



INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

| | |
|---------------------|---|
| Proceso: | Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) |
| Solicitante: | Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME |

I. Datos de la solicitud

| | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Medicamento solicitado: | Paroxetina tabletas |
| Indicación específica: | Trastorno de ansiedad generalizada |
| Institución que lo solicita: | Hospital Hermilio Valdizán |
| Número de casos anuales: | 8231 |

II. Datos del medicamento

| | |
|--|---|
| Denominación Común Internacional: | Paroxetina 20 mg tabletas |
| Formulación propuesta para inclusión | Paroxetina 20 mg tabletas |
| Verificación de Registro Sanitario¹: | 20 Registros Sanitarios vigentes |
| Alternativas en el PNUME²: | Fluoxetina (como clorhidrato) 20 mg tabletas. Sertralina (como clorhidrato) 50 mg tabletas |

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR)The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, Uppsala Monitoring, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos;
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.

III. Información que soporta la relevancia para la salud pública

Ansiedad generalizada (TAG)

Definición

Es un trastorno relativamente común que se caracteriza por una preocupación excesivamente desproporcionada de los problemas cotidianos en relación con cualquier riesgo inherente, es difícil de controlar, puede durar mucho tiempo por lo menos seis meses, causando angustia y deterioro significativo en el desempeño funcional, disminuye la calidad de vida y eleva los costos sanitarios. Se inicia con más frecuencia en la edad adulta y con un curso crónico.^{3,4} Generalmente se presenta con síntomas emocionales, somáticos y cognitivos que incluyen: inquietud, nerviosismo, cansancio, pobre concentración, irritabilidad, tensión muscular, o alteración del sueño. También se pueden presentar otros síntomas comunes de naturaleza autonómicos tales como sudoración, mareos, palpitaciones y malestar epigástrico.⁵

Información epidemiológica

Se presenta más comúnmente en mujeres, caucásicas, adultos mayores, viudos, separados y divorciados. Tiene una prevalencia del 4% al 7% y una incidencia anual de 1% al 4%. En niños de 8-15 años la prevalencia anual estimada en los Estados Unidos durante los años del 2001 al 2004 fue de 0,3%⁶

Fisiopatología

La fisiopatología del TAG no se conoce claramente, los estudios biológicos se han centrado en las respuestas anormales al estrés, la participación de múltiples neurotransmisores, alteraciones neurohormonales, trastornos del sueño, factores genéticos y cromosómicos. Se han identificado cambios en el flujo sanguíneo cerebral en respuesta al estrés, hipervigilancia y aumento de la actividad metabólica que sugieren circuitos cerebrales hiperactivos.⁷

Entre los múltiples neurotransmisores implicados en la ansiedad que se encuentran en amplias áreas del cerebro se incluyen a los receptores de las benzodiazepinas, N-metil-D-aspartato/glutamato, serotonina y colecistoquinina.⁸ Otros neurotransmisores de los sistemas neurales son: dopamina y norepinefrina. La importancia de estos sistemas en el tratamiento de la ansiedad se desprende del hecho de que las terapias más eficaces para estos trastornos afectan a uno o varios de ellos. Sin embargo, los trastornos de ansiedad no son simplemente una deficiencia de un neurotransmisor u otro. Las redes que se rigen por estos transmisores tienen amplias interrelaciones, múltiples mecanismos de retroalimentación y receptores con estructuras complejas. Esta complejidad permite explicar lo impredecible ya veces respuestas paradójicas a la medicación. Las investigaciones que impliquen otros sistemas de neurotransmisores ha sido fructífera en la aclaración de su función en la ansiedad, pero hasta el momento no ha logrado producir nuevos tratamientos⁹

Las anomalías en la liberación del factor de secreción de corticotropina en el cerebro y en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal parecen co-ocurrir con episodios de ansiedad y pueden afectar negativamente a los neurotransmisores y la excitación.¹⁰

La hipervigilancia y la excitación están asociados con el insomnio y la fatiga diurna¹¹

³ Bystritsky A, Stein M, Hermann R. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. UptoDate. Jan 2016.

⁴ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016.

⁵ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016.

⁶ Dyna Med. Generalized anxiety disorder. Updated 2015 Dec

⁷ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016

⁸ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016

⁹ Alexander Bystritsky, MD, PhD; Sahib S. Khalsa, MD, PhD; Michael E. Cameron, PhD; and Jason Schiffman, MD, MA, MBA. Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. P&T January 2013 • Vol. 38 No. 1

¹⁰ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016

¹¹ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016

Asociación a otras condiciones

Entre la asociación con otras condiciones tenemos la asociación con trastornos psiquiátricos, especialmente otros trastornos de ansiedad y/o depresión (incluyendo depresión mayor). Se ha reportado que el porcentaje de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) asociados con depresión mayor están entre el 58% al 70%, con trastorno de ansiedad social el 34% y aproximadamente el 50% con trastorno bipolar o déficit de atención. Los trastornos psiquiátricos comórbidos están asociados con peores síntomas, deterioro y un mal pronóstico.¹²

IV. Tratamiento

El TAG puede ser tratado eficazmente con psicoterapia, farmacoterapia o una combinación de las dos modalidades.¹³ La farmacoterapia y psicoterapia que incluye la terapia cognitivo-conductual (TCC) o terapia cognitiva (TC) son consideradas opciones de primera línea¹⁴. La elección depende de la causa subyacente, aunque el tratamiento inicial podría implicar educación y vigilancia activa.¹⁵

Psicoterapia

Psicoterapia con TCC o la terapia cognitiva (TC) funcionan mediante la capacitación de los pacientes como alternativas para quienes presentan las preocupaciones como un hábito.¹⁶ La (TCC) ha demostrado ser superior en ensayos controlados con placebo. TCC puede ser tan eficaz como los medicamentos. La combinación de TCC con medicamentos es útil en casos resistentes.¹⁷

Otras psicoterapias, como la terapia de relajación, psicoterapia de apoyo, o la terapia de atención, se han utilizado si la TCC no es la adecuada.¹⁸

Los estudios han demostrado la eficacia de la TCC por Internet una intervención que se ofrece a los pacientes en forma individual. También ha mostrado eficacia la psicoterapia psicodinámica a corto y largo plazo.¹⁹

Farmacoterapia.

Las benzodiazepinas (BZD) han sido la terapia de primera línea para el tratamiento agudo del TAG. En la actualidad existe enorme variación sobre la prescripción de estos agentes. En el Reino Unido, muchos médicos están en contra de usarlas, mientras que en otros países están a favor. Sin embargo en estudios controlados como no controlados han mostrado eficacia en el tratamiento del TAG tanto las BDZ de vida media larga como las de vida media corta.²⁰

Con la introducción de la imipramina, nortriptilina y amitriptilina, se dio inicio al amplio uso de los antidepresivos tricíclicos (ATC) en psiquiatría. El manejo del TAG a finales de 1980, se limitó al uso de los ATC y los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Los ATC y los IMAO se les conoce tradicionalmente como los antidepresivos primera generación. Estos medicamentos suelen ir acompañados de efectos secundarios que muchos pacientes encuentran intolerables por tal motivo ya no son de elección en muchas circunstancias. Los nuevos antidepresivos incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de la serotonina y

¹² Dyna Med. Generalized anxiety disorder. Updated 2015 Dec

¹³ Bystritsky A, Stein M, Hermann R. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. UptoDate. Jan 2016

¹⁴ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016

¹⁵ Barton S, Karner C, Salih F, Baldwin DS and Edwards SJ. Clinical effectiveness of interventions for treatment-resistant anxiety in older people: a systematic review. Health Technol Assess 2014;18(50)

¹⁶ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016

¹⁷ Yates W, Bienenfeld D. Anxiety Disorders Medication. Medscape. Updated: Nov 03, 2015

¹⁸ Yates W, Bienenfeld D. Anxiety Disorders Medication. Medscape. Updated: Nov 03, 2015

¹⁹ Best Practice. Generalised anxiety disorder. Last updated: Jan 11, 2016

²⁰ Dinan T. Therapeutic options: Addressing the current dilemma. European Neuropsychopharmacology (2006) 16, S119–S127

noradrenalina (IRSN), y otros fármacos conocidos como antidepresivos de segunda generación.²¹

Los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como escitalopram, paroxetina y sertralina o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como venlafaxina o duloxetina son considerados los fármacos de elección, debido a que la depresión se asocia con frecuencia con trastorno de ansiedad generalizada.²² Los ISRS que han demostrado eficacia en el tratamiento del TAG en ensayos aleatorios incluyen la paroxetina sertralina, citalopram, escitalopram, sin embargo ensayos no controlados y la práctica clínica sugieren eficacia en TAG de otros ISRS (como fluoxetina y fluvoxamina).²³ Todos los ISRS pueden tener igual eficacia en el tratamiento de los trastornos de ansiedad²⁴. Una revisión sistemática concluyó que tendrían que ser tratados cinco pacientes con TAG (en lugar de placebo) para que un paciente pueda lograr una respuesta clínica (es decir, NNT = 5).²⁵

A pesar del tratamiento inicial, muchas personas continuarán teniendo síntomas de ansiedad. Aunque no existe una definición aceptada de la resistencia al tratamiento, en general se considera que las personas son resistentes si presentan una respuesta inadecuada (no responde o presenta una respuesta parcial) o no responden al tratamiento de primera línea (refractario), independientemente de que el tratamiento de primera línea fue una intervención psicológica o farmacológica.²⁶

Los antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, y ciertos anticonvulsivos son considerados como medicamentos de Segunda línea para el trastorno de ansiedad²⁷

Paroxetina

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en 1987 aprobó el primer ISRS la fluoxetina. Desde entonces, otros cinco ISRS se han introducido en el mercado farmacéutico: sertralina (1991), paroxetina (1992), citalopram (1999), fluvoxamina (2000), y escitalopram (2002).²⁸ Paroxetina esta aprobado por la FDA para el tratamiento de TAG²⁹

Dosis

Dosis habitual inicial: La tabletas de paroxetina deben administrarse como una dosis única diaria con o sin alimentos, generalmente por la mañana. En los ensayos clínicos se demostraron eficacia de las tabletas de paroxetina en pacientes que recibieron dosis en un intervalo de 20 a 50 mg / día. La dosis inicial recomendada y la dosis efectiva establecida es de 20 mg / día. No existe evidencia suficiente para sugerir un mayor beneficio de dosis superiores a 20 mg / día. Los cambios de dosis deben realizarse en incrementos de 10 mg / día y a intervalos de al menos 1 semana.³⁰

Terapia de mantenimiento: La evaluación sistemática de continuar con tabletas de paroxetina durante períodos de hasta 24 semanas en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada que habían respondido al tomar tabletas de paroxetina durante una fase de tratamiento agudo de 8 semanas ha demostrado un beneficio de dicho mantenimiento³¹

²¹ Gartlehner G, Hansen R, Ursula Reichenpfader U, Kaminski A, Kien C, and et al. Effectiveness Review Second-generation antidepressants. Final Update 5 Report . March 2011 . Oregon Health & Science University

²² Fricchione G. Generalized Anxiety Disorder. n engl j med 351;7.12, 2004

²³ Bystritsky A, Stein M, Hermann R. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. UptoDate. Jan 2016

²⁴ Yates W, Bienenfeld D. Anxiety Disorders Medication. Medscape. Updated: Nov 03, 2015

²⁵ Bystritsky A, Stein M, Hermann R. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. UptoDate. Jan 2016

²⁶ Barton S, Karner C, Salih F, Baldwin DS and Edwards SJ. Clinical effectiveness of interventions for treatment-resistant anxiety in older people: a systematic review. Health Technol Assess 2014;18(50).

²⁷ Bystritsky A, Stein M, Hermann R. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. UptoDate. Jan 2016

²⁸ Gartlehner G, Hansen R, Ursula Reichenpfader U, Kaminski A, Kien C, and et al. Effectiveness Review Second-generation antidepressants. Final Update 5 Report . March 2011 . Oregon Health & Science University

²⁹ Food and Drug Administration (FDA) Paroxetine tablets. Revised: 8/2015

³⁰ Food and Drug Administration (FDA) Paroxetine tablets. Revised: 8/2015

³¹ Food and Drug Administration (FDA) Paroxetine tablets. Revised: 8/2015

Mecanismo de acción

La eficacia de la paroxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se presume que está relacionado con la potenciación de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central resultante de la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina (5-hidroxi-triptamina [5-HT]). Los estudios en humanos han demostrado que paroxetina bloquea la captación de serotonina. Estudios in vitro y en animales también sugieren que la paroxetina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la recaptación de serotonina neuronal y sólo tiene efectos muy débiles en la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina. Los estudios in vitro indican que la paroxetina tiene poca afinidad por los receptores muscarínicos, alfa₁, alfa₂, beta-adrenergic, dopamina (D), 5-HT₁, 5-HT₂, y los receptores de histamina (H); el antagonismo de receptores muscarínicos, histaminérgicos, y los receptores alfa-adrenérgicos se ha asociado con diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de otras drogas psicotrópicas. Debido a que las potencias relativas de los metabolitos principales de paroxetina son como máximo 1/50 del compuesto original, son esencialmente inactivos.³²

Recomendaciones para su uso

- En sumarios

En la base de datos de UpToDate las recomendaciones para el tratamiento de TAG son las siguientes³³

- Los paciente TAG pueden tratarse con terapia cognitivo conductual (CBT), con antidepresivo serotoninérgico, o ambos, en lugar de no tratamiento. Se ha encontrado evidencia que ambas intervenciones son eficaces en comparación con placebo, estas intervenciones no se han comparado en estudios cabeza cabeza. La selección entre ellos debe basarse en la disponibilidad y la preferencia del paciente.
- No se ha encontrado diferencia en la eficacia de la TCC y los antidepresivos serotoninérgicos; la selección entre ellos puede hacerse sobre la base de la preferencia del paciente y la disponibilidad de tratamiento.
- Se recomienda la TCC en lugar de la terapia de apoyo no directiva o psicodinámica terapia u otras psicoterapias.
- La eficacia de los antidepresivos serotoninérgicos, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina de liberación prolongada, y duloxetina se han establecido en estudios clínicos aleatorizados
- Medicamentos de segunda línea para el TAG que no responde a los ISRS y IRSN incluyen antidepresivos tricíclicos (ATC), benzodiazepinas y pregabalina.
- Las benzodiazepinas son eficaces para el tratamiento agudo y de largo plazo del TAG, pero en general se debe reservar para los pacientes sin antecedentes de abuso de sustancias. Ellos también pueden ser útiles para los síntomas agudos durante el tratamiento con ISRS hasta este ejerza su efecto, o como un complemento para los respondedores parciales a los ISRS o IRSN . Se puede iniciar el tratamiento con 0,25 a 0,5 mg por vía oral una o dos veces al día hasta 1 mg dos o tres veces al día basándose en la respuesta.
- Pregabalina ha demostrado eficacia para el TAG en varios ensayos aleatorios en dosis de 50 a 300 mg por día.
- Otras intervenciones utilizadas para el TAG resistente al tratamiento, ya sea como monoterapia o como terapia de aumento de dosis de los ISRS, incluyen la TCC, mirtazapina, y quetiapina.

- En Guías de Práctica Clínica

³² Food and Drug Administration (FDA) Paroxetine tablets. Revised: 8/2015

³³ Author Michelle Craske, PhD Murray B Stein, MD, MPH Richard Hermann. Psychotherapy for generalized anxiety disorder. Uptodate Jan 2016

- En GPC de la Asociación Británica de psicofarmacología 2014³⁴ "Tratamiento de trastornos de ansiedad, estrés post traumático y trastorno obsesivo compulsivo", se establecen las siguientes recomendaciones para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada
 - Para la enfermedad aguda.
 - Se debe elegir un tratamiento basado en la evidencia
 - El tratamiento de elección puede ser psicológico o farmacológico ya que existe evidencia que tienen eficacia similar y se debe realizar en función a las características clínicas, necesidades, preferencia del paciente así como la disponibilidad
 - Tratamiento farmacológico:
Se recomienda la mayoría de los ISRS como tratamiento de primera línea (citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina)
Pueden considerarse como alternativos si los tratamientos de primera línea son inadecuados a los IRSN (duloxetina, venlafaxina), pregabalina agomelatina, quetiapina, algunas benzodiacepinas (Alprazolam, diazepam, lorazepam), imipramina, buspirona, hidroxizina y trazodona
 - Tratamiento psicológico:
De elección es la terapia cognitivo-conductual, relajación aplicada.
 - Para tratamiento a largo plazo
 - En pacientes que han respondido al tratamiento farmacológico continuar con el tratamiento durante un máximo de 18 meses más,
 - Se recomienda la TCC sobre otras formas de tratamiento psicológico ya que puede reducir las tasas de recaída mejor que otros tratamientos psicológicos.
 - Supervisar con regularidad la eficacia y aceptabilidad durante el curso del tratamiento
 - Cuando se interrumpe el tratamiento, reducir la dosis gradualmente durante un período prolongado para evitar los síntomas de interrupción y de rebote.
 - No se recomienda la combinación de fármacos y tratamiento psicológico rutinariamente para el tratamiento inicial
 - Cuando fallan los tratamientos iniciales
 - Considerar el cambio a otro tratamiento basado en la evidencia
 - Considerar el uso de las benzodiacepinas después de una falta de respuesta al tratamiento con ISRS, IRSN, pregabalina y buspirona.
 - Considere el aumento de la dosis de pregabalina después de una falta de respuesta a los tratamientos con ISRS o IRSN
 - Considere la combinación de tratamiento farmacológico y terapia cognitivo-conductual
- En la GPC del National Institute for Health and Care Excellence "Manejo en adultos del Trastorno de Ansiedad Generalizada y Trastorno de Pánico" (2011)³⁵, las recomendaciones de esta guía para el trastorno de ansiedad Generalizada son las siguientes:
 - Se debe seguir el modelo de atención escalonada, ofreciendo en primer lugar la intervención menos intrusiva, más efectiva
 - El modelo se muestra en el siguiente cuadro

³⁴ Baldwin D, Anderson Ian, Nutt D, Allgulander C, Bandelow B. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 1–37. 2014

³⁵ National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. 26 January 2011

| Enfoque de la intervención | Naturaleza de la intervención |
|--|---|
| PASO 1: Todas las presentaciones conocidos y sospechosos de TAG | Identificación y evaluación; educación acerca de TAG y opciones de tratamiento; vigilancia activa. |
| PASO 2: TAG diagnosticado que no ha mejorado después de la educación y la vigilancia activa en la atención primaria | Intervenciones psicológicas de baja intensidad: autoayuda individual * no facilitada, auto-ayuda individual guiada y grupos psicoeducativos. |
| PASO 3: TAG con una respuesta inadecuada a las intervenciones del paso 2 o deterioro funcional marcado | Elección de una intervención psicológica de alta intensidad (CBT / relajación aplicada) o un tratamiento con medicamentos. |
| PASO 4: Complejo refractario al tratamiento del TAG y muy marcado deterioro funcional, tales como auto-descuido o un alto riesgo de autolesiones | Tratamiento altamente especializado, como drogas complejas y / o regímenes de tratamiento psicológico; el aporte de equipos multi-agencia, servicios de crisis, hospitales de día o la atención hospitalaria. |

○ Tratamiento farmacológico

- Ofrecer un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Considere ofrecer sertralina como primera opción porque es el medicamento más costo efectivo. Supervisar cuidadosamente las reacciones adversas.
- Si sertralina es ineficaz, ofrecer un SSRI alternativo o inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), teniendo en cuenta los factores siguientes: tendencia a producir un síndrome de abstinencia (especialmente con paroxetina y venlafaxina), el perfil de efectos secundarios, el potencial de interacciones farmacológicas, el riesgo de suicidio, la probabilidad de toxicidad en caso de sobredosis (especialmente con venlafaxina), experiencia previa de la persona del tratamiento con fármacos individuales (en particular la adherencia, la eficacia, los efectos secundarios, la experiencia del síndrome de abstinencia y la preferencia de la persona).
- Si la persona no puede tolerar los ISRS o IRSN, evaluar la posibilidad de ofrecer pregabalina.

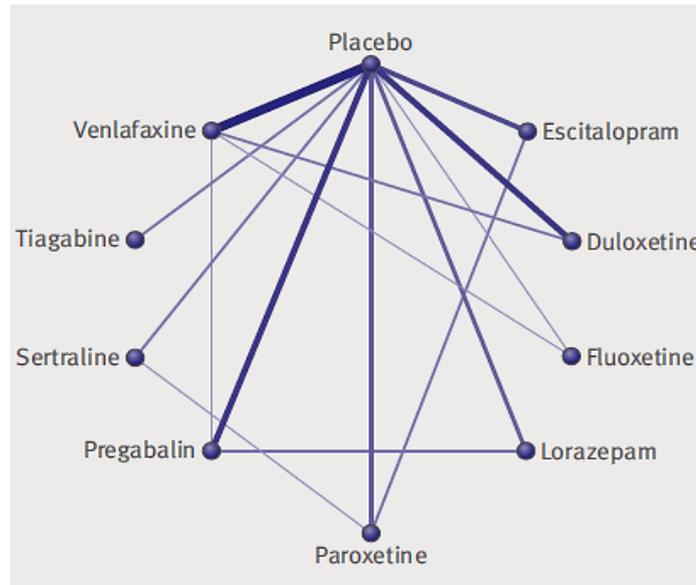
V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Estudios comparativos entre los ISRS y otros grupos terapéuticos

- Baldwin Det al, (2011)³⁶ realizó una revisión sistemática para evaluar la evidencia de la eficacia comparativa y la tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Para esta revisión se realizó una búsqueda de la literatura publicada de estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de fase II, III o IV, de cualquier duración, revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos controlados aleatorios; en adultos (≥ 18 años de edad) que recibieron tratamiento farmacológico activo para trastorno de ansiedad generalizada. Se investigó en las bases de datos de Medline, Embase, BIOSIS, PsycINFO, Base de Datos Evaluaciones Económicas en Salud (HEED), Base de datos de Evaluación Económica del Servicio de Salud Nacional (NHSEED), base de datos de Resúmenes de Revisiones de Efectos (DARE) y la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas de Cochrane. La fecha de búsqueda fue entre enero de 1980 y febrero de 2009. Emplearon tres medidas principales de evaluación : respuesta y remisión como medidas de eficacia y retiros debido a eventos como medida de la tolerabilidad. La "Respuesta" se definió como la proporción de pacientes que experimentaron una reducción de al menos el 50% de

³⁶ Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011;342:d1199

su puntuación inicial en la escala de ansiedad de Hamilton (HAMA), y la "remisión" como la proporción de los pacientes con una puntuación final ≤ 7 . El resultado de retiros se definió como el porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio debido a eventos adversos. Un network de comparaciones de los tratamientos sirvió de base para el meta-análisis mixto de dos grupos de tratamiento, que combinan evidencia directa e indirecta en un único modelo como se muestra a continuación



Eligible network comparisons between all treatments, with increasing thickness of lines indicating increasing number of direct comparisons

Fuente: Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011

Los resultados fueron los siguientes:

- La revisión identificó 3249 estudios de los cuales 27 contenían datos suficientes o adecuadas para inclusión en el estudio.
- Se compararon nueve medicamentos (Duloxetina, escitalopram, fluoxetina, lorazepam paroxetina, pregabalina, sertralina, tiagabina, y venlafaxina).
- En el análisis preliminar probabilístico del metaanálisis mixto, fluoxetina se clasificó primero para los resultados de respuesta y remisión (probabilidad del 62,9% y 60,6%, respectivamente) y sertralina se clasificó primero para tolerabilidad (49,3%).
- En los retiros debido a eventos adversos sertralina se clasificó en primer lugar (es decir, que se asoció con el menor porcentaje de retiros), con una probabilidad del 49,3% de ser el mejor

Estos resultados se muestran en los siguientes cuadros

Probabilistic analysis showing ranking of treatments by outcome measure according to currently available evidence for generalised anxiety disorder

| Ranking | Response* | Remission† | Withdrawal‡ |
|---------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | Fluoxetine§ | Fluoxetine§ | Sertraline§ |
| 2 | Lorazepam§ | Escitalopram | Pregabalin |
| 3 | Duloxetine | Venlafaxine | Fluoxetine§ |
| 4 | Sertraline§ | Paroxetine | Paroxetine |
| 5 | Paroxetine | Sertraline§ | Tiagabine§ |
| 6 | Pregabalin | Duloxetine | Venlafaxine |
| 7 | Venlafaxine | Tiagabine§ | Escitalopram |
| 8 | Escitalopram | NA | Duloxetine |
| 9 | Tiagabine§ | NA | Lorazepam§ |

NA=not available (not all studies reported on this outcome for all drugs).

*Proportion of patients who experienced reduction of ≥50% from their baseline Hamilton anxiety scale score.

†Proportion of patients with final HAM-A score ≤7.

‡Percentage of patients withdrawing from study because of adverse events.

§Not licensed for generalised anxiety disorder in UK.

Fuente: Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011

| | Duloxetine | Escitalopram | Fluoxetine | Lorazepam | Paroxetine | Placebo | Pregabalin | Sertraline | Tiagabine | Venlafaxine |
|--------------|------------|--------------|------------|-----------|------------|---------|------------|------------|-----------|-------------|
| Duloxetine | | - | - | - | - | 5 | - | - | - | 2 |
| Escitalopram | | | - | - | 2 | 4 | - | - | - | - |
| Fluoxetine | | | | - | - | 1 | - | - | - | 1 |
| Lorazepam | | | | | - | 3 | 2 | - | - | - |
| Paroxetine | | | | | | 3 | - | 1 | - | - |
| Placebo | | | | | | | 5 | 2 | 2 | 8 |
| Pregabalin | | | | | | | | - | - | 1 |
| Sertraline | | | | | | | | | - | - |
| Tiagabine | | | | | | | | | | - |
| Venlafaxine | | | | | | | | | | |

Number of direct comparisons between treatments (or placebo) for generalised anxiety

Fuente: Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011

- Zou et al³⁷ realizaron un estudio para revisar los estudios con fluoxetina e investigar su eficacia y tolerabilidad en pacientes con TAG en China. Para este estudio se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos de literatura biomédica china, en la base de datos nacional del conocimiento de la infraestructura China I, y en las bases de datos de EMBASE, MEDLINE, PsycINFO hasta de abril de 2013. Se seleccionaron los ensayos clínicos que utilizaron fluoxetina para el tratamiento de TAG y en los que todos los participantes fueran chinos. Los resultados fueron los siguientes:
 - Se identificaron y analizaron quince estudios de etiqueta abierta, que no fueron comparados con placebo; once ansiolíticos fueron comparados con fluoxetina por separado.

³⁷ Zou Ch, Ding X, Flaherty J, Dong Birong. Clinical efficacy and safety of fluoxetine in generalized anxiety disorder in Chinese patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9:1661-1670

- Fluoxetine tenía rápido inicio de acción (Aproximadamente 1-2 semanas) y parecía ser eficaz en el tratamiento de mantenimiento.
- La fluoxetina fue generalmente bien tolerado con el efecto secundario más común de sequedad de la boca y náuseas.
- Comparado a otros agentes ansiolíticos, fluoxetina fue equivalente con todas las ansiolíticos en términos de eficacia, excepto con mirtazapina que mostraron resultados contradictorios con fluoxetina en dos estudios.
- En cuanto a los efectos secundarios, la fluoxetina fue mejor tolerado que el diazepam, doxepina, y amitriptilina, menos tolerado que el escitalopram y la tolerabilidad fue similar con duloxetina así como con alprazolam. A continuación se muestran los resultados

Efficacy studies of fluoxetine in treatment of Chinese patients with GAD

| Study ^a | Treatment arms | Number/ %female | Diagnosis | Treatment length | Baseline HAM-A | Endline HAM-A | Response rate | Recovery rate |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------|------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------|
| Shao et al ⁴⁴ | F: fluoxetine | F: 31/58% | CCMD-3 | 4 weeks | NR | NR | F: 74% | NR |
| | C: escitalopram | C: 31/61% | | | | | C: 77% | |
| Li et al ⁴³ | F: fluoxetine | F: 30/56% | CCMD-3 | 8 weeks | F: 25.0 ± 4.16 | F: 8.28 ± 3.65 | F: 73.3% | F: 43% |
| | C: escitalopram | C: 30/46% | | | C: 24.9 ± 4.71 | C: 8.25 ± 3.12 | C: 76.7% | C: 50% |
| Tang et al ⁴⁵ | F: fluoxetine | F: 30/33% | CCMD-3 | 6 weeks | F: 23.8 ± 4.1 | F: 9.8 ± 2.4 | F: 83.3% | F: 56.6% |
| | C: duloxetine | C: 30/42% | | | C: 25.1 ± 3.7 | C: 9.7 ± 2.1 | C: 80.0% | C: 60% |
| Peng et al ⁵⁰ | F: fluoxetine | F: 31/58% | CCMD-3 | 6 weeks | F: 28.5 ± 7.3 | F: 11.1 ± 5.4 | F: 70.9% | F: 35.4% |
| | C: aprazolam | C: 29/58% | | | C: 28.3 ± 6.9 | C: 11.8 ± 6.3 | C: 68.9% | C: 31.0% |
| Sun et al ⁴⁸ | F: fluoxetine | F: 46/52% | CCMD-2-R | 8 weeks | F: 30.2 ± 9.8 | F: 10.4 ± 11.6 | F: 67.3% | F: 32.6% |
| | C: diazepam | C: 40/NR | | | C: 32.6 ± 9.6 | C: 11.6 ± 11.8 | C: 67.5% | C: 30.0% |
| Liu et al ⁴⁹ | F: fluoxetine | F: 56/42% | CCMD-3 | 4 weeks | F: 32.8 ± 9.7 | F: 7.6 ± 3.1 | F: 78.5% | F: 46.4% |
| | C: diazepam | C: 56/39% | | | C: 31.6 ± 10.3 | C: 9.8 ± 5.3 | C: 76.7% | C: 41.0% |
| He et al ⁴¹ | F: fluoxetine | F: 26/NR | CCMD-II-R | 4 weeks | F: 28.3 ± 6.3 | F: 12.3 ± 4.8 | F: 38.5% | NR |
| | C: duoxetine | C: 32/NR | | | C: 27.9 ± 5.8 | C: 11.9 ± 3.9 | C: 53.1% | |
| Chen et al ⁴³ | F: fluoxetine | F: 55/45% | CCMD-3 | 8 weeks | NR | NR | F: 72.7% | F: 45.4% |
| | C: mirtazapine | C: 55/47% | | | | | C: 56.3% [*] | C: 36.3% |
| Niu et al ⁴⁴ | F: fluoxetine | F: 35/71% | DSM-IV | 8 weeks | F: 22.0 ± 5.0 | F: 8.0 ± 3.0 | F: 89.0% | NR |
| | C: mirtazapine | C: 35/65% | | | C: 23.0 ± 5.0 | C: 7.0 ± 3.0 | C: 94.0% [*] | |
| Wu et al ⁴⁵ | F: fluoxetine | F: 29/NR | CCMD-3 | 6 weeks | NR | NR | F: 65.5% | NR |
| | C: bupropion | C: 30/NR | | | | | C: 66.6% | |
| Tu et al ⁴⁶ | F: fluoxetine | F: 41/36% | DSM-IV | 4 weeks | F: 28.6 ± 12.4 | F: 10.2 ± 4.67 | F: 65.8% | F: 24.3% |
| | C: deanxit ^b | C: 41/44% | | | C: 29.1 ± 11.9 | C: 10.7 ± 5.03 | C: 58.5% | C: 19.5% |
| Zhen et al ⁴⁷ | F: fluoxetine | F: 30/56% | CCMD-2-R | 8 weeks | F: 27.6 ± 9.4 | F: 10.4 ± 7.4 | F: 70.0% | F: 33.3% |
| | C: buspirone | C: 30/63% | | | C: 26.5 ± 10.1 | C: 10.3 ± 6.5 | C: 80.0% | C: 30.0% |
| Liu et al ⁴⁵ | F: fluoxetine | F: 42/57% | DSM-IV | 8 weeks | F: 26.7 ± 3.8 | F: 13.9 ± 3.1 | F: 41.9% | NR |
| | C: F + olanzapine ^c | C: 96/61% | | | C: 27.4 ± 3.6 | C: 7.6 ± 3.2 [*] | C: 95.6% [*] | |
| Ma et al ⁴⁹ | F: fluoxetine qd | F: 33/57% | CCMD-2-R | 3 months | F: 8.96 ± 3.14 | F: 9.66 ± 4.19 | NR | NR |
| | C: fluoxetine qw | C: 31/61% | | | C: 8.40 ± 3.53 | C: 9.59 ± 4.69 | | |
| Xu et al ⁴² | F: fluoxetine | F: 25/76% | DSM-IV | 8 weeks | F: 45.8 ± 7.3 [*] | F: 30.4 ± 11.2 [*] | NR | NR |
| | C: amitriptyline | C: 24/70% | | | C: 46.5 ± 8.2 | C: 29.8 ± 10.6 | | |
| | M: F + C ^d | | | | M: 46.0 ± 7.7 | M: 22.3 ± 9.8 [*] | | |

Notes: Response rate: more than 50% reduction of HAM-A scores from baseline to endpoint; recovery rate: more than 75% reduction of HAM-A scores from baseline to endpoint. ^aAll of the included trials were open-label, non-placebo studies; ^beach combined pill contained 0.5 mg flupentixol and 10 mg mirtazapine; ^cthis arm was administered 20 mg fluoxetine for 8 weeks and 5 mg olanzapine for the initial 2 weeks; ^dthis arm was administered 20 mg fluoxetine and 37.5 mg amitriptyline; ^ethe scores in this trial were measured by SAS; ^{*}statistical difference ($P < 0.05$) between this arm and fluoxetine arm.

Abbreviations: GAD, generalized anxiety disorder; F, fluoxetine arm; C, control arm; M, mixed drug arm; NR, not reported; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition; CCMD-2, Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders 2nd version revised; CCMD-3, Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders 3rd version; HAM-A, Hamilton anxiety rating scale; SAS, self-rating anxiety scale.

Fuente: Zou Ch, Ding X, Flaherty J, Dong Birong. Clinical efficacy and safety of fluoxetine in generalized anxiety disorder in Chinese patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013

- Davison and et al, (2011)³⁸ realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la evidencia que existe sobre el manejo del TAG. Los resultados fueron los siguientes:
 - Tratamiento de TAG

³⁸ Davidson J, Feltner D, and Dugar A. Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care: Identifying the Challenges and Unmet Needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010; 12(2): 09r00772.

- El principal enfoque del tratamiento para TAG comprende la farmacoterapia, psicoterapia o una combinación de ambos. Por la naturaleza crónica e incapacitante del TAG algunas personas pueden fallar o no responder completamente al tratamiento de primera línea. Los pacientes pueden requerir tratamiento secuencial o posiblemente, el uso de terapia combinada.
- Farmacoterapia
 - Tratamientos a corto plazo (es decir, 4-12 semanas)
 - Estudios controlados con placebo mostraron consistentemente que los siguientes grupos de fármacos son eficaces en el TAG: benzodiazepinas, azapironas (buspirona), antihistamínicos (hidroxicina), y 4 tipos diferentes de antidepresivos.
 - Pocos estudios realizaron comparaciones directas entre las diferentes clases de fármacos.
 - La eficacia de los diferentes agentes se estableció generalmente de la siguiente manera:
 - Estudios comparativos
 - Extrapolación de los diversos ensayos controlados con placebo de 2 brazos
 - Extrapolación de los conocimientos obtenidos a partir de otros trastornos (por ejemplo, perfiles de efectos secundarios en la depresión); y
 - Libros de texto y recomendaciones de grupos de consenso.
 - Los antidepresivos que han demostrado eficacia en estudios controlados con placebo son: ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos (especialmente imipramina) y con en un único ensayo controlado, trazodona.
 - Varios estudios han demostrado una eficacia similar entre los agentes antidepresivos en el tratamiento del TAG.
 - Entre los antidepresivos, los ISRS y los IRSN se prefieren generalmente como terapia de primera línea, porque la evidencia que apoya su eficacia es más robusta, y por lo general son mejor tolerados que los otros tipos de antidepresivos
 - De los ISRS paroxetina ha demostrado ser eficaz sin embargo se le ha asociado a malformaciones congénitas cardíacas
 - Los IRSN venlafaxina y la duloxetina IRSN son eficaces en el tratamiento de TAG. Los efectos adversos incluyen aquellos asociados a los ISRS, así como hipotensión ortostática, aumento de la presión arterial, sudoración y dificultad para orinar. Los pacientes que toman venlafaxina o duloxetina deben ser monitorizados para detectar aumentos de la presión arterial. Ambos venlafaxina y la duloxetina se asocian con síntomas de interrupción y toxicidad grave en caso de sobredosis,
 - El fármaco tricíclico imipramina es eficaz en el TAG, pero se asocia con una gama habitual de efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos, Todo lo que limita su uso para aquellos que han no han respondido a un ISRS o IRSN.
 - Terapias Farmacológicas: eficacia a largo plazo.

En un estudio aleatorizado que comparó la tolerabilidad del escitalopram con paroxetina, con 24 semanas de duración, los fármacos fueron igualmente efectivos, pero el escitalopram fue mejor tolerado con pocos pacientes que presentaron eventos adversos y que fuera motivo de abandono
- Psicoterapia

Los datos apoyan firmemente la eficacia de los tratamientos psicosociales para el TAG, con terapias cognitivas particulares y relajación. Una revisión de la Collaboration Cochrane concluyó que la actual evidencia demuestra que la TCC es efectiva para el tratamiento a corto plazo del TAG en relación con la lista de espera o tratamiento habitual (terapia psicológica o tratamiento farmacológico), pero no la terapia de soporte activo o tratamiento de soporte. De cualquier

manera, los controles típicos utilizados en los estudios o TCC no se aproximan al tratamiento activo tan de cerca como lo hace una tableta de placebo en un fármaco activo. Sin embargo, aunque la TCC es el más eficaz de los tratamientos psicológicos disponibles para el TAG datos disponibles indican que una respuesta clínica ocurre en menos del 50% de las personas que están recibiendo esta forma de terapia (46% versus 14% de control).

- Estudios comparativos entre los ISRS

- En la base de datos de Uptodate (2016)³⁹ se sostiene que hay una escasez de datos disponibles que comparen directamente diferentes ISRS para el TAG. Los ensayos en general han demostrado que todos los ISRS estudiados tienen el mismo grado de eficacia, es decir, las tasas de respuesta de aproximadamente del 60 a 70 % para el ISRS, frente a 40 % para placebo. En consecuencia, para seleccionar qué ISRS se debe administrar se debe guiar por el perfil de efectos secundarios que por informes publicados de eficacia.
- El primer estudio publicado de un medicamento con significativa propiedades de inhibición de la recaptación de la serotonina en el TAG involucró un pequeño ensayo abierto de clomipramina. La sugerencia de eficacia en este estudio, junto con el éxito de la clomipramina en el tratamiento de otros trastornos de ansiedad, aumentó el interés en agentes farmacológicos para el TAG que se dirigen al sistema serotoninérgico.⁴⁰
- El primer estudio comparativo un ISRS en el tratamiento del TAG fue realizado por Rocca et al, en el que se comparó la eficacia del tratamiento de paroxetina con el tricíclico imipramina y la benzodiazepina de 2'-cloro desmetildiazepam en 81 pacientes. De los 63 pacientes que completaron el estudio aleatorizado de 8 semanas de duración, el 68% del grupo de paroxetina, el 72% del grupo imipramina, y 55% de la de 2'-cloro desmetildiazepam respondieron al tratamiento, medido por la disminución de 50% o más en escala de puntuaciones de Hamilton para Ansiedad (HAM-A). La mejora más importante durante las primeras 2 semanas se produjeron en el grupo que recibió la benzodiazepina en el alivio de los síntomas de la ansiedad física y el insomnio. Sin embargo, a partir de la cuarta semana en adelante, los grupos que recibieron imipramina y paroxetina demostraron beneficios superiores, particularmente en el área de los síntomas psíquicos de ansiedad.⁴¹
- En un estudio con mas 500 pacientes con un diagnóstico de trastorno de ansiedad según DSM-IV y sin depresión mayor, se demostró la eficacia de paroxetina a dosis fija. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 20 mg de paroxetina /día, paroxetina 40 mg / día o placebo durante 8 semanas. Los pacientes que recibieron paroxetina para ambas dosis demostraron significativa diferencias en la medida de resultado primaria, frente a placebo, con un 68% en reducción en la escala de HAM-A para el grupo que recibió 20 mg de paroxetina y el 81% para el grupo de paroxetina que recibió 40 mg .Se clasificaron como respondedores

³⁹ Bystritsky A, Stein M, Hermann R. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. UptoDate. Jan 2016

⁴⁰ Gorman J. kent J and Coplan D. Current and emerging therapeutics of anxiety and stress disorders Kenneth. Editado por L. Davis,Dennis Charney,Joseph T. Coyle,and Charles Nemeroff. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology _ 2002

⁴¹ Gorman J. kent J and Coplan D. Current and emerging therapeutics of anxiety and stress disorders Kenneth. Editado por L. Davis,Dennis Charney,Joseph T. Coyle,and Charles Nemeroff. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology _ 2002

basado en la escala de Impresión Clínica Global (CGI-I) La puntuación de 1 ó 2, frente al 52% en el grupo placebo.⁴²

- La Universidad Salud y Ciencia de Oregon publicó en el 2011⁴³ una revisión realizada de los estudios disponibles sobre la eficacia clínica comparativa y los riesgos de diferentes fármacos para el tratamiento de desordenes psiquiátricos, entre ellos el trastorno de ansiedad generalizada. Los resultados de esta revisión sobre los fármacos empleados en el tratamiento de TAG fueron los siguientes:
 - Se encontraron 4 estudios comparativos que evaluaron antidepresivos de segunda generación con otros inhibidores de recaptación de serotonina. De estos cuatro estudios, 2 fueron calificados de regular calidad y dos de mala calidad. Además, se identificaron dos ensayos que evaluaron la eficacia y la tolerabilidad de la sertralina
 - De los 4 estudios 2 fueron estudios comparativos entre ISRS, uno de ellos fue un ECA calificado de regular calidad que comparó escitalopram con paroxetina y placebo en 681 pacientes con un seguimiento de más de 12 semanas. Se encontró que los grupos del estudio con tratamiento activo mejoraron los síntomas del trastorno de ansiedad en comparación con el placebo. Escitalopram 10 mg demostró ser más eficaz que la paroxetina 20 mg. En el caso de la evaluación con la escala de Impresión Clínica Global (CGI-I), escitalopram 10 mg fue significativamente superior a paroxetina 20 mg en la semana 12, $p < 0.05$ (datos = NR) y la diferencia en la escala de HAM-A a las 12 semanas fue de -2.06 con IC 95% 3.90 a -0.21, ($P < 0,05$).
 - El otro estudio fue un ECA pequeño calificado de regular calidad que comparó paroxetina (10-40 mg / d) con sertralina (25-100 mg / d) en 55 pacientes con TAG. La duración del estudio fue de 8 semanas. No se observó diferencias estadísticamente significativas en las medidas de resultado. Ambos grupos de tratamiento experimentaron reducciones significativas en las puntuaciones de la escala de HAM-A con respuesta similar (paroxetina 68%, sertralina 61%) y las tasas de remisión (paroxetina 40%, sertralina 46%). Del mismo modo no se pudo detectar diferencias en la calidad de vida en las medidas de resultado.
 - Los otros dos estudios compararon los ISRS con IRSN. Uno de ellos comparó escitalopram con venlafaxina XR y con placebo. Este fue un estudio calificado de regular calidad con 404 pacientes con más de un 8 semanas duration. La menor diferencia media cuadrática de la venlafaxina XR y para el escitalopram fue similar ($P =$ No se informó). En las evaluaciones con la escala de CGI-I las tasas de respuesta también fueron similares entre escitalopram (60%) y venlafaxina XR (65,6%). Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron más altas para la venlafaxina XR (13%) que para el escitalopram (7%), pero no se informó el valor de p .
 - El otro estudio comparó paroxetina con venlafaxina, este fue estudio pequeño con 46 participantes calificado baja calidad y se reportó una alta tasa de abandono del 30 % no encontraron diferencias entre los dos tratamientos. Las tasas de respuesta ($> 50\%$ de reducción en la HAM-A) fueron del 90,5 % para la venlafaxina en comparación con el 92 por ciento para la paroxetina ($p = 0,855$).
 - Se incluyeron dos estudios adicionales uno comparó venlafaxina en comparación con duloxetina, fue un ECA calificado de buena calidad con 581 pacientes. Se comparó diferentes dosis duloxetina 20 mg, duloxetina 60-120 mg y venlafaxina XR 75-225 mg. No se encontraron diferencias entre los

⁴² Gorman J. kent J and Coplan D. Current and emerging therapeutics of anxiety and stress disorders Kenneth. Editado por L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology _ 2002

⁴³ Gartlehner G, Hansen R, Ursula Reichenpfer U, Kaminski A, Kien C, and et al. Effectiveness Review Second-generation antidepressants. Final Update 5 Report . March 2011 . Oregon Health & Science University

tratamientos. Este estudio fue de una duración de 10 semanas, con una tasa de deserción global de 31,8%, la reducción de la media en la puntuación total en la escala de HAM-A fue de -14.7 para los pacientes tratados con 20 mg de duloxetina, -15.3 para los pacientes tratados con 60-120mg duloxetina, y -15.5 para los pacientes en el grupo de venlafaxina XR. Las tasas de respuesta y remisión fueron también similares para los diferentes grupos de tratamiento (60%, 65%, frente a 61%, respectivamente). Los grupos de tratamiento no difirieron significativamente en su tasa de interrupción del estudio debido a eventos adversos. El otro fue un estudio de calidad deficiente que no se incluyó en esta revisión, sin embargo mostró resultados que fueron consistentes con los hallazgos descritos anteriormente.

Interventions, numbers of patients, and quality ratings of studies in adults with generalized anxiety disorder

| Author, Year | Interventions | N | Results | Quality rating |
|---|---|-----|---|----------------|
| SSRIs compared with SSRIs | | | | |
| Baldwin et al. 2006 ¹⁵⁸ | Escitalopram compared with Paroxetine | 681 | Escitalopram 10 mg/day more efficacious in response than paroxetine 20 mg/day | Fair |
| Ball et al. 2005 ¹⁶⁰ | Paroxetine compared with Sertraline | 55 | No difference | Fair |
| SSRIs compared with SNRIs | | | | |
| Bose et al. 2008 ¹⁶⁵ | Escitalopram compared with Venlafaxine XR | 404 | No difference | Fair |
| Kim et al. 2006 ¹⁵⁹ | Paroxetine compared with Venlafaxine | 46 | No difference | Poor |
| SNRIs compared with SSNRIs | | | | |
| Hartford et al. 2007 ¹⁶¹ | Venlafaxine compared with Duloxetine | 487 | No difference | Poor |
| Nicolini et al. 2008 ¹⁶⁶ | Venlafaxine XR and Duloxetine compared with Placebo | 581 | No difference | Fair |
| SSRIs compared with Placebo | | | | |
| Allgulander et al., 2004 ¹⁶² Dahl et al., 2005 ¹⁶³ | Sertraline compared with Placebo | 378 | Significantly greater improvement in HAM-A total score; HAM-A psychic and somatic factors, QoL, and work productivity | Fair |
| Brawman-Mintzer et al. 2006 ¹⁶⁴ | Sertraline compared with Placebo | 326 | Significantly greater improvement in HAM-A total score; HAM-A response and HADS | Fair |

Abbreviations: QoL, quality of life

Fuente: Gartlehner G and et al. Effectiveness Review Second-generation antidepressants. Final Update 5 Report March 2011 . Oregon Health & Science University

- Los investigadores afirmaron que en general, la evidencia es demasiado limitada para sacar conclusiones firmes acerca de la eficacia comparativa de un antidepresivo de segunda generación en comparación a otro para el tratamiento del TAG

- Antidepresivos en comparación benzodiazepinas

- La agencia Canadiense de medicamentos y tecnologías en salud (CADTH - 2014)⁴⁴ ha publicado una revisión para contestar a la pregunta de investigación ¿Cuáles son las pautas para el uso de benzodiazepinas a corto y largo plazo en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG)??. Los resultados de esta revisión fueron los siguientes:

⁴⁴ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CATH). Short and Long term use of benzodiazepines in patients with Generalized Anxiety Disorder: A Review of Guidelines. 28 July 2014.

- Se incluyeron dos Revisiones Sistemáticas una realizada en Italia (Offidani et al 2013) y la otra en Reino Unido (The Ipser et al. 2009). La RS realizada por Offidani et al, evaluó la eficacia clínica de los antidepresivos frente a las BZD para el tratamiento de los trastornos de ansiedad en adultos y la de Ipser en niños. La RS de Offidani incluyó veintidós ECA (publicados entre 1983 y 1999) la mayoría de estos estudios (18/22) evaluaron a los antidepresivos tricíclicos (TCA) en comparación con las BZD en diversos trastornos de ansiedad, sólo tres estudios evaluaron pacientes con TAG.
- La RS de Offidani et al, se enfrentó a una escasez de estudios controlados para la comparación de los antidepresivos con benzodiazepinas en el tratamiento de los trastornos de ansiedad en adultos. Para el tratamiento del trastorno de ansiedad no se demostró eficacia superior o tolerabilidad de ATC sobre las BZD en los pocos ensayos (N = 3) incluidos en la revisión. Además de los estudios de ATC, los pocos ensayos que incluyeron antidepresivos modernos (es decir, venlafaxina y paroxetina) no encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento en comparación con el uso de BZD y hubo más interrupciones debidas a eventos adversos observados en el grupo de venlafaxina.
- Esta revisión también incluyó cuatro guías basadas en la evidencia publicados en 2014, 2013, 2011 y 2006. Todas las guías proporcionaban recomendaciones sobre la conveniencia de la primera, segunda y tercera línea de tratamiento, subsecuentemente incluyeron evidencia de los ISRS, IRSN, las BZD, y ATCs. Si bien las directrices se han centrado principalmente en evidencias para los ISRS y los IRSN, se proporcionan recomendaciones para el uso de BZD; aunque a partir de una base de estudios más pequeños. En la Guías se observaron que muchas de las recomendaciones fueron consistentes con la evidencia identificadas en este revisión. Mientras que las BZD se recomiendan predominantemente para el tratamiento agudo de corto plazo, la Asociación Psiquiátrica Canadiense, la Asociación Británica de Psicofarmacología, y las guías de Bandelow et al; también han especificado que las BZD (alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam) son una opción de tratamiento de segunda línea en pacientes con trastorno de ansiedad.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

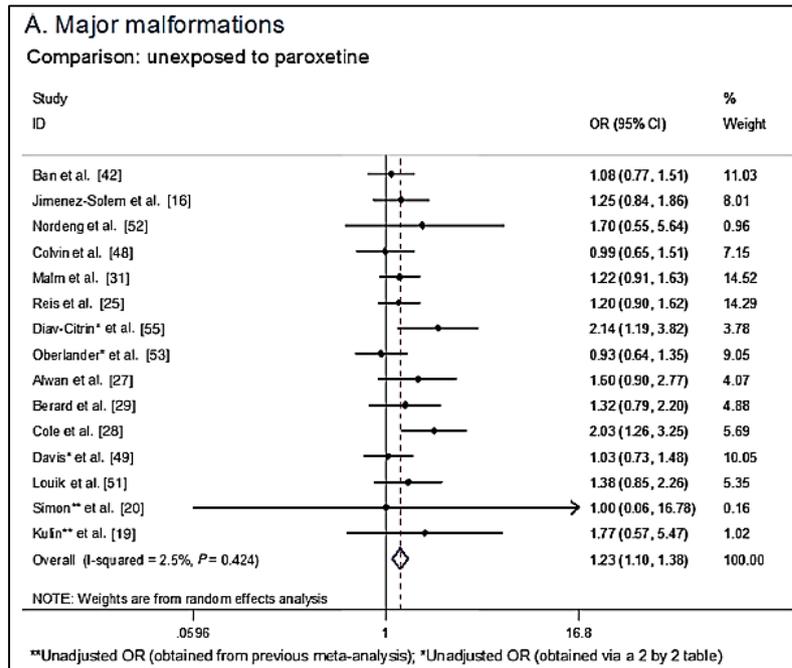
- En base a tres estudios publicados en las páginas web de Health Canada y la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos (EE.UU.), que asociaron a Paroxetina con el riesgo de malformaciones congénitas cardíacas a finales de 2005, se publicaron advertencias para su uso durante el embarazo. En diciembre de 2006, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología publicó un aviso similar.⁴⁵ La FDA de los EE.UU modificó el inserto de Paroxetina por la reclasificación de uso durante el embarazo a la categoría D.⁴⁶
- Recientemente se ha publicado una Revisión Sistemática (Nov.2015)⁴⁷ realizada con objetivo de incorporar los últimos hallazgos sobre la asociación de paroxetina con malformaciones congénitas mayores. Se investigaron los estudios publicados en diferentes países (Australia, Canadá, Dinamarca, Israel, Italia, Países Bajos,

⁴⁵ Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus W and et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6):749-52

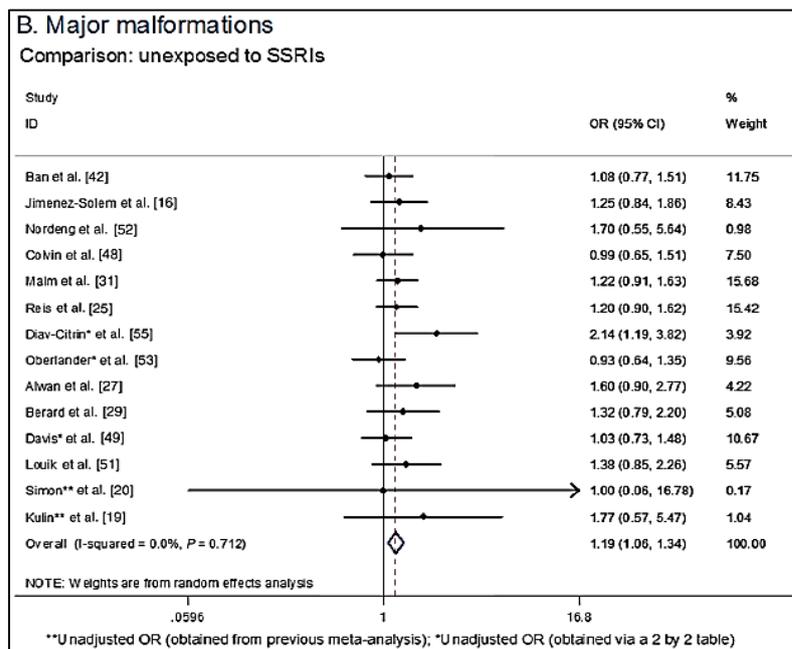
⁴⁶ Davidson J, Feltner D, and Dugar A. Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care: Identifying the Challenges and Unmet Needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010; 12(2):

⁴⁷ Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda F, Boukhris & Zhao J. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis

Suecia, Reino Unido y Estados Unidos) en las bases de datos de Medline y Embase desde 1966 al 10 de noviembre del 2015. Los resultados fueron los siguientes Basado en 15 estudios con mujeres que usaron paroxetina y la no expuestas (mujeres podrían estar utilizando otros antidepresivos, incluyendo otros ISRS), el uso de paroxetina se asoció con un incremento estadísticamente significativa de 23 % en el riesgo de malformaciones congénitas (OR agrupado 1,23; IC del 95%: 1,10- 1,38) Después restringir el análisis a los estudios que compararon a las mujeres que usan paroxetina con las mujeres no expuestas a ISRS, las OR se mantuvo similar. En los siguientes graficos se muestran los resultado



Fuente: Bérard A, and et al. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis



Fuente: Bérard A, and et al. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis

- Davison and et al, (2011)⁴⁸ en el estudio realizado con la finalidad de evaluar la evidencia que existe sobre le manejo del TAG sobre la seguridad de los ISRS sostienen lo siguiente :
A pesar de que los ISRS son bien tolerados, estos agentes son asociados con una serie de efectos adversos, incluyendo síntomas gastrointestinales, somnolencia, interrupción del sueño, y agitación. El aumento de peso y los efectos secundarios sexuales también pueden presentar y persistir durante el período de tratamiento. La prevalencia de la disfunción sexual ha sido estimada que es tan alta como un 40% durante el tratamiento con SSRI y IRSN. Clayton et al han demostrado una alta tasa de limitada disfunción sexual en una fase específica, incluso cuando la función global (es decir, todas las fases juntas) no era mensurable alteración de los antidepresivos SSRI, Como se ha señalado, TAG ocurre a menudo en las personas de edad, por lo tanto, es importante⁴⁹
- En el estudio realizado por la Universidad Salud y Ciencia de Oregon en el 2011⁵⁰ se encontró la siguiente información sobre la seguridad, tolerabilidad y eventos adversos de los inhibidores de los ISRS.
 - Tolerabilidad y tasas de discontinuación.- Los eventos adversos comúnmente reportados incluyeron náuseas, dolor de cabeza, diarrea, fatiga, mareos, sudoración, efectos secundarios sexuales, temblor, sequedad de boca, y aumento de peso. En general para los antidepresivos de segunda generación se reportaron eventos adversos similares, sin embargo las frecuencias específicas, difieren entre algunos de ellos. En la siguiente tabla se muestran la incidencia media y el IC del 95% para los eventos adversos específicos notificados con mas frecuencia en los ensayos cabeza a cabeza. Las estadísticas son solamente descriptiva y las comparaciones entre los diferentes fármacos debe hacerse con precaución debido a las diferencias en la evaluación y notificación de eventos adversos entre los ensayos.

Table 20. Mean incidence of specific adverse events across comparative trials

| Drug | Diarrhea | Dizziness | Headache | Insomnia | Nausea | Somnolence |
|--|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Mean Percentage^a (95% confidence interval) | | | | | | |
| Bupropion | 8.9% (2.6%-15.2%) | 7.3% (0.1%-14.5%) | 26.5% (20.5%-32.6%) | 13.9% (8.4%-19.5%) | 13.5% (8.8%-18.3%) | 5.5% (-1.1%-12.0%) |
| Citalopram | 9.1% (5.5%-12.6%) | 7.6% (3.4%-11.9%) | 15.6% (8.2%-23.0%) | 10.3% (5.0%-15.5%) | 12.7% (8.5%-16.9%) | 12.3% (5.2%-19.4%) |
| Desvenlafaxine | NR | NR | NR | 12.5% (-6.5%-31.6%) | 22.5% (16.2%-28.9%) | NR |
| Duloxetine | 17.4% (8.6%-26.2%) | 16.4% (11.7%-21.2%) | 18.5% (8.8%-28.1%) | 12.6% (9.5%-15.7%) | 29.0% (19.7%-38.2%) | 11.4% (6.5%-16.3%) |
| Escitalopram | 12.0% (6.1%-17.8%) | 8.8% (4.6%-13.1%) | 18.1% (10.7%-25.5%) | 8.9% (5.9%-11.9%) | 15.8 (11.9%-19.7%) | 5.5% (1.4%-9.6%) |
| Fluoxetine | 10.9% (8.3%-13.4%) | 3.9% (2.8%-4.9%) | 8.9% (6.1%-11.6%) | 13.2% (10.7%-15.7%) | 11.6% (9.8%-13.3%) | 9.0% (6.8%-11.3%) |
| Fluvoxamine | 18.9% (-13.4%-51.1%) | 9.6% (7.9%-11.4%) | 10.4% (7.3%-13.6%) | 31.0% (18.2%-43.8%) | 42.5% (39.5%-45.5%) | 13.3% (-11.5%-38.2%) |
| Mirtazapine | 6.4% (0%-12.8%) | 9.8% (6.2%-13.5%) | 13.0% (10.9%-15.1%) | 6.5% (1.3%-11.8%) | 8.4% (5.6%-11.2%) | 18.7% (10.3%-27.1%) |
| Nefazadone | 12% (6.8%-17.1%) | 20.4% (14.3%-26.6%) | 38.3% (28.2%-48.4%) | 14.0% (17.9%-20.2%) | 22.6% (13.3%-32.0%) | 24.1% (11.1%-37.1%) |
| Paroxetine | 12.0% (9.5%-14.5%) | 4.9% (3.3%-6.6%) | 6.8% (4.1%-9.4%) | 11.8% (9.2%-14.3%) | 14.4% (12.7%-16.1%) | 16.0% (11.4%-20.7%) |
| Sertraline | 16.5% (13.4%-19.7%) | 4.5% (2.8%-6.2%) | 9.3% (6.5%-12.1%) | 16.7% (6.3%-27.2%) | 11.6% (9.4%-13.8%) | 10.9% (8.0%-13.8%) |
| Venlafaxine | 10.2% (6.2%-14.2%) | 16.2% (11.2%-21.2%) | 18.1% (14.4%-21.8%) | 13.5% (9.3%-17.6%) | 27.9% (24.1%-31.7%) | 12.3% (8.6%-16.1%) |

^a Mean incidence calculated from head-to-head randomized controlled trials; method and extent of adverse event assessment varied among studies and pooled incidence should be interpreted with caution. Statistics are descriptive only and comparisons across different drugs should be made with caution given differences in assessment and reporting of adverse events across trials

Fuente: Gartlehner G and et al. Effectiveness Review Second-generation antidepressants. Final Update 5 Report March 2011 . Oregon Health & Science University

⁴⁸ Davidson J, Feltner D, and Dugar A. Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care: Identifying the Challenges and Unmet Needs. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010; 12(2): 09r00772.

⁴⁹ Davidson J, Feltner D, and Dugar A. Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care: Identifying the Challenges and Unmet Needs. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010; 12(2): 09r00772.

⁵⁰ Gartlehner G, Hansen R, Ursula Reichenpfader U, Kaminski A, Kien C, and et al. Effectiveness Review Second-generation antidepressants. Final Update 5 Report . March 2011 . Oregon Health & Science University

- Un metaanálisis de 15 ECA no encontró diferencias estadísticamente significativas en tasas de interrupción debido a eventos adversos entre fluoxetina y los demás ISRS, como clase.
- Suicidios.- Una revisión retrospectiva de datos de los resúmenes de los reportes de la FDA comparó la tasa absoluta de suicidios y la tasa de suicidios por exposición año -paciente de los ISRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) y otros antidepresivos (nefazodona, mirtazapina, bupropión, maprotilina, trazodona, mianserina, dotiepin, imipramina, amitriptilina, venlafaxina), y placebo. Las tasas crudas de suicidio y las tasa ajustadas no difirieron significativamente por exposición año- paciente asignados los ISRS, otros antidepresivos, o placebo. Una revisión de bases de datos españolas no encontraron diferencias significativas en la ideación suicida entre paroxetina, imipramina, amitriptilina, clomipramina, mianserina, doxepina, maprotilina y placebo. Una cohorte retrospectiva y un estudio de casos y controles anidados utilizando datos de una base de datos de Nueva Zelanda informó de una mayor tasa de auto-daños en ISRS que en los pacientes tratados con ATC (OR: 1,66; IC del 95% 1.23 a 2.23), pero no hubo diferencias en suicidios sin embargo, diferencias en autolesión o suicidio se observaron entre citalopram, fluoxetine o pacientes tratados con paroxetina.
- Cambio de peso.- Múltiples estudios proporcionan evidencia que mirtazapina y paroxetina ocasionan un aumento de peso mayor que fluoxetina y sertraline.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Gasto en medicamentos

Paroxetina vs fluoxetina

- El gasto de emplear paroxetina 20 mg tabletas en comparación con fluoxetina 20 mg tabletas en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada durante un año, se incrementará en S/.2 379.80 nuevos soles por paciente, como se puede observar en la siguiente tabla.

| Medicamento | Dosis (día) | Costo/Unidad S/. | N° de Unidades por dosis | Costo de tratamiento por paciente por año | Incremento en el gasto |
|---------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|---|------------------------|
| Paroxetina 20 mg tabletas | 50 mg ⁵¹ | 2.20 ⁵² | 3 | 2409 | 2379.8 |
| Fluoxetina 20 mg tabletas | 40 mg ⁵³ | 0.04 ⁵⁴ | 2 | 29.2 | |

VIII. Resumen del estatus regulatorio

- Agencias Regulatoras de Medicamentos de Alta Vigilancia Sanitaria
Paroxetina tabletas está aprobada por la FDA entre otras indicaciones para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG), tal como se define en el DSM-IV.⁵⁵

⁵¹ Food and Drug Administration (FDA) Paroxetine tablets. Revised: 8/2015

⁵² Observatorio de Productos Farmacéuticos- DIGEMID-MINSA - Farmacia del Instituto de Salud Mental Honorio Delgado Hideyo Noguchi. 01/03/2016

⁵³ Zou Ch, Ding X , Flaherty J, Dong Birong. Clinical efficacy and safety of fluoxetine in generalized anxiety disorder in Chinese patients. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013;9 1661–1670

⁵⁴ Observatorio de Productos Farmacéuticos- DIGEMID-MINSA - Farmacia del Instituto de Salud Mental Honorio Delgado Hideyo Noguchi. 01/03/2016

⁵⁵ Food and Drug Administration (FDA) Paroxetine tablets. Revised: 8/2015



- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS vigente
Paroxetina tabletas no se encuentra incluido en la 19va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (2015)⁵⁶

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Paroxetina 20 mg tabletas para el tratamiento de ansiedad generalizada, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento de la evaluación de este medicamento, suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios sobre las alternativas existentes en el PNUME.

⁵⁶ WHO. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015)