

**COMITÉ DE EVALUACIÓN  
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN**

**INFORME DE EVALUACIÓN**

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Principio activo                  | <b>DULOXETINA</b>  |
| Nombre comercial y presentaciones | ▲ CYMBALTA® (Lilly, S.A.)<br>▲ XERISTAR® (Boehringer Ingelheim S.A.)<br>30 mg 28 cáps gastrorresistentes (30,99 €)<br>60 mg 28 cáps liberación retardada (49,58 €)<br><i>Contiene Sacarosa</i> |
| Nueva indicación                  | Trastorno de Ansiedad Generalizada   |
| Grupo terapéutico                 | N06AX: Otros antidepresivos  |
| Condiciones de dispensación       | Con receta médica  |
| Procedimiento de autorización     | Centralizado   |
| Fecha de comercialización         | Febrero 2006   |
| Fecha de evaluación               | Marzo 2009   |

### **INDICACIONES<sup>1</sup>**

Duloxetina estaba aprobada para el tratamiento de los episodios depresivos mayores y el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos.

En este informe se evalúa la nueva indicación de duloxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

### **MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>**

Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (IRSN). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos.

### **FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

Duloxetina se absorbe tras la administración oral, alcanzando el valor de C<sub>max</sub> a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina varía entre 32% y 80% (media de 50%). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas, y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%), aunque estos cambios no tienen significación clínica.

Duloxetina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. Duloxetina se metaboliza de forma extensiva por el hígado (CYP1A2 y CYP2D6) y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. La vida media de eliminación de duloxetina oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas).

La farmacocinética de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual, en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6, aunque ello no conlleva ajuste de dosis.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

La dosis inicial recomendada en pacientes con TAG es de 30 mg una vez al día con o sin alimentos. La dosis se debe incrementar a 60 mg en pacientes con respuesta insuficiente, siendo ésta la dosis habitual de mantenimiento en la mayoría de los pacientes.

En pacientes con episodios comórbidos de depresión mayor, tanto la dosis de inicio como la de mantenimiento es de 60 mg una vez al día. Se ha demostrado que son eficaces dosis de hasta 120 mg al día. Por lo tanto, puede considerarse un aumento de la dosis de hasta 90 ó 120 mg en aquellos pacientes con respuesta insuficiente a dosis de 60 mg. El aumento de la dosis debe basarse en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. Después de la consolidación de la respuesta, se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses para evitar recaídas.

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento, reduciendo la dosis gradualmente durante un período como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada.

## EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de duloxetina en TAG ha sido evaluada a corto plazo (9-10 semanas) en cuatro estudios controlados con placebo, dos de los cuales incluyen un grupo con control activo (venlafaxina), y un estudio a más largo plazo (52 semanas) para la prevención de recaídas en pacientes adultos<sup>2</sup>.

La variable principal de eficacia es la reducción de los síntomas después de 9-10 semanas, medida por la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A), con un rango de 0 a 56, en la que una disminución de la puntuación indica mejoría. Las variables secundarias incluyen porcentaje de pacientes con mejoría sostenida (disminución  $\geq 30\%$  en la puntuación HAM-A mantenida hasta el final del estudio), porcentaje de pacientes respondedores (% pacientes con una disminución  $\geq 50\%$  en la puntuación HAM-A respecto al valor basal), porcentaje de pacientes en remisión (% pacientes con puntuación final en HAM-A  $\leq 7$ ), y otras escalas relacionadas (CGI-I, PGI-I, SDS, etc...).

En los estudios a corto plazo<sup>3-6</sup> duloxetina ha sido significativamente más eficaz que placebo en la reducción de la puntuación global de la escala HAM-A. En cuanto a las variables secundarias, porcentajes de respuesta y remisión, no ha habido homogeneidad en los resultados puesto que en algunos estudios no hay diferencias significativas respecto a placebo<sup>4,5</sup>. Sin embargo, la aplicabilidad de estos resultados puede verse reducida por el elevado porcentaje de pérdidas observado: 24,2%<sup>3</sup>, 38%<sup>4</sup>, 40,7%<sup>5</sup>, 31,8%<sup>6</sup>.

Dos de los estudios<sup>5,6</sup> comentados incluyen un grupo comparador de venlafaxina, pero con el objetivo principal de estudiar la eficacia de duloxetina y venlafaxina comparadas con placebo, y de acuerdo a este objetivo se hace el cálculo del tamaño de muestra, por lo que no tienen la potencia suficiente para establecer comparaciones entre duloxetina y venlafaxina. Analizando de forma conjunta los resultados de ambos estudios<sup>7</sup> se hace el estudio de no-inferioridad. En el análisis por protocolo duloxetina 60-120 mg/día resulta no-inferior a venlafaxina 75-225 mg/día para el tratamiento agudo del TAG en adultos, sin embargo, el análisis por intención de tratar no confirma este resultado<sup>2</sup>, por lo que se debe interpretar con precaución la conclusión de no-inferioridad.

El estudio que valora la eficacia de duloxetina en el tratamiento a largo plazo del TAG para la prevención de recaídas<sup>8</sup> muestra un menor porcentaje de recaídas en pacientes tratados con duloxetina respecto a placebo. En este ensayo no hay una rama con comparador activo.

No hay ensayos clínicos frente a paroxetina.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son:

-Reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ): Náuseas (25,2%), cefalea (15,3%), sequedad de boca (13,8%), somnolencia (10,9%), fatiga (10,8%), insomnio (10,4%), mareos (10,3%) y estreñimiento (10,3%).

-Reacciones adversas frecuentes ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), ordenadas por aparatos: pérdida de peso, palpitations, temblores, parestesia, disgeusia, letargia, visión borrosa, acúfenos, bostezos, diarrea, vómitos, dispepsia, flatulencia, aumento de la sudoración, erupción, sudores nocturnos, dolor musculoesquelético, tensión muscular, espasmo muscular, disminución del apetito, rubor, dolor abdominal, escalofríos, disfunción eréctil, agitación, disminución de la libido, ansiedad, orgasmos anormales, sueños anormales, trastornos del sueño.

La FDA ha publicado una revisión de la seguridad de duloxetina tras los 3 primeros años de su autorización, en la que se mencionan los efectos adversos relacionados con hemorragias (fundamentalmente digestivas), hiponatremia y caídas, y trastornos de micción o retención urinaria<sup>9</sup>. Estos hallazgos están recogidos en las fichas técnicas de duloxetina, paroxetina y venlafaxina.

#### ► **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad a la duloxetina o a algunos de los excipientes.
- Tratamiento concomitante con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO)
- Tratamiento concomitante con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la CYP1A2) dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas
- Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min)
- Pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva.

#### ► **Precauciones especiales de uso<sup>1</sup>**

**Manía y/o convulsiones:** debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar y/o convulsiones

**Midriasis:** Se han descrito casos de midriasis en asociación con duloxetina, por lo que debe tenerse cuidado cuando se prescriba a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

**Tensión arterial y frecuencia cardíaca:** En pacientes con hipertensión y/u otros trastornos cardíacos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial, especialmente durante el primer mes de tratamiento. Se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. Si durante el tratamiento se experimenta un aumento sostenido de la tensión arterial debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento. En pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina.

**Suicidio:** Se han comunicado casos de ideas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Durante el tratamiento con el fármaco se debe hacer seguimiento a los pacientes de alto riesgo. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento frente a la aparición de ideas o comportamientos suicidas o pensamientos de autolesiones y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

**Hemorragia:** se han comunicado casos de hemorragia cutánea, como equimosis y púrpura con los ISRS y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

**Hiponatremia:** Se ha notificado en raras ocasiones hiponatremia, predominantemente en pacientes de edad avanzada. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes que presenten deshidratación o en tratamiento con diuréticos.

**Acatisia/Inquietud psicomotora:** El uso de duloxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Hepatitis/Elevación de las enzimas hepáticas: Se han notificado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo un aumento grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia. La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular. Duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocian con daño hepático.

#### ► Utilización en situaciones especiales <sup>1</sup>

- **Embarazo**: No existen datos del uso de duloxetina en mujeres embarazadas.
- **Lactancia**: No se recomienda el uso de duloxetina durante la lactancia materna.
- **Insuficiencia renal**: No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min).
- **Insuficiencia hepática**: No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática.
- **Niños y adolescentes**: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina en estos pacientes por lo que no se recomienda su administración.
- **Pacientes de edad avanzada**: Se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada con la dosis máxima, ya que los datos son limitados con esta dosis. Se dispone de datos limitados del uso de duloxetina en pacientes de edad avanzada con TAG.

#### ► Interacciones<sup>1</sup>

Fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC): Se aconseja precaución cuando se use duloxetina en combinación con otros fármacos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej., benzodiazepinas, opiáceos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes.)

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar en combinación con IMAO, o al menos dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con ésta y el inicio del tratamiento con un IMAO.

Síndrome serotoninérgico: Se recomienda precaución si se utiliza duloxetina conjuntamente con antidepresivos serotoninérgicos como ISRS, tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), venlafaxina, triptanes, tramadol, petidina y triptófano.

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado. Se han notificado además, incrementos en los valores de INR cuando se administra duloxetina junto con warfarina.

Efectos de duloxetina sobre otros medicamentos:

Se recomienda precaución si se administra duloxetina con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) particularmente si tienen un estrecho índice terapéutico (como flecainida, propafenona y metoprolol).

Efectos de otros medicamentos sobre duloxetina:

Inhibidores de CYP1A2: fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino, están contraindicados.

Inductores de CYP1A2: Los estudios farmacocinéticos han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50% más bajas que los no fumadores.

#### ► Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria<sup>1</sup>

Duloxetina puede estar asociado con la aparición de sedación y mareos.

### **RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**

**Fármaco comparador**: PAROXETINA, VENLAFAXINA liberación retardada. Otros fármacos con esta indicación aprobada son: escitalopram, pregabalina.

**Eficacia**: NO-INFERIOR A VENLAFAXINA. No existen estudios directos de comparación con paroxetina. El análisis conjunto de dos estudios frente a placebo y de 10 semanas de duración, que

incluyen venlafaxina como comparador activo muestra (análisis por protocolo) que duloxetina es no-inferior a venlafaxina de liberación retardada, sin embargo, el análisis por intención de tratar no confirma este resultado, por lo que se debe interpretar con precaución la conclusión de no-inferioridad.

**Seguridad:** SIMILAR A VENLAFAXINA. No se ha comparado frente a paroxetina. El análisis conjunto de los dos estudios frente a placebo que incluyen un grupo con venlafaxina muestra un perfil de seguridad similar entre duloxetina y venlafaxina. La venlafaxina requiere mayores precauciones de uso que la paroxetina por sus efectos cardiotóxicos e hipertensivos.

**Pauta:** SIMILAR.

**Coste:** SUPERIOR.

| Principio Activo | Presentación  | PVP (€)   | Posología       | Coste mensual(€) |
|------------------|---|-----------|-----------------|------------------|
| Duloxetina       | CYMBALTA <sup>®</sup> , XERISTAR <sup>®</sup> 30 mg 28 cáps gastroresistentes | 30,99 €   | 30 - 60 mg/día  | 33,20 - 53,12 €  |
|                  | CYMBALTA <sup>®</sup> , XERISTAR <sup>®</sup> 60 mg 28 cáps gastroresistentes | 49,58 €   |                 |                  |
| Paroxetina       | Paroxetina 20 mg 28 comp EFG  | 13,96 € * | 20 mg/día       | 14,96 €          |
| Venlafaxina      | Venlafaxina 75 mg 30 cáps retard  | 20,3 € *  | 75 – 150 mg/día | 20,3 – 40,6 €    |
|                  | Venlafaxina 150 mg 30 cáps retard   | 40,6 € *  |                 |                  |

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Julio 2009. \* Precio de Referencia

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Para el tratamiento del TAG se dispone de diversas opciones terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas<sup>10,11</sup>. Entre éstas, destacamos la terapia cognitivo-conductual sola o combinada con fármacos<sup>10,11</sup>. Dentro de las opciones farmacológicas, si se requiere un control rápido de los síntomas se recomienda el uso de benzodiazepinas durante 2 a 4 semanas. Como tratamiento a largo plazo se recomiendan los antidepresivos ISRS (paroxetina) y también venlafaxina, aunque esta última requiere mayores precauciones de uso por sus efectos cardiotóxicos e hipertensivos<sup>10,11</sup>. Otros fármacos que tienen esta indicación son pregabalina y escitalopram, sin embargo, no ofrecen ventajas (ver pharmakon 05/2007 y 08/2007). Se ha demostrado que el tratamiento prolongado con antidepresivos es útil en la prevención de recaídas, por lo que se recomienda una duración mínima de seis meses después de conseguir la dosis eficaz.

Duloxetina ha mostrado una eficacia en el tratamiento de la ansiedad generalizada, a corto plazo, superior a placebo en cuatro estudios controlados con placebo. Dos de estos estudios incluyen un control activo y su análisis combinado muestra que duloxetina es no-inferior a venlafaxina. No hay estudios de comparación con paroxetina. Un único estudio a más largo plazo para evaluar la eficacia en la prevención de recaídas muestra la superioridad de duloxetina frente a placebo, pero no se ha comparado frente a paroxetina o venlafaxina en esta situación.

Los datos disponibles tampoco sugieren un perfil mejor de seguridad, la experiencia de uso es menor, y su coste es, además, superior a paroxetina y venlafaxina.

Por tanto, con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso de duloxetina en sustitución de las terapias establecidas en el tratamiento del TAG.



## CONCLUSIONES

- Duloxetina es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina indicado para el tratamiento de la depresión y para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético, y autorizado ahora para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
- En el tratamiento a corto plazo del TAG, duloxetina ha sido más eficaz que placebo y no-inferior a venlafaxina, pero no hay estudios frente a paroxetina.
- Su perfil de seguridad es similar a venlafaxina.
- Por tanto, no se puede considerar un fármaco de primera elección para el tratamiento del TAG.

**FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando paroxetina como tratamiento de elección a largo plazo del trastorno de ansiedad generalizada, ya que duloxetina no ha demostrado mejorar su eficacia y seguridad”**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.**



*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.*

*Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Cristina Carcas, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud. M<sup>a</sup> Concepción Celaya, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. Daniel Escribano, Médico EAP, Sector Huesca. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Server. María Juyol, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M<sup>a</sup> Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Calatayud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Cymbalta®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/>
2. European Public Assessment Report (EPAR). Cymbalta. Scientific discussion. EMEA/H/C/572/II/27. London 28/07/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/Cymbalta-H-572-II-27-AR.pdf>
3. 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; 9:100-7.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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. 2008;22(4):417-25.
8. Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, et al. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Sep;18(9):673-81.
9. U.S. Food and Drug Administration “Duloxetine (marketed as Cymbalta®)” FDA Drug Safety Newsletter 2008; 1(2):22-4.
10. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2006/10. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/ansiedad/resumida/documentos/Ansiedad.pdf>
11. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 22 (amended). Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. London, 2007. Disponible en [www.nice.org.uk/CG022NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG022NICEguideline).

### **Otras evaluaciones de interés:**

- Duloxetine (Cymbalta®) : Dans l'anxiété généralisée non plus. Rev Prescrire. 2009; 29 (303): 9.

## Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)   | Tipo de estudio y objetivo   | Población estudiada<br>(Criterios de<br>inclusión/exclusión)  | Pauta de tratamiento   | Variables de medida<br>(end-point)   | Resultados<br>(tamaño del efecto/<br>valores p/ intervalos<br>de confianza)  | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad)  |
|---|--|---|--|--|--|---|
| <p><b>HMBR</b></p> <p>Ref. 3</p> <p>Koponen H.<br/>Prim Care<br/>Companion J<br/>Clin Psychiatry.<br/>2007; 9:100-7</p> <p>Financiado por<br/>Eli Lilly y<br/>Boehringer<br/>Ingelheim.</p> | <p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con dosis fijas y grupos paralelos, controlado con placebo</p> <p>Objetivo principal: estudiar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de duloxetina 60 y 120 mg en el tratamiento agudo de TAG en adultos.</p> <p>Duración: 9 semanas</p> | <p>513 pacientes ≥18 años con diagnóstico de TAG según DSM-IV, de intensidad moderada (CGI-S ≥4, HADS ≥10, CAS ≥9, CAS ≥ RDS)</p> <p>Criterios de exclusión: diagnóstico previo (6 meses) de depresión mayor o abuso/dependencia a sustancias; historia en el último año de trastorno de pánico, de estrés postraumático o de alimentación; trastornos psicótico, bipolar u obsesivo-compulsivo o psicosis. No medicación psicotrópica en 2 semanas previas a aleatorización, con la excepción de 4 semanas para fluoxetina. Ausencia de respuesta a 2 tratamientos anteriores con antidepresivos o benzodiazepinas, contraindicación al uso de duloxetina, psicoterapia iniciada 6 semanas previas, y el uso de medicación concomitante que interfiera con duloxetina.</p> | <p>- D60: Duloxetina 60 mg/día (n=168)</p> <p>- D120: Duloxetina 120 mg/día (n=170)</p> <p>- Placebo (n=175)</p> | <p><b>Variable principal:</b><br/>Reducción media de la puntuación total en la escala HAM-A (escala 0 a 56).</p> <p><b>Variable principal:</b><br/>Tasa de respuesta: % pacientes con una disminución ≥50% en la puntuación HAM-A respecto al valor basal.</p> <p>Tasa de remisiones:<br/>% pacientes con puntuación final en HAM-A ≤7</p> <p>Tasa de mejoría sostenida:<br/>disminución ≥30% en la puntuación HAM-A mantenida hasta el final del estudio.</p> <p><b>Seguridad:</b> registro de efectos adversos y abandonos</p> | <p><b>Cambio respecto al basal:</b><br/>D60: -12,8 ***<br/>D120: -12,5 ***<br/>Placebo: -8,38</p> <p><b>% Respuesta:</b><br/>D60: 58% ***<br/>D120: 56% ***<br/>Placebo: 31%</p> <p><b>% Remisión:</b><br/>D60: 31% **<br/>D120: 38% ***<br/>Placebo: 19%</p> <p><b>% Mejoría sostenida:</b><br/>D60: 64% ***<br/>D120: 67% ***<br/>Placebo: 43%<br/>(**):p≤0,01 vs placebo<br/>(***):p≤0,001 vs placebo</p> <p><b>- % abandonos EA:</b><br/>D60 11,3%<br/>D120 15,3%<br/>placebo 2,3% (p≤0,001)</p> <p><b>- EA más frecuentes</b><br/>(≥ 5% y superior a placebo): náuseas, mareos, boca seca, fatiga, hiperhidrosis, insomnio, estreñimiento, diarrea, disminución líbido, anorexia, somnolencia, vómitos, sedación.</p> | <p>Total: 3 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1<br/>-Doble ciego: 1<br/>-Pérdidas: 1<br/>-Aleat. apropiada: 0<br/>-Enmascaram: 0</p> <p>pérdidas 24,2%</p> |



| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)  | Tipo de estudio y objetivo  | Población estudiada<br>(Criterios de<br>inclusión/exclusión)   | Pauta de tratamiento  | Variables de medida<br>(end-point)  | Resultados<br>(tamaño del efecto/<br>valores p/ intervalos<br>de confianza)  | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad)   |
|--|---|--|---|---|--|--|
| <b>HMDT</b><br><br>Ref. 4<br><br>Rynn M,<br>Depress<br>Anxiety. 2008;<br>25(3):182-9.<br><br>Financiado por<br>Eli Lilly y<br>Boehringer<br>Ingelheim. | Estudio aleatorizado, multicéntrico,<br>doble ciego, con dosis flexibles y<br>grupos paralelos, controlado con<br>placebo<br><br>Objetivo principal: estudiar la<br>eficacia, tolerabilidad y seguridad de<br>duloxetina 60 y 120 mg en el<br>tratamiento agudo de TAG en<br>adultos.<br><br>Duración: 10 semanas | 327 pacientes ≥18 años<br>con diagnóstico de TAG<br>según DSM-IV, de<br>intensidad moderada<br>(CGI-S ≥4, HADS ≥10,<br>CAS ≥9, CAS ≥ RDS)<br><br>Criterios de exclusión:<br>diagnóstico previo (6<br>meses) de depresión mayor<br>o abuso/dependencia a<br>sustancias; historia en el<br>último año de trastorno de<br>pánico, de estrés<br>postraumático o de<br>alimentación; trastornos<br>psicótico, bipolar u<br>obsesivo-compulsivo o<br>psicosis. No medicación<br>psicotrópica en 2 semanas<br>previas a aleatorización,<br>con la excepción de 4<br>semanas para fluoxetina.<br>Ausencia de respuesta a 2<br>tratamientos anteriores con<br>antidepresivos o<br>benzodiazepinas, contra-<br>indicación al uso de<br>duloxetina, psicoterapia<br>iniciada 6 semanas pre-<br>vias, y el uso de medica-<br>ción (psicotrópica o con<br>problemas de seguridad) | - D60-120: Duloxetina<br>60 a 120 mg/día<br>(n=168)<br>- Placebo (n=159)<br><br>(Dosis media de<br>duloxetina al final del<br>estudio: 101,94 mg/día) | <b>Variable principal:</b><br>Reducción media de<br>la puntuación total en<br>la escala HAM-A<br>(escala 0 a 56).<br><br><b>Variable principal:</b><br>Tasa de respuesta: %<br>pacientes con una<br>disminución ≥50% en<br>la puntuación HAM-A<br>respecto al valor<br>basal.<br><br>Tasa de remisiones:<br>% pacientes con<br>puntuación final en<br>HAM-A ≤7<br><br>Tasa de mejoría<br>sostenida:<br>disminución ≥30% en<br>la puntuación HAM-A<br>mantenida hasta el<br>final del estudio.<br><br><b>Seguridad:</b> registro<br>de efectos adversos y<br>abandonos | <b>Cambio respecto al<br/>           basal:</b><br>D60-120: -8,12<br>Placebo: -5,89<br>(p=0,023)<br><br><b>% Respuesta:</b><br>D60-120: 40%<br>Placebo: 32%<br>(p<0,05)<br><br><b>% Remisión:</b><br>D60-120: 28%<br>Placebo: 23%<br>(p=0,27)<br><br><b>% Mejoría sostenida:</b><br>D60-120: 43,7%<br>Placebo: 33,1%<br>(p<0,05)<br><br><b>- % abandonos EA:</b><br>D60-120 20,2%<br>placebo 8,2%<br>(p=0,002)<br><br><b>- EA más frecuentes</b><br>(incidencia ≥ 5% y<br>superior a placebo):<br>náuseas, mareos, fatiga,<br>somnolencia,<br>estreñimiento, insomnio,<br>boca seca, disminución<br>líbido, temblor. | Total: 3 puntos<br><br>-Aleatorizado: 1<br>-Doble ciego: 1<br>-Pérdidas: 1<br>-Aleat. apropiada: 0<br>-Enmascaram: 0<br><br>pérdidas 38% |

| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)   | Tipo de estudio y objetivo  | Población estudiada<br>(Criterios de<br>inclusión/exclusión)  | Pauta de tratamiento   | Variables de medida<br>(end-point)  | Resultados<br>(tamaño del efecto/<br>valores p/ intervalos<br>de confianza)  | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad)   |
|---|---|---|--|---|--|--|
| <b>HMDU</b><br><br>Ref. 5<br><br>Hartford J. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(3):167-74.<br><br>Financiado por Eli Lilly y Boehringer Ingelheim. | Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con dosis flexibles y grupos paralelos, controlado con placebo y venlafaxina.<br><br>Objetivo principal: estudiar la eficacia de duloxetina 60-120 mg y venlafaxina (75-225 mg) comparados con placebo en el tratamiento agudo de TAG en adultos.<br><br>Duración: 10 semanas | 487 pacientes ≥18 años con diagnóstico de TAG según DSM-IV, de intensidad moderada (HADS ≥10, CAS ≥9, CAS ≥ RDS, CGI-S ≥4)<br><br>Criterios de exclusión: diagnóstico previo (6 meses) de depresión mayor; historia en el último año de trastorno de pánico, de estrés posttraumático o de alimentación; trastornos psicótico, bipolar u obsesivo-compulsivo o psicosis; comportamiento antisocial. Uso de benzodiazepinas en 2 semanas previas, riesgo de suicidio, tto previo con duloxetina, abuso/dependencia a sustancias psicoactivas o alcohol. Enfermedad grave, psicoterapia o terapia no farmacológica en 6 semanas previas, tto con IMAO o fluoxetina, glaucoma angulo estrecho no controlado. Ausencia de respuesta a 2 o más tratamientos anteriores con antidepresivos o benzodiazepinas. | - D60-120: Duloxetina 60 a 120 mg/día (n=162)<br>- VEN: Venlafaxina Retard 75-225 mg (n=164)<br>- Placebo (n=161)<br><br>(Dosis media al final del estudio de duloxetina de 107,73 mg/día y de venlafaxina de 183,82 mg/día) | <b>Variable principal:</b><br>Reducción media de la puntuación total en la escala HAM-A (escala 0 a 56).<br><br><b>Variable principal:</b><br>Tasa de respuesta: % pacientes con una disminución ≥50% en la puntuación HAM-A respecto al valor basal.<br><br>Tasa de remisiones: % pacientes con puntuación final en HAM-A ≤7<br><br>Tasa de mejoría sostenida: disminución ≥30% en la puntuación HAM-A mantenida hasta el final del estudio.<br><br><b>Seguridad:</b> registro de efectos adversos y abandonos | <b>Cambio respecto al basal:</b><br>D60-120: -11,8 **<br>VEN: -12,40 ***<br>Placebo: -9,19<br><br><b>% Respuesta:</b><br>D60-120: 47% n.s.<br>VEN: 54% ***<br>Placebo: 37%<br><br><b>% Remisión:</b><br>D60-120: 23% n.s.<br>VEN: 30% *<br>Placebo: 19%<br><br><b>% Mejoría sostenida:</b><br>D60-120: 55% **<br>VEN: 54% **<br>Placebo: 39%<br><br>(*):p≤0,05vs placebo<br>(**):p≤0,01 vs placebo<br>(***):p≤0,001 vs placebo<br>n.s.: p>0,05<br><br><b>- % abandonos EA:</b><br>D60-120 14,2%<br>VEN 11%<br>placebo 1,9%<br>(p<0,001)<br><br><b>- EA más frecuentes</b><br>(incidencia ≥ 5% y superior a placebo):<br>náuseas, estreñimiento, boca seca, somnolencia, fatiga, disminución apetito, insomnio, disminución líbido, bostezos. | Total: 3 puntos<br><br>-Aleatorizado: 1<br>-Doble ciego: 1<br>-Pérdidas: 1<br>-Aleat. apropiada: 0<br>-Enmascaram: 0<br><br>pérdidas 40,7% |

| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)   | Tipo de estudio y objetivo  | Población estudiada<br>(Criterios de<br>inclusión/exclusión)  | Pauta de tratamiento   | Variables de medida<br>(end-point)  | Resultados<br>(tamaño del efecto/<br>valores p/ intervalos<br>de confianza)  | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad)   |
|---|---|---|--|---|--|--|
| <b>HMDW</b><br><br>Ref. 6<br><br>Nicolini H.<br>Psychol Med.<br>2009;39(2):267-<br>76.<br><br>Financiado por<br>Eli Lilly | Estudio aleatorizado, multicéntrico,<br>doble ciego, con dosis flexibles y<br>grupos paralelos, controlado con<br>placebo y venlafaxina.<br><br>Objetivo principal: estudiar la<br>eficacia de duloxetina 60-120 mg y<br>venlafaxina (75-225 mg)<br>comparados con placebo en el<br>tratamiento agudo de TAG en<br>adultos.<br><br>Duración: 10 semanas | 581 pacientes ≥18 años<br>con diagnóstico de TAG<br>según DSM-IV, de<br>intensidad moderada<br>(HADS ≥10, CAS ≥9,<br>CAS ≥ RDS, CGI-S ≥4)<br><br>Criterios de exclusión:<br>diagnóstico previo (6<br>meses) de depresión<br>mayor; comportamiento<br>antisocial o riesgo de<br>suicidio; historia de<br>abuso/dependencia a<br>sustancias psicoactivas o<br>alcohol. Uso de<br>benzodiazepinas en 2<br>semanas previas o tto con<br>IMAO o fluoxetina en 4<br>semanas previas. Ausencia<br>de respuesta a 2 o más<br>tratamientos anteriores con<br>antidepresivos o<br>benzodiazepinas o inicio o<br>cambio de psicoterapia o<br>terapia no farmacológica en<br>6 semanas previas. | - D20: Duloxetina 20<br>mg/día (n=84)<br>- D60-120: Duloxetina<br>60 a 120 mg/día<br>(n=158)<br>- VEN: Venlafaxina<br>Retard 75-225 mg<br>(n=169)<br>- Placebo (n=170)<br><br>(Dosis media al final del<br>estudio de duloxetina<br>de 90,0 mg/día y de<br>venlafaxina de 151,3<br>mg/día) | <b>Variable principal:</b><br>Reducción media de<br>la puntuación total en<br>la escala HAM-A<br>(escala 0 a 56).<br><br><b>Variable principal:</b><br>Tasa de respuesta: %<br>pacientes con una<br>disminución ≥50% en<br>la puntuación HAM-A<br>respecto al valor<br>basal.<br><br>Tasa de remisiones:<br>% pacientes con<br>puntuación final en<br>HAM-A ≤7<br><br>Seguridad: registro de<br>efectos adversos y<br>abandonos | <b>Cambio respecto al<br/>           basal:</b><br>D20: -14,7**<br>D60-120: -15,3 ***<br>VEN: -15,5 ***<br>Placebo: -11,6<br><br><b>% Respuesta:</b><br>D20: 60%**<br>D60-120: 65% ***<br>VEN: 61% ***<br>Placebo: 42%<br><br>(*):p≤0,05vs placebo<br>(**):p≤0,01 vs placebo<br>(***):p≤0,001 vs placebo<br><br><b>- % abandonos EA:</b><br>D20: 4,8%<br>D60-120 12,7%<br>VEN 11,8%<br>placebo 8,8% (n.s.)<br><br><b>- EA más frecuentes</b><br>(incidencia ≥ 5% y<br>superior a placebo):<br>náuseas, boca seca,<br>fatiga, estreñimiento,<br>hiperhidrosis,<br>somnolencia, temblor. | Total: 4 puntos<br><br>-Aleatorizado: 1<br>-Doble ciego: 1<br>-Pérdidas: 1<br>-Aleat. apropiada: 1<br>-Enmascaram: 0<br><br>pérdidas 31,8% |

| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)  | Tipo de estudio y objetivo  | Población estudiada<br>(Criterios de<br>inclusión/exclusión)   | Pauta de tratamiento  | Variables de medida<br>(end-point)  | Resultados<br>(tamaño del efecto/<br>valores p/ intervalos<br>de confianza)   | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad)  |
|--|---|--|---|---|---|---|
| <b>HMDV</b><br><br>Ref. 8<br><br>Davidson JR.<br>Eur<br>Neuropsychoph<br>armacol. 2008<br>Sep;18(9):673-<br>81.<br><br>Financiado por<br>Eli Lilly y<br>Boehringer<br>Ingelheim. | <p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con dosis flexibles, grupos paralelos y controlado con placebo.</p> <p>Objetivo principal: estudiar la eficacia a largo plazo de duloxetina 60-120 mg al día para la prevención de recaídas en pacientes con TAG que han respondido a un tratamiento inicial de 6 meses con duloxetina.</p> <p>Duración: 26 semanas fase abierta + 26 semanas fase doble ciego</p> | <p>Fase abierta: pacientes <math>\geq 18</math> años con diagnóstico de TAG según DSM-IV, de intensidad moderada (CGI-S <math>\geq 4</math>, HADS <math>\geq 10</math>, CAS <math>\geq 9</math>, CAS <math>\geq</math> RDS)</p> <p>Fase de continuación: pacientes respondedores (2 últimas visitas con reducción <math>\geq 50\%</math> en la puntuación HAM-A hasta una puntuación <math>\leq 11</math> y CGI-I <math>\leq 2</math>).</p> <p>Criterios de exclusión: diagnóstico previo (6 meses) o actual de depresión mayor, o abuso /dependencia a sustancias; historia en el último año de trastorno de pánico, de estrés postraumático o de alimentación; trastornos obsesivo-compulsivo o bipolar o psicosis. No medicación psicotrópicas en 7 días previos a aleatorización (14 días para benzodiazepinas o 4 semanas para fluoxetina o IMAO). Consumo excesivo de cafeína, o condiciones medicas que contraindicarían el uso de duloxetina, embarazo o lactancia. Tratamiento previo con duloxetina o ausencia de respuesta a 2 trat. previos adecuados del TAG.</p> | <p><b>-Fase abierta</b><br/> <b>N = 887</b> pacientes con Duloxetina 60 – 120 mg.</p> <p><b>-Fase doble ciego, de continuación:</b><br/> <b>N = 429</b> pacientes<br/>           - Duloxetina 60 -120 mg/día (n=216)<br/>           - Placebo (n=213)</p> | <p><b>Variable principal:</b><br/>           Tiempo hasta la recaída en la fase de continuación.</p> <p>Recaída: aumento en CGI-S de <math>\geq 2</math> puntos desde la aleatorización hasta una puntuación <math>\geq 4</math> (moderada) con criterio de TAG o discontinuación por falta de eficacia).</p> <p><b>Seguridad:</b><br/>           EA espontáneamente notificados y razones para la discontinuación.</p> | <p><b>% Recaída:</b><br/>           D60-120: 13,7%<br/>           Placebo: 41,8%</p> <p>p&lt;0,001 vs placebo</p> <p>El tiempo hasta la recaída fue mayor en pacientes tratados con duloxetina comparado con placebo.</p> <p><b>- % abandonos EA:</b><br/>           Fase inicial: 13,6%, (náuseas el EA más frecuente).<br/>           Fase continuación: 1,9% con duloxetina; 1% con placebo.<br/>           Combinando las dos fases, el % abandono en pacientes tratados con duloxetina es 14,1%.</p> | <p>Total: 5 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1<br/>           -Doble ciego: 1<br/>           -Pérdidas<sup>1</sup><br/>           -Aleat. apropiada: 1<br/>           -Enmascaram: 1</p> <p>pérdidas 34% en la fase de continuación</p> |