Tratamiento farmacológico para la fobia social

Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2

Producido por

Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK
Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918
E-mail: info@update.co.uk
Sitio web: http://www.update-software.com

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.
Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd.
Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan grantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.
El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.
El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN....1
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS....2
ANTECEDENTES....2
OBJETIVOS....3
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN....3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS....4
MÉTODOS DE LA REVISIÓN....4
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS....5
CALIDAD METODOLÓGICA....6
RESULTADOS....6
DISCUSIÓN....7
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES....9
AGRADECIMIENTOS....9
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS....10
NOTAS....10
FUENTES DE FINANCIACIÓN....10
REFERENCIAS....10
TABLAS....15
- Characteristics of included studies....15
- Characteristics of excluded studies....23
- Characteristics of ongoing studies....23

CARÁTULA....24
RESUMEN DEL METANÁLISIS....25
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS....28
- 01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social....28
  - 01 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta....28
  - 02 Elemento de gravedad en la escala Clinical Global Impressions (CGI-S)....29
  - 03 Otra Escala de Gravedad de Síntomas de Fobia Social....30
  - 04 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Miedo....31
  - 05 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Evitación....32
  - 06 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Total....33
- 02 Medicación versus Placebo: Síntomas concomitantes....34
  - 01 Depression Scale....34
- 03 Medicación versus Placebo: Discapacidad (Sheehan Disability Scale)....35
  - 01 Subescala de trabajo....35
  - 02 Subescala social....36
  - 03 Subescala familiar....37
- 04 Medicación versus Placebo: Tasa de abandonos....38
  - 01 Tasa de abandonos....38

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

05 Medicación versus Placebo: Ansiedad de rendimiento....39
01 Escala de ansiedad de rendimiento....39
06 Medicación versus Placebo: Datos de Extensión....39
01 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta.39
02 Liebowitz Social Anxiety Scale....39
07 Medicación versus Placebo: Prevención de Recaídas....40
01 Tasa de recaídas....40
08 Análisis de sensibilidad: Multicéntrico versus único centro....41
02 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta.41
09 Análisis de sensibilidad: Fobia social generalizada versus inclusiva....42
01 Escala de Mejoría de la Clinical Global Impressions (CGI-I o similar) 42

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Tratamiento farmacológico para la fobia social

Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ

Esta revisión debería citarse como:
Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Tratamiento farmacológico para la fobia social (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
Fecha de la modificación más reciente: 17 de junio de 2004
Fecha de la modificación significativa más reciente: 20 de julio de 2000

RESUMEN

Antecedentes
La fobia social, o trastorno por ansiedad social, es un trastorno prevalente e incapacitante. Existen cada vez más pruebas de que la fobia social se encuentra mediada por factores neurobiológicos específicos, y se observa un creciente interés en el uso de medicación en su tratamiento.

Objetivos
Evaluar los efectos del tratamiento farmacológico para la Fobia Social y determinar si algunas clases particulares de medicación son más eficaces o aceptables que otras en su tratamiento.

Estrategia de búsqueda
Los estudios de tratamiento farmacológico para la fobia social se identificaron mediante búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Depresión, Ansiedad y Neurosis (Cochrane Depression, Anxiety & Neurosis Group), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (La Cochrane Library, número 1, 2004), MEDLINE (1966 a 2003) y Psyclit (1966 a 2003). Además, se solicitaron ECA publicados y no publicados a los investigadores de fobia social y a las compañías farmacéuticas, y se buscaron estudios adicionales en cualquier idioma en las listas de referencias de artículos recuperados.

Criterios de selección
Se consideraron para la revisión todos los ECA de tratamiento farmacológico para la fobia social.

Recopilación y análisis de datos
Dos evaluadores analizaron de forma independiente la calidad de los ensayos seleccionados en base a la Escala de Calificación de Calidad (Quality Rating Scale) del Grupo Cochrane de Depresión, Ansiedad y Neurosis, y los mismos evaluadores recopilaron los datos referidos a las respuestas al tratamiento y las calificaciones de los síntomas de fobia social Se estableció contacto con los investigadores para obtener los datos faltantes. Los estadísticos de resumen se estratificaron según la clase de medicación (ISRS - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IMAO - inhibidores de la monoaminooxidasa; RIMA - inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa), a partir de las cuales se calcularon las medidas dicotómicas y continuas, se evaluó la heterogeneidad y se realizaron los análisis de subgrupos y de sensibilidad.

Resultados principales
Se incluyeron en el análisis 36 ECA sobre un rango de fármacos (4268 participantes); 26 de estos ensayos fueron a corto plazo (14 semanas o menos). El gráfico de distribución en embudo proporcionó pruebas de sesgo de publicación.

Los estadísticos de resumen para el estado de los respondedores (evaluados mediante los elementos de cambio en la escala Clinical Global Impressions (CGI-C) (Impresión Clínica Global)) de 25 comparaciones a corto plazo demostraron la superioridad de diversas medicaciones sobre el placebo (riesgo relativo de la ausencia de respuesta (RR) = 0,63; IC del 95%: 0,55 a 0,72; modelo de efectos aleatorios). La respuesta al tratamiento mediante los inhibidores de la recaptación de serotonina (N = 11; RR = 0,67; IC del 95%: 0,59 a 0,76), los IMAO (N = 3; RR = 0,43; IC del 95%: 0,24 a 0,76) y los RIMA (N = 6; RR = 0,74; IC del 95%: 0,59 a 0,91) apoyaron el valor de estos agentes. Sin embargo, los ISRS fueron significativamente más efectivos que los RIMA (prueba de heterogeneidad estratificada de Deeks (Deeks 2001): Qb = 29,82; p <0,00001).

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Los estadísticos de resumen para los síntomas de fobia social de 16 comparaciones mediante la Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) (Escala de Ansiedad Social Liebowitz) mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre la medicación y el placebo (diferencia de medias ponderada = -15,56; IC del 95%: -17,95 a -13,16), en la que este efecto fue otra vez más evidente para los ISRS. La medicación fue también significativamente superior al placebo en la reducción de los grupos de síntomas de fobia social, los síntomas depresivos concomitantes y la discapacidad asociada. Tres comparaciones de estudios de mantenimiento (riesgo relativo de la ausencia de respuesta = 0,58; IC del 95%: 0,39 a 0,85) y cinco comparaciones de estudios de prevención de recaídas (riesgo relativo de recaídas = 0,33; IC del 95%: 0,22 a 0,49) apoyaron el valor del tratamiento farmacológico a largo plazo en los pacientes que respondieron al tratamiento.

Conclusiones de los autores

Esta revisión proporciona pruebas de que la medicación puede ser efectiva en el tratamiento de la fobia social a corto plazo, y las pruebas más sólidas de la eficacia del tratamiento corresponden a los ISRS. Además, los datos apoyan la continuación del tratamiento farmacológico a largo plazo en los pacientes que responden al mismo. No obstante, debe reconocerse la posibilidad de sesgo de publicación. Las cuestiones adicionales para investigar en el futuro incluyen el uso de medicación en niños y adolescentes con fobia social, y en los casos de fobia social con trastornos psiquiátricos concomitantes.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Una revisión sistemática de ensayos aleatorios controlados con placebo (ECA) proporciona pruebas de la eficacia de la medicación, en particular de los ISRS, en el tratamiento de la fobia social.

La fobia social -o trastorno por ansiedad social- se considera cada vez más como un trastorno médico prevalente e incapacitante. Los estadísticos de resumen para el estado de los pacientes que responden (mediante el elemento de cambio de la escala Clinical Global Impressions (CGI-I)) y para los síntomas y grupos de síntomas de la fobia social (mediante la Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)) demostraron que la medicación fue significativamente más efectiva que el placebo. Este efecto se observó de modo más consistente entre los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y en menor grado entre los IMAO (inhibidores de monoaminooxidasa) y los RIMA (inhibidores reversibles de monoaminooxidasa). El mismo modelo se observó en la reducción de la depresión concomitante y la discapacidad asociada. Además, los estudios de mantenimiento y de prevención de recaídas confirman el valor de la medicación a largo plazo en los pacientes que responden al tratamiento.

ANTECEDENTES

Aunque los síntomas de la fobia social -o trastorno por ansiedad social- se han reconocido hace mucho tiempo (Marks 1966), la inclusión del trastorno en la nomenclatura psiquiátrica oficial ha sido más recientemente (APA 1980). Los criterios de diagnóstico para la fobia social proporcionados por la tercera edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) promovieron la investigación sobre la epidemiología, la psicobiología y el tratamiento de este trastorno. La investigación epidemiológica posterior determinó que el trastorno es sumamente prevalente en una amplia variedad de contextos, que se caracteriza por la cronicidad y la comorbilidad significativas, y que se asocia con un marcado deterioro funcional, el que incluye la disfunción académica, ocupacional, marital y social (Kessler 1994). Dicha información disipa el escepticismo acerca de si la fobia social es realmente un trastorno médico y apoya la importancia de la intervención terapéutica.

Se han propuesto diversos modelos psicológicos de fobia social, lo que proporciona una justificación para el uso de psicoterapia en el tratamiento de esta enfermedad. Al mismo tiempo, hay un cuerpo de trabajo cada vez mayor que demuestra que la fobia social está mediada por circuitos neurológicos específicos, donde los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos son particularmente importantes (Stein 2002E), lo que proporciona una justificación para el uso del tratamiento farmacológico. En efecto, existe un creciente conjunto de pruebas que demuestra que la terapia cognitivo-conductual (TCC) y ciertos fármacos son efectivos en el tratamiento de la fobia social (Gould 1997; Fedoroff 2001), y en la actualidad, los expertos coinciden en que ambas modalidades cumplen una función en el tratamiento de este trastorno (Ballenger 1998; Bandelow 2002). Es interesante observar que tanto la TCC como el tratamiento farmacológico pueden normalizar las alteraciones funcionales neuroanatómicas en la fobia social (Furmark 2002). No obstante, esta revisión se centrará exclusivamente en las intervenciones que emplean medicación para el tratamiento de la fobia social.

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Se han estudiado una variedad de fármacos para la fobia social. Los primeros informes señalaron el valor potencial de los inhibidores de monoaminooxidasa (IMAO) y los betabloqueantes (Tyrer 1973; Gorman 1987), los trabajos posteriores se centraron en la función de los inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (RIMA) (Versiani 1992, phen) y las benzodiazepinas de alta potencia (Davidson 1991), y estudios más recientes se han centrado en los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos más nuevos (van der Linden 2000). Además, la buspirona (van Vliet 1992), ciertos anticonvulsivantes (Pande 1999) y los antipsicóticos de nueva generación (Barnett 2002) han recibido atención en ensayos controlados aleatorios (ECA).

La revisión sistemática de estos estudios de tratamiento farmacológico puede ser útil para abordar varias preguntas en esta área. Primero, ¿el tratamiento farmacológico es realmente una forma eficaz de tratamiento para la fobia social? Dado el escepticismo acerca del diagnóstico, y la importancia de los modelos psicológicos y los estudios de psicoterapia en la fobia social, la función del tratamiento farmacológico sigue siendo discutible para algunas personas. Para aquellos que aceptan la función del tratamiento farmacológico, todavía existen preguntas sin responder acerca de la dosis y duración adecuadas de dichos tratamientos para la fobia social. Por lo tanto, aunque los expertos indiquen por consenso que el tratamiento farmacológico para la fobia social debe continuar al menos un año, es posible que haya habido relativamente pocos datos para apoyar esta conclusión en el momento en que se estableció (Ballenger 1998).

Segundo, ¿existen clases particulares de medicación que sean más efectivas para el tratamiento de los síntomas o más aceptables para el paciente en cuanto a los eventos adversos que otras? El uso de antidepresivos de más reciente aparición (p.ej., los ISRS) para la fobia social ha planteado la comparación de estos agentes con los fármacos más antiguos (p.ej., los IMAO). Los consensos de expertos han indicado que, en vista de la eficacia y tolerabilidad, los ISRS deben considerarse como los fármacos de primera línea para el tratamiento de la fobia social, y que los betabloqueantes cumplen una función en el tratamiento de la "ansiedad de rendimiento" (Ballenger 1998; Bandelow 2002); es importante determinar si tales recomendaciones tienen apoyo en las pruebas de los ECA.

Tercero, ¿puede una revisión sistemática de ECA proporcionar información acerca de las variables más importantes que afectan la respuesta al tratamiento farmacológico? Los factores metodológicos como el número de centros participantes o la duración del ensayo pueden afectar los resultados del tratamiento (Stein 2002C). También se ha sugerido que los factores clínicos como la naturaleza del subtipo de fobia social (p.ej., generalizada versus no generalizada) y la gravedad de los síntomas iniciales cumplen una función (Stein 2002C). Es posible que la base de datos de ECA sobre fobia social proporcione información más concluyente acerca de los índices de predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico en este trastorno.

De hecho, en años recientes se ha publicado una serie de revisiones de tratamiento farmacológico para la fobia social (Liebowitz 1985; Davidson 1998; Blanco 2002). Estas revisiones han sido útiles para resumir la investigación existente, y han señalado los fallos metodológicas y esbozado las áreas de futura investigación. Además, se han realizado varias revisiones sistemáticas (Gould 1997; van der Linden 2000; Fedoroff 2001) que han proporcionado lecciones valiosas para los médicos y los investigadores. Las revisiones posteriores en esta área deben adherirse a las guías proporcionadas por la Colaboración Cochrane (Mulrow 1997) o similares (Moher 1999) para la identificación sistemática de ensayos, la investigación de las fuentes de heterogeneidad, la medición de la calidad metodológica y la estimación de los efectos de la intervención.

El objetivo de los autores fue realizar una revisión sistemática de los ECA controlados con placebo acerca del tratamiento farmacológico de la fobia social mediante las recomendaciones y el software de la Colaboración Cochrane.

OBJETIVOS

Los objetivos principales fueron 1) Identificar y analizar los ECA (con excepción de los ensayos sin un control de placebo o en los que se haya combinado el tratamiento farmacológico con psicoterapia) del tratamiento farmacológico de la fobia social, publicados o no publicados, pero que se hayan completado antes del final de 2003; y 2) Proporcionar una estimación de los efectos de la medicación en este trastorno. Los objetivos secundarios fueron examinar si algunas clases particulares de medicación son más efectivas o aceptables que otras en el tratamiento de la fobia social y cuáles son los factores (metodológicos, clínicos) que anticipan la respuesta al tratamiento farmacológico.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se consideraron para la inclusión los ensayos aleatorios controlados con placebo (ECA) que se hayan completado antes del final de 2003. Los ensayos que comparaban formas múltiples de medicación se incluían sólo si uno de los grupos de comparación era un grupo de placebo. La publicación no se relaciona necesariamente con la calidad del estudio y, de hecho, la publicación puede implicar ciertos sesgos (Easterbrook 1991; Dickersin 1992; Scherer 1994), por lo tanto, también se consideraron los informes no publicados, los resúmenes, los informes breves y los informes preliminares. Los estudios no se limitaron a un idioma en particular. Las diferencias entre los

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

ensayos (p.ej. el tamaño de la muestra, la duración del ensayo) no se utilizaron para excluir estudios.

Tipos de participantes

Se incluyeron todos los estudios de participantes con fobia social (determinada por los autores de los estudios). No hubo restricciones con respecto a los diferentes criterios de diagnóstico para la fobia social, la duración y gravedad de los síntomas, la presencia de trastornos concomitantes o la edad y el sexo de los sujetos. Sin embargo, estos descriptores se tabularon para abordar el tema de la posible repercusión sobre los efectos de la medicación. Aunque no se hicieron intentos sistemáticos para encontrar ensayos de medicación para la "ansiedad de rendimiento", la bibliografía sobre la fobia social a menudo formula observaciones sobre estos trabajos, y también se recopilaron estudios de participantes con esta afección.

Tipos de intervención

La revisión se centró en tratamientos farmacológicos solamente, en los que la intervención se limitaba a una sola forma de medicación y el comparador era un placebo (activo o no activo).

Tipos de medidas de resultado

Los estudios se incluían si proporcionaban una evaluación, después del tratamiento con la medicación o con el placebo, de la respuesta clínica en una medida de resultado categórica (con las tasas de respuesta), o de los síntomas o grupos de síntomas de la fobia social en medidas de resultado dimensionales (con las medias y las desviaciones estándar de las escalas).

Se recopilaron las tasas de respuesta clínica, determinadas a partir de la escala Clinical Global Impressions Improvement (CGI-I) -en la que los pacientes que responden se definen con una puntuación del elemento de cambio de 1= "mucho mejor" o 2 ="mejor" (Guy 1976)- o por una medida o definición estrechamente relacionadas. Dado que la escala CGI-I ha sido utilizada ampliamente, y que también parece ser una medida sólida del valor clínico del tratamiento en la fobia social, se utilizó como medida de resultado principal para esta revisión. Para los estudios a largo plazo de prevención de recaídas, se recopilaron las tasas de recaídas tal como las definieron los autores de los estudios.

Se recopilaron las puntuaciones de los síntomas y grupos de síntomas de la fobia social en las escalas de calificación estandarizadas como la Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS); estas escalas determinan si los síntomas principales y los grupos de síntomas de la fobia social responden a la medicación. Además, se registraron los síntomas depresivos concomitantes medidos por escalas estandarizadas como la Hamilton Depression scale (HAM-D) (Escala de Depresión de Hamilton) (Hamilton 1959) y el deterioro funcional medido por escalas estandarizadas como la Sheehan Disability Scale (SDS) (Escala de Discapacidad Sheenan) (Sheehan 1996). Finalmente, se tabularon las tasas de abandono para proporcionar alguna indicación de la aceptabilidad de la medicación.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los estudios de tratamiento farmacológico de la fobia social se identificaron mediante búsquedas bibliográficas en MEDLINE (1966 a 2002), mediante las palabras de texto libre "social phobia OR social anxiety disorder" y "medication or pharmacotherapy or treatment". También se realizaron búsquedas similares en otras bases de datos bibliográficas: PsycLit y Dissertation Abstracts (una base de datos de disertaciones no publicadas).

Se realizó una búsqueda en el Registro de Ensayos Controlados de la Colaboración Cochrane de Depresión, Ansiedad y Neurosis (CCDANCTR) mediante los términos "#45(diagnosis)=phobic disorder *" y "#30 (intervention)=pharmacotherapy *" y "#xx(CCNDANCTR issue)=1993-2003".

Se realizó una estrategia de búsqueda inicial amplia para encontrar no solo ECA, sino también ensayos abiertos y revisiones de revistas y capítulos del tratamiento farmacológico de la fobia social; se buscaron ECA adicionales en las listas de referencias de los artículos recuperados y se incluyeron estudios en cualquier idioma.

Se solicitaron ECA publicados y no publicados a los investigadores en el área del tratamiento farmacológico de la fobia social (identificados en las búsquedas bibliográficas) y a las compañías farmacéuticas (identificados en el "Psychiatric Research Reports", un boletín informativo de la American Psychiatric Association), a saber: AstraZeneca, Abbott, Aventis, Bristol-Myers-Squibb, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck, Novartis, Organon, Pharmacia, Pfizer, Roche, Wyeth. No obstante, no se realizaron búsquedas manuales en revistas (con excepción de las de la base de datos de CCDANCTR, en las que ya se había realizado la búsqueda manual) y tampoco se examinaron sistemáticamente los resúmenes de congresos (la denominada "literatura gris").

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Los ECA seleccionados se evaluaron y se recopilaron. Se diseñaron formularios tipo hoja de cálculo con el propósito de registrar la información descriptiva y se utilizó el software Review Manager (RevMan) para introducir estos datos. Cuando faltaba información, los revisores establecieron contacto con los investigadores por carta o e-mail en un intento de obtenerla.

Se obtuvo la siguiente información de cada ensayo; a) Las características de los ensayos, incluido el año de publicación, el instrumento utilizado para el diagnóstico (p.ej. SCID), el uso de placebo previo, el uso de un criterio de gravedad mínima, el número de centros participantes y la calidad metodológica (según la evaluación de la Quality of Research Scale del CCDAN (http://web1.iop.kcl.ac.uk/IoP/ccdan/qrs.htm); b) Las características de los participantes, incluido los criterios de diagnóstico (p.ej., DSM-IV), el subtipo de fobia social (p.ej.,

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

fobia social generalizada), la duración y la gravedad de los síntomas, la presencia de depresión concomitante, la edad media, la distribución por sexo; c) Las características de la intervención, incluida la clase de medicación, las dosis y las duraciones utilizadas; d) Las medidas de resultado empleadas, y si los datos reflejaban un análsisi por intención de tratar (intention-to-treat) (ITT) con la última observación realizada (LOCF), o la muestra de casos completos/observados (OC), así como las tasas de abandono.

Los estadísticos de resumen para las medidas categóricas y continuas se obtuvieron a partir de un modelo de efectos aleatorios (el modelo de efectos aleatorios incluye el error muestral dentro de los estudios y la variación entre estudios, mientras que el modelo de efectos fijos considera sólo la variación dentro del estudio). Dado que la variable de resultado adversa de interés (respuesta al placebo) es frecuente (>20%), el riesgo relativo se utilizó como estadístico de resumen para la escala CGI-I. Los ensayos cruzados (cross-over) se incluyeron en el cálculo de las estadísticas de resumen sólo cuándo fue posible extraer los datos de la medicación y del placebo del primer período de tratamiento.Se calcularon las puntuaciones de la diferencia de medias ponderada para las comparaciones de datos continuos de escalas iguales o similares. Se determinaron diferencias de medias estandarizadas para aquellas comparaciones que emplearon un rango de escalas, como las comparaciones de comorbilidad.

En el caso de los datos de ensayos que emplearon dosis fijas múltiples de medicación, el sesgo introducido al comparar los estadísticos de resumen para grupos múltiples contra el mismo control de placebo se evitó al combinar las medias y las desviaciones estándar a través de todos los brazos de tratamiento como una función del número de participantes en cada brazo. Por la misma razón, el análisis se limitó a los estadísticos de resumen para una única forma de medicación en los ensayos en que se compararon múltiples tipos de medicación con un control de placebo. La decisión con respecto a qué grupo de medicación se debía incluir en el análisis se tomó en una base de caso por casocon el objetivo de maximizar el número de ensayos de fármacos importantes pero con poca representación. La heterogeneidad (es decir, si las diferencias entre los resultados de los ensayos eran mayores de lo que se podría esperar sólo por azar) se evaluó mediante la prueba de ji cuadrado (un nivel de significación de menos de 0,10 se interpretó como prueba de heterogeneidad, en reconocimiento del bajo poder estadístico de la prueba de ji cuadrado (Deeks 2003)) y visualmente mediante el gráfico de riesgo relativo para la escala CGI-I. Se consideraron los análisis de subgrupos (Thompson 1994) para evaluar las diferencias sistemáticas entre los estudios. En particular, (1) los ensayos multicéntricos se compararon con aquellos que se limitaron sólo a unos pocos centros (en general, los últimos tienen mayor probabilidad de asociarse con un tamaño de la muestra inferior, pero con menos variabilidad en las calificaciones de los médicos) y (2) los ensayos que incluyeron solamente participantes con diagnóstico de fobia social generalizada se compararon con aquellos en los que se evaluó la eficacia de la medicación en el tratamiento de todas las variantes de fobia social (la forma generalizada a menudo representa una forma más grave del trastorno).

Las diferencias de la respuesta al tratamiento entre los subgrupos se evaluaron por medio de la prueba de heterogeneidad de Deeks (Deeks 2001), que resta la suma del ji cuadrado de los subgrupos del ji cuadrado total para proporcionar una medida (Q_b) de heterogeneidad entre subgrupos. Al reconocer la posibilidad de que existieran efectos diferenciales para los diferentes tipos de medicación, todas las comparaciones se estratificaron por clase de medicación. Las observaciones de las diferencias de eficacia entre los ISRS y los RIMA (van der Linden 2000), dos de las clases de medicación más estudiadas y los únicos registrados para la fobia social, sugieren que las diferencias en el tipo de medicación podrían explicar una proporción apreciable de cualquier heterogeneidad observada. Sin embargo, debido a los datos limitados de los ensayos de fobia social que incluyeron benzodiazepina, betabloqueantes, anticonvulsivos y antipsicóticos, era recomendable colocar los datos de estos agentes en otra categoría ("Otra medicación"). Dada la variedad de fármacos incluidos en esta última categoría, las conclusiones basadas en el metanálisis se restringieron a los ISRS, los IMAO y los RIMA.

El sesgo de publicación se evaluó por medio de un gráfico de distribución en embudo de las tasas de respuesta al tratamiento (mostrado mediante los Análisis RevMan en cuanto a los tamaños del efecto (efectos fijos) y los errores estándar informados para cada ensayo). Se decidió no realizar meta-regresiones de la influencia de la duración y dosificación del tratamiento en el resultado, dada la consistencia relativa de la anterior (Modelo = 12 semanas; DE = 4,15) y el número pequeño de ensayos (tres) que investigaron el efecto de la dosificación en el resultado.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los ensayos incluidos se mencionaron con las citas, las características del diseño de la investigación, los participantes, la intervención, las medidas de resultado, las tasas de abandono y la calidad metodológica (Tabla 1- "Características de los estudios incluidos"). Se incluyeron 36 ECA sobre fobia social en el análisis (Tabla 1 - "Características de los estudios incluidos"). De estos ensayos, 26 eran a corto plazo (14 semanas o menos) e incluían un estudio cruzado (cross-over) (Katzelnick 1995), seis eran estudios de mantenimiento y cuatro eran estudios de recaídas. Los 36 ECA incluían 17 ensayos de ISRS (siete, paroxetina; cinco, sertralina; uno, fluoxetina; dos, fluvoxamina; uno, venlafaxina; y uno, escitalopram), tres ensayos de IMAO (fenelzina), tres ensayos de RIMA (cuatro, moclobemida; tres, brofaromine) y nueve estudios que se clasificaron como "Otra medicación". Esta última categoría incluyó tres ensayos de benzodiazepinas (dos de clonazepam, uno de bromazepam), dos de buspirona, dos de betabloqueantes

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

(atenolol, pindolol), un ensayo de un anticonvulsivante (gabapentina) y un ensayo de un antipsicótico de nueva generación (olanzapina). Uno de estos ensayos (Marango 2002) todavía no estaba publicado, y los restantes estaban disponibles en revistas en inglés. Se recopilaron dos estudios que se centraron en la ansiedad de rendimiento (Tabla 1). Los estadísticos de resumen para los brazos de atenolol y moclobemida de los dos ensayos de tratamiento múltiple (Liebowitz 1992, phen y Versiani 1992, phen, respectivamente) se excluyeron del análisis, para favorecer la inclusión de los datos de los brazos de fenelzina en ambos ensayos, con la finalidad de aumentar el número total de ensayos de IMAO.

Los ensayos excluidos también se mencionaron con las citas y sólo se presenta el motivo de la exclusión (Tabla 2 -"Características de los estudios excluidos"). Dos de los primeros ensayos y un ensayo de niños con trastornos por ansiedad no informaron los datos por separado para los pacientes con fobia social y no se pudieron incluir. Los estudios de la ansiedad de rendimiento que tenían datos incompletos y los ensayos de fobia social que no incluían un brazo de placebo también se tabularon.

CALIDAD METODOLÓGICA

Ha habido cierta controversia acerca de cuál es el mejor método para medir la calidad de los ensayos, y sigue siendo necesario realizar más trabajo en esta área (Berlin 1999). En esta revisión, la escala de Calidad de la Investigación de la CCDAN (http://web1.iop.kcl.ac.uk/IoP/ccdan/qrs.htm), de 23 elementos, se completó para cada estudio incluido a corto plazo; esta escala evalúa una serie de características, que incluyen el tamaño de la muestra, la duración de la intervención, el encubrimiento de la asignación, el cegamiento, la evaluación del cumplimiento y el análisis estadístico de los abandonos. En base a esta escala, 25 de los 36 estudios no informaron los criterios de exclusión utilizados o el número de personas excluidas, 22 no encubrieron la asignación al tratamiento o no lo informaron, 11 no proporcionaron información sobre la comparabilidad de los grupos de tratamiento y control, seis proporcionaron detalles inadecuados de los efectos secundarios experimentados y sólo un ensayo comprobó que los participantes se hubieran cegado adecuadamente. Los estudios incluidos en esta revisión obtuvieron una puntuación media de 25,1 (rango: 16 a 36) de un máximo de 46 en la escala.

RESULTADOS

Los estadísticos de resumen calculados para la respuesta clínica (en el item de mejoría de la escala Clinical Global Impressions (CGI-I) o un equivalente) de las comparaciones que incluían diversos antidepresivos y otros agentes demostraron que los pacientes que recibieron medicación tuvieron significativamente menos probabilidad de no responder que aquellos que recibieron placebo (riesgo relativo de la ausencia de respuesta = 0,63; IC del 95%: 0,55 a 0,72; modelo de efectos aleatorios), lo que indica que la medicación es realmente efectiva para el tratamiento a corto plazo de la fobia social. También se observó un efecto estadísticamente significativo de la medicación en el elemento de gravedad de la escala Clinical Global Impressions (CGI-S), donde la puntuación de medias ponderada de 11 comparaciones fue inferior por 1,02 unidades (IC del 95%: -1,52 a -0,51; modelo de efectos aleatorios) en el grupo de medicación que en el grupo de placebo. Se obtuvieron pruebas de la reducción de la gravedad de los síntomas para los ISRS (DMP = -0,49; IC del 95%: -0,68 a -0,29), y los IMAO (DMP = -1,46; IC del 95%: -2,53 a -0,39), pero no para los RIMA (DMP = -0,31; IC del 95%: -0,65 a 0,02).

En la escala más utilizada de síntomas de fobia social, la escala LSAS, la diferencia de medias ponderada calculada para 16 comparaciones fue de -18,00 (IC del 95%: -25,17 a -10,83). La reducción de la gravedad de los síntomas fue evidente para los ISRS (N = 7; DMP = -13,67; IC del 95%: -19,97 a -7,37) y los RIMA (N = 3; DMP = -7,24; IC del 95%: -12,14 a -2,35), pero no para los IMAO (N = 2; DMP = -26,01; IC del 95%: -56,92 a 4,90). La medicación fue superior al placebo en la escala LSAS para el grupo de síntomas de temor, con una diferencia de medias ponderada de -7,64 (N = 12; IC del 95%: -9,84 a -5,44) y para el grupo de síntomas de evitación, con una diferencia de medias ponderada de -6,76 (N = 12; IC del 95%: -8,80 a -4,73). (Unos pocos ensayos también han comparado los grupos de síntomas de rendimiento y sociales en la escala LSAS; estos síntomas responden habitualmente de forma similar). Hubo una tendencia hacia la reducción significativa de la gravedad de los síntomas con los ISRS, los RIMA (Q_b = 3,48; p = 0,06) y los IMAO (Q_b = 3,24; p = 0,07). Los IMAO, a su vez, redujeron la gravedad en mayor medida que los RIMA (Q_b = 8,31; p = 0,003). Otras escalas de calificación de los síntomas de la fobia social (incluida la Brief Social Phobia Scale (BPSP) (Escala de Fobia Social Breve) y la Social Avoidance and Distress Scale (SADS) (Escala de Trastorno y Evitación Social)) son muy diferentes entre sí como para determinar una diferencia de medias estandarizada; sin embargo, 12 comparaciones favorecieron nuevamente la eficacia de la medicación sobre el placebo, donde la puntuación promedio para el grupo de medicación era inferior por 0,80 unidades de DE (IC del 95%: -1,16 a -043) a la del grupo de placebo.

En general, el tratamiento farmacológico fue superior al placebo para los síntomas depresivos concomitantes, con una diferencia de medias estandarizada negativa de -0,22 (IC del 95%: -0,31 a -0,12) en 17 comparaciones. Sin embargo, de la tres clases de medicación, sólo los ISRS (DME = -0,26; IC del 95%: -0,48 a -0,03) demostraron una capacidad significativa para reducir los síntomas de depresión. La medicación fue también más efectiva que el placebo en la reducción de los niveles de discapacidad asociada en el trabajo (riesgo relativo = -1,42; IC del 95%: -2,12 a - 0,72), social (riesgo relativo = -1,14; IC del 95%: -1,53 a -0,75) y en la familia (riesgo relativo = -0,58; IC del 95%: -0,99 a 0,18), según se evaluó en 12 comparaciones

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

en la puntuación de DE. Sin embargo, una vez más, sólo los ISRS fueron consistentes en la reducción de la discapacidad en los tres dominios (DMP = -0,85; -0,88; y -0,42; respectivamente). En 27 comparaciones, las tasas de abandono para los sujetos tratados con medicación fueron similares a las tasas de los sujetos tratados con placebo (riesgo relativo = 0,97; IC del 95%: 0,86 a 1,10), lo que indica que no hubo diferencias significativas en la aceptabilidad. Además, no hubo diferencias en las tasas de abandono (Q_b = 2,55; p = 0,11) entre los 13 grupos de datos de los ISRS (riesgo relativo = 1,05; IC del 95%: 0,88 a 1,25) y los cinco grupos de datos de los RIMA (riesgo relativo = 0,82; IC del 95%: 0,64 a 1,05).

Para la respuesta clínica, la prueba de ji cuadrado general para la heterogeneidad fue altamente significativa (N = 25; ji cuadrado = 129,29; p<0,00001). Aunque los estudios a corto plazo de los ISRS y los RIMA apoyan el valor de estos agentes, la respuesta al tratamiento es levemente superior para los ISRS (N = 11; riesgo relativo de la ausencia de respuesta = 0,67; IC del 95%: 0,59 a 0,76) que para los RIMA (N = 6; riesgo relativo de la ausencia de respuesta = 0,74; IC del 95%: 0,59 a 0,91), donde la mejor respuesta se observó con los IMAO (N = 3; riesgo relativo de la ausencia de respuesta = 0,43; IC del 95%: 0,24 a 0,76). Tanto los ISRS como los IMAO poseen tasas de respuesta significativamente mayores que los RIMA (Q_b = 29,82; p<0,00001 y Q_b = 21,26; p<0,00001; respectivamente), y los IMAO presentan tasas de respuesta mayores que los ISRS (Q_b = 4,58; p = 0,03). Los ensayos que se realizaron entre varios centros (N = 12; riesgo relativo = 0,69; IC del 95%: 0,60 a 0,80) demostraron niveles de respuesta al tratamiento significativamente inferiores (Q_b = 9,56; p = 0,002) que los estudios que se basaron en un único centro (N = 13; riesgo relativo = 0,53; IC del 95%: 0,40 a 0,70). Sin embargo, los ensayos que sólo incluyeron participantes con fobia social generalizada no fueron significativamente diferentes de aquellos que incluyeron otras formas de fobia social (Q_b = 4,92; p = 0,03). Esto no es sorprendente; aunque los estudios más recientes han tendido a centrarse en pacientes que sólo presentan fobia social generalizada, en los ensayos anteriores, los sujetos sin fobia social generalizada constituyen una proporción relativamente pequeña. Las tasas de respuesta de los ensayos que incluyeron sujetos con depresión mayor secundaria no serían diferentes a las tasas de los ensayos que no los incluyeron por la misma razón, dado que tales sujetos representan habitualmente sólo un porcentaje pequeño de casos. La inspección visual indicó relativamente pocas diferencias clínicas y metodológicas, además de las ya examinadas, que pudieran dar cuenta de la heterogeneidad observada entre los ensayos.

Sin embargo, un gráfico de distribución en embudo de la respuesta al tratamiento indica una fuerte posibilidad de sesgo de publicación (ver "Cifras adicionales" - gráfico de distribución en embudo de CGI-I), lo que indica que los ensayos incluidos en esta revisión podrían subestimar la variación real en la respuesta de la fobia social a la medicación. La respuesta general al tratamiento más pequeña observada en los ensayos multicéntricos en comparación con los ensayos realizados en un solo centro (compatible con las expectativas en relación a la variabilidad de los resultados entre centros) puede estar acentuada por la probabilidad reducida de que los ensayos más pequeños de respuesta negativa al tratamiento se publiquen, ya que estos estudios más pequeños estarían basados en un único centro. El valor del tratamiento farmacológico a largo plazo se comprobó en los estudios de mantenimiento (riesgo relativo de la ausencia de respuesta = 0,58; IC del 95%: 0,39 a 0,85 en tres grupos de datos) y en los estudios de prevención de recaídas (riesgo relativo de la ausencia de respuesta = 0,33; IC del 95%: 0,22 a 0,49; en cinco grupos de datos). Aunque en estos ensayos se incluyeron diferentes clases de fármacos, la prueba de ji cuadrado para la heterogeneidad no fue significativa en los estudios de mantenimiento y de prevención de recaídas, lo que indica que, en los pacientes que responden al tratamiento (que constituyen el grueso de los sujetos incluidos en los estudios a largo plazo), los efectos positivos de la medicación a largo plazo se observan con diferentes clases de medicación. El hecho de que en ambas comparaciones la estadística de ji cuadrado (que toma en consideración el número de ensayos (Higgins 2003)), sea cero indica que es improbable que la ausencia de heterogeneidad pueda atribuirse al bajo poder estadístico de la prueba de ji cuadrado para detectar heterogeneidad cuando el número de ensayos es pequeño.

Sólo dos estudios de "ansiedad de rendimiento" proporcionaron datos adecuados para la determinación de los estadísticos de resumen. En uno de estos estudios (con buspirona), los sujetos cumplieron con los criterios de diagnóstico para la fobia social, pero en el otro estudio (con un betabloqueante) no lo hicieron.

DISCUSIÓN

Dada la alta prevalencia y los enormes costes personales y sociales que acarrea la fobia social, es gratificante ver el número creciente de ECA de tratamiento farmacológico para este trastorno. Éstos incluyen varios ensayos controlados que comparan el tratamiento farmacológico y la TCC, así como varios ensayos a largo plazo (> que 14 semanas). Sin embargo, se encontraron pocos ensayos controlados en sujetos pediátricos (Research Unit 2001) o en sujetos con trastornos psiquiátricos concomitantes (Randall 2001). De modo similar, se han realizado pocos ensayos de fobia social en el ámbito psiquiátrico general o en el de atención primaria (Allsopp 1984; Blomhoff 2001). Es importante observar que existen pruebas crecientes de que ciertos fármacos son efectivos en el tratamiento a corto plazo de este trastorno. Sin duda, los estadísticos de resumen de esta revisión indican un efecto positivo para la medicación sobre el placebo en el estado de los pacientes que responden, lo que se comprueba en la reducción de los síntomas centrales, los grupos de síntomas y la discapacidad asociada.

El escepticismo acerca de la fobia social proviene de aquellos que no la consideran un trastorno médico y de los que creen que se comprende mejor como una forma de trastorno de la

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

personalidad. La primera clase de escepticismo requiere una educación consistente, que enfatice la naturaleza crónica e incapacitante de los síntomas de la fobia social y su respuesta al tratamiento farmacológico. La segunda clase de escepticismo ahora se ve con menos frecuencia, dado que el trabajo persuasivo previo halló que el trastorno de la personalidad de evasión se superpone con la fobia social en la presentación clínica y responde al tratamiento con medicación para la fobia social. (Fahlen 1995B). De modo similar, no hay pruebas de que los fármacos ejerzan sus efectos en la fobia social sólo indirectamente mediante una reducción de los síntomas depresivos (aunque algunos estudios de fobia social han permitido la inclusión de depresión mayor secundaria a la fobia social, estos estudios invariablemente sólo permitieron sujetos cuyas puntuaciones en la escala de depresión estuvieran en el rango leve).

Sin embargo, la heterogeneidad en la respuesta clínica entre los diferentes ensayos de fobia social está representada sólo en parte por la variación metodológica y clínica, y puede reflejar diferencias reales de eficacia entre diferentes fármacos. Los expertos han argumentado por consenso que los ISRS son la medicación preferida de primera línea para la fobia social (Ballenger 1998; Bandelow 2002) y la revisión actual apoya la eficacia de estos agentes (son más efectivos que los IRMAO), así como su tolerabilidad (las tasas de abandono del grupo de medicación versus el grupo de placebo en los estudios de ISRS y de RIMA fueron similares). Los IMAO, en forma de fenelzina, y ciertas benzodiazepinas son también efectivas para la fobia social, pero si se consideran las inquietudes respecto de la facilidad para la administración (p.ej., los IMAO requieren restricciones dietéticas y farmacológicas) y los efectos secundarios (p.ej., las benzodiazepinas se asocian con eventos cognitivos adversos y requieren una suspensión lenta), parece razonable considerar estos agentes como una segunda línea de tratamiento. Aunque los ensayos de ISRS incluidos en la revisión utilizaron dosis de medicación compatibles con las recomendaciones recientes de los expertos (Ballenger 1998), existen relativamente pocos estudios rigurosos de resultado de las dosis que utilicen comparaciones de dosis fijas. La base de datos de paroxetina indica que la curva de respuesta a la dosis de ISRS es relativamente plana en la fobia social, pero que algunos pacientes pueden requerir dosis mayores (Liebowitz 2002). La mayoría de los estudios de los ISRS han sido de al menos 12 semanas de duración, y los resultados de la base de datos de paroxetina en relación a que una proporción significativa de los pacientes que no responden en la semana ocho comienzan a responder en la semana 12 apoyan el valor de utilizar un ensayo inicial similar en la práctica clínica (Stein 2002C). De modo similar, los estudios de mantenimiento demuestran alguna consolidación adicional de la respuesta clínica de la fobia social con el transcurso del tiempo.

Los ensayos negativos de fluoxetina (Kobak 2002) y fluvoxamina (Stein 1999) plantean la cuestión de si todos los ISRS son igualmente efectivos. Un gráfico de distribución en embudo asimétrico indica que no se publican los ensayos adicionales que demuestran una falta de eficacia. El estudio de fluoxetina incluido en esta revisión tuvo una tasa de respuesta relativamente alta del placebo, y no fue compatible con varios informes abiertos iniciales del valor de esta medicación en la fobia social. Se necesitan trabajos adicionales para comprender las diferencias de la respuesta al placebo en la base de datos de los estudios de fobia social (Oosterbaan 1997). En un estudio por Katschnig y cols. (1997), por ejemplo, la respuesta al placebo fue mayor en los pacientes sin trastorno de personalidad de evitación, en los pacientes con una duración corta de la enfermedad y en los pacientes con enfermedad menos grave. Kobak y cols. (2002) observaron que los pacientes que respondían al placebo tenían una respuesta anterior que los que respondían a la medicación, y también observaron que la menor gravedad de la enfermedad estaba asociada con una mayor respuesta al placebo.

Ahora está claro que la fobia social, en lugar de la construcción superpuesta del trastorno de personalidad de evasión, debe ser el centro de los ensayos de tratamiento farmacológico. No obstante, un rango de trastornos hipotéticos de fobia social merece un estudio más cercano. Hay una superposición evidente entre la fobia social y el taijin-kyo-fusho en oriente, y aunque el diagnóstico y el tratamiento de la fobia social pueden ser útiles en una amplia gama de contextos culturales (Matsunaga 2001, se necesitan trabajos adicionales para consolidar esta impresión. Otros trastornos, como el síndrome de referencia olfativa (Stein 1998B), también pueden caer dentro de un espectro hipotético de fobia social y beneficiarse a partir de las intervenciones para esta afección. Dada la frecuente prescripción de betabloqueantes para la "ansiedad de rendimiento", es sorprendente la falta relativa de apoyo de los metanálisis para esta intervención.

Aunque la escala LSAS es la mas frecuentemente utilizada para medir los síntomas en los ECA de tratamiento farmacológico para la fobia social, siguen existiendo varias preguntas acerca de sus propiedades psicométricas. No está claro, por ejemplo, cuáles son los puntos de corte óptimos de la escala LSAS para la respuesta al tratamiento y la remisión; esto es importante en vista del creciente interés en la medición de los resultados de la remisión para la fobia social (van Ameringen 2001B; Stein 2002E). Los resultados de los tratamientos no evaluados por escalas estandarizadas como la LSAS también merecen más atención. Por ejemplo, los síntomas fisiológicos suelen ser un motivo de preocupación para los pacientes (a veces, incluso determinan un pedido de cirugía) y no están registrados específicamente por la escala LSAS.

También se necesitan realizar trabajos adicionales para determinar el mejor enfoque para los pacientes que no logran responder al tratamiento farmacológico; existen relativamente pocos estudios que aumenten el tratamiento (Pecknold 1982; van Ameringen 1996; Stein 2001A) o que cambien el tratamiento farmacológico (Kelsey 1995) en la fobia social. La revisión actual tampoco aborda directamente la cuestión de cuál

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

es la intervención que tiene un tamaño del efecto más grande en la fobia social, si el tratamiento farmacológico o la psicoterapia (Gould 1997). Teóricamente, la concepción moderna de la fobia social como afección que incluye disfunciones psicobiológicas indicaría que no es necesario instituir dicotomías falsas entre el cerebro y la mente, y que ambas clases de intervención podrían ser útiles (Furmark 2002). Además, en la práctica clínica, se utilizan a menudo instrucciones de exposición (Gelernter 1991). Por otro lado, se ha afirmado que ciertos fármacos (p.ej. las benzodiazepinas) disminuyen los efectos de la psicoterapia, por lo que son importantes los estudios rigurosos de tratamiento farmacológico y psicoterapia combinados.

Un estudio previo por Silverstone y Salkind (1973) de tratamiento combinado halló que los barbitúricos no eran mejores que el placebo para aumentar la terapia de exposición en una muestra pequeña de pacientes con fobia social, aunque hubo una indicación de que los fármacos proporcionaban beneficios adicionales para fobias específicas. Sin embargo, Solyom y colegas (1973) sugirieron que la fenelzina podría usarse para ejercer un efecto temprano en una muestra mezclada de pacientes con trastorno de ansiedad (incluida la fobia social), donde la terapia conductual aparentemente tenía un efecto más duradero. El principio de que el tratamiento farmacológico y la psicoterapia pueden tener ventajas complementarias está fundamentado en parte por una serie de estudios posteriores (Gelernter 1991; Turner 1995; Liebowitz 1999; Blomhoff 2001).

Deben tenerse presentes los problemas inherentes del metanálisis (Bailar 1999); sin duda, el metanálisis no es un sustituto de la investigación clínica directa. Además, el contexto de la práctica clínica general es diferente a los ECA en centros especializados en muchos aspectos, uno de los más importantes es la necesidad de tratar a pacientes más complejos. En particular, las conclusiones acerca de la eficacia relativa de los diferentes agentes en ensayos con diferentes sujetos requieren una confirmación en comparaciones directas. Un estudio anterior que comparaba directamente la clomipramina con el diazepam indicó la superioridad de la clomipramina, pero incluyó relativamente pocos sujetos con fobia social (Allsopp 1984). La única comparación directa de un ISRS con la moclobemida (Atmaca 2002) no incluyó un control de placebos, pero sugirió la misma eficacia y tolerabilidad, lo que indica que se debe tener cuidado en la interpretación de los resultados de la revisión actual.

Sin embargo, una ventaja de la Colaboración Cochrane es que promueve la actualización regular de las revisiones en base a nuevas pruebas. Se espera que los datos adicionales de ECA actuales o nuevos referidos a la medicación para la fobia social estén disponibles para la inclusión en una futura revisión sistemática, para aclarar aspectos adicionales del tratamiento farmacológico de este trastorno. Dada la alta prevalencia de la fobia social, su cronicidad y morbilidad, y sus enormes costes personales y sociales, se necesita claramente realizar investigación prospectiva adicional sobre el tratamiento farmacológico de este trastorno; las revisiones sistemáticas y los análisis retrospectivos pueden ser útiles para integrar los resultados de dicho trabajo, así como para sugerir las áreas para la investigación posterior.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

La medicación puede ser efectiva en la fobia social al reducir los síntomas centrales y la discapacidad asociada, y debe considerarse como una parte del tratamiento de este trastorno. Esto es particularmente válido para los ISRS, como lo indican las consistentes pruebas tanto de la eficacia del tratamiento como del perfil relativamente bueno de efectos secundarios en relación con los IMAO y los RIMA. Otras variables clínicas y metodológicas no parecieron predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. La medicación, por lo tanto, debe considerarse actualmente en un amplio espectro de pacientes con fobia social, aunque debe reconocerse que ciertas formas de fobia social, como las que consisten exclusivamente en el temor a hablar en público, no estuvieron bien representadas en esta revisión. También debe reconocerse la posible influencia del sesgo de publicación en la representatividad de los resultados. Los resultados de esta revisión apoyan el consenso respecto de que los pacientes que responden a la medicación deben continuar con el tratamiento a largo plazo. Aunque a menudo se recomienda utilizar betabloqueantes para el tratamiento de la "ansiedad de rendimiento", los pacientes con fobia social deben tratarse mediante intervenciones de eficacia comprobada.

Implicaciones para la investigación

Se requieren ensayos adicionales en niños y adolescentes con fobia social, en pacientes con fobia social y trastornos mentales concomitantes, en ámbitos psiquiátricos y médicos generales, y en pacientes con fobia social resistente al tratamiento. La diferencia de eficacia entre los diferentes agentes merece más atención; hay pocos estudios que comparen directamente los diferentes agentes modernos y que incluyan un brazo de placebo. Se necesita prestar atención adicional a los pacientes que caen en un espectro de trastornos hipotéticos de fobia social, incluidos los pacientes con "ansiedad de rendimiento". Los resultados frecuentemente utilizados para los síntomas de la fobia social tienen limitaciones, y se necesita realizar un trabajo adicional en el concepto de remisión de la fobia social. Aunque los ISRS son efectivos, a veces tienen un comienzo de acción relativamente lento; también existe la necesidad de encontrar en el futuro agentes adicionales con diferentes mecanismos de acción.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reciben el apoyo de la MRC Research Unit on Anxiety and Stress Disorders (Ciudad del Cabo, Sudáfrica). Los autores desean agradecer a Lize van der Merwe por la

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

orientación estadística, así como a Marco Versiani, Christer Allugander y Russell Noyes por los datos de ensayos adicionales. Los autores también desean agradecer a los revisores internos y externos de la Colaboración Cochrane por las observaciones acerca de un borrador anterior, y por proporcionar asesoramiento sobre el proceso de una revisión de la Colaboración Cochrane. En CCDAN, Hugh McGuire proporcionó ayuda con las búsquedas bibliográficas.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores han recibido apoyo de una serie de diferentes empresas de la industria farmacéutica. En particular, el Mental Health Information Centre del MRC Research Unit on Anxiety and Stress Disorders ha recibido financiamiento de casi todas las compañías farmacéuticas relacionadas con la psiquiatría en Sudáfrica. Los autores también han participado en varios ensayos en curso de ISRS para la fobia social (escitalopram - Lundbeck; fluoxetina - Eli-Lilly; fluvoxamina CR- Solvay; pregabalin - Pfizer; moclobemida - Roche; paroxetina y paroxetina IR - GlaxoSmithKline) y han presentado datos de algunos de estos ensayos en nombre de las empresas patrocinantes.

NOTAS

Esta revisión se transmitió a los revisores actuales después de la publicación del protocolo original. El protocolo para la revisión actual se modificó y la revisión se completó posteriormente. Por lo tanto, el protocolo para esta revisión no es idéntico al protocolo inicialmente publicado creado por el Dr. G van der Linden.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- MRC Research Unit on Anxiety and Stress Disorders, Cape Town SOUTH AFRICA

Recursos internos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Allgulander 1999 *{published data only}*
Allgulander C. Paroxetine in social social anxiety disorder: a randomised placebo-controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999;**100**(**3**):193-8.

Baldwin 1999 *{published data only}*
Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwaechter I, Faure M. Paroxetine in social phobia /social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry* 1999;**175**:120-6.

Barnett 2002 *{published data only}*
Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, Davidson JR. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Journal of Psychopharmacology* 2002;**16**(**4**):365-8.

Blomhoff 2001 *{published data only}*
Blomhoff S, Haug TT, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *British Journal of Psychiatry* 2001;**179**:23-30.

Clark 1991 *{published data only}*
Clark DB, Agras WS. The assessment and treatment of performance anxiety in musicians. *American Journal of Psychiatry* 1991;**148**(**5**):598-605.

Connor 1998 *{published data only}*
Connor KM, Davidson JR, Potts NL, Tupler LA, Miner CM, Malik ML et al. Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;**18**(**5**):373-8.

Davidson 1993 *{published data only}*
Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R et al. Treatment of social phobia with clonazepan and placebo. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1993;**13**(**6**):423-8.

Fahlen 1995 A *{published data only}*
Fahlen T, Nilsson Hl, Borg K, Humble M, Pauli U. Social phobia: the clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor brofaromine. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1995;**92**(**5**):351-8.

Heimberg 1998 *{published data only}*
Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA et al. Cognitive behavioural group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12 week outcome. *Archives of General Psychiatry* 1998;**55**(**12**):1133-41.

James 1983 *{published data only}*
James IM, Burgoyne W, Savage IT. Effect on pindolol on stress-related disturbances of musical performance: preliminary communication. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1983;**76**(**3**):194-6.

Kasper 2002 *{published data only}*
Kasper S, Loft H, Smith JR. Escitilopram is efficacious and well tolerated in the treatment of social anxiety disorder. *Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA.* 2002.

Katschnig 1997 *{published data only}*
Katschnig K, Stein MB, Buller R. Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1997;**247**(**2**):71-80.

Katzelnick 1995 *{published data only}*
Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Mantle JM, Serlin RC. Sertraline for social phobia: A double-blind, placebo-controlled crossover study. *American Journal of Psychiatry* 1995;**152**(**9**):1368-71.

Kobak 2002 *{published data only}*
Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;**22**(**3**):257-62.

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Liebowitz 1992, aten *{published data only}*
Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J, Fyer A et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Archives of General Psychiatry* 1992;**49**(**4**):290-300.

Liebowitz 1992, phen *{published data only}*
Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J, Fyer A et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia: a placebo-controlled comparison. *Archives of General Psychiatry* 1992;**49**(**4**):290-300.

Liebowitz 2002A *{published data only}*
Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;**63**(**1**):66-74.

Liebowitz 2003 *{published data only}*
Liebowitz MR, DeMartinis N, Weihs KL, Londborg PD, Smith WT, Chung H et al. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;**64**(**7**):785-92.

Lott 1997 *{published data only}*
Lott M, Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Katz RJ et al. Brofaromine for social phobia: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997;**17**(**4**):255-60.

Marango 2002 *{unpublished data only}*
Marango RM. Treating social anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Presented at the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, 2002*. 2002.

Noyes 1997 *{published data only}*
Noyes R Jr, Moroz G, Davidson JR, Liebowitz MR, Davidson A, Siegel J et al. Moclobemide in social phobia: A controlled dose response trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997;**17**(**4**):247-54.

Pande 1999 *{published data only}*
Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;**19**(**4**):341-8.

Randall 2001 *{published data only}*
Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, Sonne SC, Thomas SE, Willard SL et al. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depression & Anxiety* 2001;**14**(**4**):255-62.

Schneier 1998 *{published data only}*
Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz MR. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *British Journal of Psychiatry* 1998;**172**:70-7.

Stein 1996 *{published data only}*
Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kroft CD, Chale RA, Cote D et al. Paroxetine in the treatment of generalized social phobia: open-label treatment and double-blind placebo-controlled discontinuation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;**16**(**3**):218-22.

Stein 1998 *{published data only}*
Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;**280**(**8**):708-13.

Stein 1999 *{published data only}*
Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 1999;**156**(**5**):756-60.

Stein 2002A *{published data only}*
Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA. Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2002;**17**(**4**):161-70.

Stein 2002B *{published data only}*
Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Archives of General Psychiatry* 2002;**59**(**12**):1111-8.

Turner 1994 *{published data only}*
Turner S, Beidel DC, Jacob RG. Social phobia: A comparison of behaviour therapy and atenolol. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1994;**62**(**2**):350-8.

van Ameringen 2001 *{published data only}*
Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM et al. Sertraline treatment of generalised social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 2001;**158**(**2**):275-81.

van Vliet 1992 *{published data only}*
van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *European Neuropsychopharmacology* 1992;**2**(**1**):21-9.

van Vliet 1994 *{published data only}*
van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology* 1994;**115**(**1-2**):128-34.

van Vliet 1997 *{published data only}*
van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of busiprone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;**58**(**4**):164-8.

Versiani 1992, Mocl *{published data only}*
Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *British Journal of Psychiatry* 1992;**161**:353-60.

Versiani 1992, phen *{published data only}*
Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *British Journal of Psychiatry* 1992;**161**:353-60.

Versiani 1997A *{published data only}*
Versiani M, Nardi AE, Figueira I, Mendlowicz M, Marques C. Double-blind placebo controlled trial with bromazepam in social phobia. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1997;**46**(**3**):167-71.

Walker 2000 *{published data only}*
Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, Bowen RC, Chokka PR, Goldner E et al. Prevention of relapse in generalized social phobia: Results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;**20**(**6**):636-44.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Allsopp 1984
Allsopp LF, Cooper GL, Poole PH. Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice. *Current Medical Research and Opinion* 1984;**9**(**1**):64-70.

Atmaca 2002
Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Unal A. Efficacy of citalopram and moclobemide in patients with social phobia: some preliminary findings. *Human Psychopharmacology* 2002;**2002**(**8**):401-5.

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Brantigan 1982
Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N. Effects of beta-blockade and beta-stimulation on stage fright. *American Journal of Medicine* 1982;**72**(**1**):88-94.

Falloon 1981
Falloon IR, Llody GG, Harpin RE. The treatment of social phobia: Real-life rehearsal with nonprofessional therapists. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1981;**169**(**3**):180-4.

Gates 1985
Gates GA, Saegert J, Wilson N, Johnson L, Shepherd A, Hearne EM 3rd. Effect of beta-blockage on singing performance. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 1985;**94**(**6 Pt 1**):570-4.

Gelernter 1991
Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolic P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME et al. Cognitive-behavioural and pharmacological treatments of social phobia: A controlled study. *Archives of General Psychiatry* 1991;**48**(**10**):938-45.

Hartley 1983
Hartley LR, Ungapen S, Davie I, Spencer DJ. The effect of beta adrenergic blockade on speaker's performance and memory. *British Journal of Psychiatry* 1983;**142**:512-7.

James 1977
James IM, Griffith DN, Pearson RM, Newbury P. Effect of oxprenolol on stage-fright in musicians. *Lancet* 1977;**2**(**8045**):952-4.

James 1984
James I, Savage I. Beneficial effect of nadolol on anxiety-induced disturbances of performance in musicians: a comparison with diazepam and placebo. *American Heart Journal* 1984;**108**(**4 Pt 2**):1150-5.

Krishman 1976
Krishman G. Oxprenolol in the treatment of examination stress. *Current Medical Research and Opinion* 1976;**4**:241-3.

Krylov 1996
Krylov V. Pharmacological treatment of social phobia: A controlled study with alprazolam and buspirone. *9th European College of Neuropsychopharmacology, Amsterdam*. 1996.

Liappas 2003
Liappas J, Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Christodoulou G. Alcohol detoxification and social anxiety symptoms: a preliminary study of the impact of mirtazapine administration. *Journal of Affective Disorders* 2003;**76**(**1-3**):279-84.

Liden 1974
Liden S, Gottfries CG. Beta-blocking agents in the treatment of catecholamine-induced symptoms in musicians. *Lancet* 1974;**2**(**7879**):529.

Liebowitz 1988A
Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Campeas R, Levin AP, Sandberg D et al. Pharmacotherpy of social phobia: An interim report of placebo-controlled comparison of phenelzine and atenolol. *Journal of Clinical Psychiatry* 1988;**49**(**7**):252-7.

Liebowitz 1999
Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, Hope DA, Davies S, Holt CS et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depression and Anxiety* 1999;**10**(**3**):89-98.

Mountjoy 1977
Mountjoy CQ, Roth M, Garside RF, Leitch IM. A clinical trial of phenelzine in anxiety depressive and phobic neuroses. *British Journal of Psychiatry* 1977;**131**:486-92.

Neftel 1982
Neftel KA, Adler RH, Kappeli L, Rossi M, Dolder M, Kaser HE et al. Stage fright in musicians: A model illustrating the effect of beta blockers. *Psychosomatic Medicine* 1982;**44**(**5**):461-9.

Oosterbaan 1997
Oosterbaan D, van Balkom A, Spinhoven, van Dyk R. Cognitive behavior therapy versus moclobemide in social phobia. *WPA Thematic Conference, Jerusalem, Nov* 1997.

Otto 2000
Otto MW, Pollack MH, Gould RA, Worthington JJ, McArdle ET, Rosenbaum JF et al. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioural group therapy for the treatment of social phobia. *Journal of Anxiety Disorders* 2000;**14**(**4**):345-8.

Pecknold 1982
Pecknold JC, McClure DJ, Appeltauer L, Allan T, Wrzesinski L. Does tryptophan potentiate clomipramine in the treatment of agoraphobic and agoraphobicand social pobic patients. *British Journal of Psychiatry* 1982;**140**:484-90.

Research Unit 2001
Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 2001;**34**(**17**):1279-85.

Seedat 2003
Seedat S, Stein M. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *American Journal of Psychiatry* 2001;**158**(**10**):1725-7.

Siitonen 1976
Siitonen L, Janne J. Effect of beta-blockade during bowling competition. *Annals of Clinical Research* 1976;**8**(**6**):393-8.

Silverstone 1973
Silverstone JT, Salkind MR. Controlled evaluation of intravenous drugs in the specific desensitization of phobias. *Canadian Psychiatric Association Journal* 1973;**18**(**1**):47-53.

Solyom 1973
Solyom L, Heseltine GF, McClure DJ, Solyom C, Ledwidge B, Steinberg G. Behaviour therapy versus drug therapy in the treatment of phobic neurosis. *Canadian Psychiatric Association Journal* 1973;**18**(**1**):25-32.

Solyom 1981
Solyom C, Solyom L, LaPierre Y, Pecknold J, Morton L. Phenelzine and exposure in the treatment of phobias. *Biological Psychiatry* 1981;**16**(**3**):239-47.

Tyrer 1973
Tyrer P, Candy J, Kelly D. A study of the clinical effects of phenelzine and placebo in the treatment of phobic anxiety. *Psychopharmacologica* 1973;**32**(**3**):237-54.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Liebowitz 2002
Van Ameringen 2003
Wagner 2002

Referencias de los estudios en marcha

GlaxoSmithKline
Study contact information not provided. Contact reviewer for more information. *Ongoing study* Starting date of trial not provided. Contact reviewer for more information.

Pfizer
Study contact information not provided. Contact reviewer for more information. *Ongoing study* Starting date of trial not provided. Contact reviewer for more information.

Solvay
Study contact information not provided. Contact reviewer for more information. *Ongoing study* Starting date of trial not provided. Contact reviewer for more information.

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Referencias adicionales

APA 1980
American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1980.

Bailar 1999
Bailar JC 3rd. The promise and problems of meta-analysis. *New England Journal of Medicine* 1999;**337**(**8**):559-61.

Ballenger 1998
Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Bobes J, Beidel DCet al. Consensus statement on social anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;**59 Suppl 17**:54-60.

Bandelow 2002
Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety O-CaPSD. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World Journal of Biological Psychiatry* 2002;**3**(**4**):171-99.

Berlin 1999
Berlin JA, Rennie D. Measuring the quality of trials: The quality of quality scales. *JAMA* 1999;**282**(**11**):1083-5.

Blanco 2002
Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Biological Psychiatry* 2002;**51**(**1**):109-20.

Davidson 1991
Davidson JR, Ford SM, Smith RD, Potts NL. Long-term treatment of social phobia with clonazepam. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991;**52 Suppl 1**:16-20.

Davidson 1998
Davidson JR. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;**59 Suppl 17**:47-51.

Deeks 2001
Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey SG, Altman DG, editor(s). *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2nd Edition. BMJ Publication Group, 2001.

Deeks 2003
Deeks J, Higgins J, Altman D. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.1 [updated December 2003]. In: Alderson P, Green S, Higgins J, editor(s). *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.

Dickersin 1992
Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing the publication of research results: Follow-up of applications submitted to two substantial review boards. *JAMA* 1992;**267**(**3**):374-8.

Easterbrook 1991
Easterbrook PJ, Berline JA, Gopalan R, Mathews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;**337**(**8746**):867-72.

Fahlen 1995B
Fahlen T. Personality traits in social phobia, II: Changes during drug treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995;**56**(**12**):569-73.

Fedoroff 2001
Fedoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;**21**(**3**):311-24.

Furmark 2002
Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of General Psychiatry* 2002;**59**(**5**):425-33.

Gorman 1987
Gorman JM, Gorman LK. Drug treatment of social phobia. *Journal of Affective Disorders* 1987;**13**(**2**):183-92.

Gould 1997
Gould RA, Buckminister S, Pollack MH, Otto MW, Yap L. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. *Clinical Psychology - Science & Practice* 1997;**4**(**4**):291-306.

Guy 1976
Guy W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: U.S. National Institute of Health, 1976.

Hamilton 1959
Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 1959;**32**:50-5.

Higgins 2003
Higgins JT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327**(**6**):557-60.

Kelsey 1995
Kelsey JE. Venalafaxine in social phobia. *Psychopharmacology Bulletin* 1995;**31**(**4**):767-71.

Kessler 1994
Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United Sates: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 1994;**51**(**1**):8-19.

Liebowitz 1985
Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Klein DF. Social phobia. Review of a neglected anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry* 1985;**42**(**7**):729-36.

Liebowitz 2002
Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;**63**(**1**):66-74.

Marks 1966
Marks IM, Gelder MG. Different ages of onset in varieties of phobias. *American Journal of Psychiatry* 1966;**123**(**2**):218-21.

Matsunaga 2001
Matsunaga H, Kiriike N, Matsui T, Iwasaki Y, Stein DJ. Taijin kyofusho: A form of social anxiety disorder that repsonds to serotonin reuptake inhibitors?. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2001;**4**(**3**):231-7.

Moher 1999
Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;**354**(**9193**):1896-900.

Mulrow 1997
Mulrow CD, Oxman AD. *Cochrane Collaboration Handbook*. Oxford: Update Software, 1997.

Scherer 1994
Scherer RW, Dickersin K, Langenberg P. Full publication of results initially presented in abstracts. A meta-analysis. *JAMA* 1994;**272**(**2**):158-62.

Sheehan 1996
Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *International Clinical Psychopharmacology* 1996;**11 Suppl 3**:89-95.

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Stein 1998B
Stein DJ, Le Roux L, Bouwer C, Van Heerden B. Is olfactory reference syndrome on the obsessive-compulsive spectrum? Two cases and a discussion. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1998;**10**(**1**):96-9.

Stein 2001A
Stein MB, Sareen J, Hami S, Chao J. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *American Journal of Psychiatry* 2001;**158**(**10**):1725-7.

Stein 2002C
Stein DJ, Stein MB, Pitts CD, Kumar R, Hunter B. Predictors of response to pharmacotherapy in social anxiety disorder: An analysis of 3 placebo-controlled paroxetine trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;**63**(**2**):152-5.

Stein 2002E
Stein DJ, Hunter B, Rolfe T, et al. Paroxetine in social anxiety disorder: A remission analysis. *Presented at the ECNP Congress, Barcelona, Spain*. Oct. 2002.

Thompson 1994
Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994;**309**(**6965**):1351-15.

Turner 1995
Turner SM, Beidel DC, Cooley-Quille MR. Two-year follow-up of social phobias treated with Social Effectiveness Therapy. *Behaviour Research and Therapy* 1995;**33**(**5**):553-5.

van Ameringen 1996
van Ameringen M, Mancini C, Wilson C. Busiprone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. *Journal of Affective Disorders* 1996;**39**(**2**):115-21.

van Ameringen 2001B
Van Ameringen M, Mancini C. Pharmacotherapy of social anxiety disorder at the turn of the millennium. *Psychiatric Clinics of North America* 2001;**24**(**4**):783-803.

van der Linden 2000
van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;**15 Suppl 2**:15-24.

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Allgulander 1999
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	92 DSM-IV generalized SP, no comorbid depression, baseline LSAS 70.4-78.5
Interventions	paroxetine (20-50mg/d) vs placebo x 12 weeks
Outcomes	LSAS, BSPS, SDS, FONE, VAS
Notes	Quality Rating Scale = 26. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Baldwin 1999**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	290 DSM-IV SP, no predominant major depression, baseline LSAS=86.1-87.6
Interventions	paroxetine (20-50mg/d) vs placebo x 12 weeks
Outcomes	Primary - LSAS, CGI-I responders. Secondary - SADS, SDS, CGI-S.
Notes	Quality Rating Scale = 33. ITT analysis.
Allocation concealment	A
Study	**Barnett 2002**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	12 DSM-IV SP, baseline LSAS=90.1
Interventions	olanzapine (5-20mg/d) vs placebo x 8 weeks
Outcomes	LSAS, BSPS, SPIN, SDS, CGI-I
Notes	Quality Rating Scale = 24. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Blomhoff 2001**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	387 DSM-IV GSP primary care patients, 35% with comorbid disorder
Interventions	sertraline 50-150mg/d vs sertraline (plus or minus exposure) vs placebo (plus or minus exposure) x 24 weeks
Outcomes	Primary - CGI, SPS. Secondary - BSPS, MFQ, FNES, SDS, SF-36.
Notes	Quality Rating Scale = 34. ITT analysis.
Allocation concealment	A
Study	**Clark 1991**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	94 DSM III-R SP, musicians with performance anxiety
Interventions	buspirone (16-60mg/d) vs placebo vs CBT plus buspirone vs CBT plus placebo x 6 weeks
Outcomes	Personal Report of Confidence

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of included studies

Notes	Quality Rating Scale = 24.
Allocation concealment	B
Study	**Connor 1998**
Methods	relapse prevention study
Participants	
Interventions	clonazepam vs placebo taper (5 months) after 6 months of clonazepam
Outcomes	Relapse = CGI-S 2 points higher than endpoint for 2 consecutive weeks, CGI-I of 4 or greater for 2 consecutive weeks, request by subject because of clinical worsening
Notes	Quality Rating Scale = 31.
Allocation concealment	A
Study	**Davidson 1993**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	75 DSM-III-R SP, no comorbid depression, baseline LSAS=78.3-77.5
Interventions	clonazepam (0.25-3.0mg/d) vs placebo x 10 weeks
Outcomes	CGI, LSAS, FQ, FNES, HAMD, SDS
Notes	Quality Rating Scale = 22. ITT analysis.
Allocation concealment	A
Study	**Fahlen 1995 A**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, fixed dose, double- blind
Participants	77 DSM-III-R SP, no comorbid depression, baseline LSAS 67.2-65.3
Interventions	brofaromine 150mg/d vs placebo x 12 weeks. Followed by a maintenance study x 9 months.
Outcomes	Primary - LSAS, CGI. Secondary - HAM-D, MADRS, HAM-A, STAI, SCL-90
Notes	Quality Rating Scale = 30. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Heimberg 1998**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	133 DSM-III-R SP, no comorbid depression, baseline LSAS 65.1-67.4
Interventions	phenelzine (15-90mg/d) vs group CBT vs pill-placebo vs group placebo x 12 weeks
Outcomes	CGI-I (SPDS), LSAS, ADIS-R, SADS, FNES, FQ, SIAS, SPS, SCL-90
Notes	Quality Rating Scale = 29. OC analysis.
Allocation concealment	A
Study	**James 1983**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel then crossover, fixed dose, double-blind
Participants	30 musicians
Interventions	pindolol 5mg vs placebo

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of included studies

Outcomes	Single item anxiety rating
Notes	Quality Rating Scale = 16.
Allocation concealment	B
Study	**Kasper 2002**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	358 DSM-IV GSP, no primary depression, baseline LSAS=95.4-96.3
Interventions	escitalopram (10-20mg/d) vs placebo x 12 weeks
Outcomes	Primary = LSAS. Secondary = LSAS subscales, CGI-I, CGI-S, SDS.
Notes	Quality Rating Scale = 28. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Katschnig 1997**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, fixed dose, double-blind
Participants	578 DSM-IV SP, no major depression, LSAS 79.3-81.3
Interventions	moclobemide 300mg vs moclobemide 600 mgs vs placebo x 12 weeks
Outcomes	Primary - CGI-I. Secondary - LSAS, CGI-S, PGI, SDS, MADRS, HAM-A.
Notes	Quality Rating Scale = 30. ITT analysis.
Allocation concealment	D
Study	**Katzelnick 1995**
Methods	Randomized, placebo-controlled, crossover, flexible dose, double-blind
Participants	12 DSM-III-R SP, outpatients, no comorbid mood disorders, baseline LSAS 63.4
Interventions	sertraline (50-200mg/d) vs placebo x 10 weeks, taper and no treatment x 2 wks, crossover x 10 wks
Outcomes	Primary - LSAS. Secondary - BSPS, FQ, MADRS, SDS, SF
Notes	Quality Rating Scale = 25. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Kobak 2002**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	60 DSM-IV GSP, no primary major depression, baseline LSAS=81.6-81.9
Interventions	fluoxetine (20-60mg/d) vs placebo x 14 weeks. Followed by maintenance x 24 weeks.
Outcomes	Primary - LSAS. Secondary - CGI-S, CGI-I, PGI, BSPS, FQ, HAM-A,.
Notes	Quality Rating Scale = 26. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Liebowitz 1992, aten**
Methods	
Participants	
Interventions	

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of included studies

Outcomes	
Notes	
Allocation concealment	D
Study	**Liebowitz 1992, phen**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	85 DSM-III SP, no major depression, baseline LSAS 29.2-38.6
Interventions	phenelzine (15-90 mg/d) vs atenolol (50-100mg/d) vs placebo x 8 weeks. Followed by maintenance x 8 weeks and then by discontinuation x 8 weeks.
Outcomes	LSAS, CGI, PGI, HSC, SADS, FNES, FQ, WPI, HAM-D, HAM-A, SDS
Notes	Quality Rating Scale = 24. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Liebowitz 2002A**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, fixed dose, double-blind
Participants	384 DSM-IV GSP, no predominant major depression, baseline LSAS 73.3-79.8
Interventions	paroxetine 20mg vs paroxetine 40mg vs paroxetine 60mg vs placebo x 12 weeks
Outcomes	Primary - LSAS, CGI-I. Secondary - LSAS subscales, CGI-S, SADS, SDS.
Notes	Quality Rating Scale = 29. ITT analysis.
Allocation concealment	D
Study	**Liebowitz 2003**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	211 DSM-IV GSP, no major depression, baseline LSAS treatment group: 91.3, placebo: 93.9
Interventions	sertraline (158.8mg/d) x placebo x 12 weeks
Outcomes	Primary - CGI-I, LSAS. Secondary - BSPS LSAS-fear/anxiety
Notes	Quality Rating Scale = 36.
Allocation concealment	D
Study	**Lott 1997**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	102 DSM-III-R SP, no primary major depression, baseline LSAS 79.7-81.8
Interventions	brofaromine (50-150mg) vs placebo x 10 weeks
Outcomes	Primary - LSAS. Secondary - CGI, GAF, HAM-A, MADRS, FNES, SP-CGI, CSPS, SDS.
Notes	Quality Rating Scale = 28. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Marango 2002**
Methods	2 x randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of included studies

Participants	532 DSM-IV GSP, baseline LSAS 88.9
Interventions	venlafaxine XR (75-225mg/d) vs placebo x 12 weeks
Outcomes	Primary - LSAS. Secondary LSAS subscales, SPIN.
Notes	ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Noyes 1997**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, fixed dose, double-blind
Participants	523 DSM-III-R SP, no major depression
Interventions	moclobemide 75 vs 150 vs 300 vs 600 vs 900 vs placebo x 12 weeks
Outcomes	Primary - CGI-I. Secondary - CGI-S, BSPS, LSAS, PGI, SDS.
Notes	Quality Rating Scale = 21. ITT analysis.
Allocation concealment	D
Study	**Pande 1999**
Methods	Randomized, placebo controlled, parallel, flexible dose, double-bllnd
Participants	69 DSM-IV SP, predominant depressive symptoms, baseline LSAS = 83.4-87.4
Interventions	gabapentin (900mg to 3600mg/d) vs placebo x 14 weeks
Outcomes	LSAS, BSPS, FQ, SPIN, HAM-D, HAM-A
Notes	Quality Rating Scale = 29. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Randall 2001**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	15 DSM-IV SP plus alcohol use disorder, no primary depression, baseline LSAS=73.2-79.7
Interventions	paroxetine (20mg-60mg) vs placebo x 8 weeks
Outcomes	LSAS, CGI-I, SPIN, plus alcohol measures.
Notes	Quality Rating Scale = 24. ITT analysis.
Allocation concealment	A
Study	**Schneier 1998**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	78 DSM-III-R SP, no major depression, baseline LSAS=75.2-83.3
Interventions	moclobemide (200-800mg/d) vs placebo x 8 weeks
Outcomes	Primary - LSAS subscaels, SPDS, PGI, SADS, FNES. Secondary - FQ, SDS, BDI, HAM-D, HAM-A, SCL-90.
Notes	Quality Rating Scale = 34. ITT analysis.
Allocation concealment	A

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of included studies

Study	Stein 1996
Methods	relapse prevention study
Participants	
Interventions	paroxetine vs placebo taper for 12 weeks in responders to paroxetine x 11 weeks
Outcomes	
Notes	
Allocation concealment	B
Study	**Stein 1998**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	183 DSM-IV GSP, no predominant major depression, baseline LSAS 78.1-83.3
Interventions	paroxetine (20-50mg/d) vs placebo x 11 weeks
Outcomes	Primary - CGI-I, LSAS. Secondary - SADS, SDS, LSAS subscales.
Notes	Quality Rating Scale = 34. ITT analysis.
Allocation concealment	A
Study	**Stein 1999**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	91 DSM-IV SP, no primary major depression
Interventions	fluvoxamine (50-300mg/d) vs placebo x 12 weeks
Outcomes	Primary - CGI-I. Secondary - BSPS, SPIN, LSAS.
Notes	Quality Rating Scale = 21. ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**Stein 2002A**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	390 DSM-III-R SP, no major depression, with or without comorbid anxiety disorders, baseline LSAS 75.3-77.6
Interventions	moclobemide (450mg-750mg/d) vs placebo x 12 weeks, with extension x 6 months
Outcomes	Primary - CGI-I. Secondary - CGI-S, LSAS, MADRS, HAM-A, SDS, PGI, SAS, FT.
Notes	Quality Rating Scale = 36. ITT analysis.
Allocation concealment	A
Study	**Stein 2002B**
Methods	relapse prevention study
Participants	
Interventions	paroxetine vs placebo taper x 24 wks in responders to 12 weeks of open label paroxetine (20-50mg/d)
Outcomes	Relapse = CGI-S increase of 2 points from endpoint resulting in score of 4 or higher, or withdrawal because of lack of efficacy.

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of included studies

Notes	Quality Rating Scale = 36.
Allocation concealment	B
Study	**Turner 1994**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	46 DSM-III-R SP, no major depression
Interventions	atenolol (25-100mg/d) vs placebo x 12 weeks
Outcomes	SPAI, SPAI, SAD, FNE, FQ, STAI, ISPI, SPEFI
Notes	Quality Rating Scale = 26. ITT analysis.
Allocation concealment	A
Study	**Versiani 1992, Mocl**
Methods	
Participants	
Interventions	
Outcomes	
Notes	
Allocation concealment	D
Study	**Versiani 1992, phen**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	78 DSM-III-R SP, no major depression, baseline LSAS 63.3-68.5
Interventions	phenelzine (30-90mg/d) vs moclobemide (200-600mg/d) vs placebo x 8 weeks, then 8 weeks maintenance, then 8 weeks maintenance for responders, then 8 weeks of relapse prevention
Outcomes	Primary - LSAS, CGI, WPI, SADS. Secondary - FNE, HAM-D, HAM-A, SCL-90, SDS
Notes	Quality Rating Scale = 27. ITT analysis.
Allocation concealment	A
Study	**Versiani 1997A**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	60 DSM-III-R SP, no major depression, baseline LSAS 87.8-88.8
Interventions	bromazepam (9-27mg) vs placebo x 12 weeks
Outcomes	CGI, LSAS, WPI, SADS, FNE, HAM-D, HAM-A, SCL-90, SDS
Notes	Quality Rating Scale = 23.
Allocation concealment	A
Study	**Walker 2000**
Methods	relapse prevention study - see van Ameringen above
Participants	65 DSM-IV generalized SP, no predominant major depression

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of included studies

Interventions	sertraline vs placebo taper x 24 wks in responders to 20 weeks of sertraline (50-200mg) vs placebo
Outcomes	CGI-S, CGI-I, BSPS, MFQ, CGI-LS, SADS, FNE, SPAI, SPA, SDS
Notes	Quality Rating Scale = 32.
Allocation concealment	B
Study	**van Ameringen 2001**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, flexible dose, double-blind
Participants	204 DSM-IV GSP, no primary depression
Interventions	sertraline (50-200mg/d) vs placebo x 20 weeks, followed by relapse prevention study x 24 weeks (see Walker below)
Outcomes	CGI-I, FQ, BSPS, FAP, CGI, MADRS, CAS, SDS.
Notes	Quality Rating Scale = 34 . ITT analysis.
Allocation concealment	B
Study	**van Vliet 1992**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, fixed dose, double-blind
Participants	30 DSM-III SP, no major depression
Interventions	brofaromine 150mg/d vs placebo x 12 weeks, with extension x 12 weeks
Outcomes	SCL-90, HAM-D, LSAS, STAI, HAM-A
Notes	Quality Rating Scale = 17. ITT analysis of responders.
Allocation concealment	B
Study	**van Vliet 1994**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, fixed dose, double-blind
Participants	30 DSM-IV SP, no major depression
Interventions	buspirone 30mg/d vs placebo x 12 weeks
Outcomes	LSAS, HAM-A, SCL-90
Notes	Quality Rating Scale = 19. ITT analysis of responders.
Allocation concealment	B
Study	**van Vliet 1997**
Methods	Randomized, placebo-controlled, parallel, fixed dose, double-blind
Participants	30 DSM-III-R SP, no major depression
Interventions	fluvoxamine 150mg vs placebo x 12 weeks
Outcomes	LSAS, HAM-A, SCL-90, HAM-D
Notes	Quality Rating Scale = 19. ITT analysis of responders
Allocation concealment	B

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Allsopp 1984	No placebo control
Atmaca 2002	No placebo control
Brantigan 1982	Performance anxiety and incomplete results
Falloon 1981	Concomitant behavioral therapy
Gates 1985	Performance anxiety and incomplete results
Gelernter 1991	Concomitant behavioral therapy
Hartley 1983	Performance anxiety and incomplete results
James 1977	Performance anxiety and incomplete results (cross-over not reported separately)
James 1984	Performance anxiety and no single outcome measure
Krishman 1976	Examination anxiety and no placebo control
Krylov 1996	Details unavailable
Liappas 2003	Combination psychotherapy and pharmacotherapy compared to psychotherapy, no placebo control
Liden 1974	Performance anxiety and incomplete results (crossover not reported separately)
Liebowitz 1988A	Interim report
Liebowitz 1999	No placebo control
Mountjoy 1977	Social phobia subjects not separately analysed
Neftel 1982	Performance anxiety and incomplete results
Oosterbaan 1997	No placebo control
Otto 2000	No placebo control
Pecknold 1982	Augmentation design (clomipramine + tryptophan vs chlomipramine + placebo)
Research Unit 2001	Social phobia subjects not separately analysed
Seedat 2003	Augmentation trial of pindolol as adjunctive treatment to the SSRI paroxetine and incomplete results (cross-over data not reported separately for first leg of treatment).
Siitonen 1976	Performance anxiety and incomplete results (cross-over not reported separately)
Silverstone 1973	Concomitant behavioral therapy
Solyom 1973	Combined population and combined intervention (psychotherapy and medication)
Solyom 1981	Combined population
Tyrer 1973	Social phobia patients not separately analysed

Characteristics of ongoing studies

Study	GlaxoSmithKline
Trial name or title	
Participants	
Interventions	paroxetine IR and other agents

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Characteristics of ongoing studies

Outcomes	
Starting date	
Contact information	
Notes	
Study	**Pfizer**
Trial name or title	
Participants	
Interventions	pregabalin
Outcomes	
Starting date	
Contact information	
Notes	
Study	**Solvay**
Trial name or title	
Participants	
Interventions	fluvoxamine CR
Outcomes	
Starting date	
Contact information	
Notes	

CARÁTULA

Titulo	**Tratamiento farmacológico para la fobia social**
Autor(es)	**Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ**
Contribución de los autores	Dan Stein coordinó el trabajo de esta revisión, analizó los datos e redactó los resultados. Geoff van der Linden y Anton von Balkom evaluaron los ensayos. Jonathan Ipser actualizó la revisión y colaboró con las respuestas a las observaciones del editor.
Número de protocolo publicado inicialmente	1998/1
Número de revisión publicada inicialmente	2004/4
Fecha de la modificación más reciente"	17 junio 2004

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	20 julio 2000
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dan Stein MD, PhD Director, MRC Unit on Anxiety Disorders Psychiatry University of Stellenbosch PO Box 19063 Tygerberg Cape Town 7505 SOUTH AFRICA Télefono: 27-21-938-9228 E-mail: djs2@sun.ac.za Facsimile: 27-21-933-5790
Número de la Cochrane Library	CD001206
Grupo editorial	Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group
Código del grupo editorial	HM-DEPRESSN

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta	25	3642	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.63 [0.55, 0.72]
02 Elemento de gravedad en la escala Clinical Global Impressions (CGI-S)	11	1641	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-1.02 [-1.52, -0.51]

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social				
03 Otra Escala de Gravedad de Síntomas de Fobia Social	12	1143	Diferencia de medias estandarizada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.80 [-1.16, -0.43]
04 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Miedo	12	1674	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-7.64 [-9.84, -5.44]
05 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Evitación	12	1675	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-6.76 [-8.80, -4.73]
06 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Total	16	2086	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-18.00 [-25.17, -10.83]

02 Medicación versus Placebo: Síntomas concomitantes				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Depression Scale	17	1955	Diferencia de medias estandarizada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.22 [-0.31, -0.12]

03 Medicación versus Placebo: Discapacidad (Sheehan Disability Scale)				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Subescala de trabajo	12	1811	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-1.42 [-2.12, -0.72]
02 Subescala social	12	1810	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-1.14 [-1.53, -0.75]
03 Subescala familiar	12	1811	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.58 [-0.99, -0.18]

04 Medicación versus Placebo: Tasa de abandonos				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Tasa de abandonos	27	3592	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.97 [0.86, 1.10]

05 Medicación versus Placebo: Ansiedad de rendimiento				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Escala de ansiedad de rendimiento	2	44	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.45 [-0.90, 0.00]

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

06 Medicación versus Placebo: Datos de Extensión				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta	3	321	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.58 [0.39, 0.85]
02 Liebowitz Social Anxiety Scale	1	32	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-11.60 [-23.18, -0.02]

07 Medicación versus Placebo: Prevención de Recaídas				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Tasa de recaídas	5	436	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.33 [0.22, 0.49]

08 Análisis de sensibilidad: Multicéntrico versus único centro				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
02 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta	25	3642	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.63 [0.55, 0.72]

09 Análisis de sensibilidad: Fobia social generalizada versus inclusiva				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Escala de Mejoría de la Clinical Global Impressions (CGI-I o similar)	25	3642	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.63 [0.55, 0.72]

Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

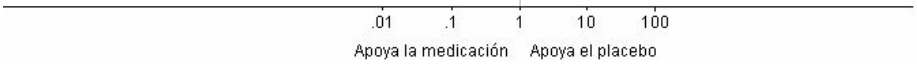
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social

01.01 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social
Resultado: 01 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta

Estudio	Medicación n/N	Placebo n/N	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC
02 ISRS					
Allgulander 1999	13/44	44/48		3.5	0.32 [0.20, 0.51]
Baldwin 1999	47/137	98/145		5.1	0.51 [0.39, 0.66]
Blomhoff 2001	52/87	67/88		5.4	0.79 [0.64, 0.97]
Kasper 2002	81/177	107/176		5.5	0.75 [0.62, 0.92]
Kobak 2002	18/30	21/30		4.2	0.86 [0.59, 1.25]
Liebowitz 2002A	49/89	66/92		5.3	0.77 [0.61, 0.96]
Liebowitz 2003	109/205	145/196		5.8	0.72 [0.62, 0.84]
Randall 2001	2/6	7/9		1.0	0.43 [0.13, 1.40]
Stein 1998	41/91	70/92		5.1	0.59 [0.46, 0.76]
Stein 1999	24/42	34/44		4.7	0.74 [0.54, 1.01]
van Ameringen 2001	63/134	49/69		5.2	0.66 [0.52, 0.84]
Subtotal (95% IC)	499/1042	708/989		50.9	0.67 [0.59, 0.76]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=23.33 gl=10 p=0.0096					
Prueba del efecto global=-6.44 p<0.00001					
03 IMAO					
Heimberg 1998	11/31	22/33		3.1	0.53 [0.31, 0.91]
Liebowitz 1992, phen	13/29	22/28		3.6	0.57 [0.36, 0.89]
Versiani 1992, phen	4/26	22/26		1.5	0.18 [0.07, 0.45]
Subtotal (95% IC)	28/86	66/87		8.3	0.43 [0.24, 0.76]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=5.58 gl=2 p=0.0613					
Prueba del efecto global=-2.87 p=0.004					
04 RIMA					
Fahlen 1995 A	8/36	30/39		2.5	0.29 [0.15, 0.55]
Katschnig 1997	160/192	178/194		6.2	0.91 [0.84, 0.98]
Lott 1997	25/50	42/52		4.7	0.62 [0.46, 0.84]
Noyes 1997	15/84	28/85		3.0	0.54 [0.31, 0.94]
Schneier 1998	33/40	32/37		5.6	0.95 [0.79, 1.16]
Stein 2002A	107/188	130/189		5.8	0.83 [0.71, 0.97]
Subtotal (95% IC)	348/590	440/596		27.7	0.74 [0.59, 0.91]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=29.35 gl=5 p<0.00001					
Prueba del efecto global=-2.81 p=0.005					
05 Otra medicación					
Barnett 2002	2/5	5/5		1.2	0.40 [0.14, 1.17]
Davidson 1993	8/37	28/35		2.5	0.27 [0.14, 0.51]
Pande 1999	21/34	29/35		4.7	0.75 [0.55, 1.01]
Turner 1994	11/21	11/20		2.9	0.95 [0.54, 1.68]
Versiani 1997A	5/30	24/30		1.8	0.21 [0.09, 0.47]
Subtotal (95% IC)	47/127	97/125		13.1	0.46 [0.25, 0.86]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=20.87 gl=4 p=0.0003					
Prueba del efecto global=-2.44 p=0.01					
Total (95% IC)	922/1845	1311/1797		100.0	0.63 [0.55, 0.72]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=129.29 gl=24 p<0.00001					
Prueba del efecto global=-6.89 p<0.00001					

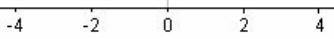


Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

01.02 Elemento de gravedad en la escala Clinical Global Impressions (CGI-S)

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social
Resultado: 02 Elemento de gravedad en la escala Clinical Global Impressions (CGI-S)

Estudio	Medicación N	Media (DE)	Placebo N	Media (DE)	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
01 ISRS						
Liebowitz 2002A	89	3.30 (1.23)	92	3.80 (1.24)	9.4	-0.50 [-0.86, -0.14]
Liebowitz 2003	205	3.60 (1.20)	196	4.00 (1.20)	9.7	-0.40 [-0.63, -0.17]
Subtotal (95% IC)	294		288		38.5	-0.43 [-0.63, -0.23]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.21 gl=1 p=0.6484						
Prueba del efecto global=-4.28 p=0.0000						
02 ISRS - puntuaciones de diferencia						
van Ameringen 2001	134	-1.74 (2.20)	69	-0.93 (1.41)	9.0	-0.81 [-1.31, -0.31]
Subtotal (95% IC)	134		69		6.0	-0.81 [-1.31, -0.31]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.00 gl=0						
Prueba del efecto global=-3.18 p=0.001						
03 IMAO						
Heimberg 1998	26	3.15 (0.84)	27	4.05 (0.76)	9.2	-0.90 [-1.33, -0.47]
Liebowitz 1992, phen	25	3.32 (1.28)	26	4.23 (1.14)	8.4	-0.91 [-1.58, -0.24]
Versiani 1992, phen	26	1.50 (0.51)	26	4.10 (1.53)	8.6	-2.60 [-3.22, -1.98]
Subtotal (95% IC)	77		79		15.2	-1.46 [-2.53, -0.39]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=21.46 gl=2 p<0.00001						
Prueba del efecto global=-2.67 p=0.008						
04 RIMA						
Katschnig 1997	192	3.65 (1.77)	194	4.10 (1.42)	9.5	-0.45 [-0.77, -0.13]
Lott 1997	50	4.20 (1.30)	52	4.70 (0.90)	9.2	-0.50 [-0.94, -0.06]
Schneier 1998	40	5.00 (1.10)	37	4.90 (1.10)	9.0	0.10 [-0.39, 0.59]
Subtotal (95% IC)	282		283		28.6	-0.31 [-0.65, 0.02]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=4.04 gl=2 p=0.1323						
Prueba del efecto global=-1.83 p=0.07						
05 Otra medicación						
Davidson 1993	39	2.46 (1.18)	36	3.64 (1.14)	8.9	-1.18 [-1.71, -0.65]
Versiani 1997A	30	1.30 (0.40)	30	4.50 (1.30)	9.0	-3.20 [-3.69, -2.71]
Subtotal (95% IC)	69		66		11.7	-2.19 [-4.17, -0.21]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=30.57 gl=1 p<0.00001						
Prueba del efecto global=-2.17 p=0.03						
Total (95% IC)	856		785		100.0	-1.02 [-1.52, -0.51]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=161.10 gl=10 p<0.00001						
Prueba del efecto global=-3.92 p=0.0001						

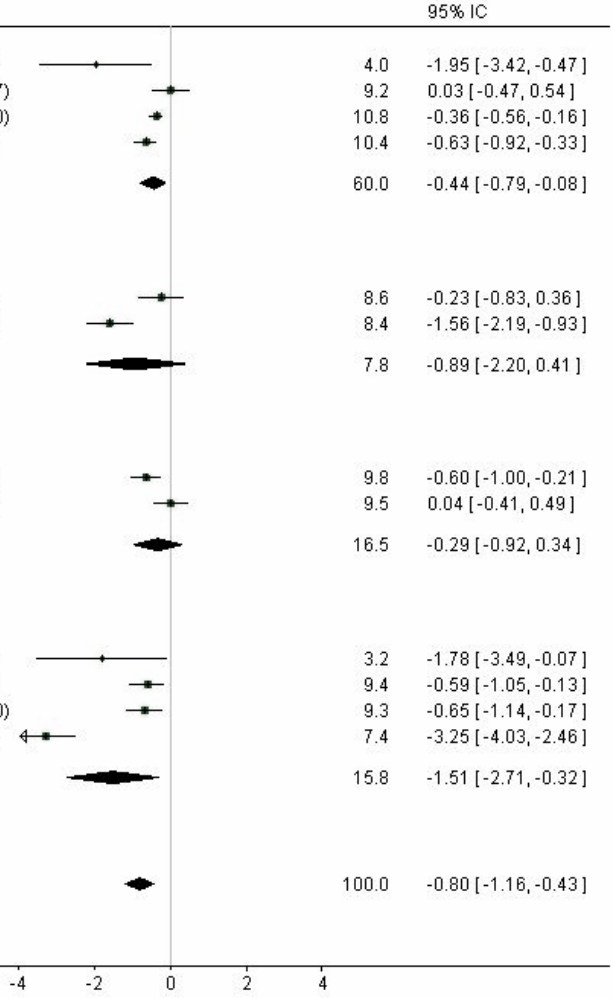


Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

01.03 Otra Escala de Gravedad de Síntomas de Fobia Social

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social
Resultado: 03 Otra Escala de Gravedad de Síntomas de Fobia Social

Estudio	Medicación N	Medicación Media (DE)	Placebo N	Placebo Media (DE)	Ponderación (%)	Diferencia de Medias Estandarizada (Aleatorio) 95% IC
01 ISRS						
Katzelnick 1995	6	22.00 (9.40)	6	40.80 (8.40)	4.0	-1.95 [-3.42, -0.47]
Kobak 2002	30	32.07 (11.03)	30	31.67 (12.17)	9.2	0.03 [-0.47, 0.54]
Liebowitz 2003	205	32.60 (14.50)	196	37.80 (14.50)	10.8	-0.36 [-0.56, -0.16]
Stein 1998	90	14.70 (7.59)	92	19.50 (7.67)	10.4	-0.63 [-0.92, -0.33]
Subtotal (95% IC)	331		324		60.0	-0.44 [-0.79, -0.08]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=9.41 gl=3 p=0.0243						
Prueba del efecto global=-2.41 p=0.02						
03 IMAO						
Liebowitz 1992, phen	21	14.71 (9.21)	23	16.83 (8.79)	8.6	-0.23 [-0.83, 0.36]
Versiani 1992, phen	26	6.60 (4.59)	26	17.60 (8.67)	8.4	-1.56 [-2.19, -0.93]
Subtotal (95% IC)	47		49		7.8	-0.89 [-2.20, 0.41]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=9.12 gl=1 p=0.0025						
Prueba del efecto global=-1.34 p=0.18						
04 RIMA						
Lott 1997	50	18.00 (9.90)	52	23.20 (7.00)	9.8	-0.60 [-1.00, -0.21]
Schneier 1998	40	19.90 (7.50)	37	19.60 (7.50)	9.5	0.04 [-0.41, 0.49]
Subtotal (95% IC)	90		89		16.5	-0.29 [-0.92, 0.34]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=4.45 gl=1 p=0.035						
Prueba del efecto global=-0.90 p=0.4						
05 Otra medicación						
Barnett 2002	4	23.50 (16.70)	5	46.00 (3.50)	3.2	-1.78 [-3.49, -0.07]
Davidson 1993	39	11.60 (8.68)	36	16.70 (8.40)	9.4	-0.59 [-1.05, -0.13]
Pande 1999	34	32.10 (13.80)	35	40.30 (11.00)	9.3	-0.65 [-1.14, -0.17]
Versiani 1997A	30	8.40 (3.10)	30	21.50 (4.70)	7.4	-3.25 [-4.03, -2.46]
Subtotal (95% IC)	107		106		15.8	-1.51 [-2.71, -0.32]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=37.12 gl=3 p<0.00001						
Prueba del efecto global=-2.48 p=0.01						
Total (95% IC)	575		568		100.0	-0.80 [-1.16, -0.43]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=77.67 gl=11 p<0.00001						
Prueba del efecto global=-4.27 p=0.0000						

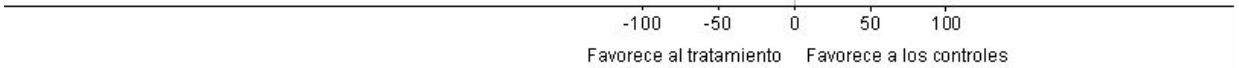


Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

01.04 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Miedo

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social
Resultado: 04 Calificación del médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Miedo

Estudio	Tratamiento N	Tratamiento Media (DE)	Controles N	Controles Media (DE)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
01 ISRS							
Allgulander 1999	44	19.84 (14.14)	48	36.65 (15.97)		7.5	-16.81 [-22.96, -10.66
Liebowitz 2002A	89	27.40 (14.97)	92	31.20 (15.50)		10.3	-3.80 [-8.24, 0.64]
Liebowitz 2003	205	31.30 (14.10)	196	37.40 (13.70)		14.0	-6.10 [-8.82, -3.38]
Stein 1998	90	25.40 (13.29)	92	36.30 (12.47)		11.8	-10.90 [-14.65, -7.15]
van Vliet 1994	15	22.70 (13.26)	13	32.80 (11.88)		4.3	-10.10 [-19.41, -0.79]
Subtotal (95% IC)	443		441			56.9	-9.07 [-13.15, -4.98]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=15.68 gl=4 p=0.0035							
Prueba del efecto global=-4.35 p=0.0000							
03 IMAO							
Fahlen 1995 A	36	19.10 (15.30)	40	30.00 (15.40)		6.5	-10.90 [-17.81, -3.99]
Liebowitz 1992, phen	25	22.08 (16.82)	26	27.31 (14.93)		4.7	-5.23 [-13.97, 3.51]
Subtotal (95% IC)	61		66			6.6	-8.72 [-14.14, -3.30]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.99 gl=1 p=0.3186							
Prueba del efecto global=-3.15 p=0.002							
04 IRMAO							
Katschnig 1997	192	27.70 (16.78)	194	32.10 (16.35)		12.7	-4.40 [-7.71, -1.09]
Lott 1997	50	33.30 (14.90)	52	36.50 (13.80)		8.3	-3.20 [-8.78, 2.38]
Schneier 1998	40	31.90 (13.80)	37	40.10 (14.30)		7.3	-8.20 [-14.49, -1.91]
van Vliet 1992	15	21.70 (10.14)	14	31.60 (9.99)		6.0	-9.90 [-17.23, -2.57]
Subtotal (95% IC)	297		297			32.3	-5.41 [-7.96, -2.86]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=3.16 gl=3 p=0.3679							
Prueba del efecto global=-4.16 p=0.0000							
05 Otra medicación							
Pande 1999	34	31.00 (14.60)	35	37.90 (14.00)		6.7	-6.90 [-13.65, -0.15]
Subtotal (95% IC)	34		35			4.2	-6.90 [-13.65, -0.15]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.00 gl=0							
Prueba del efecto global=-2.00 p=0.05							
Total (95% IC)	835		839			100.0	-7.64 [-9.84, -5.44]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=23.02 gl=11 p=0.0176							
Prueba del efecto global=-6.81 p<0.00001							

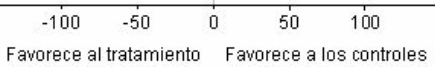


Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

01.05 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Evitación

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social
Resultado: 05 Calificación del médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Evitación

Estudio	Tratamiento N	Tratamiento Media (DE)	Controles N	Controles Media (DE)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
01 ISRS							
Allgulander 1999	44	17.09 (14.04)	48	33.23 (16.73)		7.3	-16.14 [-22.43, -9.85]
Liebowitz 2002A	89	23.63 (15.73)	92	27.10 (16.40)		10.6	-3.47 [-8.15, 1.21]
Liebowitz 2003	205	29.00 (14.60)	196	34.80 (14.60)		16.3	-5.80 [-8.66, -2.94]
Stein 1998	90	22.10 (13.29)	92	32.60 (13.43)		12.8	-10.50 [-14.38, -6.62]
van Vliet 1994	15	18.90 (15.21)	13	24.20 (7.92)		4.4	-5.30 [-14.12, 3.52]
Subtotal (95% IC)	443		441			58.0	-8.12 [-12.09, -4.15]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=13.98 gl=4 p=0.0074							
Prueba del efecto global=-4.01 p=0.0001							
03 IMAO							
Liebowitz 1992, phen	25	19.12 (17.44)	26	24.54 (16.29)		4.0	-5.42 [-14.69, 3.85]
Subtotal (95% IC)	25		26			2.5	-5.42 [-14.69, 3.85]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.00 gl=0							
Prueba del efecto global=-1.15 p=0.3							
04 RIMA							
Fahlen 1995 A	36	15.30 (14.10)	40	23.30 (13.80)		7.3	-8.00 [-14.29, -1.71]
Katschnig 1997	192	24.55 (17.15)	194	29.40 (17.41)		14.2	-4.85 [-8.30, -1.40]
Lott 1997	50	29.30 (15.20)	52	34.30 (14.60)		8.2	-5.00 [-10.79, 0.79]
Schneier 1998	40	30.70 (16.40)	37	39.20 (17.10)		5.6	-8.50 [-16.00, -1.00]
Subtotal (95% IC)	318		323			33.4	-5.80 [-8.32, -3.28]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=1.33 gl=3 p=0.721							
Prueba del efecto global=-4.51 p=0.0000							
05 Otra medicación							
Pande 1999	34	29.30 (16.00)	35	33.90 (14.80)		5.9	-4.60 [-11.88, 2.68]
van Vliet 1997	15	22.90 (15.21)	15	24.30 (13.26)		3.4	-1.40 [-11.61, 8.81]
Subtotal (95% IC)	49		50			6.1	-3.52 [-9.45, 2.40]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.25 gl=1 p=0.617							
Prueba del efecto global=-1.16 p=0.2							
Total (95% IC)	835		840			100.0	-6.76 [-8.80, -4.73]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=17.87 gl=11 p=0.0846							
Prueba del efecto global=-6.53 p<0.00001							

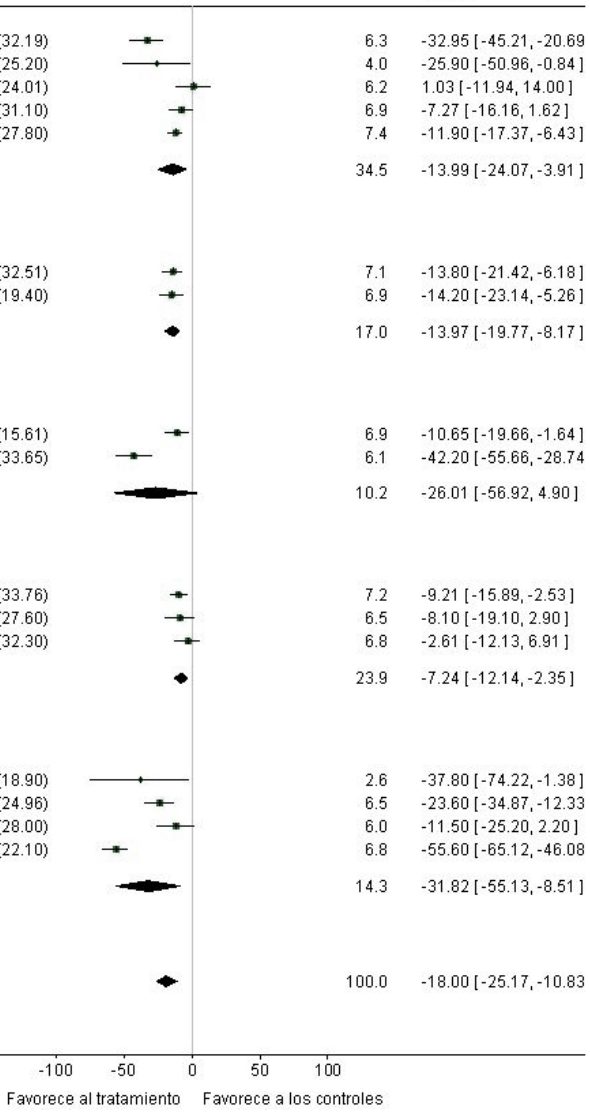


Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

01.06 Calificación del Médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Total

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 01 Medicación versus Placebo: Síntomas globales y de fobia social
Resultado: 06 Calificación del médico: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS): Total

Estudio	Tratamiento N	Tratamiento Media (DE)	Controles N	Controles Media (DE)	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
01 ISRS						
Allgulander 1999	44	36.93 (27.77)	48	69.88 (32.19)	6.3	-32.95 [-45.21, -20.69
Katzelnick 1995	6	38.60 (18.60)	6	64.50 (25.20)	4.0	-25.90 [-50.96, -0.84]
Kobak 2002	30	59.30 (27.16)	30	58.27 (24.01)	6.2	1.03 [-11.94, 14.00]
Liebowitz 2002A	89	51.03 (29.93)	92	58.30 (31.10)	6.9	-7.27 [-16.16, 1.62]
Liebowitz 2003	205	60.30 (28.10)	196	72.20 (27.80)	7.4	-11.90 [-17.37, -6.43]
Subtotal (95% IC)	374		372		34.5	-13.99 [-24.07, -3.91]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=17.34 gl=4 p=0.0017						
Prueba del efecto global=-2.72 p=0.007						
02 ISRS - puntuaciones de diferencia						
Baldwin 1999	136	-29.40 (32.65)	145	-15.60 (32.51)	7.1	-13.80 [-21.42, -6.18]
Stein 1999	42	-22.00 (22.70)	44	-7.80 (19.40)	6.9	-14.20 [-23.14, -5.26]
Subtotal (95% IC)	178		189		17.0	-13.97 [-19.77, -8.17]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.00 gl=1 p=0.9468						
Prueba del efecto global=-4.72 p<0.00001						
03 IMAO						
Liebowitz 1992, phen	25	41.20 (17.13)	26	51.85 (15.61)	6.9	-10.65 [-19.66, -1.64]
Versiani 1992, phen	26	14.00 (9.69)	26	56.20 (33.65)	6.1	-42.20 [-55.66, -28.74
Subtotal (95% IC)	51		52		10.2	-26.01 [-56.92, 4.90]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=14.58 gl=1 p=0.0001						
Prueba del efecto global=-1.65 p=0.1						
04 RIMA						
Katschnig 1997	192	52.19 (33.23)	194	61.40 (33.76)	7.2	-9.21 [-15.89, -2.53]
Lott 1997	50	62.60 (29.00)	52	70.70 (27.60)	6.5	-8.10 [-19.10, 2.90]
Noyes 1997	84	53.09 (30.84)	85	55.70 (32.30)	6.8	-2.61 [-12.13, 6.91]
Subtotal (95% IC)	326		331		23.9	-7.24 [-12.14, -2.35]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=1.27 gl=2 p=0.5311						
Prueba del efecto global=-2.90 p=0.004						
05 Otra medicación						
Barnett 2002	4	48.20 (33.10)	5	86.00 (18.90)	2.6	-37.80 [-74.22, -1.38]
Davidson 1993	39	38.10 (24.80)	36	61.70 (24.96)	6.5	-23.60 [-34.87, -12.33
Pande 1999	34	60.30 (30.00)	35	71.80 (28.00)	6.0	-11.50 [-25.20, 2.20]
Versiani 1997A	30	26.60 (14.80)	30	82.20 (22.10)	6.8	-55.60 [-65.12, -46.08
Subtotal (95% IC)	107		106		14.3	-31.82 [-55.13, -8.51]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=33.21 gl=3 p<0.00001						
Prueba del efecto global=-2.68 p=0.007						
Total (95% IC)	1036		1050		100.0	-18.00 [-25.17, -10.83
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=120.26 gl=15 p<0.00001						
Prueba del efecto global=-4.92 p<0.00001						



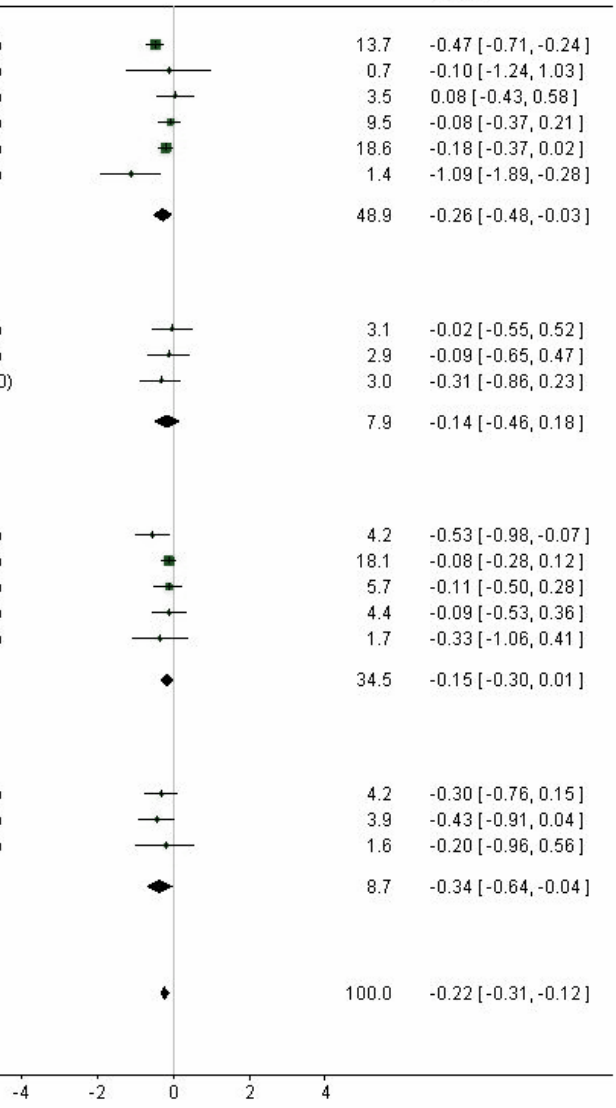
Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Fig. 02 Medicación versus Placebo: Síntomas concomitantes

02.01 Depression Scale

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 02 Medicación versus Placebo: Síntomas concomitantes
Resultado: 01 Depression Scale

Estudio	Medicación N	Medicación Media (DE)	Placebo N	Placebo Media (DE)	Diferencia de Medias Estandarizada (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Diferencia de Medias Estandarizada (Aleatorio) 95% IC
02 ISRS							
Baldwin 1999	136	4.20 (4.30)	144	6.50 (5.30)		13.7	-0.47 [-0.71, -0.24]
Katzelnick 1995	6	4.70 (3.90)	6	5.30 (6.40)		0.7	-0.10 [-1.24, 1.03]
Kobak 2002	30	6.57 (4.95)	30	6.17 (5.48)		3.5	0.08 [-0.43, 0.58]
Liebowitz 2002A	89	4.94 (4.32)	90	5.30 (4.65)		9.5	-0.08 [-0.37, 0.21]
Liebowitz 2003	205	5.30 (3.90)	196	6.00 (4.00)		18.6	-0.18 [-0.37, 0.02]
van Vliet 1994	15	5.40 (3.12)	13	8.60 (2.52)		1.4	-1.09 [-1.89, -0.28]
Subtotal (95% IC)	481		479			48.9	-0.26 [-0.48, -0.03]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=11.05 gl=5 p=0.0503							
Prueba del efecto global=-2.22 p=0.03							
03 IMAO							
Heimberg 1998	26	1.15 (0.57)	27	1.16 (0.64)		3.1	-0.02 [-0.55, 0.52]
Liebowitz 1992, phen	25	5.60 (5.19)	24	6.00 (3.64)		2.9	-0.09 [-0.65, 0.47]
Versiani 1992, phen	26	2.80 (10.70)	26	8.00 (20.40)		3.0	-0.31 [-0.86, 0.23]
Subtotal (95% IC)	77		77			7.9	-0.14 [-0.46, 0.18]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.63 gl=2 p=0.7309							
Prueba del efecto global=-0.86 p=0.4							
04 RIMA							
Fahlen 1995 A	36	1.90 (1.80)	40	3.10 (2.60)		4.2	-0.53 [-0.98, -0.07]
Katschnig 1997	192	8.15 (7.96)	194	8.80 (7.82)		18.1	-0.08 [-0.28, 0.12]
Lott 1997	50	6.20 (4.80)	52	6.70 (4.10)		5.7	-0.11 [-0.50, 0.28]
Schneier 1998	40	9.30 (5.70)	37	9.80 (5.70)		4.4	-0.09 [-0.53, 0.36]
van Vliet 1992	15	4.90 (9.75)	14	7.50 (4.81)		1.7	-0.33 [-1.06, 0.41]
Subtotal (95% IC)	333		337			34.5	-0.15 [-0.30, 0.01]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=3.36 gl=4 p=0.4992							
Prueba del efecto global=-1.89 p=0.06							
05 Otros tipos de medicación							
Davidson 1993	39	5.10 (5.62)	36	6.70 (4.80)		4.2	-0.30 [-0.76, 0.15]
Pande 1999	34	5.50 (5.40)	35	7.80 (5.10)		3.9	-0.43 [-0.91, 0.04]
van Vliet 1997	15	6.80 (2.73)	12	7.40 (3.15)		1.6	-0.20 [-0.96, 0.56]
Subtotal (95% IC)	88		83			8.7	-0.34 [-0.64, -0.04]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.30 gl=2 p=0.8589							
Prueba del efecto global=-2.19 p=0.03							
Total (95% IC)	979		976			100.0	-0.22 [-0.31, -0.12]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=17.28 gl=16 p=0.3678							
Prueba del efecto global=-4.40 p=0.0000							



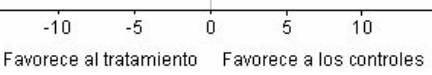
Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Fig. 03 Medicación versus Placebo: Discapacidad (Sheehan Disability Scale)

03.01 Subescala de trabajo

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 03 Medicación versus Placebo: Discapacidad (Sheehan Disability Scale)
Resultado: 01 Subescala de trabajo

Estudio	Tratamiento N	Tratamiento Media (DE)	Controles N	Controles Media (DE)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
01 ISRS							
Liebowitz 2002A	89	3.20 (2.80)	90	3.70 (3.00)		9.4	-0.50 [-1.35, 0.35]
Liebowitz 2003	205	3.10 (2.50)	196	4.00 (2.60)		10.3	-0.90 [-1.40, -0.40]
Stein 1998	89	3.40 (2.83)	92	4.40 (2.88)		9.5	-1.00 [-1.83, -0.17]
Stein 1999	34	3.40 (2.60)	34	4.40 (2.70)		8.1	-1.00 [-2.26, 0.26]
Subtotal (95% IC)	417		412			49.2	-0.85 [-1.22, -0.49]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.87 gl=3 p=0.833							
Prueba del efecto global=-4.57 p<0.00001							
02 ISRS - puntuaciones de diferencia							
Blomhoff 2001	95	-2.26 (2.73)	92	-1.04 (2.78)		9.6	-1.22 [-2.01, -0.43]
Subtotal (95% IC)	95		92			10.6	-1.22 [-2.01, -0.43]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.00 gl=0							
Prueba del efecto global=-3.03 p=0.002							
03 IMAO							
Liebowitz 1992, phen	21	2.62 (2.13)	22	4.50 (2.92)		7.2	-1.88 [-3.40, -0.36]
Versiani 1992, phen	26	1.90 (5.10)	26	5.40 (7.65)		2.9	-3.50 [-7.03, 0.03]
Subtotal (95% IC)	47		48			3.4	-2.13 [-3.53, -0.74]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.68 gl=1 p=0.4093							
Prueba del efecto global=-2.99 p=0.003							
04 RIMA							
Katschnig 1997	192	4.30 (3.01)	194	5.10 (3.20)		10.1	-0.80 [-1.42, -0.18]
Lott 1997	50	3.90 (2.90)	52	4.30 (2.90)		8.5	-0.40 [-1.53, 0.73]
Schneier 1998	40	4.40 (3.40)	37	4.60 (3.30)		7.3	-0.20 [-1.70, 1.30]
Subtotal (95% IC)	282		283			25.3	-0.65 [-1.16, -0.14]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.76 gl=2 p=0.6833							
Prueba del efecto global=-2.49 p=0.01							
05 Otra medicación							
Davidson 1993	39	2.34 (2.56)	36	4.48 (2.52)		8.4	-2.14 [-3.29, -0.99]
Versiani 1997A	30	1.80 (0.80)	30	6.80 (2.70)		8.9	-5.00 [-6.01, -3.99]
Subtotal (95% IC)	69		66			11.5	-3.58 [-6.39, -0.78]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=13.44 gl=1 p=0.0002							
Prueba del efecto global=-2.51 p=0.01							
Total (95% IC)	910		901			100.0	-1.42 [-2.12, -0.72]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=69.14 gl=11 p<0.00001							
Prueba del efecto global=-3.99 p=0.0001							

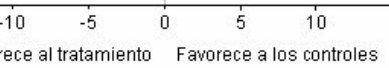


Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

03.02 Subescala social

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 03 Medicación versus Placebo: Discapacidad (Sheehan Disability Scale)
Resultado: 02 Subescala social

Estudio	Tratamiento N	Tratamiento Media (DE)	Controles N	Controles Media (DE)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
01 ISRS							
Liebowitz 2002A	89	4.33 (2.93)	90	4.90 (3.10)		10.2	-0.57 [-1.45, 0.31]
Liebowitz 2003	205	4.40 (3.10)	196	5.10 (2.80)		14.6	-0.70 [-1.28, -0.12]
Stein 1998	89	4.20 (2.83)	92	5.50 (2.88)		10.9	-1.30 [-2.13, -0.47]
Stein 1999	34	4.53 (3.07)	34	6.00 (2.75)		5.8	-1.47 [-2.86, -0.08]
Subtotal (95% IC)	417		412			45.2	-0.88 [-1.28, -0.48]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=2.52 gl=3 p=0.4714							
Prueba del efecto global=-4.29 p=0.0000							
02 ISRS - puntuaciones de diferencia							
Blomhoff 2001	95	-3.01 (2.93)	92	-1.63 (2.88)		10.9	-1.38 [-2.21, -0.55]
Subtotal (95% IC)	95		92			10.4	-1.38 [-2.21, -0.55]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.00 gl=0							
Prueba del efecto global=-3.25 p=0.001							
03 IMAO							
Liebowitz 1992, phen	20	4.10 (3.49)	22	5.23 (3.05)		3.3	-1.13 [-3.12, 0.86]
Versiani 1992, phen	26	1.50 (9.18)	26	6.70 (8.16)		0.7	-5.20 [-9.92, -0.48]
Subtotal (95% IC)	46		48			2.1	-2.58 [-6.40, 1.24]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=2.42 gl=1 p=0.1195							
Prueba del efecto global=-1.32 p=0.19							
04 RIMA							
Katschnig 1997	192	4.45 (3.01)	194	5.20 (3.20)		14.0	-0.75 [-1.37, -0.13]
Lott 1997	50	5.30 (3.20)	52	6.00 (2.90)		7.2	-0.70 [-1.89, 0.49]
Schneier 1998	40	5.70 (2.90)	37	6.10 (3.10)		6.1	-0.40 [-1.74, 0.94]
Subtotal (95% IC)	282		283			28.0	-0.69 [-1.20, -0.18]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.22 gl=2 p=0.898							
Prueba del efecto global=-2.66 p=0.008							
05 Otra medicación							
Davidson 1993	39	2.99 (2.56)	36	4.66 (0.41)		11.1	-1.67 [-2.48, -0.86]
Versiani 1997A	30	3.30 (1.50)	30	6.50 (3.80)		5.4	-3.20 [-4.66, -1.74]
Subtotal (95% IC)	69		66			14.3	-2.31 [-3.79, -0.83]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=3.21 gl=1 p=0.0731							
Prueba del efecto global=-3.06 p=0.002							
Total (95% IC)	909		901			100.0	-1.14 [-1.53, -0.75]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=19.48 gl=11 p=0.053							
Prueba del efecto global=-5.75 p<0.00001							

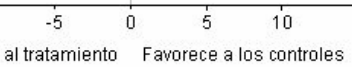


Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

03.03 Subescala familiar

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 03 Medicación versus Placebo: Discapacidad (Sheehan Disability Scale)
Resultado: 03 Subescala familiar

Estudio	Tratamiento N	Tratamiento Media (DE)	Controles N	Controles Media (DE)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
01 ISRS							
Liebowitz 2002A	89	2.00 (2.50)	90	2.20 (2.60)		11.1	-0.20 [-0.95, 0.55]
Liebowitz 2003	205	2.60 (2.30)	196	3.10 (2.40)		14.4	-0.50 [-0.96, -0.04]
Stein 1998	89	2.20 (1.89)	92	2.50 (1.92)		13.3	-0.30 [-0.86, 0.26]
Stein 1999	34	2.60 (2.60)	34	3.80 (3.10)		6.0	-1.20 [-2.56, 0.16]
Subtotal (95% IC)	417		412			56.6	-0.42 [-0.73, -0.11]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=1.89 gl=3 p=0.5951							
Prueba del efecto global=-2.65 p=0.008							
02 ISRS - puntuaciones de diferencia							
Blomhoff 2001	95	-1.38 (2.34)	92	-0.70 (2.30)		12.0	-0.68 [-1.35, -0.01]
Subtotal (95% IC)	95		92			12.4	-0.68 [-1.35, -0.01]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.00 gl=0							
Prueba del efecto global=-2.00 p=0.05							
03 IMAO							
Liebowitz 1992, phen	21	2.43 (3.01)	22	2.91 (3.10)		3.9	-0.48 [-2.31, 1.35]
Versiani 1992, phen	26	0.80 (3.06)	26	4.50 (10.71)		0.9	-3.70 [-7.98, 0.58]
Subtotal (95% IC)	47		48			1.9	-1.48 [-4.41, 1.44]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=1.84 gl=1 p=0.1751							
Prueba del efecto global=-0.99 p=0.3							
04 RIMA							
Katschnig 1997	192	2.90 (2.83)	194	3.50 (3.20)		12.7	-0.60 [-1.20, 0.00]
Lott 1997	50	3.10 (2.90)	52	2.40 (2.40)		8.3	0.70 [-0.34, 1.74]
Schneier 1998	40	3.20 (2.60)	37	3.20 (2.80)		6.9	0.00 [-1.21, 1.21]
Subtotal (95% IC)	282		283			24.0	-0.05 [-0.87, 0.76]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=4.69 gl=2 p=0.0959							
Prueba del efecto global=-0.13 p=0.9							
05 Otra medicación							
Davidson 1993	39	2.40 (5.06)	36	3.21 (1.86)		4.3	-0.81 [-2.51, 0.89]
Versiani 1997A	30	2.70 (2.00)	30	5.80 (3.10)		6.2	-3.10 [-4.42, -1.78]
Subtotal (95% IC)	69		66			5.1	-2.02 [-4.26, 0.22]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=4.35 gl=1 p=0.0371							
Prueba del efecto global=-1.77 p=0.08							
Total (95% IC)	910		901			100.0	-0.58 [-0.99, -0.18]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=25.51 gl=11 p=0.0077							
Prueba del efecto global=-2.81 p=0.005							



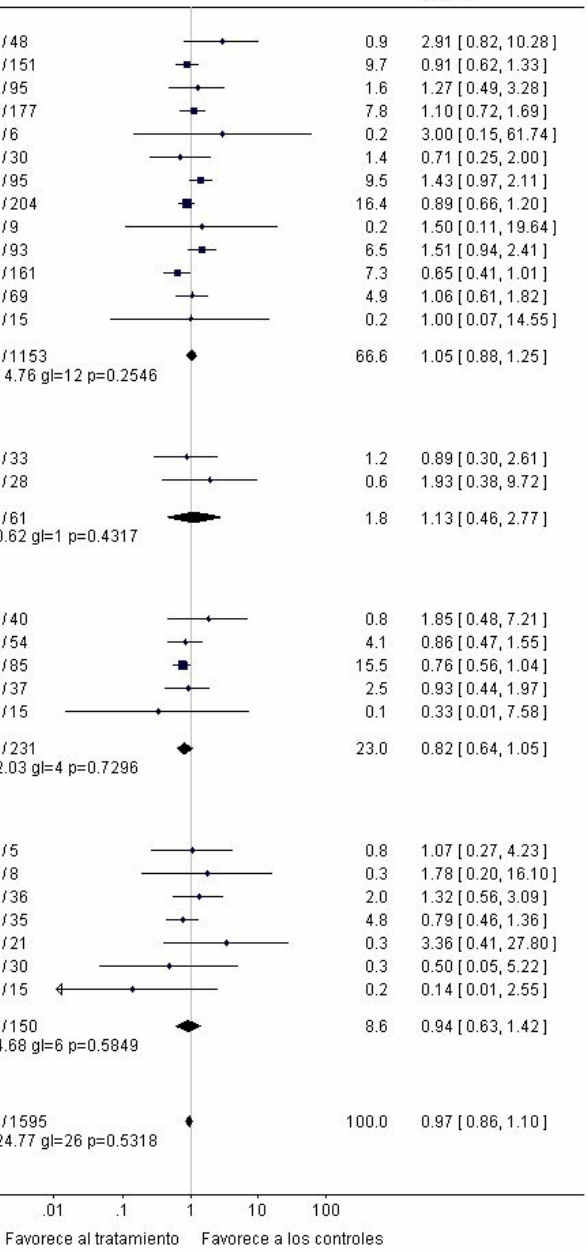
Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Fig. 04 Medicación versus Placebo: Tasa de abandonos

04.01 Tasa de abandonos

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 04 Medicación versus Placebo: Tasa de abandonos
Resultado: 01 Tasa de abandonos

Estudio	Medicación n/N	Placebo n/N	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC
02 ISRS					
Allgulander 1999	8/44	3/48		0.9	2.91 [0.82, 10.28]
Baldwin 1999	35/139	42/151		9.7	0.91 [0.62, 1.33]
Blomhoff 2001	9/96	7/95		1.6	1.27 [0.49, 3.28]
Kasper 2002	36/181	32/177		7.8	1.10 [0.72, 1.69]
Katzelnick 1995	1/6	0/6		0.2	3.00 [0.15, 61.74]
Kobak 2002	5/30	7/30		1.4	0.71 [0.25, 2.00]
Liebowitz 2002A	40/95	28/95		9.5	1.43 [0.97, 2.11]
Liebowitz 2003	59/211	64/204		16.4	0.89 [0.66, 1.20]
Randall 2001	1/6	1/9		0.2	1.50 [0.11, 19.64]
Stein 1998	32/94	21/93		6.5	1.51 [0.94, 2.41]
Stein 2002B	26/162	40/161		7.3	0.65 [0.41, 1.01]
van Ameringen 2001	31/135	15/69		4.9	1.06 [0.61, 1.82]
van Vliet 1994	1/15	1/15		0.2	1.00 [0.07, 14.55]
Subtotal (95% IC)	284/1214	261/1153		66.6	1.05 [0.88, 1.25]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=14.76 gl=12 p=0.2546					
Prueba del efecto global=0.51 p=0.6					
03 IMAO					
Heimberg 1998	5/31	6/33		1.2	0.89 [0.30, 2.61]
Liebowitz 1992, phen	4/29	2/28		0.6	1.93 [0.38, 9.72]
Subtotal (95% IC)	9/60	8/61		1.8	1.13 [0.46, 2.77]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.62 gl=1 p=0.4317					
Prueba del efecto global=0.26 p=0.8					
04 RIMA					
Fahlen 1995 A	5/36	3/40		0.8	1.85 [0.48, 7.21]
Lott 1997	14/52	17/54		4.1	0.86 [0.47, 1.55]
Noyes 1997	125/421	33/85		15.5	0.76 [0.56, 1.04]
Schneier 1998	10/40	10/37		2.5	0.93 [0.44, 1.97]
van Vliet 1992	0/15	1/15		0.1	0.33 [0.01, 7.58]
Subtotal (95% IC)	154/564	64/231		23.0	0.82 [0.64, 1.05]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=2.03 gl=4 p=0.7296					
Prueba del efecto global=-1.59 p=0.11					
05 Otra medicación					
Barnett 2002	3/7	2/5		0.8	1.07 [0.27, 4.23]
Clark 1991	2/9	1/8		0.3	1.78 [0.20, 16.10]
Davidson 1993	10/39	7/36		2.0	1.32 [0.56, 3.09]
Pande 1999	13/34	17/35		4.8	0.79 [0.46, 1.36]
Turner 1994	4/25	1/21		0.3	3.36 [0.41, 27.80]
Versiani 1997A	1/30	2/30		0.3	0.50 [0.05, 5.22]
van Vliet 1997	0/15	3/15		0.2	0.14 [0.01, 2.55]
Subtotal (95% IC)	33/159	33/150		8.6	0.94 [0.63, 1.42]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=4.68 gl=6 p=0.5849					
Prueba del efecto global=-0.28 p=0.8					
Total (95% IC)	480/1997	366/1595		100.0	0.97 [0.86, 1.10]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=24.77 gl=26 p=0.5318					
Prueba del efecto global=-0.46 p=0.6					



Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Fig. 05 Medicación versus Placebo: Ansiedad de rendimiento

05.01 Escala de ansiedad de rendimiento

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 05 Medicación versus Placebo: Ansiedad de rendimiento
Resultado: 01 Escala de ansiedad de rendimiento

Estudio	Medicación N	Medicación Media (DE)	Placebo N	Placebo Media (DE)	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
Clark 1991	7	6.00 (2.20)	7	5.50 (1.70)	4.8	0.50 [-1.56, 2.56]
James 1983	15	2.21 (0.43)	15	2.71 (0.81)	95.2	-0.50 [-0.96, -0.04]
Total (95% IC)	22		22		100.0	-0.45 [-0.90, 0.00]

Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.86 gl=1 p=0.3532
Prueba del efecto global=-1.96 p=0.05

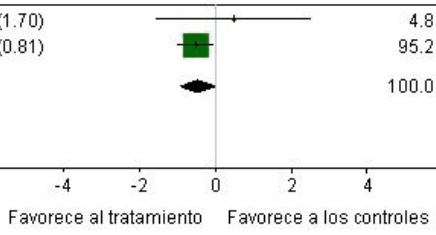


Fig. 06 Medicación versus Placebo: Datos de Extensión

06.01 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 06 Medicación versus Placebo: Datos de Extensión
Resultado: 01 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta

Estudio	Tratamiento n/N	Placebo n/N	Ponderación (%)	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC
Liebowitz 1992, phen	7/18	6/10	19.3	0.65 [0.30, 1.40]
Stein 2002A	7/50	17/40	19.0	0.33 [0.15, 0.72]
van Ameringen 2001	63/134	49/69	61.7	0.66 [0.52, 0.84]
Total (95% IC)	77/202	72/119	100.0	0.58 [0.39, 0.85]

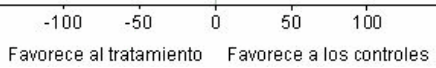
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=3.12 gl=2 p=0.2103
Prueba del efecto global=-2.78 p=0.006

06.02 Liebowitz Social Anxiety Scale

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 06 Medicación versus Placebo: Datos de Extensión
Resultado: 02 Liebowitz Social Anxiety Scale

Estudio	Medicación N	Medicación Media (DE)	Placebo N	Placebo Media (DE)	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Aleatorio) 95% IC
Fahlen 1995 A	22	10.40 (6.90)	10	22.00 (18.10)	100.0	-11.60 [-23.18, -0.02]
Total (95% IC)	22		10		100.0	-11.60 [-23.18, -0.02]

Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.00 gl=0
Prueba del efecto global=-1.96 p=0.05



Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

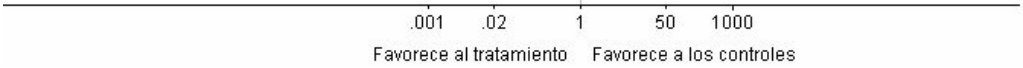
Fig. 07 Medicación versus Placebo: Prevención de Recaídas

07.01 Tasa de recaídas

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 07 Medicación versus Placebo: Prevención de Recaídas
Resultado: 01 Tasa de recaídas

Estudio	Medicación n/N	Placebo n/N	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC
Connor 1998	0/17	4/19		1.9	0.12 [0.01, 2.14]
Liebowitz 1992, phen	0/5	2/6		2.0	0.23 [0.01, 3.97]
Stein 1996	1/8	5/8		4.3	0.20 [0.03, 1.35]
Stein 2002B	23/162	63/161		87.7	0.36 [0.24, 0.55]
Walker 2000	1/25	9/25		4.0	0.11 [0.02, 0.81]
Total (95% IC)	25/217	83/219		100.0	0.33 [0.22, 0.49]

Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=2.19 gl=4 p=0.7015
Prueba del efecto global=-5.50 p<0.00001



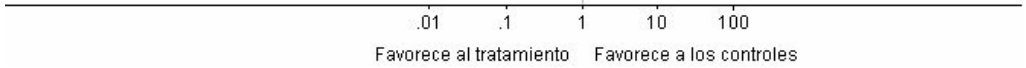
Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Fig. 08 Análisis de sensibilidad: Multicéntrico versus único centro

08.02 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 08 Análisis de sensibilidad: Multicéntrico versus centro único
Resultado: 02 Elemento de cambio de la escala Global Impressions (CGI-I) (o escala similar) ausencia de respuesta

Estudio	Tratamiento n/N	Controles n/N	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC
01 Centro único					
Allgulander 1999	13/44	44/48		3.5	0.32 [0.20, 0.51]
Barnett 2002	2/5	5/5		1.2	0.40 [0.14, 1.17]
Davidson 1993	8/37	28/35		2.5	0.27 [0.14, 0.51]
Heimberg 1998	11/31	22/33		3.1	0.53 [0.31, 0.91]
Kasper 2002	81/177	107/176		5.5	0.75 [0.62, 0.92]
Kobak 2002	18/30	21/30		4.2	0.86 [0.59, 1.25]
Liebowitz 1992, phen	13/29	22/28		3.6	0.57 [0.36, 0.89]
Lott 1997	25/50	42/52		4.7	0.62 [0.46, 0.84]
Randall 2001	2/6	7/9		1.0	0.43 [0.13, 1.40]
Schneier 1998	33/40	32/37		5.6	0.95 [0.79, 1.16]
Turner 1994	11/21	11/20		2.9	0.95 [0.54, 1.68]
Versiani 1992, phen	4/26	22/26		1.5	0.18 [0.07, 0.45]
Versiani 1997A	5/30	24/30		1.8	0.21 [0.09, 0.47]
Subtotal (95% IC)	226/526	387/529		41.1	0.53 [0.40, 0.70]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=63.27 gl=12 p<0.00001					
Prueba del efecto global=-4.51 p=0.0000					
02 Multicéntrico					
Baldwin 1999	47/137	98/145		5.1	0.51 [0.39, 0.66]
Blomhoff 2001	52/87	67/88		5.4	0.79 [0.64, 0.97]
Fahlen 1995 A	8/36	30/39		2.5	0.29 [0.15, 0.55]
Katschnig 1997	160/192	178/194		6.2	0.91 [0.84, 0.98]
Liebowitz 2002A	49/89	66/92		5.3	0.77 [0.61, 0.96]
Liebowitz 2003	109/205	145/196		5.8	0.72 [0.62, 0.84]
Noyes 1997	15/84	28/85		3.0	0.54 [0.31, 0.94]
Pande 1999	21/34	29/35		4.7	0.75 [0.55, 1.01]
Stein 1998	41/91	70/92		5.1	0.59 [0.46, 0.76]
Stein 1999	24/42	34/44		4.7	0.74 [0.54, 1.01]
Stein 2002A	107/188	130/189		5.8	0.83 [0.71, 0.97]
van Ameringen 2001	63/134	49/69		5.2	0.66 [0.52, 0.84]
Subtotal (95% IC)	696/1319	924/1268		58.9	0.69 [0.60, 0.80]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=56.46 gl=11 p<0.00001					
Prueba del efecto global=-5.14 p<0.00001					
Total (95% IC)	922/1845	1311/1797		100.0	0.63 [0.55, 0.72]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=129.29 gl=24 p<0.00001					
Prueba del efecto global=-6.89 p<0.00001					



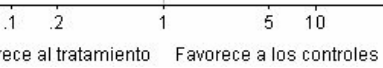
Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.

Fig. 09 Análisis de sensibilidad: Fobia social generalizada versus inclusiva

09.01 Escala de Mejoría de la Clinical Global Impressions (CGI-I o similar)

Revisión: Tratamiento farmacológico para la fobia social
Comparación: 09 Análisis de sensibilidad: Fobia social generalizada versus inclusiva
Resultado: 01 Escala de Mejoría de la Clinical Global Impressions (CGI-I o similar)

Estudio	Tratamiento n/N	Controles n/N	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC	Ponderación (%)	Razón de riesgos (Aleatorio) 95% IC
01 Generalizada					
Allgulander 1999	13/44	44/48		3.5	0.32 [0.20, 0.51]
Heimberg 1998	11/31	22/33		3.1	0.53 [0.31, 0.91]
Kasper 2002	81/177	107/176		5.5	0.75 [0.62, 0.92]
Kobak 2002	18/30	21/30		4.2	0.86 [0.59, 1.25]
Liebowitz 2002A	49/89	66/92		5.3	0.77 [0.61, 0.96]
Liebowitz 2003	109/205	145/196		5.8	0.72 [0.62, 0.84]
Randall 2001	2/6	7/9		1.0	0.43 [0.13, 1.40]
Stein 1998	41/91	70/92		5.1	0.59 [0.46, 0.76]
van Ameringen 2001	63/134	49/69		5.2	0.66 [0.52, 0.84]
Subtotal (95% IC)	387/807	531/745		38.8	0.66 [0.58, 0.76]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=16.77 gl=8 p=0.0326					
Prueba del efecto global=-5.79 p<0.00001					
02 Inclusiva					
Baldwin 1999	47/137	98/145		5.1	0.51 [0.39, 0.66]
Barnett 2002	2/5	5/5		1.2	0.40 [0.14, 1.17]
Blomhoff 2001	52/87	67/88		5.4	0.79 [0.64, 0.97]
Davidson 1993	8/37	28/35		2.5	0.27 [0.14, 0.51]
Fahlen 1995 A	8/36	30/39		2.5	0.29 [0.15, 0.55]
Katschnig 1997	160/192	178/194		6.2	0.91 [0.84, 0.98]
Liebowitz 1992, phen	13/29	22/28		3.6	0.57 [0.36, 0.89]
Lott 1997	25/50	42/52		4.7	0.62 [0.46, 0.84]
Noyes 1997	15/84	28/85		3.0	0.54 [0.31, 0.94]
Pande 1999	21/34	29/35		4.7	0.75 [0.55, 1.01]
Schneier 1998	33/40	32/37		5.6	0.95 [0.79, 1.16]
Stein 1999	24/42	34/44		4.7	0.74 [0.54, 1.01]
Stein 2002A	107/188	130/189		5.8	0.83 [0.71, 0.97]
Turner 1994	11/21	11/20		2.9	0.95 [0.54, 1.68]
Versiani 1992, phen	4/26	22/26		1.5	0.18 [0.07, 0.45]
Versiani 1997A	5/30	24/30		1.8	0.21 [0.09, 0.47]
Subtotal (95% IC)	535/1038	780/1052		61.2	0.61 [0.50, 0.74]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=107.60 gl=15 p<0.00001					
Prueba del efecto global=-5.07 p<0.00001					
Total (95% IC)	922/1845	1311/1797		100.0	0.63 [0.55, 0.72]
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=129.29 gl=24 p<0.00001					
Prueba del efecto global=-6.89 p<0.00001					



Copyright © John Wiley & Sons Ltd. Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.