológico pautado.
Hierbas medicinales	
Débil a favor	Se sugiere recomendar a las personas con TAG el consumo de camomila (manzanilla) como complemento del tratamiento psicológico y/o farmacológico pautado.
—	Debido a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de pasiflora para mejorar los síntomas de las personas con TAG.
—	De acuerdo a la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de valeriana para mejorar los síntomas de las personas con TAG.
—	Debido a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de *galphimia glauca* (árnica de raíz o árnica roja) para mejorar los síntomas de las personas con TAG.
—	Debido a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de kava para mejorar los síntomas de las personas con TAG.
—	Debido a la escasa y baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de silexan (extracto de lavanda) para mejorar los síntomas de las personas con TAG.
Débil en contra	En personas con TAG, se sugiere no consumir granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin como tratamiento alternativo al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
—	A pesar de que los beneficios del tratamiento con medicina herbal oriental probablemente superan los daños, la baja confianza en la evidencia disponible no permite una recomendación a favor del consumo de medicina herbal oriental para mejorar los síntomas de las personas con TAG.
Débil en contra	En personas con TAG, no se recomienda el uso concomitante de medicina herbal oriental y ansiolíticos.

Derivación a atención especializada en salud mental

BPC	Se recomienda derivar al servicio de Salud Mental a los pacientes que presenten TAG grave y/o TAG con los siguientes criterios: • Comorbilidad psiquiátrica u orgánica (depresión mayor, dependencia de alcohol y/o abuso de sustancias) • Ideación suicida (derivación urgente) • Persistencia de ansiedad elevada tras más de 12 semanas de tratamiento farmacológico y/o psicoterapia • Síntomas muy incapacitantes (adaptación social y laboral)
BPC	En pacientes con TAG que no respondan a la terapia cognitiva conductual, ni en segunda línea a la terapia de relajación, terapia metacognitiva o terapia de aceptación y compromiso, y en los que se ha probado dos opciones de tratamiento antidepresivo sin obtener respuesta (12 semanas de tratamiento a una dosis adecuada), se recomienda la derivación a un especialista en psiquiatría para una segunda opinión sobre la validez diagnóstica, el plan de tratamiento, la adherencia al mismo y la utilidad de otras opciones terapéuticas.
BPC	En caso de dudas acerca de la idoneidad del tratamiento, la dosis, o el seguimiento, se sugiere considerar la posibilidad de consulta integrada o virtual con atención especializada en Salud Mental, si esta estuviera disponible.

1. Introducción

1.1. Definición

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se define como un estado persistente de ansiedad y preocupación excesiva e inespecífica, presente la mayor parte de los días, en relación con una serie de acontecimientos o situaciones cotidianas, que es desproporcionado a la probabilidad o a la repercusión real de los mismos y que se prolonga en el tiempo durante más de 6 meses (9,10).

Este estado de ansiedad y dificultad para controlar las preocupaciones provoca malestar y angustia que conllevan un deterioro social o laboral, produciendo incluso discapacidad o afectando a otras áreas importantes de la actividad cotidiana del individuo (9).

1.2. Epidemiología

Los trastornos de ansiedad son problemas habituales de salud mental que repercuten en la capacidad de trabajo y la productividad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 260 millones de personas padecen trastornos de ansiedad (11). En España son los trastornos que con más frecuencia se registran en atención primaria (AP), afectando al 6,7% de la población, seguido de los trastornos del sueño y el trastorno depresivo con 5,4% y 4,1% respectivamente, y siendo mayor en mujeres (8,8%) que en hombres (4,5%) (12).

La prevalencia del TAG varía ampliamente entre los diferentes estudios epidemiológicos publicados. En general, en Europa se estima una prevalencia a los 12 meses de 1,7 a 3,4% y una prevalencia-vida de 4,3 a 5,9% (13). En España los valores son prácticamente similares, con una prevalencia a 12 meses en el 1,0% y una prevalencia-vida estimada del 2,8% (13,14). No obstante, estos datos de prevalencia-vida obtenidos de manera retrospectiva pueden estar infraestimados, ya que posiblemente no se estén teniendo en cuenta los casos no crónicos ni recurrentes. Cuando los datos se obtienen prospectivamente, las cifras de prevalencia-vida llegan a doblarse (15).

En cuanto a la prevalencia de TAG por grupos de edad, las tasas aumentan hasta la edad media de la vida, siendo más frecuente en esta etapa y disminuyendo en edades más avanzadas (16), aunque también existen datos que muestran tasas de prevalencia anual más altas en los grupos de edad más jóvenes (14), sobre todo, en mujeres (18-24 años: 2,7%)(17). Por otro lado, el TAG afecta con mayor frecuencia a mujeres que a hombres (razón 2:1) y a aquellas personas con un nivel socioeconómico más bajo (menores ingresos, desempleados y en las personas dedicadas a tareas domésticas)(13,18). Por su parte, el TAG de inicio temprano (establecido hasta los 24 años inclusive) se ha asociado también

al sexo femenino y a mayores niveles educativos y de neuroticismo, pero no a mayor gravedad (19).

Por otra parte, el TAG es un motivo de consulta particularmente frecuente en AP (9) por su alta prevalencia, afectando al 11,7% de los pacientes (20).

1.3. Etiología/Factores de riesgo

Las causas del TAG no son del todo conocidas, pero aparecen implicados factores tanto psicosociales como ambientales y biológicos, y parece ser que es la interacción de múltiples determinantes lo que favorece la presentación de este trastorno (21).

Entre los factores de riesgo para el TAG se encuentran el sexo femenino, el bajo nivel socioeconómico y la exposición a adversidades en la infancia (abusos físicos o sexuales, abandono o problemas parentales con violencia, alcoholismo o consumo de drogas) (22). Evidencias recientes sugieren que la exposición a castigos físicos en la infancia se asocia a un aumento del riesgo de TAG en la edad adulta, aunque estos factores son inespecíficos y se pueden asociar al riesgo de otros trastornos de ansiedad y del estado de ánimo (23).

En cuanto a la heredabilidad, se estima que hasta un tercio del riesgo de sufrir TAG es genético (16). Asimismo, una personalidad con intolerancia a la incertidumbre y la tendencia a reaccionar de manera negativa a estas situaciones, ha mostrado ser una característica relativamente específica de las personas con TAG (24).

Estudios funcionales de neuroimagen señalan en personas con TAG un incremento de la activación en regiones del sistema límbico como la amígdala y una reducción de la actividad en el córtex prefrontal, además de una disminución en la conectividad funcional entre estas regiones. Igualmente, algunos datos sugieren que los tratamientos efectivos para el TAG podrían revertir estas anormalidades funcionales en el cerebro (25).

1.4. Manifestaciones clínicas

El TAG presenta una serie de síntomas cognitivos, físicos y somáticos (26,27).

Entre los síntomas cognitivos que se pueden presentar en el TAG se encuentran los siguientes (27,28):

- Preocupación o ansiedad persistente por determinados asuntos que es desproporcionada en relación con el impacto de los acontecimientos.
- Percepción de determinadas situaciones y acontecimientos como amenazantes, incluso cuando no lo son.
- Dificultad para lidiar con situaciones de incertidumbre.
- Dificultad para la toma de decisiones (indecisión y miedo a tomar la decisión equivocada).

- Incapacidad para dejar de lado u olvidar una preocupación.
- Incapacidad para relajarse, sensación de nerviosismo y sensación de excitación o de estar al límite.
- Dificultad para concentrarse o sensación de que la mente se «pone en blanco».

Típicamente, las personas con TAG se preocupan por acontecimientos rutinarios de la vida, como llegar tarde a alguna actividad, tener que llamar a un fontanero, formalizar una matrícula, etc., y estas preocupaciones cambian en función de las distintas etapas de la vida; así, una persona joven puede sentir un examen como una situación amenazante, mientras que otra mayor, se preocuparía de forma desproporcionada por la situación económica de sus hijos o la salud de sus nietos, por ejemplo.

Existen temas comunes de preocupación como pueden ser la salud, amigos o familia, estudios o trabajo, economía o vida cotidiana (9).

Los signos y síntomas físicos y somáticos pueden ser los siguientes (27,28):

- Fatiga.
- Trastornos del sueño.
- Tensión muscular o dolores musculares.
- Temblor, agitación.
- Nerviosismo o tendencia a los sobresaltos.
- Sudoración.
- Palpitaciones, sensación de asfixia, parálisis y dolor en el pecho.
- Náuseas, vómitos, diarrea o síndrome del intestino irritable.
- Irritabilidad.
- Dolor de cabeza o de espalda.
- Dificultad para respirar.

1.5. Carga de la enfermedad y discapacidad

En general, los problemas de salud mental no solo presentan un importante impacto sobre las personas que los padecen, sino también en la sociedad, tanto si se evalúan los costes, como la carga social producida por los mismos, a través de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o bien por los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)(29).

En este sentido, el TAG y su aspecto multidimensional psíquico y social contribuyen a una disminución de la CVRS, un deterioro significativo en el funcionamiento (30), un aumento de las visitas médicas (31,32), un aumento de la discapacidad, una restricción de roles ocupacionales y una pérdida de productividad laboral (33).

En Europa, los costes sanitarios directos por paciente con TAG por año ascienden a 659 euros, mientras que los costes indirectos a 2.208 euros, que tienden a aumentar con la

intensificación de los síntomas (34). En España, los pacientes con TAG generan un coste medio en AP mayor que los pacientes sin esta enfermedad (en la mayoría de los casos se multiplica hasta un 2,7) (35).

Del total de AVAD a nivel mundial, el 7,4% corresponde a enfermedad mental, perteneciendo el 1,1% a los trastornos de ansiedad (36). El déficit en CVRS en los pacientes con TAG es comparable con los de la depresión o el trastorno de pánico, además es mayor en el TAG comórbido con otros trastornos (32,36,37). Incluso los cuadros subumbrales de TAG se relacionan con discapacidad en funcionamiento psicosocial y laboral (38). El comienzo temprano de la enfermedad, la mayor duración de enfermedad no tratada y la comorbilidad con depresión se asocian a mayor discapacidad (39). No obstante, la detección e intervención temprana reduce la carga social y mejora tanto la funcionalidad como la CVRS (33).

1.6. Curso clínico y pronóstico

El TAG tiene un curso crónico, aunque con oscilaciones, pudiendo remitir con el tratamiento adecuado o permanecer en un nivel subclínico; sin embargo, también presenta una alta tasa de recaída (9) y alto riesgo de recurrencia (40). La edad promedio de aparición del TAG es de 30 años (27), aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida(14).

La mayoría de los pacientes no alcanzan una remisión a largo plazo(40) y persiste más allá de los cinco años en un 40% de los pacientes (29). En un estudio prospectivo a 12 años, se halló que los pacientes estuvieron sintomáticos durante un 74% del tiempo (41). No obstante, la gravedad de los síntomas parece que decrece con el paso del tiempo, si bien de forma modesta (42).

La detección temprana del TAG y el diagnóstico de comorbilidades reducen la posibilidad de un mal pronóstico, mientras que, el retraso en el inicio del tratamiento se ha asociado con un peor curso clínico (33). Según algunos estudios, el tiempo medio hasta iniciar tratamiento con antidepresivos en un TAG puede ser de 81,6 meses (43), siendo el estigma social de la enfermedad y la vergüenza algunos de los factores que pueden dificultar el acceso a la atención (44).

1.7. Comorbilidad

El TAG se asocia frecuentemente a otros trastornos mentales. La comorbilidad en pacientes con TAG se asocia a mayor gravedad, mayor discapacidad, mayor búsqueda de ayuda y peores resultados, en comparación con los pacientes sin comorbilidad (45). Se ha hallado una prevalencia-vida de comorbilidad del 90,4% para el desarrollo de al menos otro trastorno mental, y por encima del 70% para el episodio depresivo (46). Otras entidades frecuentes son la distimia (39,5%), el consumo perjudicial de alcohol (37,6%), las fobias simples (35,1%) y la fobia social (34,4%) (47). El insomnio también es frecuente

(60-70%) (45,48). Los hombres tienen mayor tasa de trastornos por consumo de tóxicos (30,8%) y las mujeres mayor tasa de trastornos del estado de ánimo (53,2%) y otros trastornos de ansiedad (55,9%) (49).

El TAG también presenta una alta comorbilidad con enfermedades y trastornos somáticos. La migraña (9,1%), los trastornos gastrointestinales, como el síndrome de colon irritable (37%), cardiovasculares (62,0%), endocrinos (29,0%) y respiratorios (16%), los síndromes de dolor crónico, como la artritis (5,6%) y la hiperlaxitud articular son entidades frecuentes (27,50–53). La coexistencia de síntomas psíquicos y somáticos puede producir un refuerzo de estos en ambas direcciones (25).

1.8. Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico de TAG se basa en descripciones y criterios clínicos estandarizados como la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) (54) o el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-5ª edición_Texto Revisado (DSM-5-TR) (27).

La CIE-11 (54) propone la descripción de TAG que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción CIE-11 del TAG

- Síntomas marcados de ansiedad que persisten durante al menos varios meses, centrada en múltiples eventos cotidianos, con mayor frecuencia relacionados con la familia, la salud, las finanzas, y la escuela o el trabajo
- Síntomas adicionales como tensión muscular o inquietud motora, actividad simpática autónoma, experiencia subjetiva de nerviosismo, dificultad para mantener la concentración, irritabilidad o trastornos del sueño
- Los síntomas causan una angustia o un deterioro significativos en las áreas personales, familiares, sociales, educativas, ocupacionales u otros aspectos importantes del funcionamiento
- Los síntomas no son una manifestación de otra condición de salud y no se deben a los efectos de una sustancia o medicamento en el sistema nervioso central.

Según el DSM-5-TR (27), para el diagnóstico del TAG se requiere la presencia de los criterios que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos DSM-5-TR para el TAG

- Ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva) que se producen durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de 6 meses, en relación con diversos sucesos o actividades (como en la actividad laboral o escolar).
- Al individuo le es difícil controlar la preocupación.
- La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos 6 meses):

  Nota: En los niños, solamente se requiere un ítem.

  1. Inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta.
  2. Facilidad para fatigarse.
  3. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco.
  4. Irritabilidad.
  5. Tensión muscular.
  6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio.

- La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de sustancias (p. ej., medicamento) ni a otras afecciones médicas (p. ej., hipertiroidismo).
- La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental.

Para llegar a una comprensión global del paciente y poder establecer un diagnóstico del TAG, el instrumento por excelencia es la entrevista clínica (54,55). No obstante, se pueden utilizar escalas como la Escala de Ansiedad Generalizada de 7 ítems (GAD-7, del inglés, Generalized Anxiety Disorder seven-item scale), especialmente útil para el cribado en AP debido a su sensibilidad (56), como instrumento para complementar el juicio diagnóstico tras la exploración psicopatológica. Tanto el TAG como el trastorno comórbido pueden ser difíciles de diagnosticar cuando la evaluación clínica no incluye una entrevista clínica semiestructurada para la detección de trastornos mentales (54,57). En ella se recoge la información necesaria para orientar el diagnóstico y la decisión de estrategias a seguir. Se empieza con preguntas más abiertas (cuyos contenidos parcialmente predetermina el sanitario), apoya la narración del paciente y, posteriormente, dirige el encuentro con preguntas más específicas o cerradas que consiguen no dejar interrogantes imprescindibles en la identificación y manejo del problema. Las diferentes partes de la entrevista semiestructurada se describen en la Tabla 3 (58,59).

Tabla 3. Fases de la entrevista semiestructurada

Fase preliminar	Fase exploratoria	Fase resolutiva	Fase final
-Recepción empática -Conocer el motivo de consulta -Evitar el "ya que estoy aquí", delimitando los motivos de consulta	-Obtener información específica básica: · Cómo son los síntomas · Localización · Intensidad · Cronología y evolución -Recoger información específica y complementaria: · Presencia de patología orgánica o yatrogénica · Factores desencadenantes: cambios, duelos… · Entorno sociofamiliar · Antecedentes personales (episodios maníacos, depresivos, etc.) · Situaciones que empeoran o mejoran -Exploración de la esfera psicosocial:* · Creencias y expectativas · Contenido del pensamiento · Afectividad · Personalidad	-Síntesis y enumeración de los problemas - Información al paciente de la naturaleza del problema -Comprobación de que ha entendido las explicaciones -Implicación del paciente en la elaboración de un plan diagnóstico-terapéutico: · Acuerdos · Negociación · Pactos	-Toma de decisiones -Acuerdo final -Despedida

*Previa exploración de la esfera psicosocial, se debe evaluar de la necesidad de derivación:
- Considerar la derivación a otros profesionales (especialistas en psicología o psiquiatría) si la identificación del problema no puede ser resuelta completamente por el facultativo presente.
- Determinar los pasos a seguir para la derivación adecuada y oportuna.

1.9. Diagnóstico diferencial

El TAG se asocia frecuentemente con la depresión, el abuso de alcohol u otras sustancias, además de problemas de salud físicos, con lo que el diagnóstico diferencial es complejo al incluir tanto procesos somáticos como mentales (21,25). El TAG puede estar o no acompañado de alteraciones de naturaleza autonómica como la diaforesis, palpitaciones, mareos, molestias torácicas o abdominales inespecíficas, etc. Estos síntomas y signos pueden estar presentes en otros trastornos mentales diferentes al TAG, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial. El TAG ha de diferenciarse de (27,60):

- Ansiedad no patológica: suele responder a una situación que lo justifique, la intensidad es más leve y la duración se limita al hecho que la produce, teniendo poca repercusión en la vida diaria
- Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica: los síntomas se explican por efectos fisiológicos directos de una enfermedad (p. ej. hipertiroidismo).
- Trastorno de ansiedad inducido por sustancias: el origen de la ansiedad está relacionado con el consumo de la sustancia (p. ej. cafeína, psicoestimulantes).
- Trastorno de pánico: aunque pueden aparecer crisis de pánico en el contexto de un TAG, en el trastorno de pánico las preocupaciones y la ansiedad suelen presentarse de forma brusca y episódica mientras que en el TAG suelen mantenerse en el tiempo.
- Trastorno de ansiedad por separación: la clínica está asociada al temor a perder a una figura de apego importante.
- Fobia social: la ansiedad está relacionada con situaciones sociales futuras o evaluación de terceros.
- Trastorno de estrés postraumático: aunque la ansiedad aparece también de forma invariable, no deberíamos diagnosticar TAG si existe un antecedente de evento o vivencia traumática clara originando la clínica.
- Trastornos depresivos: el TAG con repercusión afectiva puede confundirse con un cuadro depresivo primario o distímico. La aparición de sentimientos de culpabilidad, enlentecimiento psicomotriz e ideas de muerte son más prevalentes en los cuadros depresivos.
- Trastorno adaptativo: la ansiedad aparece en los siguientes tres meses tras el estresor y no se justifica por un duelo normal. En ocasiones es un diagnóstico de exclusión.
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC): aunque los pensamientos pueden presentar características intrusivas y rumiativas como en el TOC, las preocupaciones del TAG suelen ser sobre problemas del día a día y no temores más primarios (daño, contaminación, orden) siendo, además ego sintónicas, es decir, percibidas por el paciente como algo natural, a diferencia del TOC en el que estos pensamientos generan rechazo.

- Hipocondriasis: las preocupaciones y la ansiedad del paciente se relacionan directamente con el temor a padecer una o múltiples enfermedades. Estas podrían aparecer de forma secundaria al TAG.
- Trastorno bipolar y trastornos psicóticos: la ansiedad y la preocupación aparecen como un síntoma más en estos cuadros, por tanto, solo se diagnosticaría como TAG comórbido si los síntomas no aparecen en el contexto de una descompensación del trastorno de base.

1.10. Tratamiento y manejo

Las principales estrategias terapéuticas para el abordaje del TAG son el tratamiento psicológico y el tratamiento farmacológico.

Las formas de tratamiento psicológico más recomendadas para el TAG son la terapia cognitivo conductual (TCC) (61), la terapia de apoyo y las técnicas de relajación. La TCC es la que cuenta con una mayor evidencia científica y se centra en intervenciones de psicoeducación basadas en el modelo de desarrollo y mantenimiento del trastorno de ansiedad, reestructuración cognitiva, exposición exteroceptiva (o situacional), interoceptiva (o a sensaciones físicas inofensivas pero temidas) y, especialmente en el TAG, cognitiva (o de las áreas de preocupación) y relajación, aplicándose unas 10 sesiones durante aproximadamente 6 meses (62,63).

Para el tratamiento farmacológico del TAG tienen indicación terapéutica los antidepresivos, que comprenden el grupo de medicamentos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como son la paroxetina, sertralina o escitalopram y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), como son la venlafaxina y la duloxetina (62,63). El efecto terapéutico de estos fármacos comienza entre las 2 y las 6 semanas posteriores al comienzo del tratamiento (en algunos casos incluso más tarde, tras 6 u 8 semanas)(64). Las benzodiacepinas (BZD) pueden ser útiles a corto plazo, hasta el inicio del efecto terapéutico de los antidepresivos, pero por el riesgo adictivo no se recomiendan durante más de cuatro semanas. Las más evaluadas para el tratamiento del TAG son alprazolam, bromazepam, lorazepam y diazepam (65). El antiepiléptico pregabalina también tiene indicación para el TAG y otros fármacos como quetiapina y buspirona también han mostrado efectividad para el TAG, aunque su indicación suele limitarse a pacientes en seguimiento en atención especializada (AE) en Salud Mental (64). La duración recomendada del tratamiento farmacológico puede variar, pero se establecen periodos entre 3-6 meses, o hasta 1-2 años o incluso más, dependiendo de la evolución del paciente y la gravedad de los síntomas (66). Tras la remisión, se recomienda mantenimiento del tratamiento de 6 a 12 meses (63).

En los casos de comorbilidad, el tratamiento ideal sería aquel que mejore tanto el TAG como el trastorno comórbido, evitando así la prescripción simultánea de varios medicamentos (56). Cuando se trata a un paciente con TAG y comorbilidad con un trastorno somático, debe considerarse que el tratamiento adecuado del TAG puede

proveer mejor funcionalidad, mejor salud física y mayor resiliencia frente a las enfermedades somáticas (52).

El TAG requiere habitualmente un tratamiento a largo plazo, sin embargo, se ha observado una tasa de abandono de la psicoterapia de un 17% (67) y de la farmacoterapia, en concreto de los antidepresivos ISRS, entre el 18 y el 30% (68). La interrupción del tratamiento supone un alto riesgo de recaída (52). Este riesgo es mayor si la farmacoterapia no se mantiene al menos 6 meses tras la remisión (69). Por su parte, la deficiente respuesta al tratamiento se ha asociado a la psicopatología grave previa al tratamiento y a la comorbilidad, entre otros factores (68).

Respecto al contexto específico de AP, en diversos estudios cualitativos se ha observado que las personas con menor nivel educativo y las pertenecientes a minorías étnicas tienen menos probabilidades de recibir una atención (farmacológica o psicológica) potencialmente adecuada (70), las personas mayores de comunidades minoritarias pueden encontrar problemas psicosociales específicos para el acceso a los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos (71) y, por último, que los residentes en zonas rurales muestran niveles de estigma percibido significativamente mayores, lo cual se asocia al retraso o la evitación de búsqueda de tratamiento (72).

2. Alcance y Objetivos

2.1. Alcance

2.1.1. Población diana

Adultos (≥18 años) de cualquier sexo con TAG, según los criterios diagnósticos de las clasificaciones internacionales (CIE y DSM) y valoración del profesional sanitario.

2.1.2. Niveles asistenciales

La guía cubre la asistencia que los profesionales de AP del SNS proporcionan a los pacientes con TAG.

2.1.3. Proceso asistencial

Esta guía aborda cuestiones clave relacionadas con el tratamiento (farmacológico y no farmacológico) que puede ser utilizado en AP según los recursos disponibles y se ha realizado aplicando criterios de seguridad, efectividad y eficiencia de los procesos asistenciales. Aborda también los criterios de derivación a AE en Salud Mental.

2.1.4. Usuarios a los que va dirigida esta GPC

Esta GPC se dirige a profesionales de la salud implicados en el manejo de los pacientes con TAG y que trabajan en el ámbito de AP (medicina, enfermería, psicología, farmacia y trabajo social).

Asimismo, esta guía se dirige a las personas que padecen TAG y que acuden a este primer nivel asistencial, a sus familiares y/o cuidadores, a colectivos educativos o sociedades científicas, así como a gestores sanitarios.

2.1.5. Aspectos no cubiertos por la GPC

Esta guía no aborda cuestiones relacionadas con trastornos de ansiedad que no sean el TAG.

No contempla los aspectos diagnósticos y preventivos de la enfermedad, ni el tratamiento de la enfermedad en la infancia y adolescencia.

Al tratarse de una guía con un enfoque nacional, tampoco afronta temas organizativos, si bien trata de establecer un circuito básico de pacientes entre los dos niveles asistenciales: AP y AE en Salud Mental.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

Ofrecer recomendaciones actualizadas, desarrolladas de forma sistemática y basadas en la evidencia científica, que ayuden a los profesionales sanitarios y a los adultos con TAG a tomar decisiones sobre las opciones terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar su problema de salud en AP, con la finalidad de mejorar, en el ámbito nacional, la calidad asistencial prestada a estos pacientes, esperando mejorar así su calidad de vida.

En ningún caso pretende sustituir el juicio clínico de los profesionales, sino proporcionar un instrumento útil para fundamentar lo mejor posible ese juicio.

2.2.2. Objetivos secundarios

- Reducir la variabilidad injustificada existente entre profesionales en la atención del TAG, en concreto, en su manejo terapéutico.
- Promover la formación de los profesionales sanitarios implicados en la atención a los pacientes con TAG, y prestar apoyo para poder implementar las recomendaciones.
- Promover la racionalidad y la eficiencia en la elección de las diferentes opciones terapéuticas disponibles para el TAG.
- Procurar la equidad en la atención sanitaria de las personas afectadas de TAG, con independencia de su edad, sexo, lugar de residencia, posición social, nivel de educación y cultura.
- Fomentar una atención integral e integrada a la persona, familiares y a su entorno con una visión multidisciplinar.
- Mejorar las habilidades clínicas de los profesionales sanitarios implicados en la atención de las personas con TAG.
- Proporcionar información útil para la toma de decisiones a las personas afectadas, familiares y/o cuidadores y a los profesionales de la salud relacionados con el tratamiento del TAG.
- Desarrollar indicadores de evaluación de la calidad asistencial, cuantificables, que ayuden a mejorar el abordaje del paciente con TAG en Atención Primaria.
- Detectar las áreas de incertidumbre o controversia que necesitan más investigación en el tratamiento del TAG y establecer recomendaciones para el desarrollo de investigación futura.

3. Metodología

La metodología empleada para elaborar esta GPC se recoge en el documento "Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico" (73).

A continuación, se describen de manera resumida los pasos que se han seguido. Para más detalles, consultar el documento Material Metodológico.

- Se constituyó el grupo de actualización de la guía (GAG), integrado por un grupo multidisciplinar de 9 profesionales sanitarios del ámbito de la AP (medicina familiar y comunitaria y enfermería) y hospitalaria de diferentes especialidades (psiquiatría, psicología clínica, farmacología clínica y enfermería de salud mental); una trabajadora social; 6 especialistas en metodología (3 de ellos, además, psicólogos y una especialista en economía de la salud) pertenecientes al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Por último, para incorporar la visión de los pacientes, en el grupo también se ha contado con la participación de una persona con TAG. La coordinación se ha llevado a cabo por tres miembros del grupo de trabajo, uno de perfil clínico y dos metodológico.
- Esta GPC es una actualización parcial de la GPC para el manejo de pacientes con trastornos de ansiedad en AP (8). El GAG, con la aportación de los colaboradores expertos, definió las preguntas a actualizar y seleccionó nuevas preguntas clínicas a responder en la guía.
- Las preguntas clínicas se formularon siguiendo el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/*Outcome* o resultado).
- En una primera fase, se realizó una búsqueda de GPC para la identificación de evidencia relevante y conocer el volumen y patrón de publicaciones de cada pregunta, y de revisiones sistemáticas de la literatura científica que, por su rigor y claridad, pudieran ser incluidas como fuente secundaria de evidencia. Se consultaron las siguientes fuentes: TripDatabase, *International Guidelines Library* (GIN), *ECRI Guidelines Trust*, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la biblioteca Cochrane y el *National Institute of Mental Health* (NIMH).
- La evaluación de la calidad de las GPC y las revisiones sistemáticas encontradas se ha realizado por pares utilizando el instrumento AGREE II (74) y el AMSTAR 2 (75), respectivamente.
- Cuando no se encontraron revisiones sistemáticas, o cuando hubo que analizar estudios posteriores a las revisiones identificadas, se realizó una búsqueda ampliada de estudios primarios originales en las siguientes fuentes y bases de datos: MEDLINE/PreMEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, *Science Citation Index Expanded* (SCI-EXPANDED) y el Registro de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane. Las búsquedas se realizaron en agosto de 2018 y se activaron alertas automáticas de correo electrónico que estuvieron activas hasta la

fecha de edición de la GPC (diciembre 2022).

- Se seleccionaron estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA) publicados en inglés o español. Se siguió una metodología de revisión sistemática estándar que incluyó un análisis duplicado e independiente para la selección de títulos y resúmenes, la selección del texto completo y la extracción de datos. En caso de desacuerdo entre los revisores, se implicó a un tercer revisor.
- La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios se realizó mediante la herramienta RoB de la Colaboración Cochrane para evaluar estudios con diseño de ECA *(Cochrane risk-of bias tool for randomized trials)* (76).
- Siguiendo la metodología del grupo de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), se definieron los desenlaces de interés para cada pregunta y se valoró su importancia relativa en una escala de del 1 al 9 (de menos a más importante) (77). Para todas las preguntas se seleccionaron como desenlaces clave para la toma de decisión: el nivel de ansiedad, la tasa de respuesta, la tasa de remisión, el nivel de preocupación, el nivel de depresión, la calidad de vida y la tasa de eventos adversos. La valoración de los desenlaces se realizó teniendo en cuenta el criterio del GAG y el del grupo de colaboradores expertos, así como, el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes).
- La evaluación de la calidad y el resumen de la evidencia se desarrolló según el método GRADE. El programa GRADEpro (78) se utilizó para generar los perfiles de evidencia GRADE. Estos perfiles son tablas que constan de dos secciones: ofrecen información sobre la calidad de la evidencia para cada variable, así como un resumen de los resultados para cada una de las variables de interés.
- Para el análisis de los aspectos relacionados con el uso de recursos y costes se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas de medicamentos y de psicoterapia. Se realizó una búsqueda en MEDLINE/PreMEDLINE, Embase y *Science Citation Index Expanded* (SCI-EXPANDED) en agosto de 2018. Se seleccionaron aquellos estudios relevantes para la guía en función de los resultados de efectividad. De forma complementaria se estimó el coste de los tratamientos teniendo en cuenta las recomendaciones de uso más frecuentes (dosis y duración de tratamiento, número de sesiones) y costes unitarios en España en 2019 (79,80).
- El marco EtD se ha complementado con preguntas de investigación sobre equidad, aceptabilidad y factibilidad, formuladas como preguntas SPICE (*Setting* o escenario/Perspectiva/Intervención/Comparación/Evaluación). La respuesta a estas preguntas se realizó a través de un estudio cualitativo y una síntesis de evidencia cualitativa. Se realizaron búsquedas en MEDLINE (Ovid SP), Embase (Elsevier), CINAHL (EBSCOhost), Web of Science-WOS (*Clarivate Analytics*) and PsycArticles (EBSCOhost) y se analizó las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados con la versión española del CASP (*Critical Appraisals Skills Programme*) (81).
- La formulación de las recomendaciones se ha realizado siguiendo el marco de trabajo EtD (*Evidence to Decision*) propuesto por el grupo GRADE (82). El

programa GRADEpro (78) se ha utilizado para generar las tablas/marcos EtD. Cuando la evidencia era de baja calidad, inconsistente o ausente, se formularon recomendaciones de buenas prácticas clínicas por consenso del GAG.

- Los colaboradores expertos participaron en la selección de las preguntas a actualizar, la formulación de preguntas, la calificación de la importancia relativa de las medidas de resultado y en la revisión del primer borrador de la guía. Los revisores externos participaron en la revisión del segundo borrador.
- Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del GAG, de los colaboradores expertos y revisores externos, son la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN), Asociación Española de Trabajo Social y Salud (AETSYS), Unión Española de Sociedades Científicas de Enfermería (UESCE) y la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP).
- La GPC fue sometida a un proceso de exposición pública, en el cual el borrador de la GPC fue revisado por organizaciones del ámbito de la salud, que no participaron en la elaboración ni en la revisión externa, registradas previamente e interesadas en hacer aportaciones al mismo. Las aportaciones y comentarios realizados están disponibles para su consulta en la web de GuíaSalud: http://www.guiasalud.es.
- En www.guiasalud.es está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategias de búsquedas para cada pregunta clínica, fichas de lectura crítica de los estudios seleccionados, perfiles de evidencia GRADE y tablas/marcos EtD).
- Está previsto actualizar la guía siguiendo un procedimiento de actualización continuada que consiste en la realización de búsquedas bibliográficas y evaluación de la nueva evidencia cada 6 – 12 meses. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: http://www.guiasalud.es.

En la redacción de este documento se buscó utilizar un lenguaje inclusivo, evitando al mismo tiempo dificultar la lectura y la comprensión del texto. En este sentido se optó por el uso de términos neutros cuando fue posible.

4. Estrategia de atención inicial

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles deben ser los primeros pasos a seguir en atención primaria para la evaluación y el manejo inicial del adulto con TAG?

Contexto

Existen varias líneas de tratamiento para el TAG, farmacológico o no, que se pueden aplicar de manera individual o conjunta, y que dependen tanto de la gravedad, como de los posibles trastornos comórbidos, otros estresores psicosociales o el apoyo socio familiar que pueda tener el paciente con TAG.

El abordaje del TAG requiere una estrategia organizada y escalonada en la que se pueda ofrecer al paciente o su familia un tratamiento efectivo para su patología, optimizando los recursos disponibles para ello (61).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el protocolo a seguir en AP para abordar un caso de TAG.

Recomendaciones

1. En el abordaje terapéutico del TAG en AP, se sugiere llevar a cabo una estrategia escalonada siguiendo el mismo orden de las recomendaciones formuladas a continuación. [BPC]
2. Se sugiere una evaluación inicial integral del paciente con TAG para determinar su gravedad mediante entrevista clínica y con la ayuda de instrumentos de medida o escalas validadas, que incluya: [BPC]
    - Naturaleza, gravedad y duración de los síntomas.
    - Síntomas y respuestas conductuales, cognitivas y fisiológicas de la ansiedad (p. ej., sudoración excesiva, palpitaciones, temblores, preocupación persistente, conductas de evitación, búsqueda de tranquilidad, búsqueda de seguridad,).
    - Precipitantes de la ansiedad.
    - Grado de angustia y deterioro funcional.
    - Coexistencia de otras psicopatologías como trastornos del estado de ánimo, otros trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias, trastornos de personalidad u otras comorbilidades, así como de las posibles interacciones entre los distintos tratamientos.
    - Presencia de ideación o conducta suicida.

- Experiencia con tratamientos previos o actuales para esta u otras psicopatologías, incluida la respuesta terapéutica y los efectos adversos.
- Antecedentes personales y familiares de trastornos mentales.
- Contexto social y circunstancias personales (p. ej., presencia de apoyo familiar, calidad de las relaciones interpersonales, presencia en las redes sociales, condiciones de vida, empleo, estatus migratorio).
- Factores que podrían mantener el trastorno o limitar la recuperación.

3. Se sugiere ofrecer información ajustada a las características del paciente sobre la naturaleza, el tratamiento y la automonitorización del TAG a todos los pacientes y sus familiares, independientemente de la gravedad del proceso. [BPC]
4. Como primer paso en el tratamiento del TAG en AP, se sugiere proporcionar psicoeducación que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable (ejercicio regular, alimentación saludable, higiene del sueño y reducción de consumo de tabaco, alcohol y otros hábitos tóxicos y adicciones). Se sugiere poner a disposición del paciente información de forma escrita, así como, valorar el apoyo entre iguales y las actividades de prescripción social, y promover la participación en programas de educación para la salud y talleres grupales guiados por el profesional de la salud (i.e., enfermería), cuando estén disponibles. [BPC]
5. Se sugiere ofrecer al paciente con TAG autoayuda, guiada o no por el profesional de la salud (i.e., profesional de medicina, psicología, enfermería), que cumpla los siguientes criterios: [BPC]
   - Incluir materiales escritos o electrónicos adaptados a la edad y características del paciente, basados en la terapia cognitiva conductual.
   - Sugerir al paciente que ponga en práctica las recomendaciones incluidas en el material durante al menos 4-6 semanas.
   - Asegurar al menos un contacto mínimo (telefónico o presencial) con el profesional de la salud (i.e., profesional de medicina, psicología, enfermería) para guiar el proceso.
6. Se sugiere fomentar el automanejo y el interés activo del paciente en el seguimiento de su mejoría y en el desarrollo y la adherencia a su plan de tratamiento de forma conjunta con el/los profesional/es de la salud que le atiende (i.e., toma de decisiones compartida entre el paciente y el/los profesional/es de la salud - profesional de medicina, psicología, enfermería). Se sugiere utilizar un instrumento de evaluación basado en un cuestionario para evaluar su mejoría y la adherencia al tratamiento. [BPC]
7. En los pacientes con TAG, se sugiere evaluar de forma rutinaria la presencia de diferentes comorbilidades como otros trastornos de ansiedad o depresión. [BPC]
8. Para la selección del tratamiento del TAG, se sugiere considerar la gravedad del trastorno, la evidencia de efectividad y seguridad, la experiencia previa, las preferencias del paciente, la accesibilidad, el coste y la tolerabilidad. [BPC]

9. Para explorar las preferencias del paciente con TAG, se sugiere un proceso de toma de decisiones compartida en el que el paciente dialogue conjuntamente con el profesional de la salud que le atiende sobre las opciones de tratamiento, la duración y el contenido del tratamiento, el resultado esperado y los costes. [BPC]
10. Se sugiere que, cuando sea posible y el paciente lo consienta, se implique a la familia u otras personas importantes para el paciente con TAG en las decisiones de planificación del manejo y en el apoyo a la persona durante su tratamiento. [BPC]
11. Se sugiere reevaluar de forma activa aquellos tratamientos farmacológicos pautados a largo plazo para confirmar la adecuación de los mismos. [BPC]

Consideraciones para la implementación:

- En el Anexo 1 se incluyen instrumentos validados para la evaluación y seguimiento de los pacientes (recomendaciones 2 y 6).
- En el Anexo 2 se incluye un esquema de los aspectos a tratar en las sesiones de psicoeducación.
- En el Anexo 3 se incluye un documento desarrollado en paralelo a esta GPC que proporciona información detallada para los pacientes y sus familiares sobre el TAG y el automanejo del mismo.
- Para guiar el proceso de toma de decisiones compartida con el paciente en la selección del tratamiento, se puede utilizar la herramienta disponible en: http://hatdansiedad.pydesalud.com/.

Justificación

El GAG ha decidido formular una serie de consideraciones prácticas generales porque entiende que no se ha encontrado evidencia científica para responder directamente a la pregunta de investigación. Estas recomendaciones se han formulado para intentar favorecer un adecuado manejo clínico de los pacientes con TAG que acuden a las consultas de AP.

Justificación detallada

El GAG ha tenido en cuenta las recomendaciones de las GPC actuales de calidad metodológica alta sobre el TAG (63,83), además de su propia experiencia clínica.

El GAG considera importante el abordaje del paciente con TAG de manera integral atendiendo no solo la esfera física, sino también la psíquica y social. Para ello se recomienda que el profesional sanitario conozca y utilice todas las herramientas disponibles para una detección, captación y diagnóstico certeros, así como para un seguimiento adecuado.

Se recomienda una estrategia terapéutica escalonada comenzando con psicoeducación, recomendaciones de hábitos de vida saludables y programas de

autoayuda, seguido de tratamiento específico, que no debe limitarse a la prescripción farmacológica, sino que debe incluir los distintos tratamientos psicológicos disponibles.

Asimismo, el médico de AP debe tener en cuenta las comorbilidades del paciente y los distintos tratamientos que éste toma antes de iniciar un nuevo tratamiento, intentando minimizar la polimedicación y las interacciones farmacológicas así como los distintos efectos secundarios.

Además, el GAG recomienda un enfoque participativo por parte del paciente, que debe recibir información detallada sobre la naturaleza y tratamiento de su enfermedad independientemente de su gravedad, debiendo tener un interés activo en el seguimiento de su mejora mediante instrumentos de evaluación como pueden ser los cuestionarios, por ejemplo, GAD-7 o PSWQ-3 (ver Anexo 1) y participar conjuntamente con el profesional de la salud que le atiende en el desarrollo de su plan de tratamiento.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No aplicable.
- **Consideraciones adicionales:** Las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica de actuación y el GAG considera que los efectos deseables de las acciones recomendadas son sustanciales.

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No aplicable.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no ha identificado efectos indeseables derivados de las recomendaciones emitidas.

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

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones, que han sido elaboradas siguiendo la experiencia del GAG y adaptando las recomendaciones realizadas en la GPC del NICE (63) y la del Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP) (83).

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:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones.
- **Consideraciones adicionales:** Las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica clínica y no se han identificado efectos indeseables asociados.

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

- **Juicio:** Costes y reducción de costes insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG concluyó que la implementación de estas recomendaciones no generaría costes adicionales, ya que estos puntos ya deberían constituir una práctica actual.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que se trata de una práctica habitual que, en comparación con sus beneficios netos en salud, podría tener unos costes adicionales nulos, como se indica en el juicio previo sobre la magnitud de recursos.

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

- **Juicio:** Aumenta.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Desde el punto de vista del GAG, la implementación de las recomendaciones podría aumentar la equidad en salud.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Según la experiencia del GAG las recomendaciones podrían ser aceptables para los profesionales. En el caso de los pacientes y familiares, deberían ir asociadas a un adecuado proceso comunicativo.

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:** El GAG no ha identificado ningún factor relevante relacionado con la viabilidad de las recomendaciones formuladas.

5. Tratamiento psicológico

La psicoterapia es un proceso interactivo y cooperativo en el que un profesional experto (terapeuta) y el paciente se involucran en un diálogo terapéutico centrado en la resolución de problemas, la autorreflexión y el cambio personal. La psicoterapia implica una relación de trabajo colaborativa entre el terapeuta y el paciente, precisando con frecuencia el uso de técnicas psicológicas específicas, con el propósito de ayudar a los individuos a explorar y comprender sus pensamientos, emociones y comportamientos, promover el bienestar mental, resolver conflictos internos, mejorar el funcionamiento personal y social, y desarrollar estrategias efectivas de afrontamiento de los desafíos de la vida (84,85).

Los tratamientos psicológicos se suelen consideran el tratamiento de elección para el TAG, ya que existen algunas ventajas con respecto al tratamiento farmacológico: producen menos recaídas, tienen mejor relación coste efectividad, menos efectos secundarios y son mejor tolerados por los pacientes (9,86).

5.1. Terapia cognitivo conductual

Pregunta para responder:

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

Contexto

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la TCC en pacientes con TAG.

La TCC es una orientación terapéutica empleada en la psicología clínica para el tratamiento de distintos trastornos psicológicos. Se trata de un método activo, de trabajo conjunto y estructurado, en el que se emplean técnicas cognitivas y conductuales para el abordaje de la sintomatología. Esta terapia incorpora el cambio en la forma de pensar y manejar los procesos cognitivos de interpretación y atención, así como las formas de actuar (conductual) de la persona. Deriva de la teoría de que las personas con un TAG suelen tener una visión catastrofista y tienden a sobreestimar la probabilidad de que ocurra un evento negativo (distorsiones cognitivas), un enfoque erróneo para la resolución de problemas, por ejemplo, el uso de la preocupación permanente (distorsión de la atención) como estrategia de resolución de los mismos, una baja tolerancia a la incertidumbre, así como una estrategia cognitiva de pensamientos que son contraproducentes, y que en su conjunto, ayudan a mantener el ciclo de preocupación.

Una herramienta fundamental dentro de la TCC es la psicoeducación. La psicoeducación implica proporcionar al paciente y, en ocasiones, a sus familiares o

cuidadores, información detallada y comprensible sobre el modelo del trastorno, su naturaleza, origen y factores que contribuyen a su mantenimiento. Este conocimiento ayuda al paciente a entender mejor su condición, reduce el estigma y facilita la participación activa en su tratamiento.

Además de la psicoeducación, para abordar cada uno de los factores cognitivos, conductuales y fisiológicos se emplean diversas técnicas:

Para la visión catastrofista y sobreestimación de los eventos negativos se emplean técnicas de modificación del pensamiento, como la reestructuración cognitiva.

Para adoptar una conducta menos catastrofista ante los problemas, se entrena al paciente en la resolución de los mismos, buscando modificar la forma en la que se enfrenta a ellos y cómo trata de solucionarlos.

Para reducir los comportamientos inadecuados, se trabaja con ejercicios de exposición a la preocupación. Esto permite hacerle ver a la persona que la respuesta emocional (miedo, preocupación) y la activación fisiológica (sensación de ahogo, fatiga) pueden disminuir poco a poco si se manejan adecuadamente.

El tratamiento con TCC en el TAG debe tener una duración de al menos, 12 sesiones con periodicidad semanal. La TCC se ofrece tradicionalmente de manera presencial e individual (TCC-i), aunque también puede aplicarse mediante videoconferencia o telefónicamente (TCC-t), así como en formato grupal (TCC-g). Además, existen programas informáticos interactivos (en línea o no) total o parcialmente autoguiados, lo que constituye la llamada TCC computarizada (TCC-c).

Recomendaciones

1. En pacientes con TAG leve o moderado, cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa que incluya formas de automanejo de la ansiedad y consejos sobre estilos de vida saludable, se sugiere el tratamiento con terapia cognitiva conductual como primera línea de tratamiento psicológico. [Fuerte a favor]
2. Se sugiere que la modalidad de la terapia cognitiva conductual (individual, grupal, telefónica o computarizada) sea consensuada con el paciente, en un proceso de toma de decisiones compartida, de acuerdo con sus valores y preferencias y con los recursos disponibles, con la finalidad de aumentar la aceptabilidad y adherencia a la misma y disminuir las inequidades en el acceso. [Débil a favor]
3. Siempre que sea posible, se sugiere que inicialmente la periodicidad de las sesiones de terapia cognitiva conductual sea semanal. [BPC]
4. Inicialmente, se sugiere citar semanalmente al paciente para monitorizar la adherencia, los posibles efectos adversos y para identificar cualquier empeoramiento de los síntomas hasta que haya una respuesta y los síntomas se hayan estabilizado. [BPC]
5. Se sugiere revisar la respuesta al tratamiento inicial después de 4-6 semanas de terapia cognitiva conductual (si la periodicidad de las sesiones es semanal). [BPC]

6. Si hay respuesta al tratamiento inicial, al menos parcial, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere continuar con el tratamiento hasta completar 8-12 sesiones y evaluar el progreso. [BPC]
7. Se sugiere que la finalización del tratamiento se lleve a cabo de una manera planificada y gradual, distanciando las sesiones progresivamente. Por ejemplo, en el caso de sesiones semanales, estas podrían espaciarse cada dos semanas, luego mensualmente y finalmente como sesiones de seguimiento o de prevención de las recaídas. [BPC]
8. Si no hay respuesta al tratamiento inicial o incluso hay un empeoramiento de los síntomas, dentro de las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, se sugiere plantear una modificación del tratamiento consistente en asociar tratamiento farmacológico hasta el control de los síntomas u ofrecer otra terapia psicológica. [BPC]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de la TCC en pacientes con TAG leve o moderado cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa y una recomendación débil a favor de que la modalidad de TCC que se elija (grupal/individual/telefónica/computarizada) esté de acuerdo con los valores y preferencias del paciente y con los recursos disponibles.

El GAG ha considerado la magnitud de los efectos beneficiosos esperados, el balance beneficio-riesgo, el coste-efectividad y la aceptabilidad de la TCC por parte de los pacientes.

Además, relacionadas con la implementación de estas recomendaciones, se ha formulado una serie de recomendaciones de buena práctica. Se trata de consideraciones clínicas relevantes orientadas a la periodicidad de las sesiones, 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 las distintas modalidades de TCC (individual/grupal/telefónica/computarizada) tienen efectos significativos en la reducción de síntomas, el manejo de las preocupaciones y la mejora del funcionamiento psicológico.

Balance beneficio-riesgo: el GAG considera que el balance beneficio-riesgo es globalmente favorable para todas las modalidades de TCC ya que los beneficios demostrados superan los posibles riesgos asociados. En todo caso, la decisión tendrá que ser valorada individual y personalizadamente para determinar cuál es la modalidad o la opción más adecuada para cada paciente y su situación específica.

Coste-efectividad: la evidencia señala que la TCC, independientemente de su modalidad, es coste-efectiva frente a la atención habitual.

Aceptabilidad por parte de los pacientes: 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 un total de 20 ECA (n= 1055) (17,87–105) que comparan la aplicación de TCC con no intervención, lista de espera o control activo (p. ej., un programa computarizado sobre buenos hábitos de salud mental pero no específico de TAG).

  Los resultados muestran que el tratamiento con TCC-i frente a cualquier control en adultos con TAG:

  - Reduce los niveles de ansiedad (efecto moderado), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - Aumenta la probabilidad de respuesta (153 pacientes más por cada 1.000).
  - Aumenta la probabilidad de remisión (283 pacientes más por cada 1.000).
  - Reduce los niveles de depresión (efecto moderado), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - Reduce los niveles de preocupación (efecto moderado).
  - Aumenta los niveles de CVRS, sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - No modifica el riesgo de eventos adversos.

  Los resultados muestran que el tratamiento con TCC-g frente a cualquier control en adultos con TAG:

  - Reduce los niveles de ansiedad evaluada por el clínico, sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - Reduce la ansiedad autoinformada (efecto grande).
  - Aumenta la probabilidad de respuesta (148 pacientes más por cada 1.000).
  - Aumenta la probabilidad de remisión (256 pacientes más por cada 1.000).
  - Reduce los niveles de depresión (efecto grande).

- Aumenta los niveles de CVRS (efecto pequeño), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.

Los resultados muestran que el tratamiento con TCC-c frente a cualquier control en adultos con TAG:

- Reduce la ansiedad autoinformada (efecto grande).
- Aumenta la probabilidad de respuesta (332 pacientes más por cada 1.000).
- Aumenta la probabilidad de remisión (348 pacientes más por cada 1.000).
- Reduce los niveles de depresión (efecto grande).
- Aumenta los niveles de CVRS (efecto moderado), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.

Los resultados muestran que el tratamiento con TCC-t frente a cualquier control en adultos con TAG:

- No modifica los niveles de ansiedad evaluada por el clínico.
- Reduce la ansiedad autoinformada (efecto moderado), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
- No modifica la probabilidad de remisión (235 pacientes más por cada 1.000).
- Reduce los niveles de depresión (efecto pequeño), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
- Aumenta los niveles de CVRS (efecto moderado), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.

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

- **Consideraciones adicionales:** Existe evidencia indirecta derivada de un ECA realizado en 22 centros de AP en España que evaluó en pacientes adultos con trastornos emocionales la eficacia de una TCC (siete sesiones de 90 minutos de duración) grupal (8–10 pacientes) transdiagnóstica más el tratamiento habitual durante un período de 12–14 semanas frente al tratamiento habitual. Se obtuvo un efecto grande sobre las tasas de remisión y mejoras de los síntomas de ansiedad, depresión y somáticos, así como del funcionamiento y calidad de vida, que se mantuvieron a los 12 meses de seguimiento (106,107).

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.
- **Consideraciones adicionales:** Aunque la TCC, como cualquier otra terapia psicológica, puede no estar exenta de efectos adversos, se consideran muy

improbables, tanto desde un punto de vista teórico como en base a la evidencia sobre TCC en otros trastornos.

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 entre muy baja y alta, en función de la modalidad de TCC, como consecuencia de las limitaciones metodológicas inherentes al diseño de los estudios. Existen limitaciones relacionadas con el riesgo de sesgo de realización debido a la imposibilidad de llevar a cabo el cegamiento de los pacientes y del personal. Existen limitaciones relacionadas con la inconsistencia debido a la presencia de heterogeneidad no explicada.

  La calidad de la evidencia por desenlace para cada modalidad de TCC se muestra en la siguiente tabla:

	TCC-i	TCC-g	TCC-c	TCC-t
Ansiedad (evaluación clínica)	Baja	-	-	-
Ansiedad (autoinformada)	Baja	Moderada	Alta	Baja
Respuesta al tratamiento	Baja	-	Moderada	-
Remisión	Alta	Moderada	Moderada	Moderada
Preocupación	Muy baja	-	Moderada	Baja
Depresión	Muy baja	Moderada	Alta	Baja
Calidad de vida	Baja	Baja	Baja	Baja
-: no evidencia disponible				

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 moderados
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124 € (108). Por tanto, una TCC-i de 8 a 12 sesiones tendría un coste de entre 992 € y 1488 € por paciente, mientras que, el coste de una TCC-g de 8 a 12 sesiones, por ejemplo, para un grupo de 5 pacientes sería entre 200 € y 300 € por paciente. El resto de Comunidades Autónomas (CCAA) no proporciona el coste de psicoterapia individual y grupal. El coste de una TCC-c sería similar al coste de una TCC-i. No se tiene conocimiento del coste de la aplicación móvil en España. El coste de una TCC-t sería parecido al coste de una TCC-i.

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 TCC.

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:** TCC-i vs. TCC-g: Se identificó una única evaluación económica en la que se comparaba la TCC-i con la atención habitual (equivalente a no hacer nada) y la TCC-g con la atención habitual (equivalente a no hacer nada) (109). La intervención fue aplicada por personal médico o no médico especializado en TCC. El análisis fue realizado mediante un modelo tipo árbol de decisión. La TCC-i y la TCC-g resultaron ser más coste-efectivas que la atención habitual. Entre ambas opciones, la TCC-i y la TCC-g realizada por personal no médico es la opción más coste-efectiva.

  TCC-c: Se identificaron dos evaluaciones económicas. El primer estudio evaluó la TCC-c con respecto a la lista de espera (equivalente a no hacer nada) mediante un modelo tipo árbol de decisión (110). La TCC-c era asistida por un médico mediante un software. La TCC-c es coste-efectiva con respecto a no hacer nada. Sin embargo, en el modelo no fueron incluidos los costes del software, ya que era gratuito para fines académicos. El segundo estudio evaluó una aplicación móvil de autoayuda para controlar la ansiedad (111). Mediante un modelo tipo árbol de decisión se determinó que la intervención de TCC móvil es más efectiva y menos costosa que las alternativas comparadas.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En España, según el estudio cualitativo realizado, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios. Se requiere más investigación sobre estas diferencias.

  Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.

  En el caso de la TCC-g, es necesario valorar las preferencias de los pacientes, pues la implementación de la TCC con este formato podría no ser bien aceptada por algunas personas que prefieran un menor contacto social o una mayor intimidad durante el tratamiento.

  Es probable que la situación de inequidad en el acceso a la TCC debido al lugar de residencia pueda verse amortiguada por la implementación de la terapia por internet TCC-i, aunque esto no obvia las dificultades que tendrían los pacientes con baja alfabetización digital. En este caso, la aplicación de TCC-t podría favorecer a estas personas, pero esta modalidad también podría generar peores expectativas de resultado positivo, dificultando su adopción, por lo que es necesario valorar las preferencias de cada paciente.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El porcentaje acumulado de abandonos en TCC-i, en los ECA considerados, fue del 15,9%, no significativamente diferente del obtenido en los grupos de control (13,5%).

  Con respecto a la TCC-c, no se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la TCC-c para el TAG. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje de abandonos en el grupo de TCC-c fue del 14,6%, significativamente superior al de los grupos de control (3,6%, p= 0,002). Dos estudios evaluaron la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, obteniendo un 87% y 85% de pacientes muy o mayormente satisfechos, respectivamente (112,113). Se considera que TCC-c puede ser menos aceptable para personas con baja alfabetización digital, aunque por otra parte podría ser especialmente útil para personas con dificultades para desplazarse o que vivan

en áreas alejadas, por tanto, con dificultad de acceso a la modalidad de TCC presencial, o que prefieran un menor contacto personal.

En relación a la TCC-t, tampoco se han identificado estudios donde se evalúe concretamente la aceptabilidad de la TCC-t. Sin embargo, en los ECA considerados, el porcentaje acumulado de abandonos fue del 22% en el grupo de TCC-t, frente al 13,9% en los grupos de control, diferencia no significativa. Ambos estudios evaluaron la satisfacción del paciente con el cuestionario *Client Satisfaction Questionnaire* (CSQ), obteniendo una alta satisfacción (27 y 28 puntos, respectivamente, en una escala de 8-32 (114,115).

- **Consideraciones adicionales:** Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, la psicoterapia cuenta con mayor grado de aceptabilidad que los fármacos. Las siguientes características la hacen más aceptable:
  - La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos).
  - El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.
  - La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas.
  - La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

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:** El GAG considera que la implementación de TCC en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación.

  La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

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

5.2. Terapia de relajación

Pregunta para responder:

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

Contexto

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la terapia de relajación en pacientes con TAG.

Los programas de relajación aplicada se centran en distintas técnica de relajación en situaciones en las que la persona está o puede estar ansiosa, permitiendo actuar de forma "precoz" en respuesta a la ansiedad y la preocupación. Normalmente, en la primera sesión, el profesional explica en qué consiste la técnica y se realiza un análisis de las situaciones que provocan ansiedad, así como de las reacciones fisiológicas asociadas a las mismas. Posteriormente, se puede emplear la relajación muscular progresiva con el objetivo de aprender a relajar los grupos musculares por separado, comenzando por la tensión de los músculos y su posterior relajación. Otros programas emplean la relajación sin tensión, donde la persona aprende a relajarse sin necesidad de cambiar entre tensión muscular y relajación, la relajación con indicaciones controladas o condicionadas, donde la persona asocia las sensaciones de relajación a una palabra (como por ejemplo, calma, control, paz, relajación, etc.) y la relajación diferenciada o selectiva, en la que se relajan solo aquellos músculos que no están implicados en los movimientos cotidianos. Hacia el final del tratamiento se pretende que la persona ponga en práctica la relajación rápida y la relajación en su entorno habitual (116).

Recomendaciones

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

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de la terapia de relajación como alternativa a la TCC en pacientes con TAG leve o moderado, cuyos síntomas no hayan mejorado después de la intervención educativa.

El grupo de trabajo ha considerado la magnitud de los efectos beneficiosos esperados y el balance beneficio-riesgo.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que la terapia de relajación reduce de manera significativa los niveles de ansiedad, los niveles de depresión y los niveles de preocupación y aumenta la probabilidad de remisión.

Balance beneficio-riesgo: la evidencia científica señala beneficios claros de la terapia de relajación en el tratamiento del TAG, contribuyendo al bienestar general del paciente, y la posibilidad de aparición de eventos adversos asociados a esta terapia se considera insignificante, por lo tanto, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo es globalmente favorable a esta terapia.

Es importante tener en cuenta que los resultados pueden variar entre individuos y que la terapia de relajación puede no ser adecuada para todas las personas o situaciones. En circunstancias específicas, puede ser necesario un enfoque terapéutico que aborde los síntomas o las preocupaciones de manera más directa. Ante determinadas condiciones médicas, como la hipotensión, puede ser necesario considerar otras opciones terapéuticas. En estos casos, es fundamental evaluar cuidadosamente la idoneidad de la terapia de relajación y explorar alternativas que se adapten mejor a las necesidades y circunstancias específicas del paciente; para ello, se debe considerar la voluntad y capacidad de la persona para participar, preferencias, experiencias pasadas y contraindicaciones antes de seleccionar una estrategia de relajación determinada y determinar si alguna intervención de relajación ha resultado útil en el pasado.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Moderado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron un total de cinco ECA (n= 191) (17,92,93,100,117) que comparan la aplicación de terapia de relajación con no intervención o lista de espera.

  Los resultados muestran que el tratamiento con relajación frente a cualquier control en adultos con TAG:

  - Reduce los niveles de ansiedad (efecto grande).
  - Aumenta la probabilidad de remisión (288 pacientes más por cada 1.000).
  - Reduce los niveles de preocupación (efecto moderado).
  - Reduce los niveles de depresión (efecto pequeño), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.

  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:** No se han podido identificar estudios que informen efectos adversos.
- **Consideraciones adicionales:** Aunque la terapia de relajación, como cualquier otra terapia psicológica, puede no estar exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables.

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. Esto es consecuencia de las limitaciones metodológicas inherentes al diseño de los estudios. Existen limitaciones relacionadas con el riesgo de sesgo de realización ya que en los estudios es inherente la imposibilidad de llevar a cabo el cegamiento de los pacientes y del personal.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para ansiedad (evaluación clínica y autoinformada), preocupación y depresión postintervención; y muy baja para el desenlace 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 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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

- **Consideraciones adicionales:** El coste de una terapia de relajación sería parecido al coste de una TCC tradicional. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124 € (108). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992 € y 1488 € por paciente. El resto de CCAA no proporciona el coste de psicoterapia individual y grupal.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En España, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los distintos servicios.

  Existen algunos proyectos pilotos para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han identificado estudios que evalúen la aceptabilidad de las terapias de relajación.

  El porcentaje de abandonos en los ECA considerados fue del 23,8% en el grupo de relajación, frente al 16,2% en los grupos de control, lo que constituye una diferencia no significativa.

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que las personas con TAG pueden tener dificultad para adherirse a la terapia de relajación, ya que puede ser muy frustrante para ellos, por lo que sería interesante diseñar protocolos específicos destinados a la adaptación a esta terapia donde se considere la voluntad y capacidad de la persona para participar, preferencias, experiencias pasadas y contraindicaciones antes de seleccionar una estrategia de relajación determinada; y se explore si alguna intervención de relajación ha resultado útil en el pasado.

  Por su parte, el estudio cualitativo realizado por el GAG identificó los siguientes factores que podrían favorecer la aceptabilidad de los tratamientos no farmacológicos:

  – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos).

  – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.

  – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas.

  – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

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:** El GAG considera que la implementación de la terapia de relajación en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como del espacio físico adecuado para su aplicación. La terapia de relajación es una intervención que puede desarrollar el personal de enfermería familiar y comunitaria dentro de su ámbito competencial. No obstante, la presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

5.3. Terapia metacognitiva

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la terapia metacognitiva?

Contexto

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la terapia metacognitiva en pacientes con TAG.

La terapia metacognitiva es un enfoque psicoterapéutico, que dirige sus objetivos hacia los mecanismos metacognitivos, es decir, a los mecanismos implicados en la toma de conciencia, interpretación y regulación de los procesos mentales. En este modelo se sostiene que la preocupación repetitiva e incontrolable del TAG está vinculada a "creencias metacognitivas" de la persona sobre la preocupación. Fundamentalmente con esta técnica se trabajan dos tipos de creencias: las positivas y las negativas. Por ejemplo, cuando la persona piensa: "preocuparme me ayuda a afrontar las situaciones" (creencias metacognitivas positivas) al mismo tiempo, se disparan pensamientos como "y si pierdo el control, y si todo empeora en el trabajo". Tras ello, la persona piensa "no puedo controlar mi preocupación" o "me estoy volviendo loco" (creencias metacognitivas negativas) activando finalmente las metapreocupaciones: por ejemplo, "me preocupo por preocuparme tanto, me preocupa mi falta de control".

El trabajo conjunto con el profesional sanitario, se centra en identificar y cuestionar las creencias sobre las preocupaciones (metacreencias) que tiene el paciente con TAG.

El número de sesiones varía en función de las características del paciente y del terapeuta. (118). La secuencia habitualmente seguida incluye la formulación individualizada del caso. Tras ello se educa en el modelo al paciente, compartiendo ambos el entendimiento del problema y el enfoque del tratamiento. Posteriormente, se cuestionan las creencias metacognitivas mediante restructuración verbal y experimentos conductuales. Finalmente, se refuerzan nuevos planes para procesar la preocupación y se trabaja la prevención de recaídas.

Recomendaciones

1. En pacientes con TAG, se sugiere utilizar la terapia metacognitiva como segunda línea de tratamiento psicológico. [Débil a favor]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de la terapia metacognitiva en pacientes con TAG en caso de que no se obtenga respuesta con la TCC o con la terapia de relajación.

El grupo de trabajo ha considerado la magnitud de los efectos beneficiosos esperados, el balance beneficio-riesgo y la viabilidad de la aplicación de la terapia.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que la terapia metacognitiva tiene efectos entre moderados y grandes sobre las tasas de respuesta y remisión, y los niveles de ansiedad, calidad de vida y el manejo de las preocupaciones.

Balance beneficio-riesgo: la evidencia científica señala beneficios claros de la terapia metacognitiva en el tratamiento del TAG y la posibilidad de aparición de eventos adversos asociados a esta terapia se considera insignificante, por lo tanto, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo es globalmente favorable a la terapia metacognitiva. No obstante, a pesar de este balance beneficio-riesgo positivo, esta terapia dispone de menor evidencia que la TCC o la terapia de relajación.

Factibilidad: la terapia metacognitiva no tiene tanta experiencia de uso entre los profesionales como la TCC y la terapia de relajación, lo que conlleva a que esta terapia podría no ser factible de manera general.

Por todo lo anterior, el GAG ha considerado dejar la terapia metacognitiva como alternativa de tratamiento psicológico de segunda línea para el TAG. En todo caso, la decisión tendrá que ser valorada individual y personalizadamente para determinar cuál es la opción más adecuada para cada paciente y su situación específica.

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 2 ECA (n= 127) (97,98) que comparan la aplicación de la terapia metacognitiva con lista de espera.

  Los resultados muestran que el tratamiento con terapia metacognitiva frente al control (lista de espera) en adultos con TAG:

  - Aumenta la probabilidad de respuesta (447 pacientes más por cada 1000).
  - Aumenta la probabilidad de remisión (612 pacientes más por cada 1000).

- Reduce los niveles de ansiedad (efecto grande), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
- Reduce los niveles de preocupación (efecto grande).
- No modifica los niveles de depresión.
- Aumenta los niveles de CVRS (efecto grande).

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:** No se han podido identificar estudios que informen efectos adversos.
- **Consideraciones adicionales:** Aunque la terapia metacognitiva, como cualquier otra terapia psicológica, puede no estar exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables.

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 es consecuencia de las limitaciones metodológicas inherentes al diseño de los estudios. Existen limitaciones relacionadas con el riesgo de sesgo de realización ya que en los estudios es inherente la imposibilidad de llevar a cabo el cegamiento de los pacientes y del personal.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada; moderada para el desenlace remisión, respuesta, baja para los desenlaces preocupación, depresión y CVRS; y muy baja para el desenlace ansiedad (autoinformada).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la confianza en la evidencia global no debe ser considerada muy baja debido a la certeza en la variable ansiedad dado que ansiedad y remisión no son variables independientes.

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 favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la intervención.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** A pesar de un balance beneficio-riesgo positivo, el GAG considera que al disponer de menor evidencia, y teniendo menos experiencia de uso por parte de los profesionales, esta terapia debe ser elegida como segunda línea de tratamiento.

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

- **Juicio:** Costes moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El coste de una terapia metacognitiva sería parecido al coste de una TCC tradicional. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tienen el coste unitario de 124 € (108). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992 € y 1488 € por paciente. El resto de CCAA no proporciona el coste de psicoterapia individual y grupal.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 evalúe la terapia metacognitiva.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En España, según el estudio cualitativo realizado, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de

acceso a los diferentes servicios. Se requiere más investigación sobre estas diferencias.

Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la terapia metacognitiva. El porcentaje de abandonos en los ECA considerados fue del 13,4% en el grupo de terapia metacognitiva, frente al 2,4% en el control, diferencia no significativa (97,98).
- **Consideraciones adicionales:** Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, los siguientes factores favorecen la aceptabilidad de los tratamientos psicológicos por parte de los pacientes:
  - La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos).
  - El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.
  - La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas.
  - La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

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:** El GAG considera que la implementación de terapia metacognitiva en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación.

  La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

El GAG considera que la terapia metacognitiva no tiene tanta experiencia de uso como la TCC y la terapia de relajación entre los profesionales especialistas en salud mental.

5.4. Terapia de aceptación y compromiso

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la terapia de aceptación y compromiso?

Contexto

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la terapia de aceptación y compromiso en pacientes con TAG.

La terapia de aceptación y compromiso se encuentra dentro de las denominadas terapias de tercera generación.

Según este enfoque las personas con TAG reaccionan negativamente a sus experiencias internas, juzgándolas, luchando contra ellas o tratando de controlarlas, pues las perciben como amenazantes (un fenómeno denominado *evitación experiencial*).

El tratamiento no se centra primariamente en reducir las preocupaciones, sino en cambiar cómo uno responde ante las mismas Así, la terapia estaría orientada a la aceptación de esas experiencias internas a través de aumentar la conciencia en el momento presente, alentar la aceptación de las respuestas internas en vez de juzgarlas y evitarlas, y promover la acción en áreas importantes para el paciente (113, 114).

Recomendaciones

1. En pacientes con TAG, se sugiere utilizar la terapia de aceptación y compromiso como segunda línea de tratamiento psicológico. [Débil a favor]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de la terapia de aceptación y compromiso en pacientes con TAG en caso de que no se obtenga respuesta con la TCC o con la terapia de relajación. No se pudo identificar evidencia que compare de forma directa los efectos de la terapia metacognitiva frente a los de la terapia de aceptación y compromiso para pacientes con TAG, por lo que el GAG ha decidido recomendar cualquiera de las dos terapias como segunda línea de tratamiento psicológico, sin priorizar ninguna sobre la otra.

El grupo de trabajo ha considerado la magnitud de los efectos beneficiosos esperados y el balance beneficio-riesgo.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia indica que la terapia de aceptación y compromiso tiene efectos moderados positivos sobre las tasas de respuesta y remisión, los niveles de ansiedad y el manejo de las preocupaciones. Ninguno de los tres estudios considerados informa resultados sobre eventos adversos.

Balance beneficio-riesgo: debido a la evidencia de beneficios de la terapia de aceptación y compromiso en el tratamiento del TAG y la posibilidad de aparición de eventos adversos asociados a esta terapia, que se considera insignificante, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo es globalmente favorable a la terapia de aceptación y compromiso.

Debido a que la TCC presenta un mayor cuerpo de evidencia que la terapia de aceptación y compromiso, con beneficios probados, se sugiere la elección de la terapia de aceptación y compromiso como segunda línea de tratamiento psicológico. En todo caso, la decisión tendrá que ser valorada individual y personalizadamente para determinar cuál es la opción más adecuada para cada paciente y su situación específica.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se han considerado 3 ECA (n= 176) (119–121), que comparan la aplicación de terapia de aceptación y compromiso con grupo control sin psicoterapia y lista de espera. Uno de los estudios aplica la intervención por internet (121).

  Los resultados muestran que el tratamiento con terapia de aceptación y compromiso frente a cualquier control en adultos con TAG:

  - Aumenta la probabilidad de respuesta (361 pacientes más por cada 1.000).
  - Aumenta la probabilidad de remisión (541 pacientes más por cada 1.000).
  - Reduce los niveles de ansiedad (efecto moderado), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - Reduce los niveles de preocupación (efecto moderado), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - No modifica los niveles de depresión.
  - No modifica los niveles de CVRS.

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:** No se han podido identificar estudios que informen el desenlace tasa de efectos adversos.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que los efectos adversos de la terapia de aceptación y compromiso son muy improbables.

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, calificación aplicada a la variable respuesta. Existe riesgo de sesgo inherente a la imposibilidad de cegar a los participantes (sesgo de realización), y los tamaños muestrales son pequeños.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada alta para el desenlace probabilidad de remisión; moderada para el desenlace probabilidad de respuesta; baja para los desenlaces nivel de ansiedad (autoinformada), nivel de preocupación y nivel de calidad de vida; y muy baja para el desenlace nivel de depresión.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

- **Consideraciones adicionales:** El coste de una terapia de aceptación y compromiso sería parecido al coste de una TCC tradicional. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tiene el coste unitario de 124 € (108). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992 € y 1488 € por paciente. El resto de CCAA no proporciona el coste de psicoterapia individual y grupal.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En España, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios.

  Existen algunos proyectos piloto para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de la terapia de aceptación y compromiso. El porcentaje de abandonos en los ECA considerados fue del 13,9% en el grupo de terapia de aceptación y compromiso, frente al 17,7% en el control, una diferencia no significativa.

Según el estudio cualitativo realizado para esta GPC, los siguientes factores favorecen la aceptabilidad de los tratamientos psicológicos por parte de los pacientes:

– La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos).

– El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.

– La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas.

– La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Variable.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la implementación de la terapia de aceptación y compromiso en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como del espacio físico adecuado para su aplicación.

  La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

5.5. Terapia psicodinámica

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la terapia psicodinámica?

Contexto

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la terapia psicodinámica en pacientes con TAG.

La terapia psicodinámica tiene una orientación psicoanalítica por lo que conserva de este el trabajo con la expresión y análisis del mundo inconsciente del paciente, incluyendo sus sueños, fantasías, asociaciones verbales y conducta no verbal, a partir de la transferencia. Según este enfoque es lo inconsciente lo que da sentido y soporte a la conducta manifiesta. La terapia psicodinámica acentúa la necesidad de establecer una estrecha alianza terapéutica, que facilite la transferencia positiva entre el paciente y terapeuta. Esta terapia, a diferencia del

psicoanálisis y aunque está basada en el mismo, tiene como objetivo explorar los conflictos del paciente, y tiene una duración más limitada;, con versiones breves con una duración entre 16 y 20 sesiones (122,123).

Recomendaciones

1. En pacientes con TAG, se sugiere no aplicar terapia psicodinámica. [Débil en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de la terapia psicodinámica en pacientes con TAG. El grupo de trabajo ha considerado el balance beneficio-riesgo, la calidad de la evidencia y los costes.

Justificación detallada

Balance beneficio-riesgo: la terapia psicodinámica obtiene resultados similares a la TCC solo cuando el paciente presenta alto contacto con el terapeuta, si bien la certeza de la evidencia es baja y limitada.

Costes: la terapia psicodinámica con un alto contacto con el terapeuta, que supone entre 16 y 20 sesiones, representaría un aumento del coste de la atención sanitaria con respecto a la TCC.

En base a lo anterior, el GAG ha considerado no recomendar esta terapia en el tratamiento del TAG, ya que existen otras con efectos similares que presentan mayor evidencia y que implican costes más reducidos.

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 el estudio de Durham (1994) (n= 85) (124) que compara la terapia psicodinámica con la TCC, y ofrece análisis separadamente para subgrupos con alto o bajo contacto con el terapeuta.

  Los resultados muestran que el tratamiento con terapia psicodinámica con alto contacto con el terapeuta frente a TCC en adultos con TAG:

  - No modifica los niveles de ansiedad.
  - No modifica la probabilidad de respuesta.
  - No modifica la probabilidad de remisión.

- No modifica los niveles de CVRS.

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:** No se han podido identificar estudios que informen efectos adversos.
- **Consideraciones adicionales:** Aunque la terapia psicodinámica, como cualquier otra terapia psicológica, puede no estar exenta de efectos adversos, se consideran muy improbables.

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

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia se considera baja, debido a las limitaciones metodológicas inherentes al diseño de los estudios. Existen limitaciones relacionadas con el riesgo de sesgo de realización ya que en los estudios es inherente la imposibilidad de llevar a cabo el cegamiento de los pacientes y del personal.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para el desenlace remisión, respuesta y calidad de vida; y muy baja para el desenlace ansiedad (evaluación clínica).

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 favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni 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:** Costes moderados.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparasen ambas terapias. Los costes de ambas terapias serían similares. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tienen el coste unitario de 124 € (108). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992 € y 1488 € por paciente. El resto de CCAA no proporciona el coste de psicoterapia individual y grupal.

  La modalidad de terapia psicodinámica que muestra beneficios similares a la TCC es la de alto contacto con el terapeuta que se compone de 16-20 sesiones. Si se asume que el coste de la sesión de terapia psicodinámica es similar al de la TCC, la terapia psicodinámica supondría un coste entre 2000-2500 € por paciente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En España, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios. Se requiere más investigación sobre estas diferencias.

  Existen algunos proyectos pilotos para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.

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

- **Juicio:** Variable.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Las personas con TAG han tenido experiencias positivas y negativas con terapias psicológicas. La aceptabilidad a las terapias psicológicas dependía de estas experiencias previas. Cuando la experiencia previa con la terapia era positiva, su aceptabilidad aumentaba (109).

  En el ECA incluido, la tasa de abandono fue menor en el grupo de TCC, aunque al límite de la significación estadística (TCC: 12,5% *vs.* terapia psicodinámica: 31,1%, p= 0,05).

  Según el estudio cualitativo realizado para esta GPC, las siguientes características favorecen la aceptabilidad de las psicoterapias por parte de los pacientes:

  – La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos).

  – El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.

  – La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas.

  – La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

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:** El GAG considera que la implementación de la terapia psicodinámica en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como del tiempo adecuado para su aplicación.

  La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

5.6. Mindfulness

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del mindfulness?

Contexto

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso del mindfulness o atención plena en pacientes con TAG.

El mindfulness, también conocido como atención plena, es una práctica mental que involucra prestar atención de manera consciente al momento presente, sin juzgar ni reaccionar ante lo que sucede. Es una forma de cultivar una mayor conciencia y conexión con la experiencia presente, incluyendo los pensamientos, las emociones, las sensaciones físicas y el entorno.

El mindfulness se originó en las enseñanzas budistas, pero ha sido adaptado y aplicado en contextos no religiosos, como la psicología y la medicina, para ayudar a las personas a manejar el estrés, la ansiedad, el dolor crónico y otras condiciones de salud mental y física.

La práctica del mindfulness generalmente implica dirigir la atención a la respiración, las sensaciones corporales, los sonidos o cualquier otro objeto de atención, y cuando surgen pensamientos o distracciones, simplemente se observan y se dejan pasar sin reaccionar ante ellos. Se ha observado que una actitud de aceptación sin juicios, con amabilidad y curiosidad hacia la experiencia presente tiene diversos beneficios como reducir el estrés, mejorar la concentración y el enfoque, aumentar la claridad mental, promover la autorregulación emocional y fomentar una mayor satisfacción con la vida (125).

Existen programas estructurados de intervención que se basan en la práctica formal de mindfulness como son: el programa de Reducción de Estrés Basado en Mindfulness o el Programa de Terapia Cognitiva Basada en Mindfulness.

Recomendaciones

1. Debido la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el uso del mindfulness para el tratamiento en AP de las personas con TAG.

Justificación

Aunque existen algunos estudios preliminares que sugieren que el mindfulness puede ser beneficioso para reducir la ansiedad en ciertos trastornos, la evidencia científica aún es limitada y no lo respalda de manera sólida como tratamiento principal para el TAG. La investigación en esta área está en sus primeras etapas y se necesitan estudios rigurosos y de mayor tamaño de muestra para determinar la eficacia del mindfulness en este trastorno específico.

El TAG puede manifestarse de diferentes maneras en cada individuo, y las necesidades de tratamiento varían de una persona a otra. Mientras que el mindfulness puede ser beneficioso para algunas personas como complemento a otros enfoques terapéuticos, puede no ser suficiente como única intervención para abordar los síntomas complejos del TAG.

El GAG considera que, dado que existen opciones de tratamiento efectivas disponibles, se requiere evidencia sólida antes de recomendar el mindfulness como una alternativa principal.

Por último, el grupo se ha basado en la falta actual de regulación de las terapias basadas en mindfulness y de capacitación adecuada de los profesionales sanitarios para utilizarlas.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada es muy baja, procedente de tres ECA (n= 308) con limitaciones metodológicas. Los estudios considerados no informaron los desenlaces probabilidad de respuesta, probabilidad de remisión y tasa de efectos adversos.

Balance beneficio-riesgo: el grupo considera que el balance beneficio-riesgo del mindfulness es variable debido a que los efectos del uso del mindfulness relativos a los desenlaces de ansiedad autoinformada, preocupación y depresión varían entre los estudios considerados desde muy intensos a efectos de dudosa significación clínica.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Pequeño
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron tres ECA que evalúan distintas variantes de la terapia, programa de reducción del estrés basado en mindfulness (MBSR, del inglés, *Mindfulness-Based Stress Reduction*) individual (n= 93) (126), MBSR grupal (n= 33) (127) y terapia cognitiva basada en Mindfulness (MBCT, del inglés *Mindfulness-Based*

Cognitive Therapy) grupal (n= 182) (128); y distintos grupos de control, no intervención (127), psicoeducación (126,128) y tratamiento habitual (128).

Los resultados muestran que el tratamiento con Mindfulness frente a cualquier control en adultos con TAG:

- No modifica los niveles de ansiedad evaluada por el clínico.
- Reduce la ansiedad autoinformada (se desconoce el tamaño del efecto).
- No modifica los niveles de preocupación.
- No modifica los niveles de depresión.
- No modifica los niveles de CVRS.

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:** No se han podido identificar estudios que informen efectos adversos.
- **Consideraciones adicionales:** Se considera que los efectos adversos del mindfulness son muy improbables. No obstante, estudios recientes con mindfulness han mostrado que pueden aparecer algunos efectos no deseados, como síntomas de ansiedad y despersonalización o desrealización, aunque serían de carácter transitorio (129,130).

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 se ha considerado muy baja. Existe riesgo de sesgo inherente a la imposibilidad de cegar a los participantes, y los tamaños muestrales son pequeños.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para el desenlace ansiedad (evaluación clínica) y calidad de vida; y, muy baja para los desenlaces ansiedad (autoinformada), preocupación y depresión.

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 favorece la intervención o la comparación?

- **Juicio:** Variable.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los efectos favorables varían según el estudio, con efectos muy intensos en el estudio iraní de Asmae *et al.* (2012) (127) frente a no intervención. Los otros dos estudios muestran una mejoría de la ansiedad autoinformada, aunque con efectos de dudosa significación clínica, y no encontraron efectos sobre la preocupación ni la calidad de vida (119,128).

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

- **Juicio:** Costes moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El coste de una terapia basada en Mindfulness sería parecido al coste de una TCC tradicional. En el País Vasco, tanto la psicoterapia de grupo como la individual tienen el coste unitario de 124 € (108). Por tanto, una TCC-i de 8-12 sesiones tendría un coste de entre 992 € y 1488 € por paciente. El resto de CCAA no proporciona el coste de psicoterapia individual y grupal. El GAG considera que la modalidad grupal de la terapia basada en Mindfulness podría reducir estos costes.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En otros problemas de salud física y/o mental hay evidencia de que las terapias basadas en Mindfulness pueden ser más efectivas y menos costosas que el comparador (131).

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En España, la derivación a los servicios de psiquiatría, psicología, trabajo social y otros es muy variable según los casos. Esta inequidad en el acceso no parece basarse en criterios clínicos, sino posiblemente en diferencias territoriales de acceso a los diferentes servicios.

  Existen algunos proyectos pilotos para implementar la presencia del profesional de psicología clínica en AP (Canarias, Cataluña, Madrid o Asturias). Entre los criterios de derivación a las consultas de psicología clínica de AP, se encuentra el diagnóstico de TAG. Sin embargo, su implantación no es homogénea en todo el SNS.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han identificado estudios que evalúen específicamente la aceptabilidad de las terapias basadas en Mindfulness. El porcentaje de abandonos en los ECA considerados fue del 7,1% en los grupos de mindfulness, frente al 12,8% en los controles, una diferencia no significativa.
- **Consideraciones adicionales:** Según el estudio cualitativo realizado por el GAG, los siguientes factores favorecen la aceptabilidad de los tratamientos psicológicos por parte de los pacientes:
  - La accesibilidad de los profesionales en periodos de crisis de ansiedad (aumentando el número de sesiones o acceso telefónico en momentos agudos).
  - El recibir sesiones periódicas semanales durante una primera etapa hasta que se consigan manejar los síntomas más importantes.
  - La dotación de información y herramientas adaptadas a las particularidades del TAG y a las experiencias personales concretas.
  - La existencia de un seguimiento a largo plazo: oportunidad de retomar la relación terapéutica ante recaídas o crisis de ansiedad.

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:** El GAG considera que la implementación del mindfulness en AP requiere de la disponibilidad de profesionales capacitados y

con experiencia en esta modalidad de tratamiento, así como tiempo adecuado para su aplicación.

La presencia del profesional de psicología clínica en AP, actualmente como proyecto piloto en algunas CCAA, ayudaría a que la recomendación se implementase sin dificultades.

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?

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen los antidepresivos ISRS. Estos bloquean la recaptación de la serotonina en las neuronas aumentando los niveles de la misma en el cerebro.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP de los ISRS en pacientes con TAG.

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).
    - 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).
    - 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).

- 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, Satisfaccion 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; I^2= 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; I^2= 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?

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluyen los antidepresivos IRSN. Los IRSN

bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina, aumentando sus concentraciones en el cerebro.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP de los IRSN en pacientes con TAG.

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 venlanfaxina, 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 cardiacas 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 cardiaca 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 duloxetina 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 aprobadapara 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?

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los

medicamentos utilizados para el TAG se incluye la agomelatina, un antidepresivo agonista melatoninérgico (receptores MT1 y MT2) y antagonista 5HT 2C, que actúa aumentando la liberación de dopamina y noradrenalina.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP de la agomelatina en pacientes con TAG.

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?

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye la vortioxetina, un antidepresivo multimodal que combina diferentes acciones terapéuticas. Bloquea el transportador de serotonina y actúa sobre varios receptores serotoninérgicos, aumentando los niveles de serotonina, dopamina y noradrenalina, lo que contribuye a su efecto antidepresivo.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP de la vortioxetina en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. 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 tratados 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, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos tanto a los efectos de la retirada como a un exceso de la actividad serotoninérgica.

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.

6.2. Ansiolíticos

6.2.1. Benzodiacepinas

Pregunta para responder:

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

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar la recuperación y lograr la remisión, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los fármacos

que se han venido utilizando para el TAG se encuentran las BZD, que actúan como depresores del sistema nervioso central, disminuyendo o retardando su actividad. Las BZD pueden producir beneficios clínicos importantes a corto plazo en múltiples trastornos psiquiátricos, sin embargo, su ratio beneficio/riesgo a medio y largo plazo es mucho más controvertido.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP de las BZD en pacientes con TAG.

Recomendaciones

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

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de las BZD para el tratamiento del TAG. El GAG ha considerado los efectos secundarios significativos, el alto riesgo de desarrollo de tolerancia, de dependencia física y psíquica y de abuso, así como los síntomas de abstinencia con su retirada, la disponibilidad de alternativas más seguras y efectivas, y su escasa percepción de beneficio en la práctica clínica.

La recomendación de su uso excepcional como solución temporal a corto plazo en caso de crisis y únicamente cuando sea fundamental controlar los síntomas de forma rápida hasta el inicio del efecto terapéutico de los antidepresivos y/o el tratamiento psicológico, se justifica por la rápida acción ansiolítica de las BZD y porque, en algunos casos, puede llevar tiempo obtener una respuesta terapéutica adecuada con antidepresivos y/o terapia psicológica. En situaciones de crisis agudas, donde los síntomas son severos y debilitantes, el uso de BZD puede ser necesario como medida temporal para proporcionar un control rápido de los síntomas y reducir el malestar del paciente mientras se espera a que el tratamiento principal alcance su plena eficacia.

Al limitar el uso de BZD a un período de ≤4 semanas y solo en situaciones cruciales, se busca minimizar los riesgos asociados con su uso a largo plazo, como la dependencia y los efectos adversos. Es fundamental que el uso de BZD sea cuidadosamente supervisado por un médico, quien evaluará el beneficio potencial y sopesará los riesgos en cada caso individual. Además, en general, se recomienda priorizar la prescripción de aquellas BZD de vida media más larga ya que tienen un menor potencial adictivo. Asimismo, se debe

monitorizar la adecuada adherencia al plan de tratamiento, incluyendo sus limitaciones, con el fin de reducir el tiempo y la cantidad de consumo de BZD. Asimismo, es importante tener en cuenta que este grupo de medicamentos se encuentra incluido en la lista PRISCUS y criterios STOPP-START y de Beers (medicación potencialmente inadecuada en ancianos) ya que puede producir efectos adversos graves como aumento del riesgo de caídas, prolongación del tiempo de reacción, deterioro cognitivo o depresión en este grupo de población (172).

Es importante informar y asesorar a los pacientes sobre los riesgos asociados con el uso de las BZD, sobre la naturaleza a corto plazo del tratamiento con ellas y la importancia de seguir el plan de tratamiento integral para abordar el TAG a largo plazo.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de 21 ECA (n= 2.193) (88,156,173–191), es baja. Esto es debido a que los estudios presentan cierta inconsistencia para alguno de los enlaces considerados que no pudieron ser explicados por los análisis de subgrupos establecidos (tipo de benzodiacepina y/o dosis). Las variables remisión, preocupación, nivel de depresión y calidad de vida no fueron informadas en ninguno de los estudios.

Balance beneficio-riesgo: debido al alto riesgo de desarrollo de tolerancia y dependencia física y psíquica de las BZD, el GAG ha considerado que los beneficios del tratamiento señalados por la evidencia científica en términos de reducción de los niveles de ansiedad y aumento de la probabilidad de respuesta probablemente no superan los efectos indeseables.

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 21 ECA entre los que se reclutó a un total de 2.193 personas con TAG; 1.148 tratados con BZD y 1.045 con placebo (88,156,173–191). De los 21 estudios, 10 evalúan el efecto del diazepam (88,156,173,176,180,182,183,186,187,191), 5 el del alprazolam (174,175,178,184,185), otros cinco el lorazepam (177,179,188–190) y, por último, 3 el bromazepam (179–181).

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

  - Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño).
    - En el caso del lorazepam, el efecto es moderado.
  - Aumenta la probabilidad de respuesta (190 pacientes más por cada 1.000).

- En el caso de alprazolam, no se obtiene cambio en la probabilidad de respuesta.

- Aumenta el riesgo de eventos adversos (164 pacientes más por cada 1.000).
  - En el caso de diazepam, aumenta en 285 pacientes más por cada 1.000.
  - En el caso de lorazepam, aumenta en 281 pacientes más por cada 1.000.
  - En el caso de bromazepam, aumenta en 319 pacientes más por cada 1.000.
  - En el caso de alprazolam, no se obtiene cambio en el riesgo de eventos adversos.

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 BZD se asocian a efectos adversos y riesgos que pueden ser serios, como por ejemplo la afectación cognitiva, caídas, accidentes de tráfico, abuso, dependencia y mayor mortalidad. Las personas de edad avanzada son más vulnerables a estos riesgos (192,193).

  Los efectos adversos más frecuentes son la sedación, mayor tiempo de reacción, afectación de la memoria y de la función psicomotora (194).

  La toma de BZD implica el riesgo potencial de determinados problemas asociados, como el desarrollo de tolerancia, síndrome de discontinuación, uso inadecuado, dependencia y adicción (194). En este sentido, las BZD de vida media larga tienen un menor riesgo de adicción (195). Asimismo, es importante tener en cuenta que este grupo de medicamentos se encuentra incluido en la lista PRISCUS, y los criterios STOPP-START y de Beers (medicación potencialmente inadecuada en ancianos) ya que puede producir efectos adversos graves como aumento del riesgo de caídas, prolongación del tiempo de reacción, deterioro cognitivo o depresión en este grupo de población (172).

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

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia fue considerada baja. Se presentó cierta inconsistencia entre estudios para alguno de los desenlaces considerados que en ocasiones no pudo ser explicada por alguno de los subgrupos establecidos (tipo de benzodiacepina y/o dosis). Adicionalmente, en algún desenlace clave, el IC cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar el tratamiento (ansiedad: 6 puntos

en la Escala de Ansiedad de Hamilton) 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, respuesta: 641 participantes en cada grupo).

Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para ansiedad, respuesta 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 comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** Debido al alto riesgo de desarrollo de tolerancia y dependencia física y psíquica de las BZD, los beneficios del tratamiento probablemente no superan a los efectos indeseables.

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 las BZD en comparación con placebo en España.
- **Consideraciones adicionales:** En España, el coste del tratamiento por paciente y mes con las distintas BZD se estima:
    - Diazepam: entre 1,79 € (10 mg/d) y 7,17 € (40 mg/d).
    - Lorazepam: entre 3,07 € (2 mg/d) y 9,21 € (6 mg/d).
    - Bromazepam: entre 1,92 € (6 mg/d) y 2,88 € (9 mg/d).
    - Alprazolam: entre 1,17 € (0,5 mg/d) y 12,83 € (5,5 mg/d).

  El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc. Tampoco se ha tenido en cuenta la pauta irregular, ya que, a diferencia de los otros fármacos, no se usa una dosis fija al día.

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 BZD 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 comparasen BZD 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 GAG considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con BZD 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 las BZD, es variable entre las personas con TAG por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (196).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la aceptabilidad de las BZD por parte del médico de AP y de los gestores sanitarios puede estar limitada dada su baja efectividad y sus efectos adversos no desdeñables. Por otro lado, en los ECA considerados, la tasa de abandono de las BZD debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento analizado, es del 11,8%, significativamente mayor que la obtenida en los grupos de control (6,9%) ($P< 0,01$).

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:** Las BZD tienen indicación en ficha técnica para el tratamiento de los estados de ansiedad, como tratamiento de un trastorno

intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante. Si bien la implementación de este tratamiento parece viable, algunos aspectos relacionados con el perfil de seguridad de las BZD hacen que tanto el seguimiento como la interrupción deban estar especialmente supervisados.

6.2.2. Otros ansiolíticos

6.2.2.1. Buspirona

Pregunta para responder:

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

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye la buspirona, un ansiolítico que ejerce una influencia diferencial en la actividad neuronal monoaminérgica, suprimiendo la actividad serotoninérgica mientras potencia la actividad de las células dopaminérgicas y noradrenérgicas (197).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP de la buspirona en pacientes con TAG.

Recomendaciones

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

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de la buspirona en pacientes con TAG. El GAG ha tenido en cuenta el balance beneficio-riesgo no favorable al uso de este fármaco junto con la no comercialización de este fármaco en España.

Justificación detallada

Balance beneficio-riesgo: la evidencia científica no señala beneficios de la buspirona en el tratamiento del TAG respecto al placebo en cuanto a los niveles de ansiedad, la

probabilidad de respuesta y la tasa de eventos adversos, no obstante, la certeza sobre estos efectos se valoró como muy baja. Las variables remisión, preocupación, nivel de depresión y calidad de vida no se informaron en ninguno de los estudios considerados. Por lo tanto, el GAG ha considerado que el balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la buspirona.

Factibilidad: La buspirona 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 consideraron 7 ECA, entre los cuales se reclutó un total de 581 personas con TAG; 291 tratados con buspirona (entre 10 mg/d y 40 mg/d) y 290 con placebo (164,178,182,183,187,198,199). La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 8 semanas.

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

  - No modifica los niveles de ansiedad.
  - No modifica la probabilidad de respuesta.
  - No modifica el riesgo de eventos adversos.

  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
- **Consideraciones adicionales:** El GAG estima que, en la práctica clínica habitual, es un fármaco muy bien tolerado por los pacientes.

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. Se presentó cierta inconsistencia entre estudios para alguno de los desenlaces considerados que en ocasiones no pudo ser explicada por alguno de los subgrupos establecidos (diferentes dosis empleadas). Adicionalmente, en algún desenlace clave, el IC cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar el tratamiento (eventos adversos: 12 puntos porcentuales) y/o el número total de pacientes incluidos entre todos los

estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información; ansiedad: 348; respuesta: 641 participantes en cada grupo, respectivamente).

Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada muy baja para ansiedad, respuesta y eventos adversos.

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:** No favorece ni 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 aportan datos debido a que la buspirona no está comercializada 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 buspirona 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 comparasen buspirona 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:** Aspecto no valorable porque la buspirona no está actualmente comercializada en España.

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 buspirona debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento analizado, que varió entre las 4 y 8 semanas, parecen equiparables a las del placebo (164,178,182,183,187,198,199).

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:** La buspirona no está comercializada en España.

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?

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye el anticonvulsivo pregabalina, un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) relacionado estructuralmente con la gabapentina. Actúa uniéndose a los canales de calcio, lo que reduce la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas. Como resultado, se produce una disminución en la

liberación de neurotransmisores excitadores. Este mecanismo de acción confiere a la pregabalina propiedades analgésicas y ansiolíticas además de antiepilépticas.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP de la pregabalina en pacientes con TAG.

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 1.667personas 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 pautada 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?

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas, facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye la quetiapina, un antipsicótico atípico o de segunda generación, que ejerce su acción sobre los receptores de serotonina y dopamina con la particularidad de presentar una disociación rápida de estos últimos.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP de la quetiapina en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. En personas con TAG refractario con ansiedad alta y riesgo de abuso de benzodiacepinas o de deterioro cognitivo, se sugiere el uso de la quetiapina como alternativa a las benzodiacepinas. [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 pautada 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?

Contexto

Entre las principales estrategias terapéuticas actuales para el abordaje del TAG se encuentra el tratamiento farmacológico, que tiene como objetivo reducir los síntomas,

facilitar el logro de la remisión y la recuperación, prevenir las recaídas y reducir las consecuencias derivadas, con los mínimos efectos adversos posibles. Entre los medicamentos utilizados para el TAG se incluye el antidepresivo y ansiolítico opipramol. Aunque se clasifica como un antidepresivo tricíclico, su mecanismo de acción difiere de otros medicamentos de la misma clase. A diferencia de ellos, el opipramol no actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina y/o serotonina en las neuronas, sino que se caracteriza por su afinidad hacia los receptores sigma (sigma-1 y sigma-2), lo que le confiere un efecto antidepresivo y ansiolítico respectivamente (203).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso en AP del opipramol en pacientes con TAG.

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 son 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.

7. Otros tratamientos

7.1. Programas de ejercicio físico

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de los programas de ejercicio físico de resistencia frente al control?

Contexto

Una de las estrategias terapéuticas posibles para el abordaje del TAG es la práctica de ejercicio físico regular por parte del paciente con el objetivo de contribuir a un estilo de vida saludable, mejorar el estado físico y generar sensación de bienestar, ayudando a mejorar la salud mental.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre los programas de ejercicio físico en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. Se sugiere recomendar a las personas con TAG la práctica regular de un programa de ejercicio físico supervisado como complemento del tratamiento psicológico y/o farmacológico pautado. [Débil a favor]

Consideraciones para la implementación:

Es importante tener en cuenta que los programas de ejercicio físico deben adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente con TAG.

Antes de comenzar cualquier programa de ejercicio, se recomienda consultar con un entrenador personal certificado o un profesional de la salud con formación en ejercicio terapéutico para garantizar la seguridad y la adecuación de la actividad física a las condiciones físicas y mentales específicas de cada persona.

Tal y como recomienda la OMS para toda la población adulta, los pacientes deberían realizar durante la semana al menos 150 a 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o al menos 75 a 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y vigorosa.

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor de la práctica regular de ejercicio físico supervisado en pacientes con TAG. El GAG ha considerado que, en base a evidencia indirecta procedente de otras poblaciones, que los beneficios de la práctica regular de ejercicio físico supervisado probablemente superan los posibles daños.

Justificación detallada

Balance beneficio-riesgo: a pesar de la escasa evidencia disponible sobre sus efectos específicos sobre el TAG, el GAG ha considerado que el ejercicio físico regular puede ser una herramienta efectiva, a la vez que segura, para ayudar a las personas con TAG a manejar sus síntomas y mejorar su estado de ánimo y bienestar general, en base a los siguientes beneficios demostrados en población general y en personas con otros trastornos de ansiedad y otros trastornos mentales (204–206):

a) Reducción de los niveles de ansiedad y estrés: durante el ejercicio, el cuerpo libera endorfinas, neurotransmisores que generan una sensación de bienestar y reducen la ansiedad. Además, el ejercicio puede ayudar a distraer la mente de pensamientos negativos y preocupaciones, promoviendo así un estado mental más calmado.

b) Mejora del estado de ánimo: el ejercicio físico puede aumentar la producción de serotonina y dopamina, sustancias químicas cerebrales relacionadas con el estado de ánimo y la sensación de felicidad. Estos cambios químicos pueden tener un efecto positivo en las personas con TAG, aliviando los síntomas depresivos que a menudo están asociados con el trastorno.

c) Reducción de la tensión muscular: la ansiedad generalizada puede provocar tensión y rigidez muscular, lo que a su vez puede aumentar la sensación de malestar. El ejercicio físico regular, especialmente las actividades como el estiramiento y el yoga, pueden ayudar a relajar los músculos y aliviar la tensión acumulada, lo que a su vez puede reducir los síntomas físicos asociados con la ansiedad.

d) Aumento de la confianza y autoestima: participar en un programa de ejercicio físico puede ayudar a las personas con TAG a desarrollar una mayor confianza en sus habilidades y capacidades físicas. Lograr metas de ejercicio, mejorar la resistencia y la fuerza, y ver mejoras en el rendimiento físico puede aumentar la autoestima y la sensación de control sobre el propio cuerpo y mente.

e) Mejora del sueño: el TAG a menudo se asocia con dificultades para conciliar el sueño y mantener un sueño reparador. El ejercicio físico regular puede promover un mejor descanso y calidad del sueño. Además, el ejercicio temprano en el día puede ayudar a regular el ritmo circadiano, lo que facilita el sueño nocturno.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideró un ECA (n= 30) (207) incluido en una revisión sistemática (208) en el que 10 participantes recibieron un programa de entrenamiento de resistencia (2 sesiones/semana), 10 recibieron un programa de ejercicio aeróbico (2 sesiones/semana) y 10 fueron asignados al grupo control en lista de espera, durante 6 semanas.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con programas de ejercicio físico de resistencia frente al control:

  - No modifica la probabilidad de remisión.
  - No modifica los niveles de preocupación.

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

- **Consideraciones adicionales:** La práctica regular de ejercicio físico supervisado ha demostrado efectos beneficiosos, como una reducción de la ansiedad y una mejora del estado de ánimo, en personas con depresión y otras enfermedades mentales (204,205). El GAG considera que estos beneficios pueden ser extrapolables a las personas con TAG. Además, la OMS establece que se debe considerar el ejercicio físico estructurado en los adultos con TAG y/o trastorno de pánico. De manera más general también recomienda que todos los adultos de 18 a 64 años (no específicamente aquellos con TAG o trastorno de pánico) realicen al menos 150 a 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o al menos 75 a 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y vigorosa durante la semana, para obtener beneficios sustanciales para la salud (209).

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En el ECA considerado no se registró ningún evento adverso. La evidencia disponible en poblaciones similares muestra que la aparición de eventos adversos en personas que participaron en programas de actividad física oscila entre 0 y 25 %, y todos los eventos observados fueron clasificados como lesiones musculoesqueléticas menores sin presencia de lesiones ni eventos graves. Adicionalmente, la tasa de eventos adversos no pareció diferir de la tasa de eventos adversos informados en personas activas

(210). Por todo ello, el GAG considera que los programas de actividad física supervisados son una opción segura.

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 el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información), tanto para el desenlace remisión (1.257 participantes en cada grupo) como para el de preocupación y/o anticipación aprehensiva (400 participantes en cada grupo), y existe riesgo de sesgo debido a que no fue posible el cegamiento de pacientes y del personal evaluador. Además, hay riesgo de sesgo incierto en cuanto al ocultamiento de la asignación.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada muy baja para el desenlace remisión y baja para el de preocupación y/o anticipación aprehensiva. El estudio considerado no informó el desenlace síntomas de ansiedad ni respuesta al tratamiento.

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:** En grupos de población similares, la incidencia de eventos adversos en individuos que participaron en programas de actividad física varía entre el 0% y el 25%, siendo los eventos adversos registrados clasificados como lesiones menores. Además, la tasa de eventos adversos no parece ser significativamente diferente a la tasa de eventos adversos reportados en personas activas (210).

  Es importante destacar que la recomendación de programas de ejercicio físico supervisados debe ser evaluada caso por caso y adaptada a las necesidades y capacidades individuales.

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

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Los recursos implicados dependerán de la modalidad de la intervención (presencial *vs.* on-line, individual *vs.* grupal, etc.). No obstante, al ser tratamientos no financiados, el paciente asumiría todo su coste en cualquiera de los casos.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo. Sin embargo, el GAG considera que los costes asociados a un programa de ejercicio físico son generalmente reducidos, si bien los recursos necesarios podrían variar según la modalidad de la intervención (presencial *vs.* en línea, individual *vs.* grupal, entre otros).

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** El 100% de los participantes en el ECA considerado finalizaron con éxito la intervención a la que fueron asignados.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que las opciones de intervención a corto plazo son en general bien toleradas, pero que la tolerabilidad podría variar en personas con limitaciones físicas. Por otro lado,

puesto que estos programas deberían convertirse en un hábito tras la intervención, la adherencia a largo plazo podría no ser buena.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente no.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Actualmente no existe una estrategia nacional para la promoción del ejercicio en pacientes con TAG. Las propuestas existentes son escasas e individuales.

  Para la correcta implementación de la recomendación del uso de programas de ejercicio físico se debería contar con un equipo de expertos para llevarlos a cabo y material para el entrenamiento (prensa, máquina de press, banca, pesas, etc.). La implementación conllevaría costes de personal, formación y material.

7.2. Hierbas medicinales

Las hierbas medicinales son muy populares y hoy en día se ha generalizado su uso para paliar los síntomas de trastornos psicológicos como el TAG.

Es relevante que los profesionales sanitarios puedan proporcionar información basada en la evidencia científica disponible sobre los posibles riesgos y beneficios asociados con el uso de las hierbas medicinales. Al hacerlo, se fomenta un ambiente de apertura y transparencia que previene que los pacientes oculten su consumo, posibilitando la evaluación de cualquier posible interacción o efecto adverso.

7.2.1. Camomila (manzanilla)

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del extracto de camomila frente a placebo?

Contexto

Entre las hierbas medicinales más populares se encuentra la manzanilla o camomila común, nativa de Europa, una especie de planta perteneciente a la familia *Asteraceae*. Ha sido empleada tradicionalmente como remedio natural para diversos trastornos por sus potenciales efectos digestivos, antiinflamatorios y sedantes (211,212).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la camomila en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. Se sugiere recomendar a las personas con TAG el consumo de camomila (manzanilla) como complemento del tratamiento psicológico y/o farmacológico pautado. [Débil a favor]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil a favor del uso de extracto de camomila únicamente como adyuvante en el tratamiento del TAG a pesar de que la evidencia disponible es sobre sus efectos como tratamiento individual en comparación con placebo. El GAG ha considerado el balance beneficio-riesgo y el coste del producto.

Justificación detallada

Balance beneficio-riesgo: la evidencia señala cierto beneficio de la camomila sobre los niveles de ansiedad en las personas con TAG. Sin embargo, no debe considerarse como un tratamiento individual o principal debido a que la evidencia es muy limitada y hay variabilidad en la respuesta. El GAG ha considerado que, dados los potenciales efectos digestivos y sedantes conocidos de la camomila, esta podría ayudar a paliar los síntomas que acompañan al TAG. Dado que, por otro lado, la posibilidad de aparición de eventos adversos asociados a esta hierba medicinal se considera insignificante, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo es globalmente favorable a la camomila.

Uso de recursos y costes: al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Sin embargo, dado el bajo coste de este producto, el GAG considera que la recomendación de su uso probablemente no tendría un impacto en la equidad.

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 2 ECA (n= 150) (211,212) entre los que 74 participantes fueron tratados con aproximadamente una media de 80 mg/d de extracto de camomila y 76 participantes recibieron placebo. La duración del tratamiento osciló entre 4 y 25 semanas.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con extracto de camomila frente al placebo:

  - Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - No modifica la probabilidad de respuesta.

- No modifica el riesgo de efectos adversos.

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

- **Consideraciones adicionales:** La camomila en infusión se ha utilizado tradicionalmente por sus efectos digestivos y para promover la relajación y aliviar el estrés (213,214). A pesar de la muy baja evidencia disponible sobre los efectos de la camomila en personas con TAG, el GAG considera que la administración de camomila, como complemento al tratamiento psicológico y/o farmacológico pautado, probablemente reduzca los síntomas acompañantes y mejore la calidad del sueño en estos pacientes, mejorando así el estado general de los mismos. No obstante, el GAG también considera que la respuesta a la manzanilla puede variar significativamente de una persona a otra. Algunas pueden experimentar alivio leve de la ansiedad, mientras que otras pueden no notar ningún efecto.

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.
- **Consideraciones adicionales:** En los ECA considerados (211,212) se registró una proporción muy baja de eventos adversos, siendo el más común la presencia de náuseas. La camomila generalmente se tolera bien y los efectos secundarios son raros a las dosis recomendadas y durante periodos no prolongados por lo que se considera un producto seguro, carente de toxicidad (215).

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, calificación otorgada a todos los desenlaces clave informados debido a que, el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información; ansiedad: 348; respuesta: 641; eventos adversos: 263 participantes en cada grupo, respectivamente) y existe riesgo de sesgo en los estudios debido a un posible informe selectivo de los resultados y la insuficiencia de la información en el dominio de ocultación de la asignación.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada muy baja para los desenlaces de ansiedad, respuesta y efectos adversos con seguimiento medio de 8 semanas y en un rango de 8 a 25 semanas. La calidad de la evidencia fue considerada moderada para el desenlace efectos adversos con un seguimiento medio de 25 semanas.

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

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente 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:** 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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Se comercializa en formatos y concentraciones muy diversas así como en combinación con otras hierbas medicinales. Además, existen distintos canales de venta por lo que los precios pueden variar considerablemente. Sin embargo, el GAG considera que, en general, el coste de la camomila es bajo o muy bajo.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Sin embargo, dado

el bajo coste de este producto, el GAG considera que la recomendación de su uso probablemente no tendría un impacto en la equidad.

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

- **Juicio:** Incierto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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 camomila no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

7.2.2. Pasiflora

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del extracto de pasiflora frente al oxazepam?

Contexto

La pasiflora (*passiflora incarnata*) es una enredadera leñosa a la que se le atribuyen propiedades sedantes/ansiolíticas y que se ha utilizado ampliamente como ingrediente de remedios a base de hierbas, principalmente en forma de tintura líquida (216).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso del extracto de pasiflora en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. Debido a la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de pasiflora para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

Justificación

El GAG ha considerado no emitir una recomendación ni en contra ni a favor del uso de extracto de pasiflora en pacientes con TAG, teniendo en cuenta la magnitud de los efectos esperados, la calidad de la evidencia y el balance beneficio-riesgo.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que el tratamiento con extracto de pasiflora no modifica los niveles de ansiedad frente al oxazepam.

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de un solo ECA con 36 participantes, es muy baja debido al pequeño tamaño muestral y a la presencia de riesgo de sesgo por informe selectivo de resultados. El cambio en los niveles de ansiedad fue el único desenlace clave informado en dicho estudio.

Balance beneficio-riesgo: no se observa un beneficio en el tratamiento con extracto de pasiflora frente al oxazepam y no hay evidencia sobre los efectos indeseables esperados, por tanto, se desconoce el balance beneficio-riesgo.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Solo se identificó un ECA (n= 36) (216) en el que 18 participantes fueron tratados con 45 gotas/día de extracto de pasiflora y 18 participantes con 30 mg/d de oxazepam, un metabolito de las benzodiacepinas no comercializado en España, durante un período de 4 semanas.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con extracto de pasiflora frente al oxazepam:

  - No modifica los niveles de ansiedad.

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

- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la dosis expresada en gotas puede conllevar errores de dosificación debido a que pueden existir distintas presentaciones de los preparados, lo cual debe ser tenido en cuenta en el momento de la prescripción.

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

- **Juicio:** Desconocida.

- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El Comité de Medicamentos a base de Plantas de la Agencia Europea del Medicamento advierte que los preparados de pasiflora solo deben usarse en adultos y adolescentes mayores de 12 años. Este medicamento puede producir somnolencia. En la ficha técnica del medicamento se informa que no se han descrito reacciones adversas a la pasiflora a las dosis diarias recomendadas.

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 el único estudio considerado, el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información) y existe riesgo de sesgo debido a un posible informe selectivo de los resultados.

  La calidad de la evidencia fue considerada muy baja para el único desenlace informado, de ansiedad.

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:** Desconocido.
- **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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. La pasiflora se

comercializa en formatos y concentraciones muy diversas así como en combinación con otras hierbas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios varían considerablemente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos fluctúa por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios. En el ECA analizado, la tasa de abandono en el grupo de participantes tratado con pasiflora es la misma que la del grupo tratado con oxazepam (2 de 18).
- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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 pasiflora está incluida en el repertorio de medicamentos o productos dietoterápicos que pueden prescribirse en AP.

7.2.3. Valeriana

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del extracto de valeriana frente al diazepam y frente al placebo?

Contexto

Entre las hierbas medicinales más populares usadas para paliar los síntomas de trastornos psicológicos como el TAG se encuentra la valeriana.

La valeriana, según la Agencia Española del Medicamento, es un medicamento tradicional a base de plantas para el alivio del estrés mental y para facilitar el sueño. Basado exclusivamente en su uso tradicional.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso del extracto de valeriana en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. De acuerdo a la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de valeriana para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

Justificación

El GAG ha decidido no emitir una recomendación a favor ni en contra del uso de extracto de valeriana en pacientes con TAG, considerando la magnitud de los efectos esperados, la calidad de la evidencia y el balance beneficio-riesgo.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que el tratamiento con extracto de valeriana no modifica los niveles de ansiedad frente al diazepam ni frente al placebo.

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de un solo ECA con 36 participantes, es baja debido al reducido tamaño de la muestra y a la posible existencia de riesgo de sesgo dada la insuficiencia de información en los dominios de ocultación de la asignación y de datos de resultados incompletos. El cambio en los niveles de ansiedad fue el único desenlace clave informado en dicho estudio.

Balance beneficio-riesgo: no se observa un beneficio en el tratamiento con extracto de valeriana frente al diazepam ni frente al placebo y no hay evidencia sobre los efectos indeseables esperados, por tanto, se desconoce el balance beneficio-riesgo.

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 ECA (n= 36) (217) en el que 12 participantes fueron tratados con extracto de valeriana (dosis diaria media: 81,3 mg), 12 con diazepam (dosis diaria media: 6,5 mg) y 12 recibieron placebo. La duración del tratamiento fue de 4 semanas.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con extracto de valeriana:

  - No modifica los niveles de ansiedad frente al diazepam.
  - No modifica los niveles de ansiedad frente al placebo.

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

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

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia fue considerada baja. Existe riesgo de sesgo en el único estudio considerado debido a la insuficiencia de información en los dominios de ocultación de la asignación y de datos de resultados incompletos y, además, el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información).

  La calidad de la evidencia fue considerada baja para el único desenlace informado, de ansiedad.

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:** Desconocido.
- **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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. La valeriana se comercializa en formatos y concentraciones muy diversas así como en combinación con otras hierbas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios varían considerablemente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede

producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.

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

- **Juicio:** Variable.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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 valeriana está incluida en el repertorio de medicamentos o productos dietoterápicos que pueden prescribirse en AP.

7.2.4. Galphimia Glauca o árnica roja

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la *galphimia glauca* frente al lorazepam?

Contexto

Las hierbas medicinales son muy populares y hoy en día se ha generalizado su uso para paliar los síntomas de trastornos psicológicos como el TAG.

La *galphimia glauca,* también conocida por los nombres comunes de árnica de raíz y árnica roja, es una especie de planta nativa de México perteneciente a la familia *Malpighiaceae*. Ha sido empleada popularmente por sus potenciales efectos tranquilizantes y analgésicos y, en menor medida, espasmolíticos, antiinflamatorios o antiprotozoarios. Además, es empleada tradicionalmente para los dolores postparto e indicada terapéuticamente por sus efectos ansiolíticos para el TAG, concretamente, la galfimina-B (principio activo) posee un efecto inhibitorio sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. En España es conocida por "calderona amarilla" (218,219).

Es relevante que los profesionales sanitarios puedan proporcionar información basada en la evidencia científica disponible sobre los posibles riesgos y beneficios asociados con el uso de la medicina alternativa o complementaria, como es el caso de la

galphimia glauca. Al hacerlo, se fomenta un ambiente de apertura y transparencia que previene que los pacientes oculten su consumo, posibilitando la evaluación de cualquier posible interacción o efecto secundario negativo.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la *galphimia glauca* en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. Debido la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de *galphimia glauca* (árnica de raíz o árnica roja) para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

Justificación

El GAG ha considerado no realizar una recomendación a favor ni en contra del uso de *galphimia glauca* en pacientes con TAG, basándose en la calidad de la evidencia y el balance beneficio-riesgo.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de dos ECA (n=223), es muy baja debido a la posible existencia de riesgo de sesgo dada la insuficiencia de información en los dominios de selección de los participantes y de resultados informados por los participantes en ambos estudios y al alto riesgo de sesgo por deserción en uno de los estudios incluidos. El cambio en los niveles de ansiedad fue el único desenlace clave informado en dicho estudio.

Balance beneficio-riesgo: la evidencia indica que el tratamiento con *galphimia glauca* no modifica los niveles de ansiedad frente al lorazepam y no hay evidencia sobre los efectos indeseables esperados, por tanto, se desconoce el balance beneficio-riesgo.

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 2 ECA (n= 223) (218,219) entre los que 52 participantes fueron tratados con 350-700 µg/d de extracto de *galphimia glauca*, 55 con 700 µg/d de extracto de *galphimia glauca*, 57 fueron tratados con 1-2 mg/d de lorazepam y otros 59 participantes con 2 mg/d de lorazepam. La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 12 semanas.

Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con *galphimia glauca* frente al lorazepam:

-No modifica los niveles de ansiedad.

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

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 para la dosis de 350-700 µg/d de *galphimia glauca* y baja para la dosis de 700 µg/d. En los dos estudios considerados, la información es insuficiente para permitir el juicio en los dominios de selección de los participantes y de resultados informados por los participantes. Adicionalmente, en uno de los estudios (219), el dominio de deserción presenta un alto riesgo de sesgo debido a que no se informó de los valores P exactos ni de todos los resultados pre-especificados para los puntos de evaluación.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para el desenlace ansiedad con una dosis de 700 µg/d y muy baja para el de ansiedad con una dosis de entre 350 y 700 µg/d.

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:** Desconocido.
- **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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden varían considerablemente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Sin embargo, el GAG considera que su recomendación no produciría una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo debido a su bajo coste.

  Por otra parte, al ser un producto que se suele vender en herbolarios, la recomendación de este producto podría producir una desigualdad en el acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.

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

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

- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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 *galphimia glauca* no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

7.2.5. Kava

Pregunta para responder:

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

Contexto

El kava (*piper methysticum*) es un preparado herbáceo procedente de un arbusto perenne, nativo de las sociedades del Océano Pacífico con significado histórico y cultural. Se prepara tradicionalmente a partir de raíces masticadas combinadas con agua o leche de coco y su uso es recreativo. Además, la infusión de kava es empleada en la medicina tradicional por su actividad sedante.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de kava en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. Debido la baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de kava para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

Justificación

El GAG ha decidido no emitir una recomendación a favor ni en contra del uso de kava en pacientes con TAG, considerando la magnitud de los efectos esperados, la calidad de la evidencia y el balance beneficio-riesgo.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que el tratamiento con kava no modifica los niveles de ansiedad ni la tasa de respuesta frente al placebo.

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia, procedente de 3 ECA (n= 130) con limitaciones metodológicas, fue considerada baja debido al reducido tamaño de la muestra y a la presencia de riesgo de sesgo en los estudios debido a la ausencia de período de lavado. Las variables probabilidad de remisión y nivel de preocupación no fueron informadas en ninguno de los estudios.

Balance beneficio-riesgo: no se observa un beneficio en el tratamiento con kava frente al placebo y no hay evidencia sobre los efectos indeseables esperados, por tanto, se desconoce el balance beneficio-riesgo.

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 3 ECA (n= 130) (220–222) entre los cuales 63 participantes fueron tratados con Kava y 67 recibieron placebo. La duración del tratamiento osciló entre las 3 y las 8 semanas.

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

  - No modifica los niveles de ansiedad.
  - No modifica la tasa de respuesta.

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

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

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a que, para el desenlace clave de respuesta, el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generado por el cálculo convencional del tamaño de la

muestra (tamaño óptimo de información), y existe riesgo de sesgo en los estudios debido a la ausencia de período de lavado.
Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para el desenlace respuesta y muy baja para el de ansiedad.

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:** Desconocido.
- **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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden varían considerablemente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el paciente asumiría todo su coste. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.

  Además, al ser un producto que se suele vender en herbolarios, su recomendación podría producir también una desigualdad en el acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.

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

- **Juicio:** Incierto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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:** El kava no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

7.2.6. Silexan o extracto de lavanda

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del silexan (extracto de lavanda) frente al lorazepam y al placebo?

Contexto

El silexan o “aceite de lavanda” es el nombre común para el aceite esencial de la planta *lavandula angustifolia*, que se cultiva o se recolecta para extraer el aceite esencial para uso medicinal. Según el Comité de Medicamentos a base de Plantas de la Agencia Europea del Medicamento, el uso actual de la lavanda para aliviar los síntomas leves del estrés mental y del agotamiento, y cómo ayuda para dormir se basan en su 'uso tradicional', es

decir, en su utilización de un modo seguro en esta indicación durante al menos 30 años (de los cuales, como mínimo durante 15 años se haya utilizado en la UE).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso del silexan en pacientes con TAG.

Recomendaciones

- Debido a la escasa y baja confianza en la evidencia disponible, no se puede emitir una recomendación sobre el consumo de silexan (extracto de lavanda) para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

Justificación

El GAG ha considerado no realizar una recomendación a favor ni en contra del uso de silexan en pacientes con TAG, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia y el balance beneficio-riesgo.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia para ambas comparaciones, procedente de un solo ECA con 395 participantes, fue considerada baja debido al reducido tamaño de la muestra, a la imprecisión del efecto y a la posible existencia de riesgo de sesgo, dada la insuficiente información disponible para valorar el dominio de cegamiento de los evaluadores del resultado. Las variables probabilidad de remisión y nivel de preocupación no fueron informadas en ninguno de los estudios.

Balance beneficio-riesgo: no se observa un beneficio con el tratamiento con silexan frente al lorazepam; se observa un beneficio pequeño frente a placebo pero no hay evidencia sobre los efectos indeseables esperados, por tanto, se desconoce el balance beneficio-riesgo.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** frente a placebo: Pequeña.
  frente al lorazepam: Insignificante.

- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideró un ECA (n= 395) (223) en el que 135 participantes fueron tratados con silexan (80 mg/d) y 125 con silexan (160 mg/d), mientras que 135 recibieron placebo. La duración del tratamiento fue de 10 semanas.

Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con silexan (dosis: 80 o 160 mg/d) frente a placebo:

-Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.

-Aumenta la probabilidad de respuesta.

- 80 mg: 140 pacientes más por cada 1.000.
- 160 mg: 227 pacientes más por cada 1.000.

Para la comparación del silexan (extracto de lavanda) frente al lorazepam se consideró un ECA (n= 77) (224); 37 participantes fueron tratados con silexan (80 mg/d), mientras que 40 fueron tratados con lorazepam (0,5 mg/d). La duración del tratamiento fue de 10 semanas.

Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con silexan (extracto de lavanda) frente al lorazepam:

-No modifica los niveles de ansiedad.

-No modifica la tasa de respuesta.

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

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

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Comparación silexan (extracto de lavanda) frente a placebo: la calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a que el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información; ansiedad: 348; respuesta: 641 participantes en cada grupo, respectivamente) y existe riesgo de sesgo en el estudio considerado dada la insuficiencia de información en el dominio de cegamiento de los evaluadores del resultado.

  La calidad de la evidencia para cada uno de los desenlaces fue considerada baja en todos los casos.

  Comparación silexan (extracto de lavanda) frente a lorazepam: la calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a que el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información; ansiedad: 348; respuesta: 641 participantes en cada grupo, respectivamente) y

existe riesgo de sesgo en el estudio considerado dada la insuficiencia de información en los dominios de ocultación de la asignación y cegamiento de los evaluadores del resultado.

La calidad de la evidencia para cada uno de los desenlaces fue considerada baja en todos los casos.

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:** frente a placebo: Desconocido.
  frente al lorazepam: Desconocido.
- **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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden varían considerablemente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.

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

- **Juicio:** Incierto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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:** El silexan (extracto de lavanda) no está incluido en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

7.2.7. Granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada del granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente a las azapironas y a los ISRS?

Contexto

El Jiu Wei Zhen Xin Granula es un preparado que contiene nueve hierbas: *panax ginseng* (ginseng), *spina date seed* (semilla de azufaifo silvestre), *schisandra chinensis* (el fruto de la magnolia china), *poria cocos* (hoelen), *radix polygalae* (raíz de *polygala tenuifolia willd*), *rhizoma corydalis* (tubérculo de *corydalis*), *radix asparagi* (raíz de espárrago de

cochinchina), *rehmannia glutinosa* (raíz de r*ehmannia* preparada) y canela (corteza de *cassia*). En la medicina tradicional china, se receta para tratar el TAG, solo o en combinación con otros ansiolíticos.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso del granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. En personas con TAG, se sugiere no consumir granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin como tratamiento alternativo al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o azapironas. [Débil en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin en pacientes con TAG. El GAG ha considerado la magnitud de los efectos esperados, la calidad de la evidencia, el balance beneficio-riesgo y la factibilidad de implementar la recomendación.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: la evidencia señala que el tratamiento con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin tanto en comparación con el tratamiento con azapironas como en comparación con el tratamiento con ISRS no modifica los niveles de ansiedad, la tasa de respuesta ni los niveles de eventos adversos.

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada para la comparación del granulado frente a azapironas, procedente de 8 ECA con un total de 923 participantes, es muy baja, mientras que, para la comparación del granulado frente a ISRS, procedente de 6 ECA con un total de 435 participantes, es baja. En el caso de la primera comparación, el juicio se debe a que los resultados presentan una heterogeneidad moderada, el efecto es impreciso y existe posible riesgo de sesgo dada la insuficiente información disponible para evaluar los dominios de ocultación de la asignación y de datos de resultados incompletos. En la segunda comparación, el juicio sobre la certeza de la evidencia se debe al reducido tamaño muestral y a que existe riesgo de sesgo en los dominios de ocultación de la asignación y de cegamiento del personal y de los participantes. Las variables probabilidad de remisión y nivel de preocupación no fueron informadas en ninguno de los estudios.

Balance beneficio-riesgo: dado que no se observa un beneficio en el tratamiento con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente a azapironas y a ISRS y no se modifican los efectos indeseables esperados, el GAG ha considerado que el balance beneficio-riesgo no favorece ni a la intervención ni a la comparación.

Factibilidad: el granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin no está incluido en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Para la comparación del granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente a las azapironas, se consideraron 8 ECA (n= 923) (225–232) incluidos en una revisión sistemática (233); entre los cuales 564 participantes fueron tratados con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin y 359 con azapironas. La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 8 semanas.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente al tratamiento con azapironas:

  - No modifica los niveles de ansiedad.
  - No modifica la probabilidad de respuesta.
  - No modifica el riesgo de eventos adversos.

  Para la comparación del granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente a ISRS, se consideraron 6 ECA (n= 435) (232,234–238) incluidos en una revisión sistemática (233) entre los que 219 participantes fueron tratados con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin y 216 participantes con ISRS. La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 8 semanas.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente a los ISRS:

  - Aumenta los niveles de ansiedad (efecto pequeño), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - No modifica la tasa de respuesta.
  - Reduce el riesgo de eventos adversos frente a ISRS (124 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:** frente a azapironas: Insignificante.
  frente a ISRS: Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior. En los estudios considerados, los eventos adversos más frecuentes fueron: sequedad bucal, estreñimiento, náuseas y mareos.

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

- **Juicio:** frente a azapironas: Muy baja.
  frente a ISRS: Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Comparación del granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente a las azapironas: la calidad global de la evidencia fue considerada muy baja debido a que existe riesgo de sesgo en los estudios considerados para los desenlaces de remisión, respuesta y efectos adversos dada la insuficiencia de información en los dominios de ocultación de la asignación y de datos de resultados incompletos. Además, para el desenlace probabilidad de efectos adversos, el IC del efecto cruza el umbral de decisión clínica (12 puntos porcentuales en la tasa de estos eventos), por lo que se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior) y los resultados presentan una heterogeneidad moderada.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada moderada para el desenlace ansiedad y muy baja para el de efectos adversos.

  Comparación del granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin frente a ISRS: la calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a que el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información) y a que existe riesgo de sesgo en los estudios considerados para los desenlaces de remisión y respuesta dada la insuficiencia de información en los dominios de ocultación de la asignación y de cegamiento del personal y de los participantes.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para todos ellos.

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:** Se seleccionaron como desenlaces clave para la toma de decisión: el nivel de ansiedad, la tasa de respuesta, la tasa de remisión, el nivel de preocupación, el nivel de depresión: la calidad de vida y la tasa de eventos adversos. Estos desenlaces fueron seleccionados teniendo en cuenta el criterio del GAG, el criterio del grupo de colaboradores expertos y el resultado del estudio cualitativo realizado en el contexto de esta guía (entrevistas a pacientes). Se considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

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

- **Juicio:** No favorece ni 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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden varían considerablemente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo.

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

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

- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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:** El granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin no está incluido en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

7.2.8. Medicina herbal oriental

7.2.8.1. Medicina herbal oriental como tratamiento único

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la medicina herbal oriental frente a los ansiolíticos y al placebo?

Contexto

La medicina herbal oriental es un enfoque de tratamiento de la medicina oriental, bajo la prescripción de hierbas medicinales o decocciones basadas en la medicina asiática oriental. Entre las más frecuentes están: *poria cocus, glycyrrhiza uralensis fischer, zyzyphi semen, bupleuri radix, paeoniae radix alba, polygalae radix, angelicae gigantis radix, curcumae radix, pinellae tuber y os draconis* (239).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la medicina herbal oriental en monoterapia en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. A pesar de que los beneficios del tratamiento con medicina herbal oriental probablemente superan los daños, la baja confianza en la evidencia disponible no permite una recomendación a favor del consumo de medicina herbal oriental para mejorar los síntomas de las personas con TAG.

Justificación

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la medicina herbal oriental en monoterapia en pacientes con TAG. El GAG ha decidido no emitir una recomendación a favor ni en contra de su uso, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia y la factibilidad del tratamiento en nuestro contexto.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia fue considerada muy baja tanto para la comparación de la medicina herbal oriental con placebo (4 ECA, n= 251) como para la comparación con ansiolíticos (48 ECA, n= 4425) debido fundamentalmente a la heterogeneidad sustancial no explicada de los resultados entre estudios y al riesgo de sesgo debido al no cegamiento de pacientes, personal y evaluador de resultados. Los estudios considerados únicamente informan los desenlaces nivel de ansiedad y riesgo de eventos adversos.

Factibilidad: La medicina herbal oriental no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio**: frente a placebo: Moderada.
  frente a ansiolíticos: Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Para la comparación de la medicina herbal oriental frente a placebo se consideraron 4 ECA (n= 251) (240–243) incluidos en una revisión sistemática (239); entre los que 125 participantes fueron tratados con medicina herbal oriental mientras que 126 recibieron placebo durante un promedio de 6 semanas.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con medicina herbal oriental frente al placebo:

  - Reduce los niveles de ansiedad (efecto moderado).
  - No modifica el riesgo de eventos adversos.

  Para la comparación de la medicina herbal oriental frente a ansiolíticos se consideraron 48 ECA (n= 4425) incluidos en una revisión sistemática (239); entre los que 2464 participantes fueron tratados con medicina herbal oriental y 1961 participantes fueron tratados con ansiolíticos.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con medicina herbal oriental frente al tratamiento con ansiolíticos:

  - Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.

- Reduce el riesgo de eventos adversos, sin embargo, la ausencia de datos no permite estimar la magnitud de la reducción.

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.
- **Juicio**: frente a placebo: Insignificante.
  frente a ansiolíticos: Desconocida.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior. La revisión sistemática incluida no especifica el tipo, frecuencia y/o gravedad de los eventos adversos que se registraron en los estudios primarios.

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

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Comparación de la medicina herbal oriental frente a placebo: la calidad global de la evidencia fue considerada muy baja debido a que: el IC del efecto en el nivel de ansiedad cruza el umbral de decisión clínica (6 puntos en la Escala de Ansiedad de Hamilton) y, por tanto, se puede tomar una decisión clínica diferente con respecto a la intervención dependiendo de si se considera el límite inferior o superior); los resultados presentan una heterogeneidad sustancial no explicada por el análisis de subgrupos y; existe riesgo de sesgo debido a que no fue posible el cegamiento de pacientes, personal y evaluador de resultados.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para el desenlace eventos adversos y muy baja para el de ansiedad.

  Comparación de la medicina herbal oriental frente a ansiolíticos: la calidad global de la evidencia fue considerada muy baja debido a que los resultados presentan una heterogeneidad entre moderada y alta, existe riesgo de sesgo dada la imposibilidad en el cegamiento de los pacientes y el personal y la falta de cegamiento de los evaluadores de resultados.

  La calidad de la evidencia para cada uno de los desenlaces fue considerada muy baja.

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**: frente a placebo: Probablemente favorece a la intervención.
  frente a ansiolíticos: Desconocido.
- **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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser un producto no financiado, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones del producto, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden varían considerablemente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al ser productos no financiados, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo. Además, al ser productos que se suelen vender en herbolarios, la recomendación de los mismos podría producir también una desigualdad en el

acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.

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

- **Juicio:** Incierto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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 medicina herbal oriental no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

7.2.8.2. Medicina herbal oriental combinada con ansiolíticos

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la medicina herbal oriental combinada con los ansiolíticos, frente a los ansiolíticos?

Contexto

Las hierbas medicinales son muy populares y su uso como terapia complementaria es una práctica que ha existido durante siglos en muchas culturas alrededor del mundo.

La medicina herbal oriental es un enfoque de tratamiento de la medicina oriental basado en la prescripción de hierbas medicinales o decocciones. Entre las más frecuentes están: *poria cocus, glycyrrhiza uralensis fischer, zyzyphi semen, bupleuri radix, paeoniae radix alba, polygalae radix, angelicae gigantis radix, curcumae radix, pinellae tuber y os draconis* (239).

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre el uso de la medicina herbal oriental en combinación con ansiolíticos en pacientes con TAG.

Recomendaciones

1. En personas con TAG, no se recomienda el uso concomitante de medicina herbal oriental y ansiolíticos. [Débil en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso concomitante de medicina herbal oriental y ansiolíticos. El GAG ha considerado la magnitud de los efectos esperados, la calidad de la evidencia y la factibilidad.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos esperados: de acuerdo a los resultados, no se observa un beneficio del uso concomitante de medicina herbal oriental y ansiolíticos frente a los ansiolíticos; tampoco sobre los efectos indeseables esperados.

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada es baja a pesar de que procede de 33 ECA con 2415 participantes. Esto es debido a que los resultados presentan una heterogeneidad entre moderada y sustancial no explicada por el análisis de subgrupos y existe riesgo de sesgo debido a que no fue posible el cegamiento de pacientes, personal y evaluadores de resultados. Los estudios únicamente informan los desenlaces nivel de ansiedad y probabilidad de eventos adversos.

Factibilidad: La medicina herbal oriental no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

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 33 ECA (n= 2415) incluidos en una revisión sistemática (239); entre los que 1218 participantes fueron tratados con ansiolíticos y medicina herbal oriental mientras que 1197 participantes fueron tratados únicamente con ansiolíticos.

  Los resultados muestran que, en adultos con TAG, el tratamiento con ansiolíticos combinados con medicina herbal oriental frente a los ansiolíticos en monoterapia:

  - Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño), sin embargo, no supera el umbral de decisión clínica.
  - No modifica el riesgo de eventos adversos, valorado con la escala TESS (*Treatment Emergent Symptom Scale*).

- Reduce el riesgo de eventos adversos (se desconoce el tamaño del efecto) medidos como tasa de eventos adversos.

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. La revisión sistemática incluida no especifica el tipo, frecuencia y/o gravedad de los eventos adversos que se registraron en los estudios primarios.

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

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia fue considerada baja debido a que el IC del efecto 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 eventos adversos (12 puntos porcentuales), los resultados presentan una heterogeneidad entre moderada y sustancial no explicada por el análisis de subgrupos y existe riesgo de sesgo debido a que no fue posible el cegamiento de pacientes, personal y evaluador de resultados.

  Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada moderada para el desenlace eventos adversos, evaluados con la escala TESS, y baja para los de síntomas de ansiedad y la tasa de 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:** No favorece ni 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:** Costes moderados.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Frente al comparador, tratamiento sólo con ansiolíticos, el coste de la medicina herbal oriental más el tratamiento ansiolítico tendría un coste superior, que sería asumido íntegramente por el paciente. Pueden existir distintas presentaciones del producto, concentraciones y combinaciones con otras plantas medicinales. Existen distintos canales de venta y los precios pueden varían considerablemente.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.

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

- **Juicio:** Probablemente reducido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Al constar la medicina herbal oriental de productos no financiados, el coste de este tratamiento sería asumido íntegramente por el paciente. Esto puede producir una inequidad en el acceso a este tratamiento en función del nivel adquisitivo. Además, al ser productos que se suelen vender en herbolarios, la recomendación de los mismos podría producir también una desigualdad en el acceso debido al lugar de residencia puesto que estos establecimientos suelen ser menos frecuentes en entornos rurales.

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

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

- **Consideraciones adicionales:** En términos generales, los productos elaborados sobre la base de plantas suelen percibirse como más seguros que los medicamentos.

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 medicina herbal oriental no está incluida en todos los repertorios de medicamentos o productos dietoterápicos de los programas utilizados en AP.

8. Derivación a atención especializada en salud mental

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles son los criterios de derivación de pacientes con TAG a atención especializada en salud mental?

Contexto

La consulta del médico de familia constituye la puerta de entrada para la mayoría de los pacientes con TAG, y existen herramientas para realizar un correcto diagnóstico y tratamiento de estos pacientes en las consultas de AP. Sin embargo, la coexistencia de determinadas patologías, la falta de respuesta al tratamiento o la complejidad de algunos pacientes, entre otras, puede requerir una asistencia colaborativa entre AP y AE en Salud Mental, aportando un enfoque multi- e interprofesional.

Para ello, debe existir una estrategia de comunicación estructurada y una buena correspondencia entre los distintos niveles asistenciales, optimizando así los recursos disponibles y asegurando una atención de calidad al paciente con TAG.

En esta pregunta clínica se analiza la evidencia científica y se aportan recomendaciones sobre los indicadores para referir a pacientes con TAG a atención especializada en salud mental.

Recomendaciones

1. Se recomienda derivar al servicio de Salud Mental a los pacientes que presenten TAG grave y/o TAG con los siguientes criterios: [BPC]
    - Comorbilidad psiquiátrica u orgánica (depresión mayor, dependencia de alcohol y/o abuso de sustancias)
    - Ideación suicida (derivación urgente)
    - Persistencia de ansiedad elevada tras más de 12 semanas de tratamiento farmacológico y/o psicoterapia
    - Síntomas muy incapacitantes (adaptación social y laboral)
2. En pacientes con TAG que no respondan a la terapia cognitiva conductual, ni en segunda línea a la terapia de relajación, terapia metacognitiva o terapia de aceptación y compromiso, y en los que se ha probado dos opciones de tratamiento antidepresivo sin obtener respuesta (12 semanas de tratamiento a una dosis adecuada), se recomienda la derivación a un especialista en psiquiatría para una segunda opinión sobre la validez

diagnóstica, el plan de tratamiento, la adherencia al mismo y la utilidad de otras opciones terapéuticas. [BPC]

3. En caso de dudas acerca de la idoneidad del tratamiento, la dosis, o el seguimiento, se sugiere considerar la posibilidad de consulta integrada o virtual con atención especializada en Salud Mental, si esta estuviera disponible. [BPC]

Justificación

El GAG ha decidido formular una serie de consideraciones prácticas generales porque entiende que no es posible recomendar intervenciones concretas a partir de la evidencia encontrada, escasa y de muy baja calidad. El GAG ha tenido en cuenta las recomendaciones de las GPC actuales y de calidad metodológica alta sobre el TAG (63,83), además de su propia experiencia clínica.

Estas recomendaciones están orientadas a la valoración de pacientes con comorbilidad grave, ya que requieren tratamientos más complejos y un seguimiento más estrecho que debe ser realizado por médicos especialistas en la materia.

También es importante tener en cuenta que en aquellos pacientes que no mejoran tras las diferentes intervenciones propuestas, se debe reevaluar la validez diagnóstica o la precisión del tratamiento, puesto que quizás precisen otras opciones terapéuticas más complejas.

Por último, el GAG considera una buena práctica la comunicación fluida entre profesionales de los distintos niveles con el fin de agilizar la consulta y disminuir los tiempos de espera, todo ello para que el paciente obtenga la mejor atención posible.

De la evidencia a la recomendación

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

- **Juicio:** Grande.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No aplicable.
- **Consideraciones adicionales:** Las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica de actuación y el GAG considera que los efectos deseables de las acciones recomendadas son sustanciales.

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

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No aplicable.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG no ha identificado efectos indeseables derivados de las recomendaciones emitidas.

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

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones, que han sido elaboradas siguiendo la experiencia del GAG y adaptando las recomendaciones realizadas en la GPC del NICE (63) y la del Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP) (83).

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:** No se identificó evidencia científica específica para estas recomendaciones.
- **Consideraciones adicionales:** las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica clínica y no se han identificado efectos indeseables asociados.

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

- **Juicio:** Costes y reducción de costes insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** el GAG concluyó que la implementación de estas recomendaciones no generaría costes adicionales, ya que estos puntos ya deberían constituir una práctica actual.

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 identificaron estudios que respondieran a la pregunta.

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 estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Se trata de práctica habitual que, en comparación con sus beneficios netos en salud, podría tener unos costes adicionales nulos, como se indica en el juicio previo del GAG sobre la magnitud de recursos.

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

- **Juicio:** Aumentado.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Desde el punto de vista del GAG, la implementación de las recomendaciones podría aumentar la equidad en salud.

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

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** según la experiencia del GAG las recomendaciones podrían ser aceptables para los profesionales. En el caso de los pacientes y familiares, deberán de ir asociadas a un adecuado proceso comunicativo.

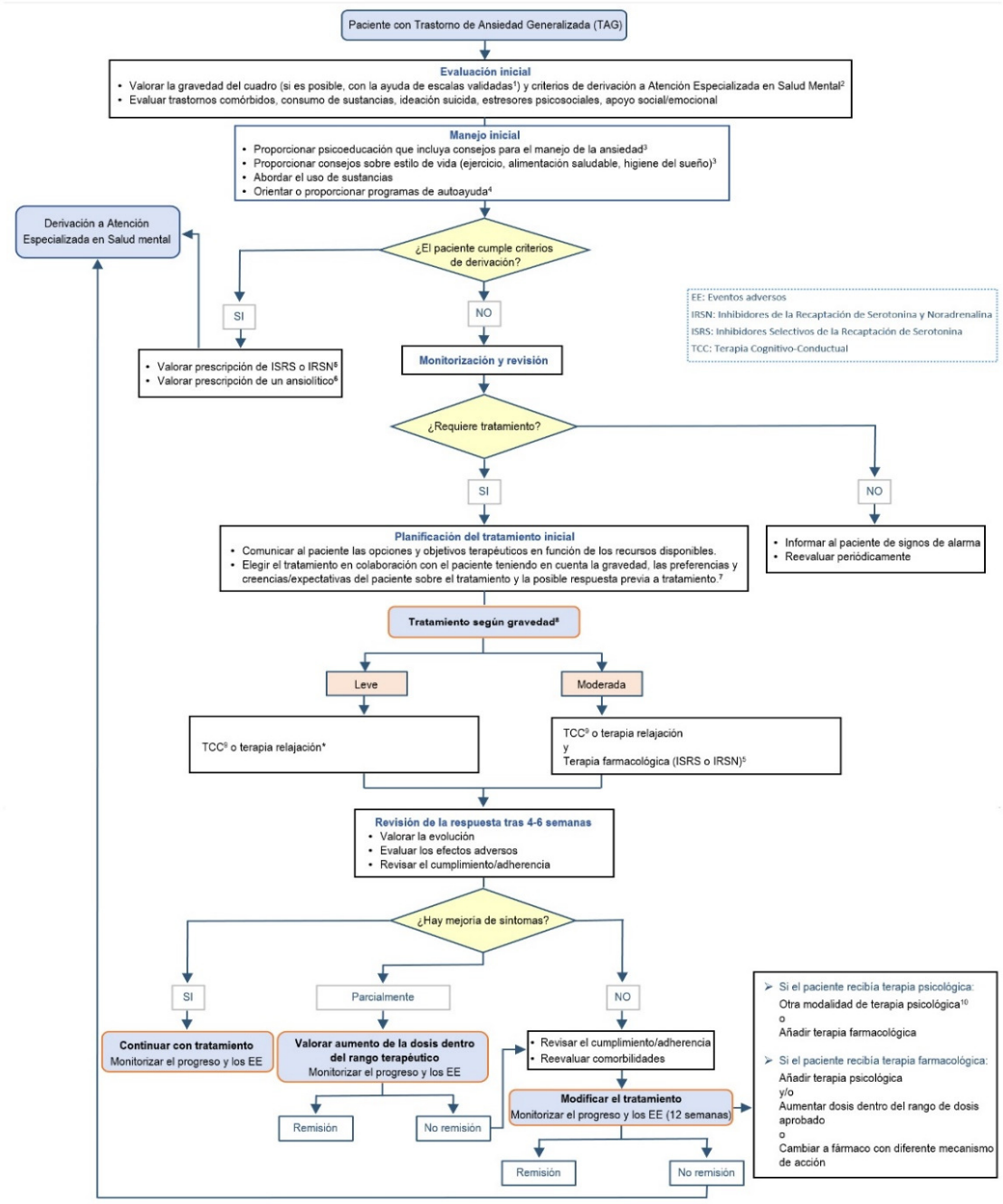
k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** el GAG no ha identificado ningún factor relevante relacionado con la viabilidad de las recomendaciones formuladas.

9. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

En la figura siguiente, se presenta el algoritmo de actuación para el tratamiento de los pacientes con TAG en AP diseñado a partir de las recomendaciones formuladas en la presente GPC.

Figura 1. Algoritmo terapéutico para TAG en AP.



Notas:

1. Ver en Anexo 1 escalas validadas de valoración del TAG.

2. Criterios de derivación:
   - TAG grave.
   - Comorbilidad psiquiátrica u orgánica (depresión mayor, dependencia de alcohol y/o abuso de sustancias).
   - Ideación suicida (derivación urgente).
   - Persistencia de ansiedad elevada durante más de 12 semanas de tratamiento farmacológico y/o psicoterapia (en aquellos casos que ya han recibido tratamiento).
   - Síntomas muy incapacitantes (adaptación social y laboral).

3. Poner a disposición del paciente información de forma escrita (Anexo 3).

4. Los programas de autoayuda deberían:
   - Incluir materiales escritos o electrónicos adaptados a la edad del paciente.
   - Basarse en los principios de la TCC.
   - Incluir instrucciones para que se trabaje el material durante 4-6 semanas.
   - Incluir contactos telefónicos o presenciales breves con el profesional de medicina, enfermería o psicología.

5. Tratamiento farmacológico:

Elección del tratamiento:
   - Priorizar la elección de ISRS frente a IRSN.
   - Alternativamente (intolerancia a ISRS e IRSN o dolor neuropático), usar pregabalina.

Considerar antes de prescribir:
   - Edad
   - Gravedad de los síntomas
   - Preferencias del paciente
   - Tolerancia
   - Efectos secundarios
   - Posibilidad de estar embarazada
   - Tratamiento previo
   - Comorbilidades
   - Riesgo de sobredosis ocasional
   - Posibles interacciones con otros medicamentos
   - Consumo concomitante de sustancias.
   - Coste

Informar al paciente sobre:

- No inmediatez del efecto
- Posibles efectos secundarios
- Duración del tratamiento
- Necesidad de cumplimiento

6. Si se requiere tratamiento ansiolítico, se sugiere elegir una BZD de vida media larga por menor potencial adictivo. El tratamiento debe ser siempre a corto plazo, no más allá de 4 semanas, y a la menor dosis efectiva.

7. Considerar a los familiares o personas designadas por el paciente como figuras de apoyo en la toma de decisiones por parte del mismo.

8. Para la elección del tratamiento inicial, la gravedad del TAG se establece de acuerdo con la intensidad de los síntomas y la interferencia en el funcionamiento normal de la persona.

9. Valorar en colaboración con el paciente las distintas modalidades de TCC (individual, grupal, telefónica, computarizada).

10. Cambiar a TCC, en caso de haber recibido terapia de relajación, y cambiar a terapia de relajación, en caso de haber recibido TCC. También se puede cambiar a terapia metacognitiva o ACT.

10. Difusión e implementación

Estrategia de difusión e implementación

Las GPC son útiles para mejorar la calidad de la asistencia y los resultados en los pacientes. El gran reto en la actualidad es conseguir la adherencia de los profesionales a las recomendaciones de estas guías. Para ello es fundamental una estrategia de implementación dirigida a vencer las barreras existentes en el medio en el que se va a aplicar.

Esta GPC consta de una versión completa, un documento de información para pacientes y familiares y un documento con material metodológico. Todos los documentos relacionados con la guía están disponibles en las páginas web de GuíaSalud (www.guiasalud.es) y del SESCS (www.sescs.es).

Las estrategias planteadas para la difusión y diseminación de esta GPC son las siguientes:

1. Presentación oficial de la guía por parte de las autoridades sanitarias a los medios de comunicación.
2. Presentación de la guía a las direcciones y subdirecciones de AP de los diferentes Servicios de Salud.
3. Envío individualizado por correo electrónico a los profesionales implicados (médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria, psiquiatras, psicólogos, enfermeros de AP, enfermeros especialistas en Salud Mental, trabajadores sociales) y distribución a pacientes y familiares en colaboración con las asociaciones de pacientes y escuelas de ciudadanos.
4. Difusión de la guía en formato electrónico en las páginas web de los servicios de salud, de las sociedades científicas y asociaciones de pacientes implicadas en el proyecto.
5. Inclusión de la guía en bases de datos recopiladoras de GPC a nivel internacional.
6. Publicación de artículos derivados de la guía en revistas científicas.
7. Presentación de la guía en actividades científicas (jornadas, congresos, reuniones).

Para la implementación de las recomendaciones de la guía se propone seguir la metodología recogida en el Manual Metodológico de Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (244). Es necesaria la constitución de un equipo multidisciplinar que asuma la coordinación y liderazgo del proceso. Este equipo realizaría la planificación de la implementación, en la que debería incluirse el diagnóstico de la situación de la práctica relacionada con las recomendaciones a implementar, el análisis de posibles barreras y elementos facilitadores, el diseño y puesta en marcha de las estrategias de intervención, así como el diseño de un plan que permita evaluar tanto el

desarrollo del propio proceso de implementación, como el grado de adecuación y resultados de las prácticas clínicas.

Propuesta de indicadores

Tras la elaboración de una GPC, es importante conocer si se alcanzan los objetivos esperados con la implementación de sus recomendaciones. Por consiguiente, una GPC debe ofrecer un listado de criterios o indicadores de calidad claros, cuantificables que se derivan de las recomendaciones de la guía consideradas más relevantes por su importancia clínica.

A continuación, se relacionan y describen los indicadores propuestos por el grupo de trabajo de la guía, clasificados según el área clínica, el tipo de indicador y la dimensión de la calidad que abordan. Al tratarse de medidas cuantitativas, si se obtienen con periodicidad permiten analizar su evolución en el tiempo (monitorización) (245). Es importante tener presente que los indicadores son una propuesta y solo constituyen una aproximación y que el propósito de los autores no ha sido diseñar una evaluación exhaustiva y detallada que implique la utilización de todos los indicadores propuestos. Por el contrario, se pretende proporcionar una herramienta a los clínicos y gestores interesados, que pueda ser útil en el diseño específico de la evaluación de la atención al paciente con TAG en AP. Por tanto, los responsables de la evaluación del impacto de la GPC y de la atención a los pacientes deberán elegir las fuentes de información adecuadas y el período de tiempo más conveniente al que se refiere cada indicador.

Área	**Tipo de indicador**	**Nombre del indicador**	**Fórmula**	**Dimensión de la calidad**
Tratamiento farmacológico	Proceso	Tratamiento con ISRS o IRSN	(Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con fármacos ISRS o IRSN desde AP/Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado a los que se les indicó tratamiento con fármacos desde AP) x 100	>80%
Tratamiento farmacológico	Proceso	Tratamiento con BZD	(Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con BZD desde AP /Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado a los que se les indicó tratamiento con fármacos desde AP) x 100	<10%
Tratamiento farmacológico	Proceso	Duración del tratamiento con BZD	(Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con BZD durante más de 4 semanas desde AP /Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con BZD desde AP) x 100	0%

Tratamiento farmacológico	Proceso	Tratamiento con vortioxetina	(Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con vortioxetina desde AP /Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado a los que se les indicó tratamiento con fármacos desde AP) x 100	0%
Tratamiento psicológico	Proceso	Tratamiento con TCC, terapia de relajación, terapia de aceptación y compromiso y terapia metacognitiva	(Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con terapia cognitivo conductual, terapia de relajación, terapia de aceptación y compromiso o terapia metacognitiva en primera intención desde AP/Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado a los que se les indicó tratamiento con psicológico desde AP) x 100	>90%

Se proponen adicionalmente otros indicadores, indicadores de seguimiento, con los que se trata de realizar un seguimiento de la distribución de los pacientes con TAG según el uso de los tratamientos propuestos en la guía.

Área	**Tipo de indicador**	**Nombre del indicador**	**Fórmula**
Tratamiento psicológico	Proceso	Opción tratamiento: Tratamiento psicológico	Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con terapia psicológica/Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado desde AP) x 100
Tratamiento farmacológico	Proceso	Opción tratamiento: Tratamiento farmacológico	Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con fármacos /Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado desde AP) x 100
Tratamiento farmacológico y psicológico	Proceso	Opción tratamiento: Tratamiento dual	Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado que son tratados con tratamiento combinado /Nº de pacientes adultos con diagnóstico de TAG registrado desde AP) x 100

11. Líneas de investigación futura

A lo largo del proceso de elaboración de esta GPC, se han identificado áreas de incertidumbre sobre el TAG que se plasman en las siguientes líneas de investigación prioritarias que el GAG ha considerado que pueden ser relevantes para profesionales y pacientes:

Tratamiento psicológico

- Realizar ECA en pacientes con TAG atendidos en AP, que evalúen la efectividad (ansiedad; respuesta; remisión; síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva; CVRS), la seguridad (eventos adversos y abandono de la intervención debido a efectos adversos) y el coste-efectividad de las terapias basadas en mindfulness, la terapia de relajación, la terapia de aceptación y compromiso y la terapia metacognitiva frente a la terapia cognitivo conductual y los cuidados habituales.
- Realizar ECA que comparen las terapias psicológicas entre sí, así como la eficacia de combinar distintas terapias psicológicas en el tratamiento del TAG. Así mismo, realizar estudios de coste-efectividad de estos tratamientos y estudios que exploren la aceptabilidad de los mismos por parte de los pacientes.

Tratamiento farmacológico

- Realizar ECA con mayor seguimiento, desarrollados en AP en pacientes con TAG para poder establecer el balance beneficio-riesgo, así como los costes a largo plazo.
- Realizar ECA en los que se evalúen la efectividad, la seguridad y el coste-efectividad comparados de los fármacos.
- Realizar ECA en los que se evalúen la efectividad, seguridad y el coste-efectividad del mantenimiento de los fármacos en pacientes con respuesta parcial al tratamiento farmacológico (ISRS e IRSN).
- Realizar estudios que aporten pruebas científicas de calidad para poder realizar una deprescripción farmacológica segura y efectiva, dotando a los médicos de familia de las herramientas necesarias para llevarla a cabo cuando sea necesaria.

Tratamiento combinado

- Realizar ECA en los que se evalúen la efectividad, seguridad y el coste-efectividad del tratamiento combinado (tratamientos farmacológicos y psicológicos de efectividad probada) frente a las opciones de tratamiento aisladas (farmacológico o psicológico).

Otros tratamientos

- Realizar ECA en pacientes con TAG atendidos en AP que analicen diferentes intervenciones basadas en ejercicio físico, que evalúen:

- la efectividad: ansiedad (medida a través de la Escala de Ansiedad de Hamilton); respuesta; remisión; síntomas de preocupación y/o de anticipación aprensiva; CVRS,
- la seguridad: eventos adversos y abandono de la intervención debido a efectos adversos, y
- el coste-efectividad.

- Realizar ECA bien diseñados y desarrollados, con un número suficiente de pacientes, cegamiento y grupo placebo, para comparar el efecto de otros tratamientos (silexan, valeriana, pasiflora, camomila, *galphimia glauca*, granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin, entre otros) usados en el TAG, y poder extraer así conclusiones robustas acerca de la efectividad, la seguridad y el coste-efectividad de estas opciones de tratamiento.

12. Plan de actualización

La actualización de esta Guía se realizará de acuerdo con el procedimiento establecido en el marco del Programa de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud.

Una vez finalizadas las fases de revisión externa y exposición pública, el SESCS, en colaboración con el Grupo Elaborador, emitirá una propuesta de actualización que identificará las preguntas clínicas susceptibles de monitorización y las necesidades de actualización de la guía.

Esta propuesta será sometida a un proceso de revisión y priorización coordinado por el Ministerio de Sanidad, en colaboración con la Secretaría de GuíaSalud. La aprobación del plan de actualización estará condicionada a las prioridades establecidas en las estrategias de salud y a la disponibilidad de financiación.

Por este motivo, la propuesta de actualización tendrá carácter interno hasta que finalice el proceso de priorización y aprobación. Una vez aprobado, el plan de actualización específico se recogerá en un documento independiente, que estará disponible a través de la ficha de la GPC en el portal GuíaSalud, sin necesidad de modificar la publicación original de la guía.

Anexos

Anexo 1. Instrumentos de medida de la ansiedad y adherencia al tratamiento

Escala de Ansiedad de Hamilton (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HARS)

Se trata de una escala heteroadministrada por un clínico tras una entrevista. El entrevistador puntúa de 0 a 4 puntos cada ítem, desde "ausente" hasta "muy grave/incapacitante", valorando tanto la intensidad como la frecuencia del mismo. Se pueden obtener dos puntuaciones que corresponden a ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) y a ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). Es aconsejable distinguir entre ambos a la hora de valorar los resultados de la misma. Una puntuación mayor indica una mayor intensidad de la misma. Es sensible a las variaciones a través del tiempo o tras recibir tratamiento.

Se clasifica por puntuación de la siguiente manera:

- Puntuación de 17 o menos: Ansiedad leve.
- Puntuación entre 18 y 24 puntos: Estado de ansiedad moderado.
- Puntuación entre 25 a 30: Estado grave de ansiedad.

SÍNTOMAS DE LOS ESTADOS DE ANSIEDAD	Ausente	Leve	Moderado	Grave	Muy grave/ Incapacitante
1. **Estado de ánimo ansioso.** Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad	0	1	2	3	4
2. **Tensión.** Sensación de tensión, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud.	0	1	2	3	4
3. **Temores.** A la oscuridad, a lo desconocido, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes.	0	1	2	3	4
4. **Insomnio.** Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar.	0	1	2	3	4
5. **Intelectual (cognitivo).** Dificultad para concentrarse, mala memoria.	0	1	2	3	4
6. **Estado de ánimo deprimido.** Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar prematuro, cambios de humor durante el día.	0	1	2	3	4

7. **Síntomas somáticos generales (musculares).** Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, crujir de dientes, voz temblorosa.	0	1	2	3	4
8. **Síntomas somáticos generales (sensoriales).** Zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo.	0	1	2	3	4
9. **Síntomas cardiovasculares.** Taquicardia, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístole.	0	1	2	3	4
10. **Síntomas respiratorios.** Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea.	0	1	2	3	4
11. **Síntomas gastrointestinales.** Dificultad para tragar, gases, dispepsia: dolor antes y después de comer, sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos acuosos, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borborigmos (ruidos intestinales)	0	1	2	3	4
12. **Síntomas genitourinarios.** Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia.	0	1	2	3	4
13. **Síntomas autónomos.** Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección (pelos de punta).	0	1	2	3	4
14. **Comportamiento en la entrevista (general y fisiológico).** Tenso, no relajado, agitación nerviosa: manos, dedos cogidos, apretados, tics, enrollar un pañuelo; inquietud, pasearse de un lado a otro, temblor de manos, ceño fruncido, aumento del tono muscular, suspiros, palidez facial. Tragar saliva, eructar, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria por encima de 20 res/min, sacudidas enérgicas de tendones, temblor, pupilas dilatadas, exoftalmos (proyección anormal del globo ocular), sudor, tics en los párpados.	0	1	2	3	4

Ansiedad psíquica	
Ansiedad somática	
PUNTUACIÓN TOTAL	

Referencia: Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Re R. Validation into Spanish of the Hamilton anxiety rating scale (HARS) and the Montgomery— Asberg depression rating scale (MADRS). Eur Neuropsychopharmacol. 2001;11:S346-7.

Escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7)

Escala autoadministrada que consta de 7 preguntas puntuables entre 0 y 3, siendo por tanto las puntuaciones mínima y máxima posibles de 0 y 21, respectivamente. Para evaluar los resultados obtenidos al contestar el cuestionario sus autores sugieren las siguientes puntuaciones, recomendándose la consulta con un profesional de la salud al obtener una puntuación de 10 o superior:

Se clasifica por puntuación de la siguiente manera:

- Puntuación entre 0-4: No se aprecia ansiedad
- Puntuación entre 5-9: Se aprecian síntomas de ansiedad leves
- Puntuación entre 10-14: Se aprecian síntomas de ansiedad moderados
- Puntuación entre 15-20: Se aprecian síntomas de ansiedad graves

En los últimos 14 días, ¿con qué frecuencia le han supuesto una molestia los siguientes problemas? (Para indicar su respuesta rodee el número con un círculo)	**Nunca**	**Varios días**	**Más de la mitad de los días**	**Casi cada día**
1. Sentirse nervioso/a, angustiado/a o muy tenso/a	0	1	2	3
2. Ser incapaz de dejar de preocuparse o de controlar la preocupación	0	1	2	3
3. Preocuparse demasiado por diferentes cuestiones	0	1	2	3
4. Tener problemas para relajarse	0	1	2	3
5. Estar tan inquieto/a que le resulta difícil permanecer sentado/a	0	1	2	3
6. Enfadarse o irritarse con facilidad	0	1	2	3
7. Sentir miedo de que algo terrible pueda ocurrir	0	1	2	3

Referencia: Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. Arch Intern Med. 2006;166(10):1092-7.

Inventario de Preocupación de Pensilvania (*Penn State Worry Questionnaire*, PSWQ)

El PSWQ es una medida de autoinforme que evalúa la tendencia general a preocuparse. Está compuesta por 16 ítems, que se evalúan mediante una escala que va desde 1, "nada", a 5, "mucho". La puntuación total se obtiene mediante la suma de las puntuaciones alcanzadas en todos los ítems, lo que ofrece un rango de puntuación entre 16 y 80 (punto de corte 56 puntos).

Indique hasta qué punto se identifica con cada una de las situaciones que vamos a presentarle a continuación, referidas al modo que tienen las personas de preocuparse					
	Nada	**Algo**	**Regular**	**Bastante**	**Mucho**
1. Se preocupa si no tiene suficiente tiempo para hacerlo todo	1	2	3	4	5
2. Sus preocupaciones le agobian	1	2	3	4	5
3. Suele preocuparse por las cosas	1	2	3	4	5
4. Hay muchas circunstancias que hacen que se preocupe	1	2	3	4	5
5. Sabe que no debería preocuparse por las cosas, pero no puede evitarlo	1	2	3	4	5
6. Cuando está bajo tensión tiende a preocuparse mucho	1	2	3	4	5
7. Siempre está preocupándose por algo	1	2	3	4	5
8. Le resulta difícil dejar de lado las preocupaciones	1	2	3	4	5
9. Tan pronto como termina una tarea, en seguida empieza a preocuparse por alguna otra cosa que debe hacer	1	2	3	4	5
10. Se preocupa por todo	1	2	3	4	5
11. Aunque no haya nada más que se pueda hacer por algo, sigue preocupándose por ello	1	2	3	4	5
12. Ha estado preocupado toda su vida	1	2	3	4	5
13. Se da cuenta de que siempre está preocupándose por las cosas	1	2	3	4	5
14. Una vez que comienza a preocuparse por algo, ya no puede parar	1	2	3	4	5
15. Está todo el tiempo preocupándose por algo	1	2	3	4	5
16. Se preocupa por un proyecto hasta que está acabado	1	2	3	4	5

Referencia: Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL BT. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. Behav Res Ther. 1990;28:487-95.

Escala de Morisky de Adherencia a la Medicación de 8 ítems (*8-item Morisky Medication Adherence Scale*, MMAS-8)

La escala MMAS-8 proporciona información sobre conductas relacionadas con el uso de medicamentos que pueden ser involuntarias (por ejemplo, falta de memoria) o intencionales (por ejemplo, no tomar los medicamentos debido a sus efectos secundarios).

Para los ítems del 1 a 7, cada respuesta "no" es valorada como 1 y cada respuesta "sí" como 0, con excepción del ítem 5 en el que la respuesta "sí" es valorada como 1 y la respuesta "no" como 0. Para el ítem 8, el código (0-4) tiene que ser normalizado dividiendo el resultado por 4 para calcular la puntuación total.

El rango de puntuación total de la escala MMAS-8 va desde 0 a 8, reflejando la puntuación 8 una alta adherencia, las puntuaciones 7 o 6 reflejan una adherencia media y las puntuaciones inferiores a 6 una baja adherencia.

	No	Sí			
1. ¿Olvida tomar su medicina algunas veces?					
2. Algunas veces las personas no se toman su medicina por razones diferentes al olvido. Piense en las dos semanas pasadas ¿dejó de tomar su medicina algún día?					
3. ¿Alguna vez ha tomado menos pastillas, o ha dejado de tomarlas sin decírselo al doctor porque se sentía peor cuando las tomaba?					
4. ¿Cuando viaja o sale de casa olvida llevar sus medicinas algunas veces?					
5. ¿Se tomó sus medicinas ayer?					
6. ¿Cuando siente que sus síntomas están bajo control ¿deja de tomar su medicina algunas veces?					
7. Tomar las medicinas todos los días es realmente incómodo para algunas personas, ¿siente usted que es un fastidio lidiar con su plan de tratamiento?					
	4	3	2	1	0
8. ¿Con qué frecuencia le es difícil recordar que debe tomar todas sus medicinas?					

4: Nunca/Rara vez; 3: De vez en cuando; 2: A veces;1: Habitualmente; 0: Todo el tiempo

Referencias:
Morisky, D.E., Ang, A., Krousel-Wood, M., y Ward, H.J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. The Journal of Clinical Hypertension, 10, 348-354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x

De las Cuevas, C., & Peñate, W. (2015). Propiedades psicométricas de la Escala Morisky de Adherencia a los Medicamentos (MMAS-8-ítems) en pacientes psiquiátricos ambulatorios. International Journal of Clinical and Health Psychology, 15(2), 121-129. ISSN: 1697-2600

Anexo 2. Esquema para las sesiones de psicoeducación

La psicoeducación, se postula como la opción en primera instancia del tratamiento del TAG.

A lo largo de, aproximadamente, dos sesiones, es fundamental que el profesional sanitario proporcione al paciente psicoeducación sobre las emociones y la ansiedad. Esta orientación debe centrarse en los siguientes aspectos:

Definición del TAG, ¿qué es el TAG?

En el TAG, a diferencia de otros trastornos de ansiedad, la ansiedad no se limita a situaciones particulares, sino que se manifiesta de forma crónica, inespecífica y generalizada, afectando a múltiples aspectos de la vida del paciente. El paciente responde a señales internas y externas de posible amenaza que pueden llegar a ser muy sutiles y con un amplio espectro de contenidos (salud, familia, amigos, trabajo o estudios, situación económica y/o cualquier situación cotidiana). En respuesta a estas señales, se genera una expectativa de aprehensión o preocupación excesiva, generalmente difícil de controlar, distintiva de los pacientes con TAG.[1]

Descripción de las causas y mantenimiento del TAG.

La aparición de estrés psicosocial (sucesos vitales y/o sucesos diarios), sumado a las características biológicas y psicológicas del paciente, puede hacer que la persona responda con preocupación y ansiedad.[2]

El desarrollo de la intolerancia al malestar (o la tendencia general a considerar los eventos como inaceptables) es considerado como el principal factor mantenedor del TAG, por su contribución a la aparición de sesgos cognitivos, una orientación negativa hacia los problemas, de creencias sobre la utilidad de las preocupaciones y del empleo de estrategias de evitación.[2]

Explicación sobre la funcionalidad de las emociones y diferenciación entre reacción emocional adaptativa vs. desadaptativa.

Es importante informar al paciente de los tres componentes de las emociones (fisiológico, cognitivo y conductual) y resaltar el valor adaptativo de las emociones, señalando que una activación adecuada de la reacción emocional ayuda al desempeño óptimo de las funciones cognitivas y al desarrollo de conductas ajustadas a las diferentes situaciones cotidianas. Sin embargo, también es necesario señalar que un exceso de activación puede interferir con nuestro funcionamiento, dificultando, por ejemplo, la capacidad para concentrarse o para tomar decisiones de manera efectiva.[3,4]

Modelo explicativo del TAG.

Se puede ofrecer, de forma complementaria, al paciente un modelo simple y explicativo sobre el TAG, que abarque los siguientes elementos de manera clara y comprensible:[2]

1. **Situaciones desencadenantes**: identificación tanto los factores externos (como situaciones sociales, laborales, o familiares) como los internos (como pensamientos o recuerdos) que pueden activar la respuesta ansiosa.
2. **Pensamientos del tipo "¿y si...?"**: explicación de la tendencia a la anticipación de posibles eventos negativos que pueden no tener una base realista.
3. **Preocupaciones**: explicación de cómo los pensamientos anticipatorios pueden llegar a ocupar gran parte del tiempo del paciente y ser difíciles de controlar. Explicación sobre los distintos tipos de preocupaciones que podemos tener (preocupaciones actuales o preocupaciones hipotéticas).
4. **Ansiedad**: Señalar que como resultado de estas preocupaciones, el paciente puede experimentar síntomas de ansiedad, que pueden manifestarse físicamente (como tensión muscular, sudoración, palpitaciones) y emocionalmente (como inquietud, irritabilidad).
5. **Consecuencias**: explicación de cómo puede afectar la vida diaria del paciente la evitación de situaciones temidas, generando interferencia en los distintos ámbitos de la vida del paciente y favoreciendo su mantenimiento.

Referencias:

1. Belloch, A; Sandín, B.;& Ramos Campos, F. Manual de psicopatología. Volumen II. 3a ed. Madrid: McGraw-Hill, 2020. ISBN 978-84-486-1760-8

2. Bados López, A.(2017). Trastorno de ansiedad generalizada: Naturaleza, evaluación y tratamiento. http://hdl.handle.net/2445/115724h

3. González-Blanch Bosch, C., Cano Vindek, A., Ruiz Rodríguez, P., & Barrio Martínez, S. (2021). Tratamientos psicológicos para los trastornos de ansiedad. En E. Fonseca Pedrero (Coor.), Manual de tratamientos psicológicos adultos (pp. 367-391). McGraw-Hill USA. ISBN 978-84-368-4385-9

4. González-Blanch, C., Umaran-Alfageme, O., Cordero-Andrés, P., Muñoz-Navarro, R., Ruiz-Rodríguez, P., Medrano, L. A., Ruiz-Torres, M., Collado, E. D., & Cano-Vindel, A. (2018). Tratamiento psicológico de los trastornos emocionales en Atención Primaria: el manual de tratamiento transdiagnóstico del estudio PsicAP. Ansiedad y Estrés, 24(1), 1-11. https://doi.org/10.1016/j.anyes.2017.10.005

Anexo 3. Información para pacientes

INFORMACIÓN PARA PACIENTES ADULTOS, FAMILIARES Y CUIDADORES

Trastorno de Ansiedad Generalizada

Ministerio de Sanidad
Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud



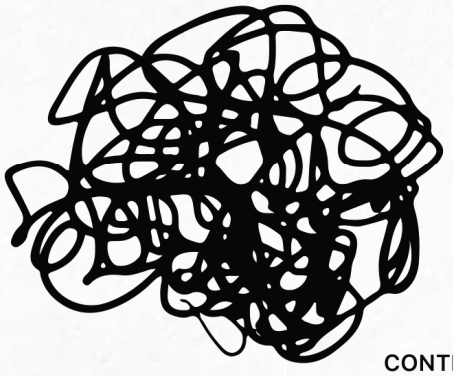
Esta información para adultos con trastorno de ansiedad generalizada, familiares y/o cuidadores parte del documento:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en Atención Primaria. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2024.

Esta Guía de Práctica Clínica ha sido realizada por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Esta información, así como la versión completa de la mencionada Guía de Práctica Clínica, está también disponible en formato electrónico en la página web de GuíaSalud (www.guiasalud.es) y del SESCS (www.sescs.es).

En la redacción de este documento se buscó utilizar un lenguaje inclusivo, evitando al mismo tiempo dificultar la lectura y la comprensión del texto. En este sentido se optó por el uso de términos neutros cuando fue posible.



CONTENIDOS

¿Qué es el TAG? **5**

¿Cuáles son las causas del TAG? **8**

¿Cuáles son los síntomas del TAG? **9**

¿Cómo se diagnostica el TAG? **11**

¿Qué tratamientos existen para el TAG? **12**

Estilo de vida y autocuidado **18**

Estrategias para manejar las preocupaciones en el TAG **19**

Y si siento mucha ansiedad, ¿qué puedo hacer? **21**

¿Qué debo tener en cuenta cuando visite a mi médico? **22**

Consejos para familiares y cuidadores **24**

¿Dónde puedo obtener más información y/o ayuda? **25**

Presentación

Este documento está dirigido a personas que tienen **Trastorno de Ansiedad Generalizada** (en adelante, TAG). También puede ser de ayuda para sus familiares y cuidadores.

Este documento incluye información sobre el diagnóstico y tratamiento del TAG, consejos sobre cómo manejar la enfermedad en el día a día y recursos de internet que pueden ser útiles. Toda esta información puede ayudar al paciente a mejorar la gestión del TAG y a disfrutar de una mejor calidad de vida.

La información recogida en este documento se ha elaborado de acuerdo a los resultados de estudios científicos publicados. Tras seleccionar los estudios con metodología más rigurosa, se ha extraído y resumido la información acordada por el grupo de trabajo que ha desarrollado la Guía de Práctica Clínica. Además, se ha consultado con profesionales de la salud expertos en el TAG y un grupo de personas con TAG para reflejar la información sobre sus experiencias, necesidades y preferencias en relación con la enfermedad.

Esta información no sustituye a la opinión o valoración del médico u otros profesionales sanitarios.

¿Qué es el TAG?

La ansiedad forma parte de la vida diaria. La mayoría de las personas la sienten en algunos momentos ante situaciones cotidianas que se perciben como peligrosas o estresantes, o en las que no se tiene completa seguridad y confianza, como son, por ejemplo, hacer una entrevista de trabajo importante o realizar un examen. Por tanto, la ansiedad es una respuesta natural que ayuda a las personas a prepararse y enfrentar situaciones peligrosas o amenazantes. Sin embargo, en algunos casos, esta respuesta de ansiedad puede convertirse en un problema cuando esta se activa en situaciones no amenazantes/peligrosas o permanece de manera continua y persistente, hasta el punto de que afecta de manera importante en la vida diaria.

Algunas características que permiten diferenciar entre la ansiedad normal y la ansiedad TAG son:

ANSIEDAD NORMAL	ANSIEDAD TAG
Reacción esperable ante una situación que justifique esa reacción, ya que se nos pone a prueba (por ejemplo: hablar en público, un examen, una primera cita)	Tiene lugar en situaciones no peligrosas o estresantes (por ejemplo: comprar pan en la panadería) o se manifiesta con una reacción desproporcionada, aunque la situación sea adecuada
Episodios poco frecuentes	Episodios frecuentes
Intensidad leve o moderada	Intensidad alta
Duración limitada	Larga duración
Grado de sufrimiento limitado y pasajero	Grado de sufrimiento alto y duradero
No afecta al día a día o lo hace en un grado mínimo	Dificulta o impide hacer tareas cotidianas

El TAG puede aparecer en cualquier momento de la vida, desde la infancia a la adultez. El TAG se caracteriza principalmente por la presencia de ansiedad de manera constante o múltiples preocupaciones, dudas y sensación de inseguridad y tensión que se dan de manera continuada. Todas estas manifestaciones se presentan de manera excesiva e incontrolable la mayor parte del tiempo, aunque no existan razones evidentes que las provoquen.

Las preocupaciones se encuentran presentes en todo momento y, gran parte de ellas, no son diferentes a las de otras personas sin TAG, porque se refieren a problemas cotidianos como el trabajo, la salud, la muerte, el dinero o las relaciones con los demás. Sin embargo, para las personas con TAG las preocupaciones son más difíciles de controlar, lo que les genera un intenso malestar y afecta a su esfera social, laboral y a otras áreas importantes de su vida cotidiana.

Existen varias características que diferencian las preocupaciones normales de las preocupaciones excesivas presentes en el TAG:

PREOCUPACIONES NORMALES	PREOCUPACIONES EXCESIVAS
Controlables	Difíciles de controlar
Pueden dejarse de lado con mayor facilidad	Giran en torno a una gran cantidad de situaciones distintas
No afectan a áreas importantes de la vida de la persona	Afectan de manera significativa en las actividades diarias (por ejemplo: es posible que no quiera conducir porque le preocupe tener un accidente)
No se acompañan de reacciones corporales como tensión, sudoración, etc.	Puede acompañarse de síntomas físicos (por ejemplo: temblor, latido del corazón más rápido de lo normal, etc.)
	Intensas
	Frecuentes

Ten en cuenta que...

Aunque la ansiedad y la preocupación ocasional son parte normal de la vida, también puede convertirse en algo continúo, excesivo y difícil de controlar, como ocurre en el TAG.



7

¿Cuáles son las causas del TAG?

Se desconocen las causas del TAG. Probablemente existen varios factores que contribuyen a su origen, entre los que se contemplan factores biológicos y del entorno en el que vive la persona. Las investigaciones demuestran que la genética juega un papel importante, pero no es el único factor determinante en el desarrollo del TAG. También se ha relacionado con cambios en las sustancias químicas y áreas del cerebro.

Por otro lado, la personalidad puede hacer que algunas personas sean más propensas a tener ansiedad. Su aparición también puede estar relacionada con experiencias vitales y sociales, como una vivencia traumática o vivir en un ambiente estresante.

Las experiencias que se hayan tenido a lo largo de la vida son únicas y cada persona con TAG tiene su propia trayectoria. Todavía se sigue investigando sobre las causas del TAG y las interacciones entre los diferentes componentes, por lo que puedes seguir informándote en el futuro de estas interacciones si te ayuda a explorar tu propia relación con la enfermedad.

¿Cuáles son los síntomas del TAG?

El TAG produce una serie de síntomas que pueden ser más o menos intensos o frecuentes dependiendo de la persona y del momento de la vida en el que se encuentre. Así, puede haber periodos en los que las preocupaciones no estén tan presentes, pero sí la sensación de inquietud e intranquilidad u otros síntomas.

Además de los pensamientos constantes sobre el futuro, los pensamientos anticipatorios de algún suceso negativo o de sus consecuencias y las preocupaciones repetitivas, el TAG también puede incluir algunos otros síntomas tanto cognitivos (mentales) como físicos.

A continuación, se detallan los síntomas más característicos del TAG.

SÍNTOMAS COGNITIVOS O MENTALES

- Preocupación excesiva por determinados asuntos cotidianos.
- Dificultad para mantener la concentración o quedarse con "la mente en blanco".
- Percepción frecuente de las situaciones y acontecimientos de la vida cotidiana como amenazantes o negativas, incluso cuando no existe un motivo suficiente.
- Dificultad para desenvolverse en situaciones cotidianas en las que no se tiene completa seguridad o confianza.
- Dificultad para tomar decisiones (indecisión y miedo a equivocarse).
- Incapacidad para dejar de lado u olvidar una preocupación.

"Me gustaría dejar de preocuparme tanto por todo".

Sara (19 años)

"Necesito ver que todo está bien a mi alrededor. Vivo todo el tiempo preocupada. Pienso que a mi familia le puede pasar algo malo y yo no puedo evitarlo. Cuando dejo de preocuparme por algo, aparece otra preocupación y así día tras día. Es como si solo pudiera preocuparme".

Marina (36 años)

SÍNTOMAS FÍSICOS

- Inquietud, impaciencia, nerviosismo.
- Fatiga.
- Irritabilidad.
- Tensión muscular.
- Problemas de sueño.
- Temblor, taquicardia (latido del corazón más rápido de lo normal), palpitaciones, sudoración o sudores fríos.
- Dolor, opresión o tensión en el pecho, dificultad para respirar.
- Náuseas, vómitos, diarrea, malestar estomacal.
- Mareo, vértigo, visión borrosa...

"En este momento pienso mucho sobre mi situación laboral. ¿Y si no apruebo las oposiciones? ¿Y si me pongo malo y no puedo estudiar?¿Y si no consigo trabajar como profesor? Cuando pienso en ello, me siento muy nervioso y me dan náuseas... No es fácil dejar de pensar en ello. Los pensamientos me vienen".

Miguel (28 años)

La presencia aislada de alguno de estos síntomas no indica que se esté pasando por un proceso de TAG.

¿Cómo se diagnostica el TAG?

El primer paso para obtener un tratamiento efectivo para tu proceso de TAG es obtener un diagnóstico. El diagnóstico de TAG puede ser realizado por profesionales sanitarios especialistas en medicina de familia, psicología clínica o psiquiatría y se lleva a cabo teniendo en cuenta la combinación de signos y síntomas y las diferentes actividades cotidianas que se ven afectadas en tu vida.

La entrevista clínica es el instrumento esencial para diagnosticar el TAG. Durante la entrevista clínica el profesional sanitario mantendrá contigo una conversación en la que se recopila información sobre tu historial médico, antecedentes familiares, medicamentos tomados, alergias, enfermedades previas, así como sobre los síntomas que tienes en ese momento, la salud física y otros aspectos relevantes de tu vida.

Además, puede que el profesional sanitario valore tus síntomas a través de algún cuestionario o escalas psicológicas, que son una serie de preguntas basadas en investigaciones previas para ayudar a definir bien el problema de salud.

En algunas ocasiones, el médico de atención primaria o el psiquiatra podría también realizar una exploración física o pedirte alguna prueba (análisis de sangre, orina, etc.) por si la ansiedad pudiera estar relacionada con algún medicamento que estás tomando o con otra enfermedad.

No olvides que...

Puedes hablar y preguntar a tu médico sobre tus preocupaciones y tus síntomas para facilitar tomar decisiones saludables que se adapten mejor a ti.

Si aparecen nuevos síntomas, aumenta su frecuencia o intensidad, ponte en contacto con tu médico para reevaluar las opciones de tratamiento y autocuidado.

¿Qué tratamientos existen para el TAG? ¿Cuáles son sus riesgos y beneficios?

Hay varios tratamientos que pueden ayudarte con tu proceso de TAG. Los principales son la intervención psicológica y los medicamentos. Dependiendo de tu trayectoria y del nivel de gravedad de tu TAG, será más adecuada una opción u otra, o la combinación de ambas.

Comenta con tu profesional sanitario cuales son los posibles riesgos y beneficios de cada opción. Es importante que la decisión del tratamiento a seguir tenga en cuenta tus necesidades y preferencias.

Los principales objetivos del tratamiento son los siguientes:

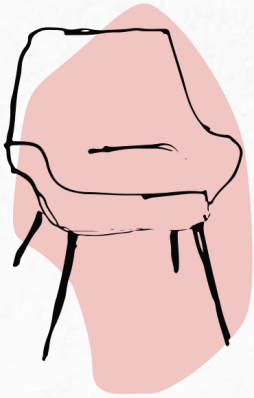
- Lograr que te preocupes menos por las situaciones y/o circunstancias que te rodean.
- Aprender a afrontar los problemas.
- Aliviar tus síntomas.
- Prevenir la aparición de síntomas en el futuro.

Los síntomas de TAG pueden cambiar con el tiempo, aumentar o disminuir, dependiendo de muchos factores por lo que es importante ir revisando el tratamiento siempre que ocurran cambios.

Puede ocurrir que la necesidad de recibir tratamiento no sea inmediata porque los síntomas del TAG sean leves y no limiten o dificulten las actividades cotidianas. En estos casos, para controlar los síntomas asociados a la ansiedad o la preocupación se propone psicoeducación, que consiste en proporcionar información sobre el TAG, estilos de vida saludable y estrategias de afrontamiento a través de folletos, libros, material audiovisual, etc.

Si pasadas 4-6 semanas de haber recibido psicoeducación tus síntomas no mejoran, revisa con tu profesional sanitario si es mejor para ti iniciar un tratamiento psicológico y/o farmacológico.

TRATAMIENTO PSICOLÓGICO



Dentro de las opciones de tratamiento psicológico, la **terapia cognitivo conductual (TCC)** es la que, según la investigación, mejores resultados ha dado en el TAG, reduciendo sus síntomas tanto a corto como a largo plazo. La TCC consiste en el trabajo con un terapeuta, preferiblemente un psicólogo clínico u otro profesional del ámbito sanitario entrenado y competente, centrado en enseñarte habilidades específicas para controlar directamente las preocupaciones y ayudarte a retomar gradualmente las actividades que evitas debido a tu ansiedad.

El tratamiento mediante la TCC en cualquiera de sus modalidades (individual, grupal, telefónica o por internet) se organiza en sesiones idealmente semanales durante al menos diez semanas, e incluye una combinación de técnicas y estrategias que incorporan los siguientes aspectos:

- Programa de psicoeducación para ayudarte a ti y a las personas que conforman tu entorno más cercano a comprender el trastorno, tu tratamiento y las dificultades asociadas con el mismo.
- Entrenamiento en relajación (ejercicios que se utilizan para ayudar a disminuir la tensión y el estrés. Estas técnicas pueden incluir ejercicios de respiración, meditación, visualización o la combinación de tensión y relajación de músculos, entre otros).
- Estrategias cognitivas, por ejemplo: reestructuración cognitiva (técnicas para detectar los pensamientos más negativos y molestos y sustituirlos por otras formas de pensar más realistas), entrenamiento en autoinstrucciones (técnicas para aprender a darse órdenes de manera ordenada y positiva para facilitar la gestión de determinadas situaciones o tareas), entrenamiento en solución de problemas (técnica para hacerle frente a los problemas del día a día de una manera más saludable).
- Exposición a las situaciones temidas con apoyo de un terapeuta de una manera controlada, segura y muy progresiva, comenzando con las situaciones menos temidas, y proporcionándote nuevas formas de afrontarlas.

Si la TCC no ha generado los efectos esperados en 4-6 semanas desde el inicio del tratamiento, revisa con tu profesional sanitario si es mejor para ti mantenerla, cambiar a otro tratamiento psicológico o cambiar a terapia farmacológica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO O MEDICAMENTOS

Se usan varios tipos de medicamentos para tratar el TAG. No todas las personas responden de la misma manera a los distintos fármacos por lo que el médico de atención primaria o psiquiatra puede ayudarte a encontrar el más adecuado para ti.

Antidepresivos

Aunque pueda parecer extraño, los antidepresivos son los medicamentos más utilizados para el tratamiento del TAG. Tomar un antidepresivo no significa tener depresión.

Los antidepresivos son un grupo amplio y muy variado de medicamentos que generan una mejora de los síntomas muy similar entre ellos, pero presentan diferentes efectos secundarios. La mayoría son bien tolerados por casi todas las personas, pero requieren que se realice un seguimiento con el médico o psiquiatra para valorar de manera regular que no aparezcan efectos secundarios más graves.

Los antidepresivos que se recomiendan como primera opción son los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y los IRSN (inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina) como alternativa.
Es posible que al inicio del tratamiento se experimente un incremento de la ansiedad, pero este y otros síntomas iniciales suelen aliviarse pasado un breve periodo de tiempo.

Debes tener en cuenta que los antidepresivos necesitan cierto tiempo para ejercer su función y disminuir los síntomas del TAG, normalmente entre 4-6 semanas.

Si el primer antidepresivo no genera los resultados deseados, o si presenta efectos secundarios que son mal tolerados, se puede cambiar a otro antidepresivo. El cambio de medicamento se debe realizar junto con el profesional de la salud, para reducir la dosis del primer antidepresivo y aumentar la del nuevo medicamento, intentando minimizar los efectos secundarios.

Suspender el tratamiento de manera brusca o repentina o no tomar las dosis del medicamento como el médico indica puede causar efectos adversos y síntomas similares a los del síndrome de abstinencia (coloquialmente también conocido como “mono”).

Ansiolíticos

Los médicos podrían recetarte benzodiacepinas en casos muy concretos para aliviar la ansiedad. Estos medicamentos solo se deberían usar por un corto periodo de tiempo, por ejemplo, para tratar crisis de ansiedad difíciles o mientras se espera la consulta con un psiquiatra.

Algunas indicaciones que deben tenerse en cuenta sobre el uso de ansiolíticos son las siguientes:

- Usarlos solo bajo supervisión médica, siguiendo sus indicaciones y tomarlos a la dosis recetada y durante el tiempo recomendado.
- Evitar consumir alcohol mientras se toman ansiolíticos, ya que puede aumentar el riesgo de efectos secundarios graves.
- No compartir los ansiolíticos con otras personas, ya que pueden tener efectos negativos en ellas.
- Los ansiolíticos pueden ser muy adictivos, por lo que no son una buena opción si tienes o has tenido problemas con el alcohol o las drogas.
- Si se decide dejar de tomar ansiolíticos, hablar con tu médico y seguir las instrucciones para hacerlo de manera segura.



Recuerda...

Hablar con tu médico sobre los beneficios, los riesgos y los posibles efectos secundarios de los medicamentos disponibles para su tratamiento.

No olvides que...

Comenta con tu médico cuál es el plan de tratamiento más adecuado para ti en función de tus síntomas, valores y preferencias. Tú y tu médico deberán revisar con regularidad los resultados de tu plan de tratamiento. No siempre el primer tratamiento propuesto produce los resultados esperados.

Cambiar el plan de tratamiento por tu cuenta puede tener efectos negativos para tu salud. Si tienes dudas o quieres buscar otra opción contacta con tu médico.

Para que el medicamento antidepresivo funcione debe tomarse todos los días según lo prescrito (y no solo cuando sientas ansiedad).

Pueden pasar de 4 a 6 semanas hasta que empiece a disminuir tu ansiedad, o incluso hasta 12 semanas para obtener el beneficio completo del medicamento.

No tomes ansiolíticos sin supervisión médica. No tomes más cantidad de este medicamento, ni durante más tiempo del indicado por tu médico.

Si aparecen nuevos síntomas, aumentan su frecuencia o intensidad, debes informar inmediatamente a tu médico, quien te indicará si es necesario modificar tu tratamiento.



TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

Hay una variedad de hierbas medicinales que han sido consideradas como posibles tratamientos para el TAG, sin embargo, no todas causan el efecto deseado y pueden llegar a afectar negativamente al tratamiento farmacológico recetado.

De acuerdo a los estudios disponibles, se recomienda la camomila (manzanilla) como complemento del tratamiento psicológico y/o farmacológico del TAG. Aunque la pasiflora, la valeriana, el árnica, el extracto de kava y el silexan (lavanda) parecen disminuir los síntomas de ansiedad, no hay suficientes estudios científicos que respalden su uso.

Por el contrario, **no se recomienda** consumir el **granulado de medicina herbal oriental** ni el **granulado de hierbas Jiu Wei Zhen Xin** como tratamiento alternativo a su medicación ni junto a ésta.

Ten en cuenta que...

Ciertos preparados basados en hierbas medicinales podrían afectar negativamente a los medicamentos prescritos por tu médico. Además, podrían tener sus propios efectos secundarios, contener ingredientes que no figuran en la etiqueta y ser nocivos para tu salud.

La mayoría de los preparados basados en hierbas medicinales no se han probado en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por tanto, si estás embarazada, crees estarlo o te encuentras en período de lactancia, debes hablar con tu médico o un profesional de la salud antes de tomar cualquier preparado y medicamento para asegurarte de que es seguro para ti y para tu bebé.

Recuerda que...

Los preparados basados en hierbas medicinales no deben consumirse nunca como sustitutos de los medicamentos pautados por el profesional de la salud.

Estilo de vida y autocuidado

Vivir de manera saludable y cuidarte a ti mismo puede mejorar la calidad de vida y el control de tu enfermedad. Además, tu estilo de vida puede ayudar a que el tratamiento funcione mejor. Ten en cuenta los siguientes consejos:

- Practica deporte de forma regular (caminar, montar en bicicleta, etc.).
- Evita el consumo de sustancias no saludables (incluso la cafeína, teína y bebidas estimulantes).
- Evita el consumo de tabaco. Si eres fumador y deseas dejar de fumar, puedes solicitar ayuda a tu médico.
- Mantén una dieta equilibrada.
- Duerme lo suficiente (se recomienda una media de 7-8 horas/día).
- Intenta buscar un grupo de personas de confianza (familiares, amigos, asociaciones de pacientes, etc) que puedan apoyarte y comprenderte durante tu proceso de salud.

No olvides que...

Un estilo de vida saludable te puede ayudar en el manejo de tus síntomas. Si tienes dudas sobre la adquisición de hábitos saludables, puedes consultar a tu enfermera o enfermero.



Algunas estrategias para manejar las preocupaciones en el TAG

A continuación, se recogen algunas estrategias para manejar las preocupaciones en el TAG:

1. Trata de distinguir el tipo de problema por el cual estás sintiendo preocupación. Para ello, puedes intentar responder a las siguientes cuestiones:

¿El problema es inmediato?, ¿es modificable?

- Si la preocupación se basa en un problema inmediato y modificable, es decir, se puede actuar para resolverlo (por ejemplo: quieres viajar la próxima semana y tienes el pasaporte caducado), entonces se puede aplicar alguna estrategia de solución de problemas (por ejemplo: escribir una lista de cosas que puedes hacer para resolver la situación que te preocupa: 1) pedir cita previa, 2) hacerte una fotografía, 3) sacar el dinero para pagar la tarifa correspondiente...).
- Por el contrario, si el problema no es inmediato y no modificable (por ejemplo: vas a realizar un viaje dentro de 3 meses y te preocupa que pueda llover) es importante tratar de desplazar la atención hacia algo neutro o más positivo (practicar tu afición favorita; hablar con alguien, dar un paseo, etc.).

2. Escoge un lugar y una hora para preocuparte. Trata de hacerlo en el mismo lugar y a la misma hora todos los días durante un máximo 30 minutos. Pasado este tiempo intenta dejar la preocupación y continúa con tus actividades. Escribir las preocupaciones, anotando los pensamientos y sentimientos, puede ayudarte.

3. Trata de no evitar las situaciones, cosas y pensamientos temidos; ya que, aunque proporcione un alivio a corto plazo, con el tiempo, esta evitación puede hacer que tu miedo se vuelva más fuerte y que te resulte cada vez más difícil enfrentarlo.

4. Practica diariamente la relajación, ya sean ejercicios respiratorios o de tensión y relajación. Estar un poco menos tenso puede mejorar el control real que tengas de la situación. Para una adecuada respiración se pueden poner en práctica los siguientes pasos:

1. Colocarse en una posición cómoda, de pie o sentado.
2. Tomar aire, lenta y profundamente por la nariz.
3. Mantener la inspiración unos segundos.
4. Exhalar todo el aire por la boca lentamente.
5. Repetir el proceso durante 5-10 minutos.

5. Programa actividades lúdicas y de ocio (actividades en la naturaleza, paseos, visitas a museos, conciertos, etc.).

6. Intenta mantener hábitos de vida saludables (ver más detalles en el apartado *Estilo de vida y autocuidado*).

7. Busca apoyo en personas de confianza (por ejemplo: amigos, familiares).

8. Sigue la programación de actividades y/o pautas de tratamiento acordadas por el profesional de la salud o solicita una visita cuando necesites revisarlas.

Y si siento mucha ansiedad, ¿qué puedo hacer?

A continuación, se recogen algunos consejos que pueden ser útiles para afrontar los momentos en los que se siente mucha ansiedad:

1. Tratar de recordar que, aunque los síntomas de ansiedad pueden llegar a ser intensos, no significa que se esté ante una situación grave o peligrosa. Es importante mantener esto en la mente para ayudar a reducir la intensidad de la ansiedad.

2. Intentar, siempre que sea posible, mantenerse en la situación y tratar de enfrentarse a los temores de una manera gradual y progresiva. Es fundamental comprender que mientras más se evite una situación, más se prolongará su duración y más difícil será superarla. Evitar una situación puede ayudar en el momento, pero favorece la persistencia de la ansiedad (para más información, ver el apartado *Algunas estrategias para manejar las preocupaciones en el TAG*).

3. Una respiración correcta es esencial para manejar las situaciones ansiosas y empezar a sentirse relajado (ver más detalles en el apartado *Algunas estrategias para manejar las preocupaciones en el TAG*).

4. Tratar de distraerte. Desplazar la atención hacia algo neutro o positivo reduce a menudo los síntomas (por ejemplo: hablar con alguien).

5. Intentar verificar si los resultados que has imaginado se corresponden con los resultados reales tras enfrentar una situación temida (ver más detalles en el apartado *Síntomas cognitivos o mentales*).

¿Qué debo tener en cuenta cuando visite al profesional sanitario que me atiende?

En el proceso de evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del TAG vas a tratar con diferentes profesionales en tus visitas a tu centro de salud. Para facilitar la relación y la comunicación con ellos, puedes tener en cuenta las siguientes sugerencias:

- Prepara la cita antes de acudir. Piensa qué es lo que quieres decir. Eres la persona que mejor conoce tus síntomas y tu información puede resultar muy valiosa al profesional que te atiende. Lo que le digas a tu médico acerca de tus síntomas, problemas, actividades, familia y estilo de vida le ayudará a determinar el mejor plan a seguir.
- Puede serte útil preparar una lista con la respuesta a posibles preguntas como las siguientes:

  - ¿Qué síntomas tienes?
  - ¿Cuándo han empezado estos síntomas?
  - ¿Cuáles son los hechos o circunstancias que te ocurrieron en los 6 meses previos al inicio de tu ansiedad?
  - ¿Qué es lo que dispara tus preocupaciones?
  - ¿Qué hace que tus síntomas empeoren o mejoren?
  - ¿Has tenido antes algún tratamiento para la ansiedad? Si es así, ¿cuál ha sido?
  - ¿Estás recibiendo tratamiento para alguna otra enfermedad? o ¿cuáles son los medicamentos que tomas normalmente? Recuerda que debes llevar siempre el tratamiento que estás tomando y los informes clínicos disponibles.

- Es posible que desees que te acompañe a tu cita médica un familiar o amigo.
- Advierte sobre cualquier alergia a medicamentos que tengas.
- Informa sobre cualquier sustancia, producto de herbolario o medicina complementaria y alternativa que estés utilizando.
- Explica con detalle todo lo que haces para cuidar tu salud. Esto permite una atención de la salud coordinada y segura.
- No temas preguntar por aquellas cuestiones que no te han quedado claras.
- Si tienes dificultades para entender la información que te proporcionan sobre tu salud, puedes solicitar que te la expliquen de manera más simple y fácil de entender.
- Si te ayuda a recordar la información, puedes tomar notas durante la consulta o solicitar que te proporcionen la información por escrito para poder repasarla más tarde.



No olvides que...

Eres la parte más importante en este proceso, por tanto, es conveniente que expreses tus necesidades y preferencias tanto durante el diagnóstico como con las distintas opciones de tratamiento.

Consejos para familiares y cuidadores

Las personas con TAG pueden vivir momentos difíciles. En ocasiones, puede que la familia o seres queridos tengáis que adaptaros a cambios en vuestras actividades diarias y de ocio. Para apoyar a una persona con TAG es importante comprender en qué consiste el problema de salud y sus posibles limitaciones, así como el estilo de vida que le conviene llevar a la persona con TAG. Mantener un buen clima familiar es muy positivo, a ello puede ayudarle compartir sus temores y sentimientos.

Para los familiares, cuidadores o personas que conviven con el paciente con TAG, los siguientes consejos pueden ser útiles:

- Trata de no ser sobreprotector. No le puedes devolver la salud, pero mostrar sobreprotección puede generar que la persona afectada se sienta incapaz para valerse por sí misma.
- Cuando así lo desee la persona con TAG, participa en las decisiones de planificación del tratamiento y apóyala en su seguimiento.
- Busca información fiable sobre el TAG. Puedes encontrarla por ejemplo en páginas web de Sociedades Médicas o Asociaciones de Pacientes (ver apartado *¿Dónde puedo obtener más información?*). Desconfía de páginas que ofrecen curación inmediata o que no tienen el respaldo de expertos.
- Puedes encontrar apoyo y asesoramiento de personas con experiencias similares en asociaciones de pacientes (ver apartado *¿Dónde puedo obtener más información?*).
- Debes intentar que el TAG no se adueñe de vuestras vidas.
- No debes sentirte responsable del problema de salud de tu ser querido.
- Debes sacar tiempo para ti mismo, encontrando cosas que te hagan dejar de pensar en la enfermedad de tu ser querido.



¿Dónde puedo obtener más información y/o ayuda?

Además del centro de salud u hospital donde acudes habitualmente, existen otras organizaciones, como son las asociaciones de pacientes y familiares, que pueden ofrecerte consejo y ayuda. También hay páginas web en Internet en las que puedes encontrar información adicional fiable sobre el TAG (aquí encontrarás algunas preguntas que pueden ayudarte a garantizar que la información es de calidad).

Recursos de internet

- Portal de salud web: PyDeSalud (Participa y decide sobre tu salud) (https://pydesalud.com/trastorno-de-ansiedad-generalizada/)
- Anxiety Canada (https://www.anxietycanada.com/)
- Clínica Mayo (https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/generalized-anxiety-disorder/symptoms-causes/syc-20360803)
- Web de Bienestar Emocional del Ministerio de Sanidad (https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludMental/home.html)
- Biblioterapia: lecturas saludables (SERGAS) (https://bibliosaude.sergas.gal/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtxt&idLista=4&idContido=928&migtab=928&idioma=es)
- Guía de apoyo para profesionales y personas usuarias de los servicios de salud mental (https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/planificacion-anticipada-de-decisiones-en-salud-mental-guia-de-apoyo-para-profesionales-y-personas)
- Red de Escuelas de Salud para la Ciudadanía (www.redescuelassalud.es)
- MedlinePlus-Autocuidado (https://medlineplus.gov/spanish/howtoimprovementalhealth.html)
- National Alliance on Mental Illness (NAMI) (www.nami.org)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (www.nice.org.uk)
- National Institute of Mental Health (www.nimh.nih.gov)
- The World Federation for Mental Health (WFMH) (https://wfmh.global/)

Grupo de trabajo

Yadira González Hernández, psicóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Tasmania del Pino Sedeño, psicóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Diego Infante Ventura, psicólogo, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Mª Mercedes San Andrés Padrón, médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Gerencia de Atención Primaria, Servicio Canario de la Salud, Tenerife.

Pedro Serrano Pérez, médico especialista en Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (CIBERSAM), Vigo.

Ana Toledo Chavárri, antropóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Rosa Mª Aguilar Sánchez, paciente, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria.

Carmen Elena González Álvarez, paciente, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

Rut Samanta González Martín, enfermera especialista en salud mental, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife.

José Luis Méndez, paciente, Confederación Salud Mental España. Madrid.

Coordinación: Mª del Mar Trujillo Martín, metodóloga, Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FIISC), El Rosario, Tenerife.

Declaración de intereses

La entidad financiadora no ha influido en el contenido y dirección de las recomendaciones de este documento.
Todos los miembros del Grupo de Trabajo han realizado una declaración de intereses. Tras su evaluación, se consideró que no había conflictos de intereses con respecto al contenido del presente documento.

Ilustraciones
Yadira González Hernández



MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud

Gobierno de Canarias

Anexo 4. Tabla de fármacos

FARMACOS			RANGO DOSIS	PARTICULARIDADES
ANTIDEPRESIVOS	ISRS	Escitalopram	10-20 mg/d en una toma	- Precaución en paciente anciano o cardiópata. - Precisa ajuste en IR e IH.
		Paroxetina	20-50 mg/d en una toma	Requiere ajuste de dosis en IR e IH.
		Sertralina	25-200 mg/d en una toma	- Uso FFT*. - Precaución en paciente anciano. - Precisa ajuste en IH.
	IRSN	Venlafaxina	75-225 mg/d en una sola toma de liberación prolongada	- Precisa ajuste en IH. - Precaución en pacientes con alto riesgo de arritmia grave o prolongación de QT.
		Duloxetina	30-60 mg/d en una toma	- Precisa ajuste en IR e IH. - Precaución por riesgo de alteraciones hemorrágicas y hepáticas graves. - Precaución en pacientes con alto riesgo de arritmia grave o prolongación de QT.
ANSIOLÍTICOS	BZD	Diazepam	2-10 mg/d en 2-4 tomas	- Utilizar solo en periodos cortos ≤4 semanas y a la dosis mínima eficaz. Individualizar. - Priorizar aquellas de vida media más larga por menor poder adictivo. - No recomendado en ancianos.
		Lorazepam	0,5-3 mg/d en varias tomas	
		Bromazepam	1,5-9 mg/d en 2-3 tomas	
		Alprazolam	0,5-4 mg/d en 2-3 tomas	
OTROS FÁRMACOS	Pregabalina		150-600 mg/d en 2-3 tomas	- Precisa ajuste en IR. - Precaución por posibilidad de uso incorrecto, abuso o dependencia.
	Quetiapina		50 mg/d en 2 tomas	- Uso FFT*. - Para dosis mayores se recomienda valoración por Salud Mental. - Precisa VI. - Precaución en pacientes >65 años y en IH.

BZD: benzodiacepinas; FFT: fuera de ficha técnica; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; VI: visado de inspección

* El fármaco se utilizará bajo la exclusiva responsabilidad del médico prescriptor. A modo de garantías, se deberá justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento 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, y al Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio.

Anexo 5. Glosario de términos

Aleatorización: Procedimiento por el que la selección de una muestra o la asignación a un tratamiento u otro, o a placebo, se hace por mecanismos de azar.

Análisis de coste-efectividad: Evaluación de los resultados obtenidos en términos de incremento del beneficio terapéutico que se deriva de los costes extraordinarios. Este análisis valora si los beneficios aportados compensan el coste añadido. El resultado se expresa como la razón entre el coste y la efectividad, midiéndose los costes en unidades monetarias y los beneficios en términos de unidades de efectividad, como años de vida ganados.

Análisis por intención de tratar: Análisis de los resultados de todos los pacientes incluidos en un estudio, manteniendo intacta la asignación aleatoria. De esta manera se evita el sesgo que se produce al excluir del análisis a todos aquellos pacientes que han tenido un seguimiento incompleto, o al cambiar de grupo asignado inicialmente. Los análisis por intención de tratar están recomendados en la evaluación de la efectividad, puesto que reflejan la falta de cumplimiento y los cambios en el tratamiento que probablemente ocurran cuando la intervención se utilice en la práctica clínica.

Años de vida ajustados por calidad (AVAC): Unidad de medida genérica de calidad de vida para la valoración de los resultados de salud. El AVAC tiene en cuenta tanto la cantidad como la calidad de vida conseguidas por las intervenciones sanitarias analizadas. Supone un avance en la valoración de los resultados de salud frente a las mediciones expresadas únicamente en términos de supervivencia sin ninguna ponderación de la calidad de esos años de vida adicionales aportados.

Un año de salud perfecta se escala para tener "valor" 1 y cada año con un estado de salud menos que perfecto tiene un "valor" fraccional de esa unidad. Así, una intervención que contribuye a prolongar la vida cinco años, pero con una calidad de vida de un 50%, se traduce en una ganancia de 2,5 (5*0,5) AVAC (netos) La muerte suele indicarse como 0, aunque puede haber estados que se consideran peor que la muerte y que suponen valores negativos.

Calidad de la evidencia: Es una evaluación de la probabilidad de que el efecto real de una acción o intervención no sea sustancialmente diferente de lo que encontró la investigación; es decir, lo suficientemente diferente como para afectar a una decisión.

Calidad metodológica: Grado en el que el diseño y desarrollo de un ensayo clínico han evitado probables errores sistemáticos (sesgos). La variación en la calidad de los estudios puede explicar la variación de los resultados de los ensayos clínicos incluidos en una revisión sistemática. Los ensayos clínicos diseñados de manera más rigurosa (con mejor calidad) probablemente proporcionen resultados que están más cerca de la "verdad".

Cegamiento (sinónimo: enmascaramiento): Conservación en secreto, ante los participantes en el estudio o los investigadores, de la asignación a cada grupo (p. ej., al de tratamiento o control). El cegamiento se usa como protección frente a la posibilidad de que el conocimiento de la asignación pueda afectar la respuesta del paciente al tratamiento, el comportamiento de los profesionales sanitarios (sesgo de realización) o la

valoración de los resultados (sesgo de detección). El cegamiento no siempre es posible (p. ej., cuando se compara un tratamiento quirúrgico frente a uno farmacológico). La importancia del cegamiento depende de cuán objetiva sea la medida del resultado. El cegamiento es más importante para medidas de resultado menos objetivas, tales como las de dolor o calidad de vida.

Certeza en la evidencia: ver Calidad de la evidencia.

***Cochrane Library*:** Conjunto de bases de datos producida por la Colaboración Cochrane, publicado en disco y CDROM y actualizado trimestralmente, que contiene la Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos (*Cochrane Controlled Trials Register*), la Base de datos de Resúmenes de Efectividad (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), la Base de datos Cochrane de Metodología de Revisiones (*Cochrane Review Methodology Database*), e información acerca de la Colaboración Cochrane.

Comorbilidad: Presencia de varias enfermedades añadidas o asociadas al trastorno primario.

Consistencia: Se refiere al grado en que los resultados obtenidos por un procedimiento de medida pueden ser reproducidos. La falta de consistencia puede surgir de las divergencias entre los observadores o los instrumentos de medida, o bien por la inestabilidad de la variable que se mide.

Control: En los ensayos clínicos que comparan dos o más intervenciones, un control es una persona del grupo de comparación que recibe un placebo, ninguna intervención, la atención convencional o algún otro tipo de prestación.

En los estudios de casos y controles, un control es una persona en el grupo de comparación sin la enfermedad o desenlace de interés.

Cuidador: Persona que presta apoyo a las personas afectadas que, o bien convive con el paciente, o bien dedica una parte de su tiempo (superior a 20 h semanales) a la atención de los pacientes.

Efectividad: Grado en el que una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica cuando se aplica en la práctica habitual, en condiciones no experimentales, consigue un resultado beneficioso. Por este motivo, aquello que resulta eficaz para los participantes de un ensayo clínico, puede no ser efectivo en la población general, debido a condicionantes como el cumplimiento terapéutico o las características propias de la población.

Los ensayos clínicos que valoran la efectividad son denominados a veces ensayos clínicos de gestión (*Management trials*). (Véase también el término “intención de tratar”).

Eficacia: Grado en el que una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica produce un resultado beneficioso bajo condiciones ideales, condiciones experimentales y/o controladas, como puede ser en el marco de un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos que valoran la eficacia se denominan a veces ensayos explicativos y se restringe su participación a las personas que cooperan completamente.

Eficiencia: Grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en relación con el esfuerzo empleado en términos de recursos humanos, materiales y costes. En

general, se refiere a la utilización de los recursos estrictamente necesarios que produzcan la máxima efectividad.

Ejercicio físico: Actividad física recreativa, que se realiza en momentos de ocio o de tiempo libre, es decir fuera del trabajo o actividad laboral. Es una afición que obtiene una vivencia placentera, comunicativa, creativa y social de nuestras prácticas corporales. El ejercicio físico implica la realización de movimientos corporales planificados y diseñados específicamente para estar en forma física y gozar de buena salud. El término de ejercicio físico incluye gimnasia, baile, deporte y educación física.

Embase: Base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Ensayo clínico (sinónimos: ensayo terapéutico, estudio de intervención): Estudio experimental para valorar la eficacia y la seguridad de un tratamiento u otra intervención. Este término general incluye los ensayos clínicos controlados aleatorizados y los ensayos clínicos controlados.

Ensayo clínico aleatorizado: Ensayo clínico en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Estadísticamente significativo: En un estudio, se dice que una diferencia es estadísticamente significativa cuando la probabilidad de que la diferencia en el efecto encontrada al comparar dos grupos es menor de un nivel de significación previamente definido; esto es, que es muy poco probable que la diferencia observada entre tratamientos o grupos comparados se deba al azar. Normalmente suele utilizarse un nivel de significación del 5%, y suele presentarse como $P<0,05$. No obstante, debe tenerse en cuenta que una diferencia entre tratamientos puede ser estadísticamente significativa pero que ello no siempre implica que la diferencia encontrada sea "clínicamente significativa" o relevante.

Estimación de efecto (sinónimo: efecto terapéutico): En estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, se denomina así a la relación observada entre una intervención y un resultado expresado, por ejemplo, como el número de pacientes necesario a tratar, *odds ratio*, diferencia de riesgos, riesgo relativo, diferencia estandarizada de medias o diferencia ponderada de medias.

Evidencia: Sinónimo de pruebas científicas. Traducción incorrecta de la voz inglesa *evidence*.

Factor de riesgo: Es toda circunstancia (característica o estilo de vida de una persona, o de su entorno) que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.

Fuerza/grado de recomendación: La medida en que los desarrolladores de la guía confían en que las consecuencias deseables de adherirse a una recomendación superan las consecuencias indeseables.

Guía de práctica clínica: Conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.

GuíaSalud: Biblioteca de Guías de Práctica Clínica (GPC) del Sistema Nacional de Salud (SNS). Es un organismo del SNS en el que participan las 17 CCAA, para promover la elaboración y uso de GPC y otras herramientas y productos basados en la evidencia científica. Su misión es potenciar la oferta de recursos, servicios y productos basados en la evidencia científica para apoyar la toma de decisión de los profesionales y de los pacientes en el SNS, así como impulsar la creación de redes de colaboradores y la cooperación entre entidades relacionadas con las GPC y la Medicina Basada en la Evidencia.

Heterogeneidad: En el contexto de una revisión sistemática, es la variabilidad o la diferencia entre los estudios en cuanto a las estimaciones de efectos. A veces se hace una distinción entre la «heterogeneidad estadística» (diferencias en los efectos reportados), «heterogeneidad metodológica» (diferencias en el diseño de los estudios) y «heterogeneidad clínica» (diferencias entre los estudios referidas a características clave de los participantes, a intervenciones o a medidas de resultado). Los test estadísticos de heterogeneidad se utilizan para valorar si la variabilidad clínica en los resultados de los estudios (la magnitud de los efectos) es mayor que aquella que se esperaría hubiera ocurrido por azar.

Intervalo de confianza: Intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) que se estima que puede estar con un determinado grado de certeza. Margen de valores dentro de los cuales cabe esperar el valor real de la población con una determinada probabilidad. La probabilidad especificada se denomina nivel de confianza, y los puntos extremos del intervalo de confianza, límites de confianza (superior e inferior). Se utilizan en general intervalos de confianza con una probabilidad del 95%, aunque a veces se utilizan del 90% o del 99%.

Nota: los intervalos de confianza representan la probabilidad de cometer errores aleatorios, pero no de cometer errores sistemáticos (sesgos).

Medicina basada en la evidencia: Medicina basada en pruebas científicas.

MEDLINE/PubMed: Base de datos predominantemente clínica producida por la *National Library of Medicine* que incluye citas de artículos biomédicos extraídos de la base de datos de Medline y revistas científicas adicionales de acceso libre.

Metanálisis: Técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohorte, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes. Permite en ocasiones establecer la eficacia de un tratamiento cuando los ensayos clínicos individuales tienen pocos pacientes, o los resultados son contradictorios. Pueden usarse directamente los resultados de los estudios publicados o bien partir de los datos individuales. Esta técnica también puede aplicarse con los estudios observacionales. También se utiliza para referirse a las revisiones sistemáticas que utilizan metanálisis.

Niveles asistenciales: Diferentes modalidades de atención clínica que se imparten a las personas dependiendo del tipo de atención y del lugar en que se realice dicha atención.

Ocultación de la asignación: Proceso que impide que cualquier participante o investigador del estudio conozca anticipadamente el tratamiento al cual serán asignados los sujetos.

Placebo: Sustancia o intervención administrada a un paciente que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si este la recibe convencido de que esa sustancia o intervención posee realmente tal acción. En ensayos clínicos se utiliza con el objeto de discernir los efectos farmacológicos reales de las expectativas asociadas al tratamiento o de las fluctuaciones de la enfermedad.

Prevalencia: Proporción de individuos de una población que presentan una enfermedad o una característica en un momento, o período de tiempo determinado. Nos indica la probabilidad de que un individuo de una determinada población tenga una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado.

Prevalencia-año: Medida de la cantidad de casos de una determinada enfermedad o condición de salud en una población durante un año determinado.

Prevalencia-vida: También conocida como prevalencia acumulada o prevalencia a lo largo de la vida, es un concepto utilizado en epidemiología y salud pública para describir la proporción de personas que han experimentado una determinada enfermedad o condición de salud en algún momento a lo largo de su vida.

Revisión sistemática: Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Se trata de un método utilizado para analizar una cuestión formulada claramente, y que utiliza una sistemática explícita para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, así como para obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión. Se pueden utilizar o no métodos estadísticos (metanálisis) para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos.

Riesgo relativo (sinónimo: cociente de riesgos): Medida epidemiológica de asociación obtenida de los estudios de cohortes que resulta de dividir la incidencia de enfermedad de la población expuesta por la incidencia en la población no expuesta, indicando la probabilidad de desarrollar una enfermedad en el grupo expuesto relativo a los no expuestos. Se determina por el cociente del riesgo en el grupo de intervención dividido por el riesgo en el grupo control. El riesgo (proporción, probabilidad o tasa de eventos) es el cociente del número de personas con una característica en un grupo dividido por el total de miembros del grupo.

Sesgo: Es un error o desviación sistemática en los resultados o inferencias de un estudio debido a factores que dependen de la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos, y que pueden conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la verdad o incorrectas acerca de los objetivos de una investigación. En los estudios sobre los efectos de la atención sanitaria, los sesgos pueden surgir de las diferencias sistemáticas en las características de los grupos que se comparan (sesgo de selección), en la asistencia prestada o la exposición a otros factores, a parte de la

intervención de interés (sesgo de realización), en los abandonos o exclusiones de las personas incluidas inicialmente en el estudio (sesgo de desgaste) o en la evaluación de las variables de resultado (sesgo de detección). Los sesgos no necesariamente suponen una imputación de prejuicio, como podría ser las preferencias de los investigadores por unos resultados concretos, lo cual difiere del uso convencional de esta palabra para hacer referencia a un punto de vista partidario. Se han descrito muchas variedades de sesgos. (Ver también calidad metodológica, validez).

Significación estadística: Estimación de la probabilidad de que un efecto tan amplio o más que el que es observado en un estudio haya ocurrido a causa del azar. Define el riesgo de equivocarse asumido por el investigador al rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad esta es verdadera (probabilidad de cometer el error de tipo I). Habitualmente se expresa como el valor *P*. Así, por ejemplo, un valor *P* de 0,049 para una diferencia de riesgo del 10% significa que hay menos de una sobre 20 probabilidades (0,05) de que un efecto o una asociación tan grande o más como este haya ocurrido por azar y, por tanto, podría decirse que los resultados son estadísticamente significativos al nivel de una p= 0,05.

El punto de corte para la significación estadística se sitúa habitualmente en el 0,05, pero a veces en el 0,01 o 0,10. Estos puntos de corte son arbitrarios y no tienen importancia específica. A pesar de que a menudo se hace, no es apropiado interpretar los resultados de un estudio de manera distinta en función del valor *P*, si este valor *P* es, por ejemplo, 0,055 o 0,045 (que son valores muy similares, no opuestos). Por convención se acepta habitualmente un riesgo inferior al 5% (p< 0,05).

Tamaño óptimo de información: Número total ideal o deseado de pacientes que deberían incluirse en una revisión sistemática para obtener conclusiones fiables y significativas. Coincidiría con el número de pacientes generado por un cálculo convencional del tamaño de la muestra para un único ensayo con poder estadístico adecuado.

Umbral de decisión clínica: Valor mínimo de una variable que determina que una intervención tiene un efecto clínicamente valioso o si es superior a otra intervención.

Valor *P*: Probabilidad (cuyo valor oscila entre cero y uno) de que los resultados observados en un estudio o los resultados más extremos que los observados puedan haber ocurrido por azar. En un metanálisis, el valor *P* para el efecto global evalúa la significación estadística global de la diferencia entre los grupos tratamiento y control, mientras que el valor *P* para los estudios de heterogeneidad objetiva la significación estadística de las diferencias entre los efectos observados en cada estudio.

Anexo 6. Abreviaturas, siglas y acrónimos

AE:	Atención especializada
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AGREE II:	*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II*
AP:	Atención primaria
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
AVAD:	Años de vida ajustados por discapacidad
BPC:	Buena práctica clínica
BZD:	Benzodiacepinas
CCAA:	Comunidades autónomas
CIE:	Clasificación internacional de enfermedades
CINAHL:	*Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature*
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
d:	día
DSM-5-TR:	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición, Texto Revisado
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
GAG:	Grupo de actualización de la guía
GPC:	Guía de práctica clínica
IC:	Intervalo de confianza
IRSN:	Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
ISRS:	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
mg:	miligramo
µg:	microgramo
n:	Tamaño de muestra
NICE:	*National Institute for Health and Care Excellence*
P:	p-valor
RR:	Riesgo relativo
SESCS:	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TAG:	Trastorno de ansiedad generalizada

TCC: Terapia cognitivo conductual

TCC-g: Terapia cognitivo conductual en grupo

TCC-i: Terapia cognitivo conductual individual

TCC-t: Terapia cognitivo conductual telefónica

TCC-c: Terapia cognitivo conductual asistida por ordenador

Anexo 7. Declaración de intereses

De acuerdo al procedimiento establecido en el Programa de GPC del SNS (disponible en www.guiasalud.es), cada uno de los miembros participantes en la elaboración y revisión de la GPC para el tratamiento del TAG en AP ha realizado una declaración de intereses, sometida posteriormente a evaluación. A continuación, se presenta de forma resumida la declaración de intereses de cada uno de los miembros del GAG, colaboradores, colaboradores expertos y revisores externos, junto con los resultados del proceso de evaluación. Las declaraciones de intereses completas se encuentran disponibles (a petición) para su consulta en el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.

Han declarado ausencia de conflictos de interés las siguientes personas:

Francisco Javier Acosta Artiles, Aythami de Armas Castellano, Julio Bobes García, Antonio Bulbena Vilarrasa, Rubén Casado Hidalgo, Francisco Javier Castro Molina, Eva Garcés Trullenque, Lidia García Pérez, Yadira González Hernández, Rut Samanta González Martín, Carlos González Rodríguez, Fernando Gonçalves Estella, Estefanía Herrera Ramos, Diego Infante Ventura, Renata Linertova, José Luís Méndez, Juan Antonio Moriana Elvira, Celina Padierna Sánchez, Ana María de Pascual y Medina, Lilisbeth Perestelo Pérez, Tasmania del Pino Sedeño, Eva Prieto Utiel, Amado Rivero Santana, Mª Dolores Rodríguez Huerta, Héctor de la Rosa Merino, Luisa M.ª Saavedra Jiménez, Mª Mercedes San Andrés Padrón, Pedro Serrano Pérez, Violeta Suárez Blázquez, M.ª Eugenia Tello Bernabé, Ana Toledo Chavarri, Mª del Mar Trujillo Martín, Rosa Mª Aguilar Sánchez, Dulcinea Vega Dávila, Isabel del Cura, Carmen Elena Gonzáñez Álvarez, Antonio Romero Tabares, Vanesa Ramos García, Alezandraa Torres Castaño, Jhoner Luís Perdomo Vielma, Francisco Javier Gracia San Román, Diego Sánchez Ruiz.

INTERESES PERSONALES DIRECTOS DE CARÁCTER ECONÓMICO	
Tipo de interés declarado	Persona-Detalles
Financiación para reuniones y congresos asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…)	Vicente Gasull Molinera: Congreso Nacional SEMERGEN, 2018. Francisco Javier Olivera Pueyo: Congreso Nacional de Psiquiatría, Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental, 2023
Honorarios como ponente (conferencias, cursos…)	María del Mar García Sáiz: VII Foro de Alergología con Atención Primaria. Chiesi, 2019 Petra Díaz del Campo Fontecha. Cursos: Biogen, Grünenthal, Novartis, 2017-2018 César Luis Sanz de la Garza: Congreso: Asociación Española de Psiquiatría del niño y del adolescente, 2016-2017; Sociedad Española de Psiquiatría Legal, 2016; Asociación Española de Neuropsiquiatría, 2018. Curso: Grupo Expertos de Investigación en TDAH, 2017. Ponencia: Hospital de Cabueñes (Gijón), 2016. Vicente Gasull Molinera

	Francisco Javier Olivera Pueyo: Ponenecias para Médicos de Familia y Psiquiatras en diferentes foros (SEMERGEN, SemFYC). Lundbeck, Viatris, Exeltis, Esteve, Janssen, Angelini Farma, 2021; 2022; 2023.
Financiación por participar en una investigación	
Trabajo de asesoramiento y consultoría para una compañía farmacéutica u otras	María del Mar García Sáiz: Participación como experto en "Advisory board". Novartis 2016. Informe de experto farmacotoxicológico y clínico de medicamento genérico. Cinfa 2017

INTERESES INDIRECTOS DE ÁMBITO PROFESIONAL	
Tipo de interés declarado	Persona-Detalles
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicios	
Ayuda económica para la financiación de una investigación	Juan Antonio López Rodríguez: Tesis: creación web detección consumo sustancias, Hospital 12 octubre-Pfizer-Dr Gabriel Rubio, 2014.
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad	

Tras la evaluación de la declaración de intereses de cada uno de los miembros de la GPC se consideró que no había conflictos de intereses con respecto al contenido de la presente GPC en ningún caso.

Bibliografía

1. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de España [Internet]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/gpc/

2. Kessler R, Aguilar-gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. The global burden of mental disorders: An update from the WHO World Mental Health (WMH) SurveysT. Epidemiol Psichiatr Soc. 2009;18(1):23-33. DOI: 10.1017/s1121189x00001421

3. Caballero L, Bobes J, Vilardaga I, Rejas J. Prevalencia clinica y motivo de consulta en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada atendidos en consultas ambulatorias de psiquiatria en España. Resultados del estudio LIGANDO. Actas Esp Psiquiatr. 2009;37(1):17-20.

4. Caballero L, Bobes J, Vilardaga I, Rejas J, García-Campayo J, Caballero F, et al. The cost of generalized anxiety disorder in primary care settings: Results of the ANCORA study. Actas Esp Psiquiatr. 2012;373(3):372-83.

5. Konnopka A, König H. Economic Burden of Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. PharmacoEconomics. enero de 2020;38(1):25-37. DOI: 10.1007/s40273-019-00849-7

6. Kessler R, Berglund P, Demler O, Jin R, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions' of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):593-602. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593

7. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Monahan PO, Löwe B. Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence , Impairment, Comorbidity, and Detection. Ann Intern Med. 2007;146:317-25. DOI: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004

8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastorno de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guías de P. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008.

9. Bados A. Trastorno de ansiedad generalizada. 2017;1-154.

10. Crocq MA. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. Dialogues Clin Neurosci. 2017;19(2):107-16. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/macrocq

11. Dwight L. Evans, Edna B. Foa, Raquel E. Gur, Herbert Hendin, Charles P. O'Brien MEP, Seligman, Walsh BT. Depression and other common mental disorders: global health estimates. En: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data [Internet]. 2017. p. 1-24. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=F9A3B620D10ECFAF8498AC0E08EFCBC8?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf DOI: 10.1002/mas

12. Subdirección General de Información Sanitaria. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.

13. Wittchen, UH, Jacobi F, Rehm J Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercke A, van Os J, Preisig, M, Salvador-Carulla L, Simon, R SHC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(9):655-79. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018 DOI: 0924-977X

14. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. 2005. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.010

15. Moffitt T. E, Caspi A. Taylor A, Kokaua J. Milne B. J, Polanczyk G PR. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. Psychol Med. 2010;40(6):899-909. DOI: 10.1017/S0033291709991036

16. Belloch A, Sandín B, Ramos F. Manual de psicopatología. 3ª. Vol. III. Madrid: McGraw-Hill;

17. Hoyer J, Becker ES, Margraf J. Generalized anxiety disorder and clinical worry episodes in young women. Psychol Med. 2002;32:1227-37. DOI: 10.1017/s0033291702006360

18. Ruscio, Ayelet Meron, Hallion LS, Lim, Carmen C.W, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi, Ali, Alonso Jordi, Andrade Laura Helena, Borges, Guilherme Bromet, Evelyn J, Bunting, Brendan, De Almeida, José Miguel Caldas, Demyttenaere K, Florescu, Silvia De Girolamo G, Gureje, Oye, Haro JM, He, Yanling, Hinkov H, et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. JAMA Psychiatry. 2017;74(5):465-75. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0056

19. Rhebergen, Didi, Aderka, Idan M. van der Steenstraten, Ira M. van Balkom, Anton J.L.M. van Oppen, Patricia Stek, Max L. Comijs, Hannie C. Batelaan NM. Admixture analysis of age of onset in generalized anxiety disorder. J Anxiety Disord. 2017;50(April):47-51. DOI: 10.1016/j.janxdis.2017.05.003

20. Roca M, Gili M, Garcia-Garcia J, Salva M, Vives J, Garcia Campayo A C. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. J Affect Disord. 2009;52-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.03.014

21. Newman MG, Llera SJ, Erickson TM, Przeworski A, Castonguay LG. Worry and Generalized Anxiety Disorder: A Review and Theoretical Synthesis of Evidence on Nature, Etiology, Mechanisms, and Treatment. Annu Rev Clin Psychol. marzo de 2013;9(1):275-97. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185544

22. Moreno-Peral P, Conejo-Cerón S, Motrico E, Rodríguez-Morejón A, Fernández A, García-Campayo J, et al. Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: A systematic review of cohort studies. Vol. 168, Journal of Affective Disorders. 2014. p. 337-48. DOI: 10.1016/j.jad.2014.06.021

23. Afifi TO, Sareen J, Mota NP, Dasiewicz P, MacMillan HL. Physical Punishment and Mental Disorders: Results From a Nationally Representative US Sample. PEDIATRICS. 2012;130(2):184-92. DOI: 10.1542/peds.2011-2947

24. Gentes L, AM R. A meta-analysis of the relation of intolerance of uncertainty to symptoms of generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and obsessive-compulsive

disorder. Vol. 31, Clinical Psychology Review. 2011. p. 923-33. DOI: 10.1016/j.cpr.2011.05.001

25. Stein MB, Sareen J. Generalized Anxiety Disorder. N Engl J Med. 2015;373(21):2059-68. DOI: 10.1056/NEJMcp1502514

26. Portman ME. Generalized Anxiety Disorder Across the Lifespan: An Integrative Approach. International Journal of Cognitive Therapy, editor. Cleveland, OH: Springer Science+Business Media; 2009. DOI: 978-0-387-89243-6

27. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Author, editor. Washington, DC; 2013.

28. Baldwin D. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis - UpToDa. 2018.

29. Ruiz-Rodríguez, P., Cano-Vindel, A., Navarro, R. M., Medrano, L., Moriana, J. A., Aguado CB. Impacto económico y carga de los trastornos mentales comunes en España: una revisión sistemática y crítica. Ansiedad Estrés. 2017;23(2-3):118-23. DOI: https://doi.org/10.1016/j.anyes.2017.10.003

30. Weisberg RB. Overview of Generalized Anxiety Disorder: epidemiology, presentation, and course. J Clin Psychiatry. 2009;70(suppl 2):04-9.

31. Bereza BG, MacHado M, Ravindran AV, Einarson TR. Evidence-based review of clinical outcomes of guideline-recommended pharmacotherapies for generalized anxiety disorder. Can J Psychiatry. 2012;57(8):470-8. DOI: 10.1177/070674371205700805

32. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattera MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. J Affect Disord. 2012;140(2):103-12. DOI: 10.1016/j.jad.2011.11.014 DOI: 0165-0327

33. Parmentier H, García-Campayo J, Prieto R. Comprehensive review of generalized anxiety disorder in primary care in Europe. Curr Med Res Opin. 2013;29(4):355-67. DOI: 10.1185/03007995.2013.770731

34. Toghanian S, Dibonaventura M, Järbrink K, Locklear J. Economic and humanistic burden of illness in generalized anxiety disorder: Analysis of patient survey data inEurope. CEOR. 2014;6:151-63. DOI: http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S55429

35. Rovira J, Albarracin G, Salvador L, Rejas J,Sánchez-Iriso E, Cabasés JM. The Cost of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care Settings: Results of the ANCORA Study. Community Ment Health J. 2012;48:372-83. DOI: https://doi.org/10.1007/s10597-012-9503-4

36. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2012;380(9859):2197-223. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4

37. Kujanpää T, Ylisaukko-Oja T, Jokelainen J, Linna M, Timonen M. Comparative cost analysis of generalized anxiety disorder and major depressive disorder patients in secondary care from a national hospital registry in Finland. Nord J Psychiatry. 2014;68(5):306-10. DOI: 10.3109/08039488.2013.817605 DOI: 0002-953X

38. Haller H, Cramer H, Lauche R, Gass F, Dobos GJ. The prevalence and burden of subthreshold generalized anxiety disorder: A systematic review. BMC Psychiatry. 2014;14(1). DOI: 10.1186/1471-244X-14-128

39. Pelltier L, O'Donnell S, McRae L, Grenier J. The burden of generalized anxiety disorder in Canada. Health Promot Chronic Prev Can. 2017;37(2):54-62. DOI: 10.24095/hpcdp.37.2.04

40. Pollack MH, Endicott J, Liebowitz M, Russell J, Detke M, Spann M, et al. Examining quality of life in patients with generalized anxiety disorder: Clinical relevance and response to duloxetine treatment. J Psychiatr Res. 2008;42(12):1042-9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2007.11.006

41. Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M, et al. Influence of Psychiatric Comorbidity on Recovery and Recurrence in Generalized Anxiety Disorder, Social Phobia, and Panic Disorder: A 12-Year Prospective Study. Am J Psychiatry. 2005;162(6):1179-87. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.6.1179

42. Ramsawh HJ, Raffa SD, Edelen MO, Rende R, Keller MB. Anxiety in middle adulthood: Effects of age and time on the 14-year course of panic disorder, social phobia and generalized anxiety disorder. Psychol Med. 2009;39(4):615-24. DOI: 10.1017/S0033291708003954

43. Dell'Osso B, Camuri G, Benatti B, Buoli M, Altamura AC. Differences in latency to first pharmacological treatment (duration of untreated illness) in anxiety disorders: A study on patients with panic disorder, generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. Early Interv Psychiatry. 2013;7(4):374-80. DOI: 10.1111/eip.12016

44. Altamura AC, Dell'Osso B, D'Urso N, Russo M, Fumagalli S, Mundo E. Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and clinical course in generalized anxiety disorder. CNS Spectr. 2008;13(5):415-22. DOI: 10.1017/S1092852900016588

45. Nutt D, Argyropoulos S, Hood S, Potokar J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease. Eur Neuropsychopharmacol. 2006;16(SUPPL. 2). DOI: 10.1016/j.euroneuro.2006.04.003

46. Fonseca E. Manual de tratamientos psicológicos. Adultos. Piramide; 2021. 720 p.

47. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R Generalized Anxiety Disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994;51(5):355-64. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950050015002

48. Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. Sleep Med Rev. junio de 2000;4(3):263-76. DOI: 10.1053/smrv.1999.0096

49. Vesga-López O, Schneier FR, Wang S, Heimberg RG, Liu SM, Hasin DS, et al. Gender differences in generalized anxiety disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). J Clin Psychiatry. 2008;69(10):1606-16. DOI: 10.4088/JCP.v69n1011

50. Hoge, E. Ivkovic, Ana Fricchione GL. Generalized anxiety disorder: diagnosis and treatment. Br Med J. 2012;7500(November):1-6. DOI: 10.1136/bmj.e7500

51. Bulbena-Cabré A, Baeza-Velasco C, Rosado-Figuerola S, Bulbena A. Updates on the psychological and psychiatric aspects of the Ehlers–Danlos syndromes and hypermobility

spectrum disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet. diciembre de 2021;187(4):482-90. DOI: 10.1002/ajmg.c.31955

52. Culpepper L. Generalized anxiety disorder and medical illness. J Clin Psychiatry. 2009;70(SUPPL. 2):20-4. DOI: 10.4088/JCP.s.7002.04

53. Gros DF, Antony MM, McCabe RE, Swinson RP. Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression. J Anxiety Disord. marzo de 2009;23(2):290-6. DOI: 10.1016/j.janxdis.2008.08.004

54. World Health Organization. CIE: Clasificación Internacional de enfermedades, 11ª revisión. Estandarización mundial de la información de diagnóstico en el ámbito de la salud. disponible en [Internet]. Disponible en: https://icd.who.int/browse11/l-m/es

55. Hernández Monsalve. M. La entrevista clínica en Atención Primaria. En: Salud Mental en Atención Primaria. Madrid: IDEPSA; 1989. p. 1-49.

56. Tizón García JL. Components psicològics de la pràctica mèdica: una perspectiva. Acadèmia de Ciències mèdiques de Catalaunya i e Balears; 1987.

57. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. Arch Intern Med. 2006;166(10):1092-7. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1092

58. Stern TA, Badía Villaseca C. Psiquiatría en la consulta de atención primaria: guía práctica. 1ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 2005. DOI: 978-84-481-9807-7

59. Borrel Carrión F. Manual de entrevista clínica. Doyma; 1989.

60. Vallejo J, Leal C. Tratado de psiquiatría. Volumen II. Barcelona: Ars Medica; 2014. 2439 p.

61. Cordero-Andrés P, González-Blanch C, Umaran-Alfageme O, Muñoz-Navarro R, Ruíz-Rodríguez P, Medrano LA, et al. Tratamiento psicológico de los trastornos emocionales en atención primaria: fundamentos teóricos y empíricos del estudio PsicAP. Ansiedad Estrés. julio de 2017;23(2-3):91-8. DOI: 10.1016/j.anyes.2017.10.004

62. Hall J, Kellett S, Berrios R, Bains MK, Scott S. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Generalized Anxiety Disorder in Older Adults: Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. Am J Geriatr Psychiatry. 2016;24(11):1063-73. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.06.006

63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guideline [CG113] [Internet]. NICE; 2011. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-in-adults-management-pdf-35109387756997

64. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - First revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9(4):248-312. DOI: 10.1080/15622970802465807

65. Ipser J, Wilson D, Akindipe T, Sager C, Stein D. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2015;(1):Art. No.: CD007505. DOI: 10.1002/14651858.CD007505.pub2.www.cochranelibrary.com

66. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD ID. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. Front Psychiatry. Psychiatry. 2020; DOI: 10.3389/fpsyt.2020.595584

67. Gersh E, Hallford DJ, Rice SM, Kazantzis N, Gersh H, Gersh B, et al. Systematic review and meta-analysis of dropout rates in individual psychotherapy for generalized anxiety disorder. J Anxiety Disord. 2017;52(April):25-33. DOI: 10.1016/j.janxdis.2017.10.001

68. Taylor S, Abramowitz JS, McKay D. Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders. J Anxiety Disord. 2012;26(5):583-9. DOI: 10.1016/j.janxdis.2012.02.010

69. Andersson G, Rozental A, Shafran R, Carlbring P. Long-term effects of internet-supported cognitive behaviour therapy. Expert Rev Neurother. 2018;18(1):21-8. DOI: 10.1080/14737175.2018.1400381

70. Weisberg RB, Beard C, Moitra E, Dyck I, Keller MB. Adequacy of Treatment Received By Primary Care. Depress Anxiety. 2014;31(5):443-50.

71. Lamb J, Bower P, Rogers A, Dowrick C, Gask L. Access to mental health in primary care: A qualitative meta-synthesis of evidence from the experience of people from «hard to reach» groups. Health (N Y). 2012;16(1). DOI: 10.1177/1363459311403945

72. Batterham PJ, Griffiths KM, Barney LJ, Parsons A. Predictors of Generalized Anxiety Disorder stigma. Psychiatry Res. 2013;206(2-3):282-6. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.11.018

73. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016. Disponible en: http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/Capitulos/completo.pdf DOI: https://doi.org/10.46995/man_0

74. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ Can Med Assoc J. 2010;182(18):839-42. DOI: 10.1503/cmaj.090449

75. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008

76. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. octubre de 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928

77. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395-400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012

78. Prime MU, Evidence. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. 2022. Disponible en: www.gradepro.org

79. Oblikue Consulting SL. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet] [Internet]. Disponible en: http://www.oblikue.com/bddcostes/

80. Bot Plus. Base de datos de información sanitaria de medicamentos y productos de parafarmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [Internet] [Internet]. Disponible en: https://botplusweb.farmaceuticos.com/

81. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) [Internet]. Disponible en: https://casp-uk.net/

82. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. junio de 2016;353:i2016. DOI: 10.1136/bmj.i2016

83. Andrews G, Bell C, Boyce P, Gale C, Lampe L, Marwat O, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. Aust N Z J Psychiatry. 2018;52(12):1109-72. DOI: 10.1177/0004867418799453 DOI: 0004-8674

84. Corey G. Theory and Practice of Counseling and Psychotherapy, Enhanced. Cengage Learning; 2016. 517 p. DOI: 978-1-305-85595-3

85. Norcross JC, Lambert MJ. Psychotherapy relationships that work III. Psychotherapy. diciembre de 2018;55(4):303-15. DOI: 10.1037/pst0000193

86. Heuzenroeder L, Donnelly M, Haby MM, Mihalopoulos C, Rossell R, Carter R, et al. Cost-Effectiveness of Psychological and Pharmacological Interventions for Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder. Aust N Z J Psychiatry. agosto de 2004;38(8):602-12. DOI: 10.1080/j.1440-1614.2004.01423.x

87. Wetherell JL, Ayers CR, Sorrell JT, Thorp SR, Nuevo R, Belding W, et al. Modular psychotherapy for anxiety in older primary care patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2009;17(6). DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181a31fb5

88. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA, Feistner ATC, Sharp D. A controlled comparison of cognitive- behaviour therapy, Diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. J Anxiety Disord. 1990;4(4). DOI: 10.1016/0887-6185(90)90026-6

89. Power KG, Jerrom DWA, Simpson RJ, Mitchell MJ, Swanson V. A Controlled Comparison of Cognitive—Behaviour Therapy, Diazepam and Placebo in the Management of Generalized Anxiety. Behav Psychother. 1989;17(1). DOI: 10.1017/S0141347300015597

90. Linden M, Zubraegel D, Baer T, Franke U, Schlattmann P. Efficacy of Cognitive Behaviour Therapy in Generalized Anxiety Disorders. Psychother Psychosom. 2005;74(1). DOI: 10.1159/000082025

91. Bakhshani NM, Lashkaripour K, Sadjadi SA. Effectiveness of short term cognitive behavior therapy in patients with generalized anxiety disorder. J Med Sci. 2007;7(7). DOI: 10.3923/jms.2007.1076.1081

92. Barlow DH, Rapee RM, Brown TA. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. Behav Ther. 1992;23(4). DOI: 10.1016/S0005-7894(05)80221-7

93. Borkovec TD, Costello E. Efficacy of Applied Relaxation and Cognitive-Behavioral Therapy in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. J Consult Clin Psychol. 1993;61(4). DOI: 10.1037/0022-006X.61.4.611

94. Butler G, Fennell M, Robson P, Gelder M. Comparison of Behavior Therapy and Cognitive Behavior Therapy in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. J Consult Clin Psychol. 1991; DOI: 10.1037//0022-006x.59.1.167

95. Zinbarg RE, Eun Lee J, Lira Yoon K. Dyadic predictors of outcome in a cognitive-behavioral program for patients with generalized anxiety disorder in committed relationships: A «spoonful of sugar» and a dose of non-hostile criticism may help. Behav Res Ther. 2007;45(4). DOI: 10.1016/j.brat.2006.06.005

96. Ladouceur R, Dugas MJ, Freeston MH, Léger E, Gagnon F, Thibodeau N. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: Evaluation in a controlled clinical trial. J Consult Clin Psychol. 2000;68(6). DOI: 10.1037/0022-006X.68.6.957

97. Nordahl HM, Borkovec TD, Hagen R, Kennair LEO, Hjemdal O, Solem S, et al. Metacognitive therapy versus cognitive–behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. BJPsych Open. 2018;4(5). DOI: 10.1192/bjo.2018.54

98. van der Heiden C, Muris P, van der Molen HT. Randomized controlled trial on the effectiveness of metacognitive therapy and intolerance-of-uncertainty therapy for generalized anxiety disorder. Behav Res Ther. 2012;50(2). DOI: 10.1016/j.brat.2011.12.005

99. Rezvan S, Baghban I, Bahrami F, Abedi M. A comparison of cognitive-behavior therapy with interpersonal and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. Couns Psychol Q. 2008;21(4). DOI: 10.1080/09515070802602096

100. Dugas MJ, Brillon P, Savard P, Turcotte J, Gaudet A, Ladouceur R, et al. A Randomized Clinical Trial of Cognitive-Behavioral Therapy and Applied Relaxation for Adults With Generalized Anxiety Disorder. Behav Ther. 2010;41(1). DOI: 10.1016/j.beth.2008.12.004

101. Gosselin P, Ladouceur R, Morin CM, Dugas MJ, Baillargeon L. Benzodiazepine discontinuation among adults with GAD: A randomized trial of cognitive-behavioral therapy. J Consult Clin Psychol. 2006;74(5). DOI: 10.1037/0022-006X.74.5.908

102. Stanley MA, Wilson NL, Novy DM, Rhoades HM, Wagener PD, Greisinger AJ, et al. Cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder among older adults in primary care: a randomized clinical trial. JAMA. 8 de abril de 2009;301(14):1460-7. DOI: 10.1001/jama.2009.458

103. Stanley MA, Beck JG, Novy DM, Averill PM, Swann AC, Diefenbach GJ, et al. Cognitive-behavioral treatment of late-life generalized anxiety disorder. J Consult Clin Psychol. 2003;71(2). DOI: 10.1037/0022-006X.71.2.309

104. Stanley MA, Hopko DR, Diefenbach GJ, Bourland SL, Rodriguez H, Wagener P. Cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder in primary care: Preliminary findings. Am J Geriatr Psychiatry. 2003;11(1). DOI: 10.1097/00019442-200301000-00012

105. Stanley MA, Wilson NL, Amspoker AB, Kraus-Schuman C, Wagener PD, Calleo JS, et al. Lay providers can deliver effective cognitive behavior therapy for older adults with generalized anxiety disorder: A randomized trial. Depress Anxiety. 2014;31(5). DOI: 10.1002/da.22239

106. González-Blanch C, Barrio-Martínez S, Priede A, Martínez-Gómez S, Pérez-García-Abad S, Miras-Aguilar M, et al. Cost-effectiveness of transdiagnostic group cognitive behavioural therapy versus group relaxation therapy for emotional disorders in primary care (PsicAP-

Costs2): Protocol for a multicentre randomised controlled trial. Moreno-Peral P, editor. PLOS ONE. 16 de marzo de 2023;18(3):e0283104. DOI: 10.1371/journal.pone.0283104

107. Cano-Vindel A, Muñoz-Navarro R, Moriana JA, Ruiz-Rodríguez P, Medrano LA, González-Blanch C. Transdiagnostic group cognitive behavioural therapy for emotional disorders in primary care: the results of the PsicAP randomized controlled trial. Psychol Med. noviembre de 2022;52(15):3336-48. DOI: 10.1017/S0033291720005498

108. Boletín Oficial del País Vasco. Osakidetza Servicio Vasco de Salud [Internet]. 2018 [citado 27 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/bopv2/datos/2018/02/1800712a.pdf

109. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2017;17(15):1-167.

110. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011 [citado 29 de junio de 2023]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83459/ DOI: 978-1-904671-42-8

111. Kumar S, Bell MJ, Juusola JL. Mobile and traditional cognitive behavioral therapy programs for generalized anxiety disorder: A cost-effectiveness analysis. PLoS ONE. 2018;13(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0190554

112. Robinson E, Titov N, Andrews G, McIntyre K, Schwencke G, Solley K. Internet treatment for generlized anxiety disorder: A randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. PLoS ONE. 2010;5(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0010942

113. Titov N, Andrews G, Robinson E, Schwencke G, Johnston L, Solley K, et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: Randomized controlled trial. Aust N Z J Psychiatry. 2009;43(10). DOI: 10.1080/00048670903179269

114. Brenes GA, Danhauer SC, Lyles MF, Hogan PE, Miller ME. Telephone-delivered cognitive behavioral therapy and telephone-delivered nondirective supportive therapy for rural older adults with generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2015;72(10). DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1154

115. Brenes GA, Miller ME, Williamson JD, McCall WV, Knudson M, Stanley MA. A randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive-behavioral therapy for late-life anxiety disorders. Am J Geriatr Psychiatry. 2012;20(8). DOI: 10.1097/JGP.0b013e31822ccd3e

116. Hayes-Skelton SA, Roemer L, Orsillo SM, Borkovec TD. A contemporary view of applied relaxation for generalized anxiety disorder. Cogn Behav Ther. 2013;42(4):292-302. DOI: 10.1080/16506073.2013.777106

117. Conrad A, Isaac L, Roth WT. The psychophysiology of generalized anxiety disorder: 2. Effects of applied relaxation. Psychophysiology. 2008;45(3). DOI: 10.1111/j.1469-8986.2007.00644.x

118. Wells A. Terapia metacognitiva para la ansiedad y la depresión. Desclée De Brouwer; 2019.

119. Zargar F, Farid AAA, Atef-Vahid MK, Afshar H, Maroofi M, Omranifard V. Effect of acceptance-based behavior therapy on severity of symptoms, worry and quality of life in women with generalized anxiety disorder. Iran J Psychiatry Behav Sci. 2012;6(2).

120. Roemer L, Orsillo SM, Salters-Pedneault K. Efficacy of an acceptance-based behavior therapy for generalized anxiety disorder: evaluation in a randomized controlled trial. J Consult Clin Psychol. diciembre de 2008;76(6):1083-9. DOI: 10.1037/a0012720

121. Dahlin M, Andersson G, Magnusson K, Johansson T, Sjögren J, Håkansson A, et al. Internet-delivered acceptance-based behaviour therapy for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. Behav Res Ther. febrero de 2016;77:86-95. DOI: 10.1016/j.brat.2015.12.007

122. Medina PG, Pérez JMB, Caballero ARM, Vargas EA. Ansiedad y depresión: investigación e intervención [Internet]. Comares; 2012 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=831790 DOI: 978-84-9836-999-1

123. Calles Marbán R. Revisión histórica de las teorías psicodinámicas explicativas de los trastornos de ansiedad. Norte Salud Ment. 2017;15(57):127-41.

124. Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, Treliving LR, Fenton GW. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. Br J Psychiatry. 1994;165(SEP.). DOI: 10.1192/bjp.165.3.315

125. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: Past, present, and future. Clin Psychol Sci Pract. 2003;10(2):144-56. DOI: 10.1093/clipsy.bpg016

126. Hoge EA, Bui E, Marques L, Metcalf CA, Morris LK, Robinaugh DJ, et al. Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: Effects on anxiety and stress reactivity. J Clin Psychiatry. 2013;74(8). DOI: 10.4088/JCP.12m08083

127. Asmaee Majid S, Seghatoleslam T, Homan HA, Akhvast A, Habil H. Effect of mindfulness based stress management on reduction of generalized anxiety disorder. Iran J Public Health. 2012;41(10).

128. Wong SYS, Yip BHK, Mak WWS, Mercer S, Cheung EYL, Ling CYM, et al. Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: Randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2016;209(1). DOI: 10.1192/bjp.bp.115.166124

129. Schlosser M, Sparby T, Vörös S, Jones R, Marchant NL. Unpleasant meditation-related experiences in regular meditators: Prevalence, predictors, and conceptual considerations. PLoS ONE. 2019;14(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0216643

130. Cebolla A, Demarzo M, Martins P, Soler J, Garcia-Campayo J. Unwanted effects: Is there a negative side of meditation? A multicentre survey. PLOS ONE. 5 de septiembre de 2017;12(9):e0183137. DOI: 10.1371/journal.pone.0183137

131. Zhang L, Lopes S, Lavelle T, Jones KO, Chen L, Jindal M, et al. Economic Evaluations of Mindfulness-Based Interventions: a Systematic Review. Mindfulness. octubre de 2022;13(10):2359-78. DOI: 10.1007/s12671-022-01960-1

132. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Am J Psychiatry. 2003;160(4):749-56. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.749

133. Dahl AA, Ravindran A, Allgulander C, Kutcher SP, Austin C, Burt T. Sertraline in generalized anxiety disorder: Efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. Acta Psychiatr Scand. 2005;111(6):429-35. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2005.00529.x

134. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2006;67(6):874-81. DOI: 10.4088/jcp.v67n0603

135. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry. 2004;161(9):1642-9. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.9.1642

136. Stein D, Ahokas A, Márquez M, Höschl C, Oh K, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. septiembre de 2014;75(4):362-8. DOI: 10.4088/JCP.13m08433

137. Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. Depress Anxiety. 2004;19(4):234-40. DOI: 10.1002/da.10146

138. Baldwin DS, Huusom AKT, Mæhlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. Br J Psychiatry. 2006;189(3):264-72. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.012799

139. Pollack M, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty J, Bellew K, Burnham, DBMK I. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. J Clin Psychiatry. 2001;62(5):350-7. DOI: 10.4088/jcp.v62n0508

140. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): A once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled study. Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13(3):305-20. DOI: 10.1017/S1461145709990423

141. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, placebo controlled and active-controlled study. Vol. 27, International Clinical Psychopharmacology. 2012. p. 40-54. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32834d9f49

142. Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, Dew MA, Pollock BG, Ciliberti C, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2009;301(3):295-303. DOI: 10.1001/jama.2008.977

143. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. Depress Anxiety. 2008;25(10):854-61. DOI: 10.1002/da.20355

144. Durgam S, Gommoll C, Forero G, Nunez R, Tang X, Mathews M, et al. Efficacy and Safety of Vilazodone in Patients With Generalized Anxiety Disorder. Vol. 77, The Journal of Clinical Psychiatry. 2016. p. 1687-94. DOI: 10.4088/JCP.15m09885

145. Gommoll C, Forero G, Mathews M, Nunez R, Tang X, Durgam S, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. Vol. 30, International Clinical Psychopharmacology. 2015. p. 297-306. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000096

146. Gommoll C, Durgam S, Mathews M, Forero G, Nunez R, Tang X, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase iii study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. En: Depression and Anxiety. 2015. p. 451-9. DOI: 10.1002/da.22365

147. Mavranezouli I, Meader N, Cape J, Kendall T. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. PharmacoEconomics. 2013;31(4):317-33. DOI: 10.1007/s40273-013-0031-z

148. Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, Ruhé HG, van Marwijk HW, van Balkom AJ, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. Br J Gen Pract. octubre de 2016;66(651):e708-19. DOI: 10.3399/bjgp16X686641

149. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: Examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. Psychol Med. 2009;39(2):267-76. DOI: 10.1017/S0033291708003401

150. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(3):167-74. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32807fb1b2

151. Alaka K, Noble W, Montejo A, Duenas H, Munshi A, Lenox-Smith A, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Older Adult Patients With Generalized Anxiety Disorder: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(9):978-86. DOI: 10.1002/gps.4088

152. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. Hum Psychopharmacol. 2014;29:64-72. DOI: 10.1002/hup.2371

153. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Ameringen MV, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind. Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(2):87-96. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32831d7980

154. Allgulander C, Nutt D, Detke M, Erickson J, Spann M, Walker D, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. J Psychopharmacol (Oxf). 2008;22(4):417-25. DOI: 10.1177/0269881108091588

155. Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: A flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. Depress Anxiety. 2008;25(3):182-9. DOI: 10.1002/da.20271

156. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. Eur Psychiatry. 2003;18(4):182-7. DOI: 10.1016/s0924-9338(03)00046-4

157. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A 6-week, multicenter,

randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. Vol. 67, Journal of Clinical Psychiatry. 2006. p. 771-82. DOI: 10.4088/JCP.v67n0511

158. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007;9(2):100-7. DOI: 10.4088/pcc.v09n0203

159. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. 2003;53(495):772-7.

160. 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. DOI: 10.1192/bjp.179.1.15

161. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. JAMA. junio de 2000;283(23):3082-8. DOI: 10.1001/jama.283.23.3082

162. Nimatoudis I, Zissis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. Int Clin Psychopharmacol. noviembre de 2004;19(6):331-6. DOI: 10.1097/00004850-200411000-00003

163. Wu WY, Wang G, Ball SG, Desaiah D, Ang QQ. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. Chin Med J (Engl). 2011;124(20):3260-8.

164. Davidson J, DuPont R, Hedges D, Haskins J. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 1999;60(8):528-35. DOI: 10.4088/jcp.v60n0805

165. Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol. octubre de 2004;24(5):488-96. DOI: 10.1097/01.jcp.0000138764.31106.60

166. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release Venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. 2000.

167. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. Int J Clin Pract. 2014;68(1):49-59. DOI: 10.1111/ijcp.12328

168. Stein DJ, Ahokas AA, De Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(5):561-6. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318184ff5b

169. Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, Avedisova AS, Vavrusova L, Chaban O, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. Eur Neuropsychopharmacol. 2017;27(5):526-37. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.02.007

170. Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22(12):847-57. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.07.012

171. Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5mg in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22(12):858-66. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.07.011

172. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 31 de mayo de 2023;14(4):625-32. DOI: 10.1007/s41999-023-00777-y

173. Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol. 2000;20(1):12-8. DOI: 10.1097/00004714-200002000-00004

174. Brown GG, Ostrowitzki S, Stein MB, von Kienlin M, Liu TT, Simmons A, et al. Temporal profile of brain response to alprazolam in patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry Res - Neuroimaging. 2015;233(3):394-401. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2015.06.016

175. McLeod D, Hoehn-Saric R, Porges S, Zimmerli W. Effects of alprazolam and imipramine on parasympathetic cardiac control in patients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology (Berl). 1992;107(4):535-40. DOI: 10.1007/BF02245268

176. Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 1997;17(4):272-7. DOI: 10.1097/00004714-199708000-00006

177. Cutler N, Sramek J, Keppel Hesselink J, Krol A, Roeschen J, Rickels K, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: A prospective multicenter trial. J Clin Psychopharmacol. 1993;13(6):429-37. DOI: 10.1097/00004714-199312000-00009

178. Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology (Berl). 1991;105:428. DOI: 10.1007/BF02244440

179. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. Acta Psychiatr Scand. 1986;74(5):451-8. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1986.tb06268.x

180. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie R. Bromazepam and Diazepam in Generalized Anxiety. J Clin Psychopharmacol. 1983;3(2):80-7. DOI: 10.1097/00004714-198304000-00005

181. Kragh-Sorensen P, P. Holm, C. Fynboe, E. Schaumburg, B. Andersen, P. Bech, et al. Bromazepam in generalized anxiety - Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. Psychopharmacology (Berl). 1990;100(3):383-6. DOI: 10.1007/BF02244611

182. Pecknold J, Matas M, Howarth B, Ross C, Swinson R, Vezeau C, et al. Evaluation of buspirone as an antianxiety agent: Buspirone and diazepam versus placebo. Can J Psychiatry. 1989;34(8):766-71. DOI: 10.1177/070674378903400804

183. Fontaine R, Beaudry P, Beauclair L, Chouinard G. Comparison of withdrawal of buspirone and diazepam: a placebo controlled study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1987;11(2-3):189-97. DOI: 10.1016/0278-5846(87)90059-5

184. Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. J Clin Psychopharmacol. 2001;21(1):59-65. DOI: 10.1097/00004714-200102000-00011

185. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(9):1022-30. DOI: 10.1001/archpsyc.62.9.1022

186. Pourmotabbed T, Mcleod DR, Hoehn-Saric R, Hipsley P, Greenblatt DJ. Treatment, Discontinuation, and Psychomotor Effects of Diazepam in Women With Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychopharmacol. 1996;16(3):202-7. DOI: 10.1097/00004714-199606000-00002

187. Ross C, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. Can J Psychiatry. 1987;32(5):351-5. DOI: 10.1177/070674378703200505

188. Feltner D, Crockatt J, Dubovsky S, Cohn C, Shrivastava R, Targum S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol. 2003;23(3):240-9. DOI: 10.1097/01.jcp.0000084032.22282.ff

189. Fresquet A, Sust M, Lloret A, Murphy MF, Carter FJ, Campbell GM, et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. Ann Pharmacother. 2000;34(2):147-53. DOI: 10.1345/aph.19041

190. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney C a, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry. 2003;160:533-40. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.3.533

191. Ansseau M, Olié JP, von Frenckell R, Jourdain G, Stehle B, Guillet P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. Psychopharmacology (Berl). 1991;104:439-43. DOI: 10.1007/BF02245646

192. Schmitt R, Gazalle FK, Lima MSD, Cunha A, Souza J, Kapczinski F, et al. The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder : a systematic review and meta-analyse. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(1516-4446 (Print)):18-24. DOI: 10.1590/S0101-81082009000300007

193. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. Arch Clin Neuropsychol. 1 de noviembre de 2018;33(7):901-11. DOI: 10.1093/arclin/acx120

194. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. Psychother Psychosom. 2022;91(5):307-34. DOI: 10.1159/000524400

195. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. Neurol Int. 10 de noviembre de 2021;13(4):594-607. DOI: 10.3390/neurolint13040059

196. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. J Gen Intern Med. marzo de 2007;22(3):303-7. DOI: 10.1007/s11606-006-0021-3

197. Loane C, Politis M. Buspirone: What is it all about? Brain Res. junio de 2012;1461:111-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.04.032

198. Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, Stratta P, Kotzalidis GD, Zibellini M. Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspirone from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. J Clin Psychopharmacol. febrero de 1995;15(1):12-9. DOI: 10.1097/00004714-199502000-00003

199. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. Psychopharmacology (Berl). octubre de 1998;139(4):402-6. DOI: 10.1007/s002130050731

200. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(2):151-8. DOI: 10.1097/01.jcp.0000155820.74832.b0

201. Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggens I, Baldytcheva I, Eriksson H. A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol. agosto de 2011;31(4):418-28. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318224864d

202. CIMA - Ficha técnica Quetiapina 25 mg [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69805

203. Krysta K, Murawiec S, Warchala A, Zawada K, Cubała WJ, Wiglusz MS, et al. Modern indications for the use of opipramol. Psychiatr Danub. 2015;27 Suppl 1:S435-437.

204. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. octubre de 2018;54:124-44. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.004

205. Heissel A, Heinen D, Leonie-Brokmeier L, Skarabis N, Kangas M, Vancampfort D, et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. Br J Sports Med. 1 de febrero de 2023;bjsports-2022-106282. DOI: 10.1136/bjsports-2022-106282

206. Chong TWH, Kootar S, Wilding H, Berriman S, Curran E, Cox KL, et al. Exercise interventions to reduce anxiety in mid-life and late-life anxiety disorders and subthreshold anxiety disorder: a systematic review. Ther Adv Psychopharmacol [Internet]. enero de 2022 [citado 22 de agosto de 2024];12. Disponible en: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20451253221104958DOI: 10.1177/20451253221104958

207. Herring MP, Jacob ML, Suveg C, Dishman RK, O'Connor PJ. Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. Psychother Psychosom. 2012;81(1). DOI: 10.1159/000327898

208. Barić H, Đorđević V, Cerovečki I, Trkulja V. Complementary and Alternative Medicine Treatments for Generalized Anxiety Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Adv Ther. 2018;35(3):261-88. DOI: 10.1007/s12325-018-0680-6

209. World Health Organization. Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) guideline for mental, neurological and substance use disorders. Geneva; 2023.

210. Martland R, Mondelli V, Gaughran F, Stubbs B. Can high intensity interval training improve health outcomes among people with mental illness? A systematic review and preliminary meta-analysis of intervention studies across a range of mental illnesses. Vol. 263, Journal of Affective Disorders. 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.039

211. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (Matricaria chamomilla L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. Phytomedicine. 2016;23(14). DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.012

212. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral matricaria recutita (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol. agosto de 2009;29(4):378-82. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181ac935c

213. Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, et al. Apigenin, a component of Matricaria recutita flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. Planta Med. junio de 1995;61(3):213-6. DOI: 10.1055/s-2006-958058

214. Avallone R, Zanoli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from Matricaria chamomilla. Biochem Pharmacol. 1 de junio de 2000;59(11):1387-94. DOI: 10.1016/s0006-2952(00)00264-1

215. Hieu TH, Dibas M, Surya Dila KA, Sherif NA, Hashmi MU, Mahmoud M, et al. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. Phytother Res PTR. junio de 2019;33(6):1604-15. DOI: 10.1002/ptr.6349

216. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J Clin Pharm Ther. 2001;26(5):363-7. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x

217. Andreatini R, Sartori VA, Seabra MLV, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: A randomized placebo-controlled pilot study. Phytother Res. 2002;16(7). DOI: 10.1002/ptr.1027

218. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Morales-Valdéz M, García-Valencia CE, Tortoriello García J. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from Galphimia glauca on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with lorazepam. Planta Med. 2007;73(8). DOI: 10.1055/s-2007-981539

219. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, García-Alonso G, Herrera-Alvarez S, Tortoriello J. Therapeutic Effectiveness of Galphimia glauca vs. Lorazepam in Generalized

Anxiety Disorder. A Controlled 15-Week Clinical Trial. Planta Med. 2012;78:1529-35. DOI: 10.1055/s-0032-1315110

220. Connor KM, Davidson JRT. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2002;17(4):185-8. DOI: 10.1097/00004850-200207000-00005

221. Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G, Bone KM, Adams J, Deed G. The Kava Anxiety Depression Spectrum Study (KADSS): A randomized, placebo-controlled crossover trial using an aqueous extract of Piper methysticum. Psychopharmacology (Berl). 2009;205(3). DOI: 10.1007/s00213-009-1549-9

222. Sarris J, Stough C, Bousman CA, Wahid ZT, Murray G, Teschke R, et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(5). DOI: 10.1097/JCP.0b013e318291be67

223. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder - A randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(6). DOI: 10.1017/S1461145714000017

224. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. Phytomedicine. 2010;17(2). DOI: 10.1016/j.phymed.2009.10.006

225. Yang QZ, Yang H, Fan ZL, Huang XP, Zhou XY. Effective observation of Jiuweizhenxin Granula and Tandospirone in the treatment of generalized anxiety disorder. China Pharm. 2013;22:99-100.

226. Ji FF. Clinical study on the treatment of generalized anxiety disorder with combination of buspirone and Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. China Pharm. 2015;1355-7.

227. Guo LC, Dong XG, Zeng DZ, Wang BH. Clinical observation on 50 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula combining with Buspirone. Chin J Tradit Med Sci Technol. 2012;19:568-9.

228. Liu ZH. Control study of Jiuwei Zhenxin Granula and Buspirone in the treatment of generalized anxiety disorder. J Psychiatry. 2013;26:452-3.

229. Wang YJ, Chen DF, Wang CY. Efficacy and safety of Jiuwei Zhenxin Keli in treatment of generalized anxiety disorder: A multi-center randomized double-blind controlled trial. Chin Ment Health J. 2013;27(2). DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2013.02.009

230. Pan YY, Wang YY, Liu Y. Effects of Jiuwei Zhenxin essence granules on oxidative stress in patients with generalized anxiety disorder. J Mod Integr Med. 2016;36:4044-6.

231. Zhang DF, Zeng DZ, Hu YL, Wang BH. Clinical observation on 40 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula combining with Buspirone. Guid J Tradit ChineseMedicine Pharm. 2012;18:30-2.

232. Wu XF, Lan KR, Ji LY. Clinical observation on 30 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuwei Zhenxin Granula. China Pharm. 2012;21:106-7.

233. Wang S, Zhao LL, Qiu XJ, Wang DS, Tang T, Luo JK, et al. Efficacy and Safety of a Formulated Herbal Granula, Jiu Wei Zhen Xin, for Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;7(2018):9090181. DOI: 10.1155/2018/9090181

234. Ren L, Guo P, Gang S, al E. Clinical observation on 33 cases of generalized anxiety disorder treated with Jiuweizhenxin Granula. Med Her. 2015;1:64-6.

235. Zhang HG, Zhang XH, Cheng M, Wu WL, Wang CY. Clinical effect of Paroxetine and Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. China J Mod Med. 2012;22:37-40.

236. Liang J. Clinical observation of Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. J China Pharm. 2014;2078-9.

237. Liang J. Clinical observation of Jiuweizhenxin Granula in the treatment of generalized anxiety disorder. Chin J Pharmacoepidemiol. 2012;21:381-2.

238. Ren Y, Hu H. Clinical observation on 30 cases of female generalized anxiety disorder treated with Jiuweizhenxin Granula of cardiosplenic asthenia. Hunan J Tradit Chin Med. 2015;8:59-60.

239. Kwon CY, ji Choi E, weon Suh H, Chung SY, Kim JW. Oriental herbal medicine for generalized anxiety disorder: A systematic review of randomized controlled trials. Eur J Integr Med. 2018;20(April):36-62. DOI: 10.1016/j.eujim.2018.04.003

240. Park DM, Kim SH, Park YC, Kang WC, Lee SR, Jung IC. The comparative clinical study of efficacy of Gamisoyo-San (Jiaweixiaoyaosan) on generalized anxiety disorder according to differently manufactured preparations: Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. J Ethnopharmacol. 2014;158(PART A). DOI: 10.1016/j.jep.2014.10.024

241. Hou JC. Clinical Study on Treatment of Generalized Anxiety Disorder(syndrome of Liver Qi Depression or Hyperactive Heart Fire) with Ganlian Bu Ping Granule [PhD Thesis]. Changchun University of Traditional Chinese Medeicine; 2009.

242. Li QY. Particles in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder (Yin Xun Yang Kang, Xin Shen Bu Ning Zheng) Clinical Study [PhD Thesis]. Hubei College of Traditional Chinese Medicine; 2009.

243. Feng GK, Chen YY, Li LJ, al E. Clinical research of Chailong jieyu pill in treating generalized anxiety disorder. J Nanjing Univ Tradit Chin Med. 2015;31(3):214-7. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2015.0214

244. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Disponible en: [www.guiasalud.es]; 2009. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_implementacion.pdf DOI: 9788461344291

245. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. In: Ann Arbor M (ed). The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment. Vol 1. Health Adm. 1980.



MINISTERIO
DE SANIDAD