

# AVANCES FARMACOTERAPÉUTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA RECAÍDA EN EL CONSUMO DE ALCOHOL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

TRABAJO FINAL DE GRADO EN MEDICINA  
CURSO ACADÉMICO 2021/2022  
UNIVERSIDAD JAUME I

**Autora: María Carla Balmaseda Álvarez**

al364852@uji.es

**Tutora: María José Sánchez Catalán**

macatala@uji.es

Unidad Predepartamental de Medicina  
Área de Biología Celular



## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG: Avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol: una revisión sistemática**

**ALUMNO/A:** María Carla Balmaseda Álvarez

**DNI:** 20928263B

**PROFESOR/A TUTOR/A:** María José Sánchez Catalán

MARIA  
JOSE|  
SANCHEZ|  
CATALAN

Firmado digitalmente por  
MARIA JOSE|  
SANCHEZ|CATALAN  
Fecha: 2022.04.28  
16:49:55 +02'00'

Fdo (Tutor/a): .....

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## ÍNDICE

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>EXTENDED SUMMARY</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
1.1. TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL	10
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL ALCOHOLISMO Y PROBLEMÁTICA DE LAS RECAÍDAS	12
1.3. EFECTOS NEUROBIOLÓGICOS DEL ALCOHOL	14
1.4. TRATAMIENTOS ACTUALES Y NECESIDAD DE NUEVOS	16
1.5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	20
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>22</b>
3.1. VARIABLES DEL ESTUDIO	22
3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS	22
3.3. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	23
3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS	28
3.5. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGOS: METODOLOGÍA	28
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>29</b>
4.1. ANTAGONISTAS OPIOIDES: NALMEFENO, NALTREXONA	29
4.2. AGONISTAS GABAÉRGICOS: BACLOFENO, TOPIRAMATO	31
4.3. ACCIÓN SOBRE CANALES DE CALCIO: GABAPENTINA	34
4.4. AGONISTA DE ACETILCOLINA: VARENICLINA	35
4.5. ACCIÓN SOBRE LA SEROTONINA Y/O LA DOPAMINA: ARIPIPRAZOL, CITALOPRAM	36
4.6. ACCIÓN GLUTAMATÉRGICA: KETAMINA	37
4.7. ANTAGONISTA ADRENÉRGICO: PRAZOSINA	38
4.8. ACCIÓN OXITOCINÉRGICA: OXITOCINA	40
4.9. AGENTES SECUESTRANTES DE ACETALDEHÍDO: N-ACETILCISTEÍNA	41

4.10. VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	41
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>44</b>
5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	48
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>49</b>
<b>7. REFERENCIAS</b>	<b>50</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>61</b>
ANEXO 1: ALCOHOL URGE QUESTIONNAIRE (AUQ) (4,5)	61
ANEXO 2: TABLA DE EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	62
ANEXO 3: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	75

## LISTA DE ABREVIATURAS

A continuación, se incluye una lista de las abreviaturas que aparecen a lo largo de la presente revisión, ordenadas alfabéticamente:

- ADS: Alcohol Dependence Scale
- AUD: Alcohol Use Disorder
- AUQ: Alcohol Urge Questionnaire
- BAES: Biphasic Alcohol Effects Scale
- BDI-II: Beck Depression Inventory-Scale II
- CIWA-Ar: Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-revised
- DEQ: Drug Effects Questionnaire
- DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition
- DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> edition
- EVA: Escala Visual Analógica
- GABA: ácido gamma-aminobutírico
- GE-XR: gabapentin enacarbil de liberación prolongada
- GHB: ácido gamma-hidroxibutírico
- ICD-10: International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision
- MeSH: Medical Subject Headings
- nAch: receptor nicotínico de acetilcolina
- NMDA: glutamato N-metil-D-aspartato
- OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PET: Tomografía por Emisión de Positrones
- POMS: Profile of Mood States
- STAI: Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberger, Gorsuch y Lushene
- TAD: tensión arterial diastólica
- TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático
- TLFB: Alcohol Timeline Followback Method
- UBE: Unidad de Bebida Estándar
- VNTR: Número Variable de Repeticiones en Tándem
- XR-NTX: naltrexona de liberación retardada

## RESUMEN

El trastorno por consumo de alcohol es una adicción muy prevalente caracterizada por ciclos de abstinencia-recaída, con una gran morbimortalidad asociada. Los fármacos aprobados para su tratamiento son escasos y presentan una eficacia limitada. Por ello, son necesarias nuevas farmacoterapias para su manejo. El objetivo de la presente revisión es analizar la eficacia y seguridad de farmacoterapias en investigación para el tratamiento y la prevención de la recaída alcohólica. Tras realizar una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane y Web of Science, y aplicar los criterios de elegibilidad, se seleccionaron 18 ensayos clínicos, cuyo riesgo de sesgos fue evaluado según el Manual Cochrane. Los resultados mostraron una variedad de agentes farmacológicos a estudio. La monitorización plasmática de naltrexona y su asociación a psicoterapia potencia su efecto, mientras que la metilación de OPRM1 no influye en su eficacia. El nalmefeno reduce el consumo de alcohol. El baclofeno puede actuar como terapia sustitutiva y el consumo basal de alcohol predice su eficacia. El topiramato no disminuye la probabilidad de recaída, pero sí el consumo. La gabapentina, vareniclina, oxitocina, n-acetilcisteína y aripiprazol no demostraron ser eficaces. El citalopram y la ketamina poseen efecto en el deseo de consumo y en la recaída, respectivamente. La prazosina posiblemente reduzca el deseo y cantidad de consumo. Todos los fármacos a estudio fueron seguros. En definitiva, existen múltiples farmacoterapias con diferentes dianas farmacológicas a estudio para la prevención de la recaída alcohólica, sin embargo, todavía se requieren tratamientos más eficaces.

**Palabras clave:** alcohol, alcoholismo, recaída alcohólica, deseo de consumo, farmacoterapia, ensayos clínicos.

## ABSTRACT

Alcohol use disorder is highly prevalent and is characterized by abstinence-relapse cycles, which involve high morbidity and mortality. Approved drugs for its treatment are scarce and generally have limited efficacy. Therefore, new pharmacotherapies are needed for its management. The aim of the present study is to analyse the efficacy and safety of approved and new pharmacotherapies for the prevention of alcohol relapse. To this end, a comprehensive literature search was performed in PubMed, Cochrane and Web of Science, prespecified eligibility criteria were applied and 18 clinical trials were selected. The risk of bias of the clinical trials was assessed according to the Cochrane Handbook. The results showed a large variety of pharmacological agents under study. Thus, the plasma monitoring of naltrexone and its association with psychotherapy enhances its effect, while OPRM1 methylation does not seem to affect its efficacy. Nalmefene reduces alcohol consumption. Baclofen can be used as an effective replacement therapy and basal alcohol consumption predicts its efficacy. Topiramate does not decrease the probability of relapse, but reduces consumption. Gabapentin, varenicline, oxytocin, n-acetylcysteine and aripiprazole are not effective. Citalopram and ketamine have an impact on craving and relapse, respectively. Prazosin possibly reduces craving and quantity of alcohol consumption. All drugs tested were safe and well tolerated. In summary, there are multiple pharmacotherapies with different pharmacological targets under study to prevent alcohol relapse, however, further research is required to achieve more effective treatments.

**Keywords:** alcohol, alcohol use disorder, alcohol relapse, craving, pharmacotherapy, clinical trials.

## EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** Alcohol is a drug highly consumed worldwide, at least occasionally. Alcohol Use Disorder (AUD) is a highly prevalent condition which is characterised by cycles of abstinence-relapse, and is associated with high morbidity and mortality, being relapse a major problem in the treatment of AUD. A recent meta-analysis concluded that after several years, only 50% of individuals achieved cessation of alcohol consumption. Alcohol acts as a positive reinforcer in the mesocorticolimbic dopamine system, inducing activation in this reward system and dopamine release in specific brain regions. The activity of the dopamine system undergoes regulation of several GABAergic and glutamatergic projections. Adaptation of these systems to alcohol consumption is related to tolerance.

Nowadays, there are 3 drugs approved for the treatment of AUD by the Food and Drug Administration (disulfiram, naltrexone and acamprosate) and two more medications approved by the European Medicines Agency (nalmefene and gamma-hydroxybutyric acid). Several other drugs are not approved for the management of alcoholism, but are under investigation, including baclofen, gabapentin, topiramate, varenicline, aripiprazole, ketamine, prazosin and oxytocin, among others. Approved drugs for the treatment of AUD are scarce and of limited efficacy. Thus, new pharmacotherapies are needed to achieve more effective treatments.

**Objectives:** The main aim of this systematic review is to examine the literature related to pharmacotherapeutic developments for the prevention of alcohol relapse.

The specific objectives are:

- To review new approved and under investigation pharmacotherapies for the prevention of alcohol relapse.
- To analyse the extent to which new pharmacotherapies outperform the placebo effect or other approved drugs for alcohol relapse.
- To review the safety of the treatments under study.



**Methods:** The inclusion criteria were: clinical trials published between 1<sup>st</sup> January 2017 and 17<sup>th</sup> February 2022 in English or Spanish, with the full and original text, conducted in adult patients diagnosed with AUD according to DSM-IV, DSM-5 or ICD-10 and evaluating experimental treatment compared to conventional treatment or placebo. Exclusion criteria were: studies with low scientific evidence and in patients with concurrent pathology. After applying the eligibility criteria, an exhaustive literature search was conducted in 3 databases: PubMed, Cochrane and Web of Science. A total of 5698 citations were identified and after applying the pre-established eligibility criteria, 18 clinical trials were selected. To analyse the clinical trials, the following data were extracted: author, country and year of publication, article title, treatment under study, sample description, diagnostic scale used, pharmacological regimen, follow-up period, objectives, main outcome measures and study results. The risk of bias assessment was performed according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The biases analysed were selection bias (random sequence generation and allocation concealment), performance bias (blinding of participants and personnel), detection bias (blinding of outcome assessment), attrition bias (incomplete outcome data) and reporting bias (selective reporting of results).

**Results:** Our results show a large number of pharmacotherapies under study, with different pharmacological targets. It was noted that plasma monitoring of naltrexone and its association with harm-reduction treatment can enhance its effect, while OPRM1 methylation did not seem to influence its efficacy. Nalmefene reduces alcohol consumption. It was shown that baclofen can act as a replacement therapy in alcoholic patients and that baseline alcohol consumption is an important predictor of its efficacy. Topiramate does not reduce the likelihood of relapse, but it reduces consumption in another clinical trial. Gabapentin, varenicline, oxytocin and n-acetylcysteine are not shown to be effective. No effect of aripiprazole in monotherapy or in combination with topiramate was found, but its action seems to be moderated by polymorphisms in DAT1. Citalopram and ketamine have an impact on craving and on the likelihood and time to relapse, respectively. Results from trials assessing prazosin are mixed, but it seems possible that it may reduce craving and quantity of alcohol consumption in patients who can tolerate the drug. All drugs evaluated were safe and well tolerated.

The risk of bias assessment concluded that 4 of the 18 articles included in the review were at low risk of bias in all dimensions assessed except one, which had more than one item classified as high risk of bias (performance, detection and attrition biases).

**Discussion:** This systematic review provides an up-to-date overview of pharmacotherapeutic advances in the prevention of alcohol relapse. After applying the eligibility criteria, 18 articles were included. There was a wide range of therapeutic targets among the drugs evaluated in each clinical trial. Already approved drugs such as naltrexone and nalmefene demonstrated efficacy and it was shown that plasma monitoring of naltrexone could enhance its effect. Gabapentin, varenicline, oxytocin, n-acetylcysteine and aripiprazole were not shown to be effective, but baclofen, topiramate, citalopram, ketamine and prazosin appeared to have positive effects in the treatment of AUD.

Most of the drugs studied have already been marketed for other indications, and perhaps further research in this area could lead to the development of new drugs that, in monotherapy or in combination with other drugs or behavioural therapies, could lead to improvements in relapse or abstinence in alcohol-dependent patients.

It should be noted that some of these studies do not have a large sample size, which could affect the results. In addition, these trials did not recruit individuals with associated severe psychiatric comorbidities or other relevant pathologies, leaving out alcoholic patients with such illnesses.

Regarding the limitations of the present review, it should be taken into account that the literature search could have been carried out in more databases. The temporal filter established and the search for articles published only in English and Spanish may also have excluded some relevant papers. Furthermore, the heterogeneity of the results did not allow a quantitative analysis, then a qualitative analysis was performed. There is also a risk of publication bias, which could overestimate the effect of the drugs evaluated. Finally, it should be pointed out that four clinical trials obtained in the present search were excluded, because the results were not published, and there are other ongoing studies which have not been assessed in this review.

**Conclusions:** In summary, there are multiple pharmacotherapeutic advances for the prevention of alcohol relapse, but further research is needed on potentially useful drugs for the effective treatment of such a prevalent addiction as alcoholism.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL

El **trastorno por consumo de alcohol** se define según el manual DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*) (1) como el patrón problemático de consumo de alcohol que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

- 1) Se consume alcohol con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
- 2) Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de alcohol.
- 3) Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
- 4) Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir alcohol, que se evidencia por una gran urgencia o necesidad de beber que dificulta el pensamiento de cualquier otra cosa y que suele desembocar en el comienzo de la ingesta.
- 5) Consumo recurrente de alcohol que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
- 6) Consumo continuado de alcohol a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del alcohol.
- 7) El consumo de alcohol provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
- 8) Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
- 9) Se continúa con el consumo de alcohol a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el alcohol.
- 10) Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
  - a) Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de alcohol para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
  - b) Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de alcohol.
- 11) Abstinencia, manifestada por alguno de los siguientes hechos:
  - a) Presencia del síndrome de abstinencia característico del alcohol.
  - b) Se consume alcohol (o alguna sustancia muy similar, como una benzodiazepina) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

La **gravedad del trastorno** se basa en el número de criterios que se cumplen, estableciéndose 3 categorías, considerándose leve ante la presencia de 2-3 síntomas, moderado con 4-5 síntomas y grave cuando se cumplen 6 o más síntomas. Según esta definición del DSM-5, el trastorno por consumo de alcohol supone una agrupación de síntomas comportamentales y físicos, entre los cuales se incluyen la abstinencia, la

tolerancia y el deseo intenso de consumo. Respecto a la abstinencia, se caracteriza por síntomas que se desarrollan entre 4 y 12 horas tras la reducción del consumo, después de una ingesta de alcohol prolongada e intensa. Estos síntomas incluyen hiperactividad autonómica (sudoración, taquicardia...), incremento del temblor de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones (visuales, táctiles o auditivas), agitación psicomotora, ansiedad o incluso convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Como la abstinencia suele ser muy desagradable, las personas pueden seguir consumiendo, a pesar de las consecuencias adversas, por tal de evitar estos síntomas. Esto se puede enlazar con el deseo intenso de consumo, que se evidencia por una gran urgencia o necesidad de beber (criterio 4), que suele desembocar en el comienzo de la ingesta, y que puede llegar a ser peligroso, puesto que las personas con este trastorno pueden seguir consumiendo, aun conociendo las consecuencias negativas derivadas de la ingesta. Además, también se puede producir una intoxicación por alcohol, que se caracteriza por cambios de comportamiento o psicológicos problemáticos clínicamente significativos (como comportamiento sexual inapropiado, cambios de humor, juicio alterado...) y signos o síntomas como habla disártrica, descoordinación, marcha insegura, nistagmo, alteración de la atención o de la memoria y estupor o coma, tras la ingesta reciente de alcohol (1). Asimismo, cabe destacar una serie de diferencias entre la definición del trastorno por consumo de alcohol según el DSM-5 y el DSM-IV, la versión anterior. El DSM-IV diferenciaba entre abuso de alcohol y dependencia del alcohol, con criterios específicos para cada uno, mientras que la versión más reciente integra ambos en un único trastorno por consumo de alcohol (*Alcohol Use Disorder* – AUD, en inglés). Por otro lado, el DSM-5 elimina los problemas legales como un criterio, que sí aparecía en el manual anterior, mientras que añade un criterio nuevo (el número 4), que se refiere al deseo de consumir (2).

La Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Edición (CIE-10), conocida por sus siglas en inglés como ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), también recoge los criterios diagnósticos necesarios para la dependencia alcohólica, pero solo incluye la tolerancia, la abstinencia, el abandono de actividades, la inversión de tiempo en actividades para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos, el consumo continuado pese a problemas físicos o psicológicos y el deseo de consumir (3).

En el trastorno por abuso de alcohol no es importante solamente el diagnóstico, sino también cuantificar la severidad o intensidad de la dependencia. Para ello, existen una

serie de cuestionarios, entre los más utilizados destacan la Alcohol Dependence Scale (ADS), que determina la severidad de la dependencia, el Addiction Severity Index (ASI), que consta de 200 ítems que evalúan 7 áreas diagnósticas, el Alcohol Urge Questionnaire (AUQ), que mide el deseo de consumo ([ANEXO 1](#)) (4,5), la Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA), la versión CIWA-Ar (escala del Instituto Clínico, en versión española), que cuenta solo de 10 ítems, el Severity Alcohol Dependence Questionnaire (SADQ) o la escala analógica visual analógica de deseo de consumo (EVA, de 0-10), entre muchos otros (6).

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL ALCOHOLISMO Y PROBLEMÁTICA DE LAS RECAÍDAS

En cuanto a la **epidemiología**, en la mayor parte del mundo la población consume alcohol, al menos ocasionalmente. El consumo nocivo de alcohol produce 3 millones de muertes al año globalmente, lo que supone un 5,3% de todas las defunciones, y constituye un factor causal de más de 200 enfermedades y trastornos. En general, el 5,1% de la carga mundial de morbilidad y lesiones es atribuible al consumo de alcohol calculado en términos de esperanza de vida ajustada en función de la discapacidad. Por otro lado, el consumo de alcohol provoca muerte y discapacidad en edades tempranas, pudiendo atribuirle un 13,5% de las muertes de la población de 20 a 39 años (7).

A nivel europeo, existen los niveles más altos de consumo de alcohol per cápita del mundo, a pesar de que disminuyó el consumo de 12,3 litros en 2005 a 9,8 litros en 2016, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (8,9) Respecto al trastorno por abuso de alcohol, según algunos datos recientes, aproximadamente 23 millones de personas presentan trastorno por abuso de alcohol en la Unión Europea y 32,3 millones en EEUU (10).

En España, el alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida por la población según la Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES 2019), en individuos de 15 a 64 años, con un alto impacto sanitario, social y económico. El consumo de alcohol es el 4º factor de riesgo de pérdida de salud y produjo anualmente 15.489 muertes durante el periodo 2010-2017, el 74% en hombres y el 55,7% antes de los 75 años. La Encuesta sobre el uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES 2021) indica que la edad de inicio de consumo se sitúa en 14 años y el 71% de jóvenes de 14 a 18 años habían consumido alcohol en el último año (11). Respecto al consumo problemático de

alcohol, el informe de 2021, efectuado por el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, concluyó que el 5,6% de la población presenta un patrón de consumo de riesgo de alcohol, con un mayor alcance en varones, y presentando un menor riesgo de problemas por consumo de alcohol a mayor edad (12). El consumo de esta droga se trata de uno de los principales factores de riesgo de carga de enfermedad en nuestro país y contribuye al desarrollo de múltiples problemas sanitarios, incluyendo enfermedades cardiovasculares, hepáticas, neuropsiquiátricas (trastornos bipolares, esquizofrenia, depresión, ansiedad...) y enfermedades transmisibles, entre otras. Existe evidencia de la asociación del consumo de alcohol y ciertos tipos de cáncer, con una relación dosis-respuesta demostrada. Además, el abuso de esta sustancia se encuentra asociado a accidentes de tráfico, violencia o Trastornos del Espectro Alcohólico Fetal. De este modo, el alcohol afecta a la economía y a la sociedad en su conjunto, y la distribución y consecuencias del consumo implican principalmente a los grupos más desfavorecidos, contribuyendo a aumentar las desigualdades sociales (8,11). Además, el alcoholismo supone una condición crónica y recurrente, que suele cursar con ciclos de tratamiento, abstinencia y recaída (1).

La **recaída** se define como un retorno a niveles de consumo, después de una tentativa de parar o disminuir el mismo, o bien el fracaso al intentar alcanzar objetivos establecidos por el individuo después de un periodo de tiempo definido. El paciente dependiente vuelve a un patrón de conducta y/o consumo previo a la decisión de no consumir más e iniciar un proceso de rehabilitación. Para considerarse que hubo una recaída, se exige que el individuo haya conseguido al menos dos meses de abstinencia. En caso contrario, se considera que el paciente está en el proceso de dependencia o abuso de alcohol. Si nos basamos en el Modelo Transteórico del Cambio de Prochaska y Di Clemente, la recaída no implica un fracaso, sino una parte del proceso de rehabilitación, puesto que normalmente, tras cada ciclo de abstinencia-recaída, se consiguen una serie de objetivos intermediarios en el tratamiento (13,14). No obstante, supone un problema importante en el tratamiento del abuso de alcohol. En un metaanálisis reciente se concluyó que, tras un periodo de seguimiento de varios años, conseguían el cese del consumo de alcohol como máximo el 50% de individuos (15). Debido a su problemática, se han realizado muchos estudios en aras de conocer el comportamiento de las recaídas. Los eventos que se suelen desencadenar dichas recaídas se pueden dividir en tres categorías principales: exposición a pequeñas cantidades de alcohol, exposición a estímulos relacionados con el alcohol o

con el contexto de consumo, y el estrés. Se han realizado múltiples estudios en animales y humanos aprovechando estos desencadenantes (16).

Asimismo, se han establecido una serie de factores que predicen una mayor probabilidad de recaída. Sliedrecht W y colaboradores (2019) (10) identificaron en una revisión sistemática una serie de factores que implicaban mayor riesgo de recaída: edad más joven, historia familiar de alcoholismo, peor estado de salud, tabaquismo, estrés y eventos vitales estresantes, entre otros. Algunos factores protectores fueron el apoyo del entorno y la autoeficacia. El rasgo de la impulsividad arrojó resultados no concluyentes, suponiendo un factor de riesgo en algunos estudios (10).

### 1.3. EFFECTOS NEUROBIOLÓGICOS DEL ALCOHOL

El alcohol actúa como un refuerzo positivo en el sistema mesocorticolímbico dopaminérgico, conocido como el sistema de la recompensa, induciendo la liberación de dopamina en las regiones de proyección. Las principales proyecciones de este sistema se extienden desde el área tegmental ventral hasta las regiones corticales frontales que intervienen en el control de los impulsos, y el sistema límbico (núcleo accumbens, putamen, caudado, amígdala, hipocampo), que media la motivación y la emoción (17). Tanto la ingesta aguda de alcohol, como la crónica, incrementan la neurotransmisión dopaminérgica (17). De hecho, el alcohol desencadena la liberación de dopamina en el estriado (núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens), asociado con un aumento en el deseo de consumo, la búsqueda de la sustancia y la desinhibición durante la intoxicación alcohólica (18,19).

El sistema de la recompensa constituye un circuito complejo que implica proyecciones **dopaminérgicas**, **GABAérgicas** y **glutamatérgicas** (17). El circuito cerebral de recompensa está compuesto por cinco grandes regiones cerebrales: núcleo accumbens, corteza prefrontal, amígdala, hipocampo y área tegmental ventral, que están interconectadas por vías dopaminérgicas, vías excitatorias glutamatérgicas y vías inhibitorias GABAérgicas.

Las células dopaminérgicas del área tegmental ventral se encuentran sometidas a la inhibición tónica del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Por tanto, la disminución de GABA tiene un efecto desinhibidor de estas vías. Incluso dosis bajas de alcohol estimulan la actividad inhibitoria de GABA, que puede producir efectos sedantes como relajación muscular, somnolencia, y sensación de embriaguez. La adaptación de estos sistemas al



consumo de alcohol está relacionada con la tolerancia, y una actividad baja de GABA se asocia a ansiedad e insomnio durante la retirada aguda y prolongada de la ingesta de alcohol (18,19). Por otro lado, el aumento de glutamato puede incrementar la liberación de dopamina. El consumo de alcohol disminuye la actividad del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), y también afecta al sistema glutamatérgico a nivel sináptico y celular. Tras el consumo se producen una serie de respuestas neuroadaptativas para restaurar la homeostasis y se piensa que el consumo crónico de alcohol podría llevar a una actividad potenciada del sistema glutamatérgico. Esta hiperexcitación del sistema no estaría compensada durante la retirada de la ingesta, y se producirían los síntomas característicos de la abstinencia, que suelen conducir a nuevas recaídas, y de este modo, a la progresión de la enfermedad. Algunos de estos cambios cerebrales son transitorios, pero otros persisten, sobre todo durante la abstinencia prolongada, e implican una mayor probabilidad de recaída. De este modo, el síndrome de abstinencia está relacionado con una actividad aumentada de la transmisión glutamatérgica (17,20).

Asimismo, los receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh) y los receptores  $\mu$ -opioides se expresan en todo el sistema mesocorticolímbico, y la unión a dichos receptores aumenta la liberación de dopamina (18). Los sistemas opiáceos también influyen en el consumo de alcohol, independientemente del sistema dopaminérgico mesolímbico, tal y como muestran los aumentos de endorfina extracelular en el núcleo accumbens inducidos por el alcohol, que podrían contribuir a la sensibilización al alcohol y al deseo intenso de consumo (18,19).

Además, el alcohol estimula el sistema serotoninérgico. Bajas concentraciones de serotonina en la sinapsis están relacionadas con un efecto disminuido del alcohol, y, quizás, con una propensión a un consumo de dicha sustancia. También se han observado efectos del alcohol en el sistema adrenérgico, en los receptores cannabinoides, en la adenosina, acetilcolina y sistemas relacionados con el estrés, como la hormona liberadora de corticotropina (19).

El consumo crónico de alcohol produce cambios en estos circuitos neuronales motivacionales, afectando a los sistemas que emplean dopamina, opioides, GABA y glutamato, entre otros. La ingesta crónica de alcohol provoca una alteración de la entrada de glutamato desde la corteza prefrontal a las áreas de recompensa, lo que produce tolerancia a los efectos del alcohol, y tras el cese de su consumo, el síndrome de abstinencia. El alcohol no solo modula la liberación de la dopamina y la motivación, sino que también produce una desregulación de los neurotransmisores que responden al estrés,



como los glucocorticoides y la adrenalina/noradrenalina. Estos cambios pueden provocar un aumento de la ansiedad y deseo de consumo, sobre todo durante la abstinencia (18). Por otro lado, tras la ingestión de alcohol, este se metaboliza en acetaldehído mediante un proceso de oxidación con la enzima alcohol deshidrogenasa, que se convierte instantáneamente en ácido acético mediante la acción de la acetaldehído deshidrogenasa (21). Se ha demostrado que el acetaldehído podría mediar los efectos estimulantes del etanol, sobre todo en el impulso inicial del consumo y en la recaída tras una abstinencia prolongada. Otro metabolito importante del alcohol es el salsolinol, un compuesto de acción opioide generado en el cerebro, que se forma como producto de condensación del acetaldehído y la dopamina, y que comparte con el etanol y el acetaldehído propiedades estimulantes del aparato locomotor y de la motivación, pudiendo provocar un aumento de la ingesta voluntaria de alcohol (22,23).

#### 1.4. TRATAMIENTOS ACTUALES Y NECESIDAD DE NUEVOS

En la actualidad, existen tres fármacos aprobados para el tratamiento del trastorno por abuso de alcohol en EEUU por la Food and Drug Administration y alrededor de la mayor parte del mundo: disulfiram oral, aprobado en 1951, naltrexona oral, en 1994, naltrexona intramuscular de acción prolongada, en 2006 y acamprosato oral, en 2004. (21) En la Unión Europea también está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos el uso de nalmefeno y de ácido gamma-hidroxibutírico (GHB) en Austria e Italia (21,24,25).

Respecto al **disulfiram**, que fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la dependencia alcohólica, inhibe la enzima acetaldehído deshidrogenasa, de modo que cuando se consume alcohol, el acetaldehído se acumula, produciéndose el efecto antabús. Dicho efecto incluye síntomas muy desagradables, como enrojecimiento, náuseas, vómitos, cambios en el estado de ánimo, síntomas cardíacos y respiratorios, e incluso reacciones graves que podrían provocar la muerte. Por todo ello, el disulfiram se usa como elemento disuasorio del consumo de alcohol, pero nunca debe administrarse a un paciente en estado de intoxicación alcohólica o sin plena conciencia de tomar la medicación. No obstante, dicho fármaco no mejora el deseo intenso de consumir, sino que actúa como una especie de amenaza psicológica. Está indicado en pacientes alcohólicos crónicos que desean permanecer en un estado de sobriedad forzada. Por otro lado, la adherencia constituye un problema grave, que a veces mejora con la administración supervisada (24).

En cuanto a la **naltrexona**, es un antagonista de los receptores opioides y bloquea principalmente los receptores  $\mu$ , aunque también bloquea en menor medida los receptores  $\kappa$ , y de forma insignificante a los receptores  $\delta$  (21). Ya en 1992, en un ensayo clínico doble ciego, controlado por placebo, que incluyó 72 pacientes alcohólicos, Volpicelli JR y colaboradores observaron que los pacientes que tomaban naltrexona presentaban menos deseo de consumo, así como una disminución de la frecuencia de ingesta de alcohol y de las enzimas gamma-glutamil transferasa (26). Cuatro años después, O'Malley SS y colaboradores (1996) realizaron otro ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, en el que incluyeron 97 pacientes alcohólicos, que también presentaron menos días de consumo de alcohol y de problemas relacionados con el alcohol en el grupo tratado con naltrexona (27). Este fármaco reduce la probabilidad de recaída en un 5% y de consumo severo en un 10% y está indicada en el tratamiento de la dependencia alcohólica (sin necesidad de estar en abstinencia) (28).

El **acamprosato** tiene una estructura similar al GABA, pero con acciones que inhiben la hiperactividad de NMDA que se produce en la abstinencia prolongada. No solamente bloquea débilmente los receptores de NMDA y el receptor 5 de glutamato metabotrópico (acoplado a proteína G), sino que también tiene un efecto antagonista sobre los receptores de GABA de tipo A (19,28). Está indicado en pacientes con trastorno por abuso de alcohol abstinentes, con la finalidad de mantener la abstinencia (28). Muchos ensayos concluyen que este fármaco aumenta el tiempo hasta la recaída, disminuye el número de bebidas alcohólicas por día de consumo y ayuda a mantener la abstinencia, con una tasa de mejoría similar a la de la naltrexona (29,30). En algunos estudios se sugiere que la combinación de naltrexona y acamprosato puede ser ligeramente más eficaz que cualquiera de ellos en monoterapia. No obstante, los resultados varían entre los diferentes ensayos (28,31).

Respecto al **nalmefeno**, es un antagonista de los receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$  y un agonista parcial del receptor opioide  $\kappa$ . Debido a los hallazgos encontrados en 3 ensayos multicéntricos realizados en Europa, en los que los pacientes podían usar la medicación siempre que la necesitaran (cuando pensaban que era probable consumir alcohol), dicho fármaco fue aprobado en la Unión Europea. Está indicado para ayudar a reducir el consumo de alcohol en adultos con dependencia alcohólica que consumen >60 g de alcohol diarios (teniendo en cuenta que una Unidad de Bebida Estándar-UBE equivale a 10 g de alcohol, serían >6 UBE diarias) en hombres o >40 g de alcohol diarios en el caso de las mujeres. La aprobación del fármaco ha sido criticada, debido a que la evidencia que la apoyaba (32–38) se limitaba a un subgrupo de pacientes, las medidas de resultado

y los análisis de sensibilidad no habían sido definidos *a priori* y el nalmefeno solamente se comparó con placebo, y no con un control activo como la naltrexona (28,39).

El **GHB**, conocido en la cultura popular como éxtasis líquido, se ha usado en Europa, y especialmente en Italia, para mejorar los síntomas de la abstinencia y facilitar su mantenimiento. El GHB se produce de forma natural en el tejido cerebral de los mamíferos. Su precursor principal en el cerebro es GABA, que se transforma en semialdehído succínico a través de GABA-transaminasa y que después se convierte en GHB mediante una reductasa de semialdehído succínico. El GHB se puede reconvertir en semialdehído succínico y este volver a la forma de GABA. GHB se une a los receptores de GHB y GABA tipo B con alta y baja afinidad, respectivamente. Sus efectos farmacológicos parecen estar mediados por su efecto agonista parcial en el receptor GABA tipo B e indirectamente por el GABA derivado de la GHB (40).

Hay **otra serie de fármacos** no aprobados para el tratamiento del trastorno por abuso de alcohol, pero que han mostrado resultados esperanzadores en diferentes ensayos clínicos. Entre ellos se encuentra el baclofeno, un agonista del receptor GABA tipo B, que en 2014, en Francia se recomendó temporalmente para el tratamiento de la dependencia alcohólica (28). En un metaanálisis reciente efectuado por Pierce M y colaboradores (2018) se mostró que está asociado significativamente con un mayor tiempo hasta la recaída alcohólica y una mayor probabilidad de abstinencia durante el tratamiento, comparado con placebo (41).

Otro de estos fármacos es la gabapentina, un aminoácido diseñado como un análogo estructural de GABA y que actúa sobre los canales de calcio dependientes de voltaje (24), pero que según la revisión realizada por Kranzler H y colaboradores (2018), los ensayos que la evaluaban no han arrojado resultados prometedores (28).

El topiramato, que también se ha postulado como un posible tratamiento para el trastorno por abuso de alcohol (28), antagoniza los receptores del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y del kainato, facilitando la actividad del GABA. Además, bloquea los canales de calcio de tipo L, reduce la activación de los canales de sodio dependientes de voltaje e inhibe la anhidrasa carbónica (42). En un metaanálisis realizado por Blodgett J y colaboradores (2014) se mostró que el topiramato estaba asociado con un mayor número de días de abstinencia y una menor frecuencia de consumo severo respecto a placebo (43).

Por otro lado, la vareniclina, ha emergido como un potencial tratamiento para reducir el consumo de alcohol. Es un agonista parcial de los receptores nACh  $\alpha 4\beta 2$ , expresados a lo

largo de todo el sistema mesocorticolímbico y que están implicados en la recompensa ante el consumo de alcohol y tabaco (18). La vareniclina ha mostrado efectos variables en los ensayos clínicos. En un ensayo clínico doble ciego llevado a cabo por Bejczy A y colaboradores (2015), se demostró una disminución del consumo de alcohol y del deseo de consumo en el grupo tratado con vareniclina respecto al placebo (44). Por el contrario, en otro ensayo efectuado por O'Malley SS y colaboradores (2018) no se obtuvieron resultados significativos (45). Ensayos clínicos más recientes se han centrado en el tratamiento de pacientes alcohólicos con tabaquismo asociado (18).

Otros fármacos actúan sobre la serotonina y/o la dopamina. Es el caso del aripiprazol, un antipsicótico atípico que cuenta con diferentes mecanismos de acción, siendo agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> de dopamina y de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> de serotonina, y antagonista del receptor 5-HT<sub>2</sub> de serotonina (42). En ensayos recientes, se vio que el aripiprazol disminuyó significativamente la autoadministración de alcohol en individuos con bajo autocontrol y retrasó el consumo en pacientes con alta impulsividad, comparado con placebo. Análisis neurogenéticos de este mismo grupo de investigación, sugirieron que determinados polimorfismos en el transportador de dopamina (DAT1) y otros genes relacionados con la dopamina podrían moderar los efectos del aripiprazol en la activación estriatal mediada por estímulos y en la autoadministración de alcohol (42,46).

Algunos fármacos tienen su diana en el sistema adrenérgico. Es lo que ocurre con la prazosina, un antagonista selectivo de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos. Simpson TL y colaboradores (2015) (47) efectuaron un ensayo clínico en el que la prazosina mejoró significativamente los resultados relacionados con el alcohol, mientras que en otro estudio realizado por Petrakis IL y colaboradores (2016) (48) no se hallaron diferencias entre prazosina y placebo. La doxazosina, que también es un antagonista selectivo de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, se ha planteado como un potencial candidato para el tratamiento del alcoholismo, con algunos beneficios respecto a la prazosina: mayor vida media, menores efectos adversos y posibilidad de tomarla acompañada o no de comida (42).

La oxitocina, que es un neuropéptido que actúa en los receptores de oxitocina y vasopresina, también parece tener potencial en el tratamiento del trastorno por abuso de alcohol. Cada vez existe una mayor evidencia que apoya su papel en la regulación emocional, el estrés y las conductas adictivas. El consumo crónico de alcohol conduce a una regulación al alza del receptor de oxitocina, o del propio neuropéptido, y, por ende, una regulación a la baja de la liberación de oxitocina. (18).

Uno de los fármacos que se están estudiando recientemente es la n-acetilcisteína, que actúa como agente secuestrante del acetaldehído y reduce el metabolito disponible para ejercer los efectos neurobiológicos del mismo, y, por tanto, del etanol (49,50).

Existen otros fármacos que se han visto que podrían beneficiar a los pacientes alcohólicos y que se encuentran bajo investigación, como la ketamina (antagonista no competitivo de alta afinidad del receptor NMDA) (51), el ifenprodil (antagonista del NMDA), ibudilast (inhibidor de la fosfodiesterasa), el ABT-436 (antagonista de la vasopresina), pexacerfont y verucerfont (antagonistas de la hormona liberadora de corticotropinas), cannabidiol y probenecid (aprobado para el tratamiento de la hiperuricemia y la gota), entre otros (18). Como hemos podido observar, las farmacoterapias contra el alcohol se han dirigido generalmente a reducir la motivación para la búsqueda de alcohol, la recompensa del alcohol, a estabilizar la desregulación glutamatérgica o GABAérgica tras el cese del consumo o a mejorar la desregulación del sistema de respuesta al estrés (18). No obstante, los tratamientos actuales no consiguen la remisión en muchos casos y se requieren nuevas farmacoterapias. Quizás la aproximación terapéutica óptima consista en una combinación de terapia conductual y farmacológica. Otros enfoques potencialmente útiles incluyen la asociación de fármacos y la farmacogenética, orientada a una medicina personalizada (20,52).

### 1.5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El trastorno por consumo de alcohol es una patología muy prevalente, que implica una gran morbilidad y mortalidad, así como consecuencias negativas a nivel sanitario y social, además de gran coste económico para la sociedad. Asimismo, este trastorno cursa de modo crónico y recurrente, con ciclos de abstinencia-recaída.

A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos del trastorno por consumo de alcohol, existen en la actualidad pocas terapias farmacológicas, aprobadas en los últimos 20 años, para el tratamiento y prevención de la recaída alcohólica, ofreciendo además estos fármacos aprobados una eficacia limitada (18). Existen a su vez, una gran cantidad de fármacos con diferentes dianas farmacológicas y mecanismos de acción que arrojan resultados esperanzadores en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.

## 2. OBJETIVOS

Tal y como se ha planteado anteriormente, existen una gran cantidad de fármacos en investigación con la finalidad de tratar el trastorno por consumo de alcohol. El **objetivo general** de la presente revisión sistemática es analizar la bibliografía relacionada con los avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol.

Los **objetivos específicos** son:

- Revisar las nuevas farmacoterapias aprobadas y en investigación para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol.
- Analizar en qué medida las nuevas farmacoterapias superan el efecto placebo o el de otros fármacos aprobados para la recaída alcohólica.
- Revisar la seguridad de los tratamientos a estudio.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables del estudio fueron la mejoría o remisión de los síntomas de la recaída en el consumo de alcohol, así como el número de bebidas alcohólicas consumidas, el número de días de consumo, el número de días con consumo severo y la duración del tiempo de abstinencia, tras la administración de un determinado tratamiento farmacológico, en personas diagnosticadas previamente de abuso de alcohol (según DSM-IV, DSM-5 o ICD-10).

#### 3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Con la finalidad de obtener los resultados más adecuados y potencialmente relevantes para la revisión, se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, respectivamente:

- **Criterios de inclusión:**
  - Relacionados con el tipo de estudio:
    - Ensayos clínicos.
    - Fecha de publicación en forma de artículo desde el 1 de enero de 2017 hasta el 17 de febrero de 2022.
    - Idioma de publicación: español o inglés.
    - Texto del artículo completo y original.
  - Relacionados con el tipo de paciente:
    - Estudios realizados en pacientes adultos diagnosticados de dependencia alcohólica o trastorno por consumo de alcohol según los criterios de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V* (DSM-5) y/o de *International Classification of Diseases, Tenth Revision* (ICD-10).
  - Relacionados con el tipo de intervención:
    - Aplicación de nuevo tratamiento farmacoterapéutico en pacientes alcohólicos.

- Tratamiento experimental comparado con tratamiento convencional o placebo.
- **Criterios de exclusión:**
  - Estudios de baja evidencia científica: serie de casos, estudio de cohortes, estudio de casos y controles de mala calidad, carta al editor, prueba de concepto, conferencias y opinión de expertos, ensayo clínico en proceso o con resultados no publicados.
  - Estudios en pacientes con patología concomitante, o grupos específicos de población con otras patologías, que pueda interferir directamente con el resultado obtenido respecto a la recaída en el alcohol.

### 3.3. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con el propósito de responder a los objetivos planteados, se ha realizado una revisión de la bibliografía, con la que se pretende integrar y sintetizar la evidencia existente. La presente metodología se llevó a cabo acorde a una adaptación de la guía PRISMA 2020 (53).

Se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos: PubMed, Cochrane Library y Web of Science. El período de búsqueda tuvo lugar desde noviembre de 2021 hasta febrero de 2022. Desde el inicio, se establecieron los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión) descritos en el punto inmediatamente anterior, para restringir los resultados obtenidos a artículos potencialmente relevantes para la presente revisión.

En primer lugar, se identificaron las principales palabras clave que se emplearon en la búsqueda (*alcoholism, drug therapy*). Se buscaron los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) que correspondían a estos conceptos y se incluyeron en diferentes búsquedas, en las que se intentaron probar términos libres en título y resumen para ver si de este modo, se obtenían resultados de interés que no aparecieran empleando los términos MeSH. No obstante, en **PubMed** los artículos que aparecían al utilizar dichos términos no eran relevantes, o ya estaban contenidos en la búsqueda con términos MeSH. De este modo, en la búsqueda de PubMed se emplearon términos MeSH y se relacionó alcoholismo con terapia farmacológica.

En la sintaxis de búsqueda de **Cochrane Library**, se emplearon las palabras clave y *explode all trees*, que es la forma de utilizar los términos MeSH en dicha base de datos. Asimismo, se añadieron términos libres, ya que si solamente se empleaban términos



MeSH la búsqueda no incluía muchos artículos relevantes. De este modo, aunque en el cribado se obtuvieran más artículos inadecuados, no se perdieron artículos potencialmente elegibles para la revisión.

Por lo que respecta a **Web of Science**, se introdujeron en la búsqueda las palabras clave con la etiqueta de *topic* (tema), para que alcoholismo y farmacoterapia constituyeran el tema principal del artículo. Asimismo, se añadió a la búsqueda la palabra *alcohol* en el título con un truncamiento, con la finalidad de que aparecieran todas las variantes de dicha palabra. Esto se realizó con el objetivo de que los artículos que aparecieran estuvieran todavía más relacionados con el tema, ya que en la búsqueda únicamente con palabras clave los resultados eran muy amplios y aparecían gran cantidad de registros no relacionados con el tema a estudio.

Se efectuó una búsqueda en cada base de datos, teniendo todas en común la estructura de *[Alcoholism] AND [Drug therapy]*. A continuación, se muestran las sintaxis de búsqueda empleadas:

- **PubMed:** (((((((((((((((((((Alcoholism[MeSH Terms]) OR (Alcohol Dependence[MeSH Terms])) OR (Dependence, Alcohol[MeSH Terms])) OR (Alcohol Addiction[MeSH Terms])) OR (Addiction, Alcohol[MeSH Terms])) OR (Alcoholic Intoxication, Chronic[MeSH Terms])) OR (Chronic Alcoholic Intoxication[MeSH Terms])) OR (Intoxication, Chronic Alcoholic[MeSH Terms])) OR (Alcohol Abuse[MeSH Terms])) OR (Abuse, Alcohol[MeSH Terms])) OR (Ethanol Abuse[MeSH Terms])) OR (Abuse, Ethanol[MeSH Terms])) OR (Alcohol Use Disorder[MeSH Terms])) OR (Alcohol Use Disorders[MeSH Terms])) OR (Use Disorders, Alcohol[MeSH Terms])) OR (Alcohol Abuse Disorder[MeSH Terms])) OR (Alcoholic Intoxication[MeSH Terms])) AND (((((((Drug Therapy[MeSH Terms]) OR (Therapy, Drug[MeSH Terms])) OR (Drug Therapies[MeSH Terms])) OR (Therapies, Drug[MeSH Terms])) OR (Pharmacotherapy[MeSH Terms])) OR (Pharmacotherapies[MeSH Terms]))) OR (alcohol abuse disorder[Title/Abstract])) OR (alcohol relapse[Title/Abstract])) OR (alcohol recurrence[Title/Abstract]))
- **Cochrane:** #1 MeSH descriptor: [Alcoholism] explode all trees AND #2 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees AND #3 (Alcohol relapse): All text OR #4 (Alcohol recurrence): All text
- **Web of Science:** ((TS=(alcohol)) AND TS=(drug therapy)) AND TI=(alcohol\*)

Se elaboró un diagrama de flujo en el que se resumen la estrategia de búsqueda empleada, el cribado y la selección de los artículos (figura 1).

Se identificaron un total de 5698 artículos (3302 en PubMed, 897 en Cochrane Library y 1499 en Web of Science). A estos se le aplicó un filtro de “Tipo de estudio: Ensayo clínico”, mediante los filtros de *Clinical Trial* y *Randomized Controlled Trial* en PubMed, el filtro de *Trials* en Cochrane y el filtro “Artículos” en Web of Science, con el que se excluyen actas, ensayos no finalizados (no publicados) y capítulos de libros. Al no disponer de un filtro para ensayos clínicos en Web of Science, se añadieron a la sintaxis de búsqueda como términos libres en el texto *Clinical Trial\** y *Randomized Controlled Trial\**, con un truncamiento, de modo que aparecieran todas las variantes. De esta forma, la búsqueda fue la siguiente: (((TS=(alcohol)) AND TS=(drug therapy)) AND TI=(alcohol\*)) AND (ALL=(clinical trial\*) OR ALL=(randomized controlled trial\*)). Tras cribar por ensayo clínico, se obtuvieron 1335 artículos (432 en PubMed, 656 en Cochrane y 247 en Web of Science). Seguidamente, con la finalidad de que la búsqueda fuera lo más actualizada posible, se estableció el filtro temporal desde el 1 de enero del 2017 hasta el 17 de febrero del 2022. Tras aplicar dicho filtro en las tres bases de datos, los artículos incluidos pasaron a ser 303 (56 en PubMed, 184 en Cochrane y 63 en Web of Science). Posteriormente, se cribaron los artículos manualmente y mediante las herramientas automáticas de Mendeley y EndNote, para eliminar los duplicados entre las bases de datos (n=27). De este modo, se incluyeron 276 publicaciones para decidir su elegibilidad.

Se revisaron los títulos y resúmenes de las 276 publicaciones potencialmente elegibles, descartando los artículos que presentaban los criterios de exclusión y, a su vez, incluyendo los que cumplían todos los criterios de selección establecidos al inicio de la búsqueda. Se excluyeron 258 publicaciones por los siguientes motivos:

-Tipo de estudio: revisión, metaanálisis, estudio de coste-efectividad, serie de casos, pruebas de concepto, ensayo clínico en proceso (no disponibilidad del artículo completo y no posibilidad de analizar sesgos), estudios de investigación básica con el empleo de modelos animales, falta de diagnóstico de trastorno por consumo de alcohol según una escala diagnóstica validada (n=20).

-Tipo de paciente: pacientes que no cumplen el diagnóstico de trastorno por consumo de alcohol o con otras patologías concomitantes que pudieran afectar directamente a la prevención de la recaída en el alcohol y/o reducen el estudio a un grupo de pacientes muy concreto. Las patologías que se encontraron fueron: neoplasias, enfermedad

cardiovascular, adicción distinta a la alcohólica (tabaquismo, adicción a opioides, cocaína, metanfetaminas), enfermedades infecciosas, enfermedades neurológicas, digestivas y endocrinas, alteraciones del sueño y afecciones psiquiátricas (esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático - TEPT, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, suicidio) (n=155).

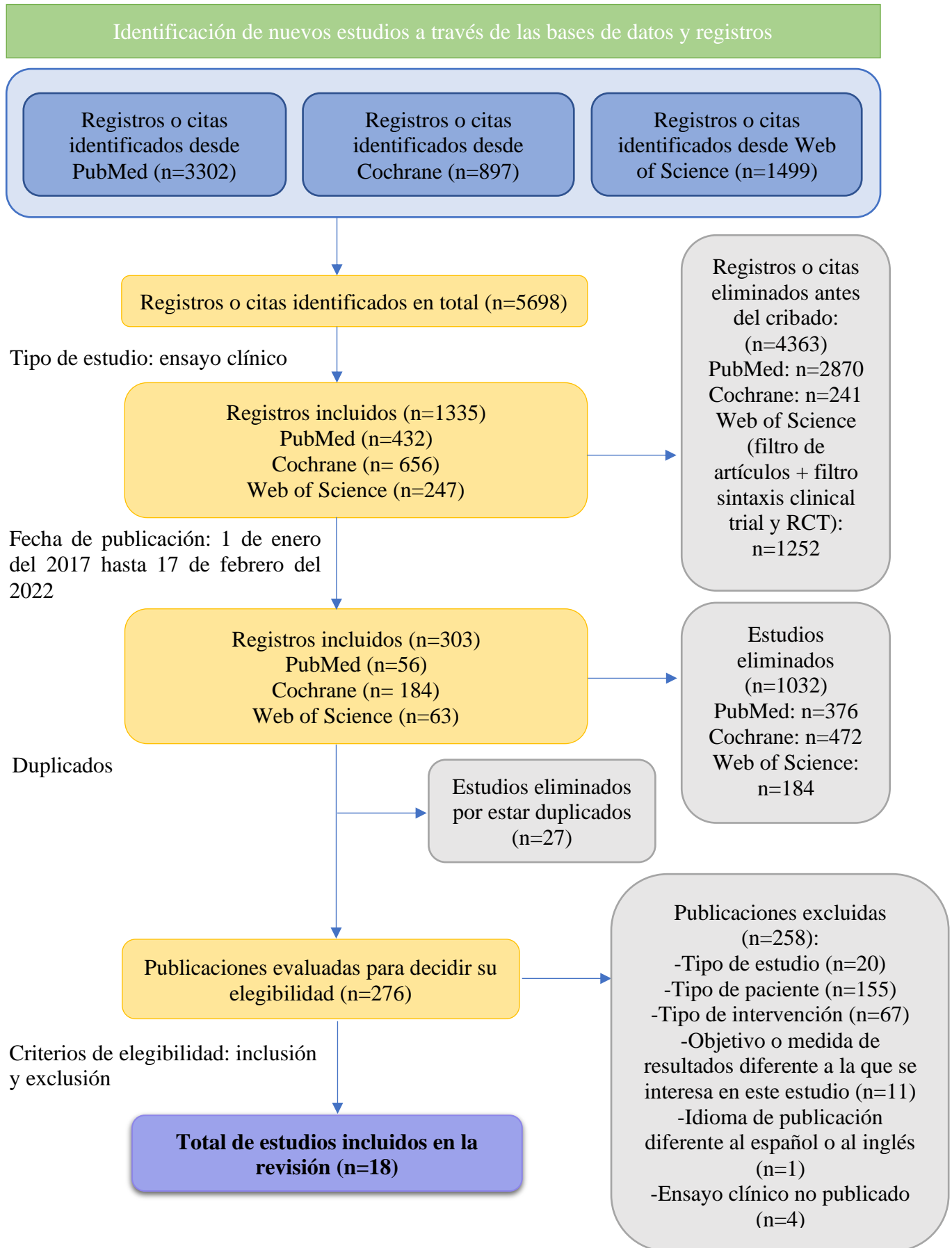
-Tipo de intervención: terapias psicológicas (en cuyos ensayos no se incluyen también terapias farmacológicas), estrategias de prevención de alcoholismo, promoción de la salud en pacientes alcohólicos y drogadictos, apoyo familiar, musicoterapia, estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), atención de enfermería extendida, compuestos de dudoso efecto farmacológico (n=67).

-Objetivo o medida de resultados diferente a la que interesa en este estudio: entrevistas de satisfacción, supresión viral del VIH tras aplicar naltrexona, efectos hemodinámicos del diazepam y de la dexmedetomidina, actigrafía, cambios en el cerebro en tomografía por emisión de positrones (PET), interacción hormonal, probabilidad de consumo en pacientes con uso de opioides (sin evaluar la recaída), cambios en la resonancia magnética (n=11).

-Idioma de publicación distinto al español o al inglés: ruso (n=1).

-Ensayo clínico no publicado: (n=4).

Finalmente, se incluyeron un total de 18 ensayos clínicos en la presente revisión sistemática.



**Figura 1:** Diagrama de flujo en el que se resume la estrategia de búsqueda empleada, el cribado y la selección de los artículos.

### 3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras realizar una búsqueda exhaustiva y aplicar los criterios de elegibilidad establecidos, se incluyeron finalmente 18 estudios en la presente revisión sistemática. Se elaboró una tabla con un resumen de los datos obtenidos de cada uno de los artículos ([ANEXO 2](#)). Asimismo, se definieron los siguientes apartados para una extracción de los datos más sistemática:

- Autor, país y año de publicación: autor o autores principales, país y año de publicación.
- Título del artículo.
- Tratamiento a estudio.
- Descripción de la muestra: tamaño muestral, número de individuos que completaron el estudio (si procede) y la asignación a cada uno de los grupos (si procede): experimental (si reciben el tratamiento a estudio) y control (si reciben placebo).
- Escala diagnóstica empleada: DSM-IV, DSM-5 o ICD-10 para el alcoholismo, y otras según el estudio.
- Pauta farmacológica: vía de administración y dosis.
- Periodo de seguimiento: de los pacientes incluidos en el estudio.
- Objetivos del estudio.
- Medidas principales de resultados: medios empleados para la recogida de resultados.
- Resultados: descripción de los principales hallazgos de cada estudio.

### 3.5. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGOS: METODOLOGÍA

La evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática se realizó según el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 (54). Dicho manual establece una serie de dimensiones de sesgo a evaluar: sesgo de selección (generación de la secuencia y ocultación de la asignación), sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal del estudio), sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados), sesgo de desgaste (datos de resultado incompletos) y sesgo de notificación (notificación selectiva de los resultados).

## 4. RESULTADOS

Tras efectuar una búsqueda bibliográfica exhaustiva y aplicar los criterios de selección y exclusión previamente establecidos, 18 estudios fueron incluidos en la presente revisión sistemática. A continuación, se incluyen los datos principales de cada uno de los artículos, que se encuentran sintetizados en el [ANEXO 2](#), y que se han agrupado según su diana terapéutica. Dentro de cada apartado, se han organizado los ensayos clínicos en orden cronológico, según su fecha de publicación.

### 4.1. ANTAGONISTAS OPIOIDES: NALMEFENO, NALTREXONA

En primer lugar, hablaremos de un ensayo clínico con nalmefeno, y posteriormente, de tres ensayos clínicos en los que se evaluó la naltrexona.

**Miyata H y colaboradores (2019)** (55) ejecutaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado por placebo, cuyo objetivo fue evaluar si el **nalmefeno** consigue reducir el consumo de alcohol en pacientes alcohólicos con un riesgo alto-muy alto de consumo según la OMS (>60 g de alcohol diarios en hombres y >40 g de alcohol diarios en mujeres). Se incluyeron 677 sujetos (nalmefeno 20 mg: n=248, nalmefeno 10 mg: n=184, placebo: n=245) diagnosticados de dependencia alcohólica según el DSM-IV. Debían utilizar el fármaco o placebo preferiblemente 1-2 horas antes del momento más probable de comenzar a beber; si no fuera posible, se recomendaba tomarlo tan pronto como se iniciara el consumo de alcohol. El tratamiento duró 24 semanas, y se efectuó un seguimiento 4 semanas más.

Comparado con placebo, el nalmefeno redujo significativamente los días de consumo severo (>60 g de alcohol en un día para hombres y >40 g de alcohol en un día para mujeres) y el alcohol total consumido en la semana 12. Estos resultados fueron estadísticamente significativos desde la semana 4 a la 24. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos tratados con nalmefeno 10 mg y 20 mg. La incidencia de efectos adversos fue de 87,9%, 84,8% y 79,2% en los grupos que recibieron nalmefeno 20 mg, 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría fueron leves o moderados y algunos efectos adversos, como el mareo, la somnolencia y los vómitos, fueron menos frecuentes en el grupo de nalmefeno 10 mg respecto al tratado con 20 mg.

En conjunto, los resultados confirman que el nalmefeno redujo el consumo de alcohol y fue bien tolerado en pacientes alcohólicos con un riesgo alto o muy alto de consumo, de

modo que podría suponer una buena opción de tratamiento para los pacientes alcohólicos que no están preparados o son incapaces de considerar una abstinencia completa.

**Brünen S y colaboradores (2018)** (56) efectuaron un estudio con el objetivo de asociar la concentración sanguínea de **naltrexona** y su principal metabolito activo, 6 $\beta$ -naltrexol, con los resultados terapéuticos. Dicho análisis se realizó a partir de los datos de un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo que tuvo lugar en 2006 (57), en el que se comparaba y se combinaban naltrexona y acamprosato en el tratamiento de la dependencia alcohólica. Se incluyeron 160 sujetos con dependencia alcohólica según el DSM-IV, que fueron asignados a 4 grupos. Los participantes que fueron tratados con naltrexona en monoterapia 50 mg/día (n=40) o naltrexona 50 mg/día más 1998 mg/día de acamprosato (n=40) se incluyeron en los análisis del estudio que nos atañe.

Las concentraciones sanguíneas de naltrexona y 6 $\beta$ -naltrexol mostraron una elevada variabilidad interindividual. Dichas concentraciones predecían la respuesta al tratamiento, puesto que se correlacionaban significativamente con la reducción del deseo de consumo de alcohol, que se evaluó en la visita inicial y semanalmente mediante el Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS). Análisis más profundos indicaron que la concentración de 17-50 ng/mL a las 8 horas y 7-20 ng/mL a las 24 horas de haber tomado el fármaco constituían el rango terapéutico de referencia. Estos resultados sugieren que una monitorización plasmática de la naltrexona podría potenciar su eficacia.

**Lin Y y colaboradores (2020)** (58) elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se pretendía examinar si la metilación en el promotor OPRM1 podría influir en la eficacia de la **naltrexona** en el tratamiento de la dependencia alcohólica o moderar el riesgo de recaída tras el tratamiento con naltrexona. Para ello, se incluyeron 93 pacientes con dependencia alcohólica según el DSM-IV (41 afro-americanos: naltrexona n=28, placebo n=13; y 52 europeo-americanos: naltrexona n=36, placebo n=16). Se administró naltrexona 50 mg/día o placebo durante 3-12 meses. No se encontraron diferencias significativas en el número de sujetos con recaída con consumo severo (primer día de consumo severo- 6 o más UBE), el número de días hasta la recaída y el porcentaje de días de consumo durante las primeras 13 semanas entre el grupo de naltrexona y placebo, ni tampoco entre afro-americanos y europeo-americanos. Se observó que la metilación de las unidades CpG, la naltrexona y las interacciones de metilación-tratamiento no afectaron la probabilidad de recaída. El efecto de la edad varió entre los dos tipos de poblaciones, sin tener influencia alguna en el caso de los afro-americanos, mientras que en los europeo-americanos, cuanto más mayores eran, menos



probabilidad tenían de recaer. Se reveló que la tasa de predicción de recaída en el alcohol alcanzó el 66,6% con las 5 variables principales (edad y 4 unidades CpG, ordenadas por su importancia en la recaída de alcohol).

Estos resultados sugieren que los niveles de metilación de las unidades CpG del promotor OPRM1 no contribuyen significativamente a la variación interindividual en la respuesta a naltrexona. No obstante, la edad de los sujetos, combinada con un conjunto de unidades de metilación específicas, podrían afectar los resultados del tratamiento con naltrexona.

**Collins S y colaboradores (2021)** (59) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, que evaluó la eficacia de la combinación de terapia farmacológica con **naltrexona** y de la terapia comportamental de reducción de daños (TRD) en personas sin hogar con trastorno por consumo de alcohol (según DSM-IV) que no buscaban tratamiento. Se incluyeron 308 participantes, que se dividieron en 4 grupos: naltrexona de liberación retardada (XR-NTX) intramuscular 380 mg + TRD (n=74), TRD + placebo (n=78), TRD únicamente (n=79) y grupo control con servicios habituales (n=77).

El estudio duró 12 semanas de tratamiento y las 24 semanas siguientes a la finalización de la terapia, y el doble ciego no se pudo mantener en la intervención comportamental.

En conjunto, los resultados del estudio sugieren que la terapia combinada con TRD y XR-NTX disminuye el consumo de alcohol y los daños relacionados con el alcohol, además de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud física. Aunque menos notables, también hubo efectos beneficiosos de la TRD como monoterapia. Teniendo en cuenta que no se hallaron diferencias significativas entre el grupo TRD + placebo y TRD + XR-NTX, el efecto de la terapia combinada no se puede atribuir únicamente a la XR-NTX. Los sujetos incluidos en los grupos de tratamiento activo no presentaron una probabilidad mayor de efectos adversos que aquellos del grupo control.

#### 4.2. AGONISTAS GABAÉRGICOS: BACLOFENO, TOPIRAMATO

En primer lugar, hablaremos de dos ensayos clínicos con baclofeno, y posteriormente, de dos ensayos clínicos en los que se evaluó el topiramato.

**Farokhnia M y colaboradores (2017)** (60), efectuaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 34 pacientes (**baclofeno**: n=18 y placebo: n=16) diagnosticados de alcoholismo según el DSM-IV y de rasgo de ansiedad afirmativo según el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberger, Gorsuch y Lushene (STAI) que no buscaban tratamiento.



Se administró una pauta de baclofeno de 5 mg/3 veces al día durante 3 días, seguido de 10 mg/3 veces al día hasta el día 8. El día 8 se realizó una sesión en un laboratorio, en la que los pacientes no debían haber consumido alcohol 24 horas antes. La sesión consistió en una fase de estímulos visuales, táctiles, olfatorios y propioceptivos relacionados con el alcohol, en la que se administraron dos vasos de la bebida alcohólica preferida por el paciente; una segunda fase en la que se ingirió la tercera bebida; y una tercera fase de autoadministración, en la que se ofreció una bandeja de 4 mini-bebidas alcohólicas (cada una con la mitad de alcohol que la bebida de la segunda fase), el paciente era libre de elegir cuánto beber y se le ofrecían 3 dólares como refuerzo alternativo por cada mini-bebida no consumida. Se aplicaron el Alcohol Urge Questionnaire (AUQ) para medir el deseo de consumo, la Alcohol Attention Scale, para medir dependencia, la Biphasic Alcohol Effects Scale (BAES), para valorar los efectos subjetivos estimulantes y sedantes del alcohol, el Profile of Mood States (POMS) para evaluar el ánimo, STAI para la ansiedad y una versión modificada del Drug Effects Questionnaire (DEQ).

Durante el consumo de la tercera bebida, el baclofeno consiguió reducir la asociación de la cantidad de alcohol total consumido con la concentración máxima de alcohol exhalado. Además, se encontraron diferencias significativas en algunas respuestas subjetivas al alcohol medidas mediante DEQ: la “sensación de estar ebrios y drogados” durante la fase de autoadministración y de “gustar los efectos de la droga” con la tercera bebida fueron mayores en el grupo que recibió baclofeno. No se encontraron diferencias significativas en el consumo total de alcohol en la fase de autoadministración, ni en la concentración de alcohol exhalado y el resto de parámetros. En la fase de la tercera bebida se observó que la tensión arterial fue más alta en el grupo experimental.

En definitiva, este estudio muestra que el baclofeno no parece afectar el deseo de consumo de la droga, pero sí que afecta a las respuestas subjetivas y fisiológicas al alcohol en pacientes alcohólicos con ansiedad, sugiriendo que el baclofeno podría actuar como una terapia sustitutiva en pacientes alcohólicos.

**Rombouts S y colaboradores (2019)** (61) elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado por placebo en 2018 (62), en el que se demostró que el **baclofeno** aumentaba el tiempo de primer consumo, recaída y el porcentaje de días de abstinencia (Número Necesario a Tratar=8,3). A partir de la base de datos de dicho ensayo, se realizó el artículo que procedemos a explicar, en el que se pretenden examinar predictores clínicos de la respuesta al tratamiento con baclofeno en pacientes con trastorno por consumo de alcohol. En el ensayo se incluyeron 104 participantes (placebo:

n=33, baclofeno 30 mg/día: n=36, baclofeno 75 mg/día: n=35) abstinentes de alcohol entre 3-21 días, diagnosticados de trastorno por abuso de alcohol según el ICD-10, y se les siguió durante 12 semanas.

Respecto a los resultados del tratamiento, el baclofeno, independientemente de la dosis empleada, fue más efectivo cuando el consumo de alcohol basal era mayor. Comparado con placebo, el baclofeno aumentó significativamente el tiempo hasta el primer consumo (1 bebida) y el tiempo de recaída (4 o más bebidas en el caso de mujeres y 5 o más en el caso de los hombres) en pacientes con mayor consumo basal de alcohol. Además, se encontró que cuanto más deseo de consumo (medido a través de Penn Alcohol Craving Scale), menor tiempo hasta primer consumo y recaída. No hubo otros efectos predictivos con la hepatopatía alcohólica, el deseo de consumo y la ansiedad. Tampoco se apreciaron diferencias entre los resultados obtenidos con baclofeno a 30 mg/día o 75 mg/día.

En resumen, el consumo basal de alcohol es un predictor importante de la respuesta al baclofeno en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.

**Anthenelli R y colaboradores (2017)** (63) desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, en el que se pretendía determinar si el **topiramato** en hombres alcohólicos abstinentes promueve el abandono del cese del tabaquismo y/o previene la recaída en el alcohol y otras drogas en el contexto de cese de hábito tabáquico. Para ello, se incluyeron 129 varones con dependencia al tabaco y al alcohol (según el DSM-IV) abstinentes desde hace 6 meses de media. Se les administró topiramato hasta 200 mg/día o placebo y se les siguió durante 36 semanas (12 de tratamiento y 24 de seguimiento postratamiento). Se realizaron una serie de mediciones respecto al tabaquismo, en las que no ahondaremos, puesto que no corresponde a los objetivos de la presente revisión. Aproximadamente el 30% de la muestra recayó en el alcohol u otras drogas diferentes a tabaco y alcohol (recaída en el alcohol, n=20, en otras drogas, n=6, y en ambas sustancias, n=12), y este porcentaje fue similar en el grupo experimental y en el placebo (31,8% y 27,3%, respectivamente). El tiempo hasta la recaída tampoco varió significativamente entre el grupo tratado con topiramato y placebo. No se apreciaron otros efectos de la medicación en la recaída en el alcohol.

En conclusión, este artículo no apoya el uso de topiramato 200 mg/día como monoterapia para el cese del consumo de alcohol en hombres con dependencia a tabaco y alcohol.

**Haass-Koffler C y colaboradores (2017)** (64) realizaron un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 90 pacientes con trastorno por consumo

de alcohol diagnosticado según el DSM-IV, no abstinentes y con un patrón de consumo severo. El objetivo era examinar la eficacia del **topiramato** de hasta 200 mg/día y del aripiprazol de hasta 15 mg/día, por separado y combinados, en reducir los efectos del alcohol. Se establecieron 9 grupos de 10 sujetos, a los que se administraron diferentes pautas farmacológicas de topiramato (100 mg/día o 200 mg/día) y/o aripiprazol (7,5 mg/día o 15 mg/día) y/o placebo durante 5 semanas, hasta llegar a la dosis objetivo.

En la 6ª semana se realizó un experimento de autoadministración en un laboratorio. Se administró una bebida alcohólica, después se ofreció una bandeja con 4 mini-bebidas y, a los 60 minutos, se sustituyó por otra con 4 nuevas mini-bebidas, que los sujetos podían beber libremente y se ofrecieron 3 dólares como refuerzo alternativo por cada mini-bebida no consumida. Posteriormente, se redujo la medicación hasta abandonarla en una semana y se realizó seguimiento durante 1 mes.

En la fase de laboratorio, el topiramato a 200 mg/día redujo el deseo de consumo (medido a través del AUQ) y aumentó la estimulación inducida por el alcohol (valorado por el BAES), pero no disminuyó el número de bebidas consumidas. En la fase natural (anterior al laboratorio), también redujo el deseo y los días de consumo. No se encontraron resultados significativos en el grupo tratado con aripiprazol, ni tampoco un efecto combinado entre este y topiramato. Se apreció una mayor fatiga (evaluada mediante POMS) en los pacientes tratados con aripiprazol antes y después de la bebida administrada en la fase de laboratorio. El topiramato descendió el índice de masa corporal significativamente. No se hallaron otros efectos adversos destacables.

En definitiva, este estudio no encontró evidencia que respalde que la combinación de topiramato y aripiprazol, o el aripiprazol como monoterapia, tengan efecto en el consumo de alcohol. No obstante, los resultados apoyan la efectividad del topiramato en la reducción del consumo.

#### 4.3. ACCIÓN SOBRE CANALES DE CALCIO: GABAPENTINA

**Falk D y colaboradores (2018)** (65) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, paralelo y multicéntrico, que pretendía evaluar la eficacia y seguridad del **gabapentin enacarbil** de liberación prolongada (GE-XR) como tratamiento para el trastorno por consumo de alcohol. Se reclutaron 346 sujetos con trastorno por consumo de alcohol como mínimo moderado, diagnosticados mediante el DSM-5, y que buscaban tratamiento (GE-XR: n=173 y placebo: n=173). Se alcanzó la

dosis objetivo de 2 comprimidos de 600 mg o placebo los días 4-7, que se redujo a 1 comprimido de 600 mg de GE-XR o placebo la semana 26, hasta finalizar el tratamiento. El porcentaje de sujetos sin días con consumo severo fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo placebo (28,3 vs 21,5, respectivamente), pero no hubo diferencias significativas. El resto de resultados secundarios (deseo de consumo- Alcohol Craving Scale Short Form, consecuencias relacionadas con el alcohol- ImBIBe, un formulario abreviado del Drinker Inventory of Consequences, problemas de sueño, tabaquismo, síntomas de depresión/ ansiedad - Beck Anxiety Inventory, Beck Depression Inventory-Scale II- BDI-II y POMS, abstinencia alcohólica- CIWA-Ar e ideación suicida- Columbia Suicide Severity Rating Scale) tampoco fueron significativos. Respecto a los efectos adversos, se encontraron de forma significativa mayores niveles de fatiga, somnolencia y temblor en el grupo tratado con GE-XR. En definitiva, el GE-XR, al menos a las dosis del estudio, no parece ser eficaz en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.

#### 4.4. AGONISTA DE ACETILCOLINA: VARENICLINA

**Roberts W y colaboradores (2018)** (66) ejecutaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se pretendió determinar si la **vareniclina** es efectiva en la reducción del consumo de tabaco tras la ingesta de una bebida alcohólica (dosis de facilitación o *priming*). Se incluyeron 30 sujetos con trastorno por consumo de alcohol severo (según DSM-IV) y se dividieron en 3 grupos: vareniclina 2 mg/día (n=9), vareniclina 2 mg/día y dosis baja de naltrexona 25 mg/día, (n=11) y grupo placebo (n=10). El día 8 del estudio, los sujetos completaron una sesión de 14 horas en un laboratorio, para la cual los participantes no debían haber bebido ni fumado desde la noche anterior. Se administró una bebida alcohólica de facilitación hasta llegar a una concentración de aproximadamente 0,03 g/dL de alcohol en sangre.

Respecto al deseo de consumo de alcohol (medido a través de AUQ) y de los efectos relacionados con el alcohol (BAES y EVA), no se encontraron resultados significativos relacionados con la medicación administrada.

#### 4.5. [ACCIÓN SOBRE LA SEROTONINA Y/O LA DOPAMINA: ARIPIPRAZOL, CITALOPRAM](#)

**Schacht J y colaboradores (2018)** (67) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 99 participantes y que evaluaba si el número variable de repeticiones en tándem (VNTR) de DAT1/SLC6A3 (el gen que codifica el transportador de dopamina) tenía efecto en el uso de **aripiprazol**.

Se administró aripiprazol hasta llegar a 15 mg los días 4-8, o placebo. El día 7 por la tarde (concentración máxima de la medicación) se efectuaron resonancias magnéticas funcionales (RMNf) de los participantes, se les administró un trago (10 mL) de su licor preferido y se realizó una tarea de 12 minutos, en la que los pacientes veían imágenes relacionadas con la bebida alcohólica y otras no asociadas. Seguidamente, debían evaluar su deseo de consumo. El día 8 se efectuó la sesión de laboratorio-bar paradigmática: se administró una bebida alcohólica, después, se ofreció una bandeja con 4 bebidas, que se repuso a la hora con 4 bebidas nuevas y los individuos podían beber libremente (se aplicó un refuerzo alternativo con el que ganarían 2 dólares por cada bebida no consumida).

En la sesión de laboratorio-bar, el aripiprazol redujo el consumo significativamente en pacientes 9R (expresión reducida del transportador de dopamina), pero no en los 10R. Asimismo, para todas las interacciones, los efectos del aripiprazol fueron mayores cuantos más alelos que aumentaran el tono dopaminérgico presentara el participante.

Estos resultados sugieren que, en pacientes con trastorno por consumo de alcohol que no buscan tratamiento, los polimorfismos DAT1 y otros genes relacionados con la dopamina moderan el efecto en la autoadministración de alcohol. Esto apunta hacia la importancia de realizar nuevos estudios y plantearse la variación genética como una diana para la medicina personalizada.

El efecto del **aripiprazol** también fue evaluado en el ensayo clínico llevado a cabo por **Haass-Koffler C y colaboradores (2017)** (64), que se ha expuesto en el apartado [4.2. Agonistas GABAérgicos: Baclofeno, Topiramato](#), puesto que en dicho artículo se valora la eficacia de ambos.

**Zorick T y colaboradores (2019)** (68) elaboraron un ensayo clínico doble ciego, entre sujetos y controlado con placebo, en el que se pretendía evaluar si una dosis única intravenosa de **citalopram** reduce el deseo de consumo de alcohol y/o simultáneamente aumenta la concentración de dopamina en el núcleo estriado, en individuos con dependencia alcohólica. Para ello, se reclutaron 20 participantes, 10 controles sanos y 10

sujetos diagnosticados de dependencia alcohólica según el DSM-IV, que se comprometieran a dejar de beber el día anterior a las pruebas y que no presentaran síntomas de abstinencia significativos. Se realizaron varias visitas: en una de ellas se efectuó una RMN estructural y en otras 2 (separadas una semana entre ellas) se administró 40 mg de citalopram intravenoso (o suero salino en el placebo) durante una hora, seguido de una evaluación del deseo de consumo y la realización de una PET con [18F]-faliprida. El deseo de consumo (medido a través del AUQ) inducido por estímulos de alcohol disminuyó significativamente en el grupo de alcohólicos tratado con citalopram intravenoso, comparado con placebo. Se apreció una tendencia a disminuir la dopamina D<sub>2/3</sub> en el tálamo en los pacientes con dependencia alcohólica respecto a los controles sanos (p-valor de 0,014), mas no se encontraron diferencias significativas comparando el tratamiento con citalopram y placebo.

#### 4.6. ACCIÓN GLUTAMATÉRGICA: KETAMINA

**Dakwar E y colaboradores (2019)** (69) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se pretendía comprobar si una infusión única de **ketamina**, comparada con midazolam, motiva la abstinencia autodeclarada en pacientes con dependencia alcohólica tratados simultáneamente con terapia motivacional (según estudios previos, dicha terapia solo mostró una moderada eficacia, por lo que los autores del estudio no consideraron que interfiriera con la eficacia de la medicación). Se reclutaron 40 participantes con dependencia alcohólica (según el DSM-IV) que buscaban tratamiento y se dividieron en dos grupos: 1) Experimental: perfusión intravenosa de ketamina 0,71 mg/kg (dosis subanestésica) durante 50 minutos (n=17) o 2) Control activo: perfusión intravenosa de midazolam 0,025 mg/kg durante 50 minutos (n=23).

A lo largo de los 21 días tras la infusión, 47,1% de participantes en el grupo de la ketamina consumió alcohol, y el 17,6% tuvo algún día de consumo severo. Respecto a los participantes del grupo tratado con midazolam, 59,1% bebió alcohol, 40,9% tuvo algún día de consumo severo, y el 52,2% recayó (uso continuado). La ketamina aumentó significativamente la probabilidad de abstinencia, retrasó el tiempo de recaída y redujo la probabilidad de presentar días de consumo severo (más de 4 UBE diarias en hombres y más de 3 UBE diarias en mujeres), en comparación con midazolam. En cuanto a los resultados secundarios (deseo de consumo, excitación, abstinencia, autoeficacia, estrés percibido, atención plena e impulsividad) la interacción bidireccional entre la semana de

estudio y el grupo de tratamiento no fue significativa en ninguno de los modelos empleados. La ketamina fue bien tolerada. A los 6 meses, teniendo en cuenta que solamente se pudo contactar con 19 de los 40 participantes (47,5%), el 75% de sujetos tratados con ketamina (n=6) reportaron abstinencia, comparado con un 27% (n=3) del grupo tratado con midazolam. En definitiva, los resultados obtenidos apuntan hacia la ketamina como una posible farmacoterapia para mejorar la abstinencia en pacientes alcohólicos en terapia motivacional.

#### 4.7. ANTAGONISTA ADRENÉRGICO: PRAZOSINA

**Simpson TL y colaboradores (2018)** (70) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se pretendía evaluar si la **prazosina** disminuye la probabilidad de consumo de alcohol. Para ello, se reclutaron 92 participantes diagnosticados de dependencia alcohólica según DSM-IV, de los cuales 80 completaron el estudio y se incluyeron en los análisis (placebo: n=40 y prazosina 16 mg/día: n=40).

No se encontraron diferencias significativas en el número de días de consumo. No obstante, sí que se hallaron en el número de días de consumo severo, que disminuyeron más rápidamente desde la semana 3 (en la que se alcanzó la dosis objetivo) hasta la 12 en el grupo experimental respecto al placebo, aunque en la semana 12, el número de días de consumo severo no cambió notablemente. La prazosina también redujo significativamente el número de UBE semanales desde la semana 3 a la 12, siendo la reducción de 8 UBE (IC 95%=1,8-19,5) en el grupo experimental y de 1,5 (IC 95%=-3,4-6,8) en el grupo placebo. El deseo de consumo promedio disminuyó a lo largo de las semanas en ambos grupos, pero no hubo diferencias significativas entre ellos. La tensión arterial sistólica disminuyó en el grupo experimental una media de 3,5 mmHg a lo largo de las 12 semanas de tratamiento, mientras que no se encontraron cambios en la tensión arterial diastólica (TAD). Respecto a los efectos adversos, una proporción significativamente mayor de participantes del grupo tratado con prazosina presentó somnolencia y edema. El resto de efectos adversos no variaron entre ambos grupos.

En conjunto, estos resultados sugieren que la prazosina tiene el potencial de reducir la probabilidad de consumo severo de alcohol, así como el número de UBE semanales a lo largo del tiempo, pero no reduce significativamente el número de días de consumo semanales.



**Wilcox C y colaboradores (2018)** (71) efectuaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con un diseño y objetivos parecidos al que realizaron Simpson TL y colaboradores (2018) (70), en el que evaluaron los efectos de la **prazosina** en el consumo de alcohol (principalmente a través del número de UBE semanales) y los posibles moderadores de su efecto. Para comprobarlo, se reclutaron 36 sujetos, con trastorno por consumo de alcohol que buscaban tratamiento y que presentaran como mínimo 4 días de consumo severo de alcohol (entendido como más de 4 UBE en mujeres y más de 5 UBE en hombres) en el último mes. Finalmente completaron el estudio 27 individuos (n=13 en el grupo tratado con prazosina, n=14 en placebo). Se pautó la dosis de prazosina las dos primeras semanas hasta llegar a un objetivo de 16 mg diarios, hasta cumplir 6 semanas de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en el número de UBE consumidas semanalmente (variable primaria) ni en el número de UBE por día de consumo, el % de días abstinentes y el % de días de consumo severo (variables secundarias). No obstante, en el análisis *post hoc* del subgrupo de participantes que recibió la exposición de manera óptima sí que se apreció una reducción significativa de UBE consumidas semanalmente en el grupo experimental. En aquellos pacientes con valores más altos de TAD, hubo diferencias significativas entre el grupo experimental y placebo en cuanto a número de UBE por día de consumo, mientras que en aquellos con la TAD baja (que solían tener un peor perfil de tolerancia), la prazosina no tuvo efecto. La variable primaria no está condicionada por la TAD ni por la ansiedad. El número de UBE por día de consumo tampoco varía significativamente con la ansiedad. Respecto a las reacciones adversas, el mareo fue más frecuente en el grupo tratado con prazosina.

**Milivojevic V y colaboradores (2020)** (72) desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluaba la **prazosina**. Se reclutaron 40 participantes con dependencia alcohólica según el DSM-IV y que buscaban tratamiento (placebo: n=18, prazosina: n=22). Fueron ingresados 4-5 semanas en una unidad de investigación, y se les ofreció la posibilidad de seguir con el tratamiento 7 semanas más de forma ambulatoria. Se les administró prazosina hasta llegar a la dosis diana de 16 mg/día en las semanas 3-4. Se llevaron a cabo 3 sesiones experimentales en 3 días diferentes, durante las semanas 3 o 4, en las que los pacientes se exponían a diferentes imágenes personalizadas, que representaban 1) estímulos estresantes, 2) estímulos relacionados con el alcohol, y 3) estímulos neutrales o relajantes.

Respecto al deseo de consumo (evaluado mediante una EVA), fue significativamente mayor en las condiciones de estímulos relacionados con el alcohol y estrés, comparados



con estímulos neutrales, en el grupo placebo, mientras que, en el grupo tratado con prazosina, esta diferencia solo fue significativa en el estímulo relacionado con el alcohol, y no en el estímulo relacionado con el estrés, comparados con la imagen neutral. El deseo de consumo aumentó significativamente tras la visualización de imágenes estresantes y relacionadas con el alcohol tanto en el placebo como en el grupo tratado con prazosina, y disminuyó notablemente durante el tiempo de recuperación, excepto en el visionado de imágenes neutrales.

La prazosina también redujo significativamente la ansiedad inducida por estrés y aumentó la frecuencia cardíaca tras la exposición a todas las imágenes, comparada con placebo. Además, disminuyó el cortisol basal y la ACTH, así como el nivel de cortisol inducido por el estrés vs placebo. En los participantes sin trastorno de ansiedad, el grupo placebo mostró niveles aumentados de cortisol inducido por estrés y alcohol (p-valor <0,05), mientras que esto no ocurrió en el grupo tratado con prazosina.

#### 4.8. ACCIÓN OXITOCINÉRGICA: OXITOCINA

**Melby K y colaboradores (2020)** (73) elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se pretendía valorar la eficacia de la **oxitocina** intranasal autoadministrada en la dependencia alcohólica, tras la desintoxicación. Este ensayo constituye la segunda fase de un estudio (74), cuya primera parte consistía en una intervención de 3 días con oxitocina, en la que se evaluaban los síntomas de abstinencia durante la desintoxicación alcohólica. En la segunda parte, que conforma el artículo que nos concierne, se efectuó un estudio de 25 días en el que se incluyeron 38 de los 40 participantes que había en la parte 1 del estudio. Estos individuos presentaban dependencia alcohólica según la ICD-10 y se dividieron en dos grupos: oxitocina (n=19) y placebo (n=19). Antes de comenzar la fase 2, los sujetos fueron instruidos en cómo debía ser la autoadministración de oxitocina y se les explicó que debían tomarla cuando fuera necesario (con síntomas de deseo de consumo), aplicando una pulsación de 4 UI en cada narina (un total de 8 UI) con un lapso de tiempo de 15 segundos entre ambas, hasta 3 veces al día (y sin restricciones de tiempo entre dosis).

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con oxitocina y placebo en el consumo diario total de alcohol, ni en los días de consumo, tampoco en el número de días hasta la recaída ni en la proporción de sujetos con recaída. Se halló un mayor descenso del nerviosismo autodeclarado en el grupo tratado con oxitocina.

Por tanto, en conjunto, los resultados no apuntan hacia la eficacia de la oxitocina en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.

#### 4.9. AGENTES SECUESTRANTES DE ACETALDEHÍDO: N-ACETILCISTEÍNA

**Stoops W y colaboradores (2020)** (75) elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, intrasujeto, en el que se pretendía evaluar si la **n-acetilcisteína** disminuye la autoadministración de alcohol y sus efectos subjetivos positivos. Se incluyeron 20 sujetos, de los cuales 9 completaron el estudio. Estos estaban diagnosticados de trastorno por consumo de alcohol moderado según el DSM-5 y no buscaban tratamiento para su dependencia. Se les administró placebo, 1,2 g de n-acetilcisteína y 2,4 g de n-acetilcisteína durante 5 días en un orden aleatorio (estudio intrasujeto). Al 5º día de tratamiento, el paciente ingresaba una noche para realizar la sesión experimental. Se realizaron 3 periodos de 5 días de tratamiento-1 día de ingreso y 7 días de lavado del fármaco como mínimo, hasta que cada paciente recibiera los 3 tratamientos. En la sesión experimental se administró una primera bebida, una hora después tuvieron lugar dos fases de autoadministración, en las que el paciente podía elegir cuántas mini-bebidas (la mitad de la bebida inicial) tomar de las 8 que se les ofrecía en total (había un refuerzo alternativo de 3 dólares por cada mini-bebida no consumida). No hubo efectos significativos de la n-acetilcisteína en el número de bebidas consumidas, lapso de tiempo hasta el consumo, TLFB, AUQ, BAES, POMS y parámetros fisiológicos (constantes vitales, concentración de alcohol exhalado, entre otros). Los pacientes consumieron aproximadamente 3-4 mini-bebidas de las 8 disponibles, independientemente de haber recibido tratamiento o no. El alcohol produjo sus efectos prototípicos en el tiempo (aumentó la concentración de alcohol exhalado, la puntuación en los ítems “sentir el efecto de la bebida”, “querer más bebida” del DEQ...), pero la n-acetilcisteína no alteró los efectos del alcohol significativamente.

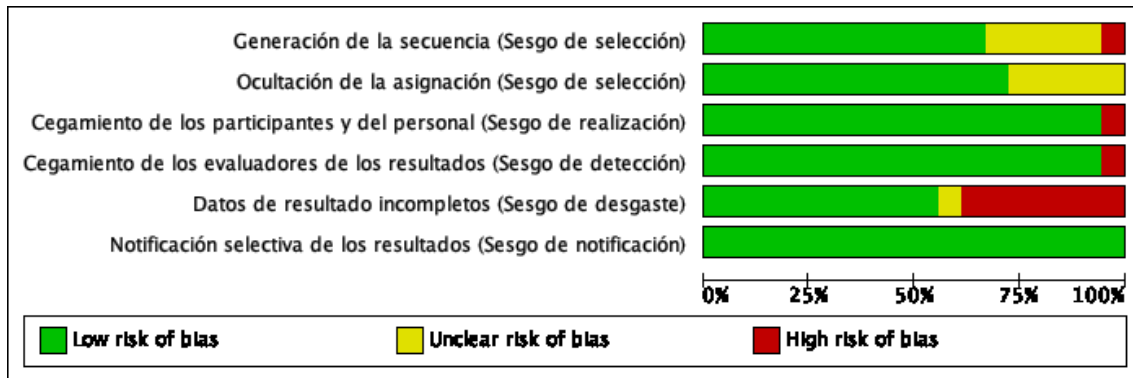
#### 4.10. VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

El riesgo de sesgo para cada uno de los artículos incluidos en la presente revisión sistemática se valoró según el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. (54). La evaluación detallada figura en las tablas-resumen para cada ensayo clínico en el [ANEXO 3](#). Además, se realizaron una figura y un gráfico

con un resumen del riesgo de sesgo (figuras 2-3) mediante el software de Cochrane Review Manager (RevMan) Versión 5.4.1. (76).

El Manual Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgos explora diferentes dimensiones que se analizaron en los artículos incluidos en la presente revisión (figuras 2-3). El sesgo más frecuente en los artículos analizados fue el de desgaste, que se clasificó como “alto riesgo” en aproximadamente el 30% de los estudios. Dicho sesgo se debió principalmente a datos de resultados incompletos por pérdida notable de participantes de la muestra inicial, (55,59,65,71) así como a falta de claridad en la descripción de los motivos de los abandonos y pérdidas del estudio (56,73). Respecto al sesgo de selección, más del 25% de los artículos presentaron un riesgo poco claro, debido a que no se describieron con detalle la generación de la secuencia o la ocultación de la asignación (56,58,66–68,70,73,75). Por ejemplo, en el ensayo clínico de Roberts W y colaboradores (2018) (66), se indicó que se había empleado un método de aleatorización con urna, pero no se describió si era opaca o si el personal podía conocer de algún modo la asignación. También cabe mencionar que en el estudio realizado por Lin Y y colaboradores (2020) (58) se apreció un riesgo poco claro en el sesgo de selección y de desgaste, puesto que no se describió el método de generación ni ocultación de la secuencia, y no se incluyeron datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. Si nos centramos en el sesgo de realización y detección, que abordan el cegamiento de los participantes y del personal, y de los evaluadores de los resultados, respectivamente, solo fue de alto riesgo en el ensayo llevado a cabo por Collins S y colaboradores (2021) (59). En dicho estudio el doble ciego se pudo mantener únicamente en los grupos tratados con farmacoterapia, pero no en aquellos a los que se les aplicó TRD o los servicios habituales anteriores al ensayo. Es probable que en este caso los resultados estén influidos por la falta de cegamiento. Por otro lado, el sesgo de notificación fue de bajo riesgo en todos los artículos incluidos, de manera que se notificaron los resultados de interés para la revisión y se describieron de una manera preespecificada.

En rasgos generales, 4 de los 18 artículos incluidos en la revisión presentaron bajo riesgo de sesgo en todas las dimensiones evaluadas (60,63,69,72) y solamente el ensayo efectuado por Collins S y colaboradores (2021) (59) obtuvo más de un apartado clasificado como alto riesgo de sesgo (sesgos de realización, detección y desgaste).



**Figura 2:** Gráfico de riesgo de sesgo: juicios de la autora de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.

	Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)	Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)
Anthenelli R y colaboradores, EEUU, 2017	+	+	+	+	+	+
Brünen S y colaboradores, EEUU, 2019	?	?	+	+	+	+
Collins S y colaboradores, Países Bajos, 2019	+	+	+	+	+	+
Dakwar E y colaboradores, EEUU, 2019	+	+	+	+	+	+
Falk D y colaboradores, EEUU, 2018	+	+	+	+	+	+
Farokhnia M y colaboradores, EEUU, 2017	+	+	+	+	+	+
Haass-Koffler C y colaboradores, EEUU, 2017	+	+	+	+	+	+
Lin Y y colaboradores, EEUU, 2020	?	?	+	+	?	+
Melby K y colaboradores, Noruega, 2020	?	+	+	+	+	+
Milivojevic V y colaboradores, EEUU, 2020	+	+	+	+	+	+
Miyata H y colaboradores, Japón, 2019	+	+	+	+	+	+
Roberts W y colaboradores, EEUU, 2018	+	?	+	+	+	+
Rombouts S y colaboradores, Países Bajos, 2019	+	+	+	+	+	+
Schacht J y colaboradores, EEUU, 2018	+	?	+	+	+	+
Simpson T y colaboradores, EEUU, 2018	+	?	+	+	+	+
Stoops W y colaboradores, EEUU, 2020	?	+	+	+	+	+
Wilcox C y colaboradores, EEUU, 2018	+	+	+	+	+	+
Zorick T y colaboradores, EEUU, 2019	?	+	+	+	+	+

**Figura 3:** Resumen del riesgo de sesgo: juicios de la autora de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

## 5. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática ofrece una visión global y actualizada acerca de los avances farmacoterapéuticos en la prevención de la recaída en el consumo de alcohol. Tras realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva y aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos (métodos), se incluyeron 18 artículos en esta revisión. En estos estudios se evaluaron diferentes farmacoterapias en el tratamiento del trastorno por abuso de alcohol en pacientes diagnosticados mediante el DSM-IV, DSM-5 o ICD-10. Entre los fármacos de los diferentes ensayos clínicos, existió una gran diversidad de dianas terapéuticas: 4 de ellos versaban sobre antagonistas opioides (3 sobre naltrexona y 1 sobre nalmeveno) ya aprobados para el tratamiento del alcoholismo, 4 evaluaban agonistas GABAérgicos (2 de baclofeno y 2 de topiramato), uno valoraba un fármaco que actúa sobre los canales de calcio (gabapentina), otro incluía un agonista de acetilcolina (vareniclina), 2 ejercían su efecto sobre la serotonina y/o la dopamina (1 sobre aripiprazol y 1 sobre citalopram), otro tenía acción glutamatérgica (ketamina), 3 valoraban un antagonista adrenérgico (prazosina), uno tenía acción oxitocinérgica (oxitocina) y otro consistía en un agente secuestrante de acetaldehído (n-acetilcisteína).

En la evaluación de la **naltrexona**, (56,58,59) más que examinar su eficacia en el tratamiento del trastorno por abuso de alcohol, ya conocida desde los años 90 (26,27), y para la que cuenta con una indicación aprobada, se buscaban otros objetivos. En el ensayo llevado a cabo por Brünen S y colaboradores (2018) (56) se observó que una monitorización plasmática de la naltrexona podría potenciar su eficacia, puesto que sus concentraciones plasmáticas se correlacionaban significativamente con la reducción del deseo de consumo de alcohol. Por otro lado, Lin Y y colaboradores (2020) (58) se introdujeron en el campo emergente de la farmacogenética, enfoque sugerido por algunos autores en el tratamiento del alcoholismo, (20) e intentaron determinar si la metilación en las unidades CpG del promotor OPRM1 podría influir en la eficacia de la naltrexona. No obstante, no se obtuvieron resultados significativos, y parece ser que, en el caso de que el tratamiento con naltrexona se pudiera beneficiar de una medicina más personalizada, no sería únicamente con la metilación de las unidades CpG del promotor OPRM1, sino quizás, con una combinación de edad y conjuntos de unidades de metilación específicas. En el ensayo efectuado por Collins S y colaboradores (2021) (59) se evaluó un grupo específico de pacientes, personas alcohólicas sin hogar, y se apreció que una terapia combinada con XR-NTX y TRD mostró mejoras significativas, disminuyendo el

consumo de alcohol y de daños relacionados, además de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud física. Asimismo, este efecto no era atribuible únicamente a la naltrexona. Esto concuerda con los estudios que existen sobre la importancia de combinar la farmacoterapia con terapia psicológica o conductual (20,52). Es importante destacar que los resultados de este estudio pueden estar influidos por el alto riesgo de sesgo de realización, detección (no se mantuvo el doble ciego en el grupo tratado con TRD) y desgaste que presenta dicho ensayo.

Miyata H y colaboradores (2019) confirmaron que el **nalmefeno** (55), cuya aprobación fue polémica, redujo el consumo de alcohol y fue bien tolerado en pacientes con un riesgo alto o muy alto de consumo, pudiendo suponer una buena opción de tratamiento para los individuos alcohólicos que no están preparados o son incapaces de considerar una abstinencia completa, en la línea de otros estudios (32–35,78–80). En este ensayo, tal y como se ha realizado en otros, el nalmefeno se tomaba cuando el paciente veía probable consumir (32–35,78–80). Se consideró una muestra aleatorizada y bastante numerosa (678 sujetos) y las medidas de resultados fueron definidas *a priori*, de modo que se combatieron dos de las críticas más importantes que se le atribuyeron a los estudios en los que se apoyó su aprobación (32–38). No obstante, el nalmefeno se comparó con placebo, pero no con un control activo, como sugerían que debía hacerse algunos de los opositores a su aprobación (28,39).

Respecto a los agonistas de GABA, se mostró que el **baclofeno** podría actuar como una terapia sustitutiva en pacientes alcohólicos, ya que con menos cantidad de alcohol los pacientes incluidos en el estudio ya sentían los efectos de la sustancia y se encontraban satisfechos (60); y también se observó que el consumo basal de alcohol es un predictor importante de la respuesta al baclofeno en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol, siendo mayor su efectividad cuanto mayor era el consumo basal de alcohol (61). Estos resultados, junto a otros estudios anteriores (81–83) que sugieren que el baclofeno aumenta el tiempo hasta la recaída y hace más probable la abstinencia, indican que podría ser un buen fármaco en el tratamiento de las recaídas en el consumo de alcohol (41). Por otro lado, en los estudios incluidos acerca del **topiramato** los resultados son dispares. En el ensayo llevado a cabo por Anthenelli R y colaboradores (2017) (63) los resultados no apoyan el uso de topiramato como monoterapia para el cese del consumo de alcohol. Cabe destacar que en dicho estudio se evaluó la recaída, pero no se cuantificó el consumo. Haass-Koffler C y colaboradores (2017) (64) realizaron una intervención en la que sí se cuantificó el alcohol consumido y los resultados obtenidos apoyan la efectividad del

topiramato en la reducción del consumo. En la bibliografía previa consultada, sí que existen ensayos que muestran que el topiramato está asociado con un mayor número de días de abstinencia y una menor frecuencia de consumo severo respecto a placebo (43). Es por ello que se requieren más estudios para poder concluir si podría ser una farmacoterapia efectiva en la prevención de recaídas en el consumo de alcohol.

En cuanto a la **gabapentina**, análogo estructural de GABA que actúa sobre los canales de calcio, el ensayo incluido en la presente revisión (65) indica que no parece ser eficaz en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol, lo que concuerda con otros estudios previos en los que tampoco se habían hallado resultados prometedores (24,28). En el estudio que valoró la **vareniclina**, (66) y tal y como ha ocurrido en otros ensayos recientes, los participantes presentaban dependencia al tabaco y al alcohol (18). No se encontró una reducción del deseo de consumir alcohol ni de sus efectos en el grupo experimental. Estos resultados van en la línea del ensayo clínico efectuado por O'Malley SS y colaboradores (2018) (45).

Schacht J y colaboradores (2018) (67) concluyeron que los polimorfismos DAT1 y otros genes relacionados con la dopamina moderan el efecto del **aripiprazol** en la autoadministración de alcohol, resultados que coinciden con los obtenidos por Anton R y colaboradores (2017) (46). Esto orienta hacia una posible utilidad del aripiprazol en el contexto de una medicina personalizada. En el estudio realizado por Haass-Koffler C y colaboradores (2017), que hemos comentado anteriormente, no solamente se examinó la eficacia del topiramato, sino también la del aripiprazol como monoterapia y combinado con topiramato. No obstante, este ensayo no encontró evidencia que respalde que la combinación de topiramato y aripiprazol, o el aripiprazol como monoterapia, tengan efecto en el consumo de alcohol. Zorick T y colaboradores (2019) (68) midieron el deseo de consumo, pero no el consumo de alcohol como tal. El **citalopram** sí que redujo el deseo de consumo inducido por estímulos de alcohol comparado con placebo, pero se requiere una mayor cantidad de estudios con mayor tamaño muestral (n=20 en el estudio en cuestión) para comprender más su potencial como farmacoterapia en el consumo de alcohol.

La **ketamina**, comparada con un control activo de midazolam, aumentó significativamente la probabilidad de abstinencia, retrasó el tiempo de recaída y redujo la probabilidad de presentar días de consumo severo, comparada con midazolam. Esto apunta hacia la ketamina como una posible farmacoterapia para mejorar la abstinencia de los pacientes con trastorno por consumo de alcohol (69).



En la presente revisión se han incluido 3 artículos en los que se evalúa la **prazosina**, antagonista selectivo de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, en los que se aprecian resultados heterogéneos. Simpson TL y colaboradores (2018) (70) concluyeron, en la línea de la investigación que realizaron en 2015 (47), que la prazosina tiene el potencial de reducir la probabilidad de consumo severo de alcohol, así como el número de UBE consumidas semanalmente, sin reducir significativamente el número de días de consumo semanales. Contrariamente, Wilcox C y colaboradores (2018) (71) no encontraron evidencia que apoyara la utilidad clínica de la prazosina. No obstante, cabe destacar que en análisis *post hoc* en los que solamente se incluyeron los pacientes que tomaron la medicación de forma óptima (no tuvieron efectos adversos que condujeran a su abandono), sí que se apreció una reducción significativa en el número de UBE consumidas semanalmente. Esto sugiere que quizás la prazosina sí que tenga efecto en los pacientes que la puedan tolerar. Milivojevic V y colaboradores (2020) (72) exploraron el efecto de la prazosina en el deseo de consumo, no en el número de bebidas consumidas. Se halló que la prazosina puede disminuir el deseo de consumo inducido por el estrés y la ansiedad durante la abstinencia temprana. Estos resultados hacen pensar en que se requieren más estudios para esclarecer la posible eficacia de la prazosina en el trastorno por consumo de alcohol.

Otro de los ensayos clínicos incluidos en la revisión evaluaba la **oxitocina** intranasal autoadministrada, pero los resultados obtenidos no fueron concluyentes en cuanto a si la oxitocina intranasal redujo el tiempo hasta la recaída, el grado de deseo de consumo o la cantidad total de alcohol consumido tras la desintoxicación, lo que no permite inferir una posible eficacia de este fármaco en el tratamiento de la recaída en el consumo de alcohol (73).

Por último, Stoops W y colaboradores (2020) (75) evaluaron la **n-acetilcisteína** y no hallaron cambios significativos en la autoadministración de alcohol y sus efectos subjetivos. No obstante, cabe señalar que solo 9 participantes completaron el estudio, y la dosis empleada fue baja, de modo que, aunque sea improbable la eficacia de la n-acetilcisteína como monoterapia en el tratamiento del trastorno por abuso de alcohol, no se debe desestimar su posible utilidad combinada con otro fármaco o terapia conductual. Cabe destacar que en los artículos incluidos no se reclutaban a individuos con comorbilidades psiquiátricas graves asociadas ni con otro tipo de patologías relevantes. De este modo, los resultados obtenidos no son del todo representativos, puesto que dejan de lado a los pacientes alcohólicos con este tipo de comorbilidad.



Por otro lado, todos los fármacos incluidos en los ensayos clínicos evaluados han demostrado ser seguros, algo razonable teniendo en cuenta que todos han sido comercializados, algunos con la indicación de tratamiento del trastorno por consumo de alcohol, y otros con indicaciones diferentes.

En conjunto, la presente revisión evidencia la gran heterogeneidad de mecanismos de acción y posibles dianas en las nuevas farmacoterapias destinadas al tratamiento del consumo de alcohol. La mayoría de medicamentos estudiados ya han sido comercializados con otras indicaciones y, quizás, una mayor inversión en este ámbito permita desarrollar nuevos fármacos, que en monoterapia, o combinados con otros medicamentos o terapias conductuales, puedan llegar a conseguir una mejoría de las recaídas o de la abstinencia de los pacientes alcohólicos (20).

### 5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Pese a haber realizado una búsqueda bibliográfica lo más exhaustiva posible, intentando obtener la sintaxis de búsqueda más adecuada, y explorando tres bases de datos diferentes, se podría haber buscado en más bases de datos y cabe la posibilidad de no haber incluido artículos relevantes para el tema en cuestión. Además, el filtro temporal establecido puede haber excluido algunos artículos interesantes anteriores al límite definido y pueden haberse publicado nuevos estudios desde el 17 de febrero de 2022.

Asimismo, la heterogeneidad de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos incluidos no ha permitido realizar un análisis cuantitativo, de modo que se ha llevado a cabo un análisis cualitativo de los estudios seleccionados. También hay que tener en cuenta que solo se han incluido artículos publicados en inglés y castellano, de modo que se han excluido otros que podrían aportar información relevante sobre el tema.

Cabe añadir que existe el riesgo de sesgo de publicación, inherente a cualquier revisión sistemática, que consiste en la tendencia a publicar mayoritariamente resultados significativos, en detrimento de las investigaciones que establecen una relación no significativa entre las variables investigadas, lo que puede sobrestimar el efecto de los fármacos evaluados. Además, existen estudios en curso (no publicados) que no se han evaluado en la presente revisión.

## 6. CONCLUSIONES

El trastorno por abuso de alcohol es una patología muy prevalente caracterizada por ciclos de abstinencia-recaída, que implica una gran morbilidad y mortalidad, así como consecuencias negativas a nivel sanitario y socio-económico. En la presente revisión se ha analizado la bibliografía relacionada con los fármacos ya aprobados para su tratamiento y, sobre todo, se han incluido los avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol. Los fármacos empleados en los ensayos incluidos han sido muy heterogéneos, así como los resultados obtenidos. Aunque algunos de ellos parecen no ser eficaces en el tratamiento del alcoholismo, como es el caso de la gabapentina, vareniclina, oxitocina, n-acetilcisteína y aripiprazol; otros, como el baclofeno, el citalopram, la ketamina y la prazosina arrojan resultados esperanzadores y abren nuevas líneas de investigación. Además, los fármacos ya aprobados como naltrexona y nalmefeno confirman su eficacia y se plantean posibles modos de potenciar su efecto. Asimismo, todos los fármacos estudiados son seguros.

Debido a la eficacia limitada de los fármacos aprobados para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol, y a la necesidad de investigaciones más profundas de los fármacos potencialmente útiles, es necesario continuar invirtiendo recursos en aras de conseguir un tratamiento eficaz para tratar una adicción tan prevalente como el alcoholismo.

## 7. REFERENCIAS

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013. 1000 p.
2. Institute on Alcohol Abuse N. Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM-IV and DSM-5--Spanish.
3. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. Sci Adv [Internet]. 25 de septiembre de 2019 [citado 6 de abril de 2022];5(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31579824/>
4. MacKillop J. Factor Structure of the Alcohol Urge Questionnaire Under Neutral Conditions and During a Cue-elicited Urge State. Alcohol Clin Exp Res [Internet]. 1 de agosto de 2006 [citado 26 de abril de 2022];30(8):1315-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1530-0277.2006.00159.x>
5. Bohn MJ, Krahn DD, Staehler BA. Development and initial validation of a measure of drinking urges in abstinent alcoholics. Alcohol Clin Exp Res [Internet]. 1995 [citado 26 de abril de 2022];19(3):600-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7573780/>
6. Ochoa Mangado E, Madoz-Gúrpide A, Vicente Muelas N. Diagnóstico y tratamiento de la dependencia de alcohol [Internet]. Med. segur. trab. vol.55 no.214. 2009 [citado 7 de abril de 2022]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2009000100003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2009000100003)
7. Organización Mundial de la Salud. Alcohol: Datos y cifras [Internet]. 2018 [citado 6 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
8. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Monografía. Alcohol 2021: Consumo y consecuencias. [citado 6 de abril de 2022]; Disponible en: <https://cpage.mpr.gob.es/>
9. OMS. Global status report on alcohol and health 2018. Ginebra: Organización Mundial da Saúde; 2018. 2018 [citado 28 de abril de 2022];478. Disponible en:

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

10. Sliedrecht W, de Waart R, Witkiewitz K, Roozen HG. Alcohol use disorder relapse factors: A systematic review. *Psychiatry Res.* 1 de agosto de 2019;278:97-115.
11. Ministerio de Sanidad - Profesionales - PREVENCIÓN ALCOHOL - CONSUMO ALCOHOL - ESTUDIOS Y ENCUESTAS [Internet]. [citado 6 de abril de 2022]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/Estudios\\_Encuestas.htm](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/Estudios_Encuestas.htm)
12. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. INFORME 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad.: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2021 [citado 6 de abril de 2022]. 243 p. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/>
13. Alonso Álvarez A. El proceso de recaída en el alcoholismo [Internet]. *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana.* 2011 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.revistahph.sld.cu/hph0211/hph12211.html>
14. ▷ La prevención de recaídas en alcohol: un reto para los profesionales - Ocronos - Editorial Científico-Técnica [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://revistamedica.com/prevencion-recaidas-alcohol/>
15. Fleury MJ, Djouini A, Huynh C, Tremblay J, Ferland F, Ménard JM, et al. Remission from substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 1 de noviembre de 2016;168:293-306.
16. Becker HC. Alcohol Dependence, Withdrawal, and Relapse. *Alcohol Res Heal* [Internet]. 2008 [citado 25 de abril de 2022];31(4):348. Disponible en: </pmc/articles/PMC3860472/>
17. Goodwani S, Saternos H, Alasmari F, Sari Y. Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as potential targets for the treatment of alcohol use disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 de junio de 2017;77:14-31.
18. Morley KC, Perry CJ, Watt J, Hurzeler T, Leggio L, Lawrence AJ, et al. New approved and emerging pharmacological approaches to alcohol use disorder: a review of clinical studies. <https://doi.org/10.1080/1465656620211892641> [Internet]. 2021 [citado 25 de abril de 2022];22(10):1291-303. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2021.1892641>

19. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* [Internet]. 7 de febrero de 2009 [citado 25 de abril de 2022];373(9662):492-501. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S014067360960009X/fulltext>
20. Spanagel R, Vengeliene V. New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 3 de marzo de 2013 [citado 25 de abril de 2022];13:583-609. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22389180/>
21. Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. *Neuropsychopharmacol reports* [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 25 de abril de 2022];38(3):105-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30175522/>
22. Sousa N, Acquas E, Salamone JD, Correa M. Editorial: Ethanol, Its Active Metabolites, and Their Mechanisms of Action: Neurophysiological and Behavioral Effects. *Front Behav Neurosci* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2018 [citado 26 de abril de 2022];1:95. Disponible en: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
23. Israel Y, Quintanilla ME, Karahanian E, Rivera-Meza M, Herrera-Marschitz M. The “First Hit” Toward Alcohol Reinforcement: Role of Ethanol Metabolites. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 26 de abril de 2022];39(5):776-86. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acer.12709>
24. Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2 de enero de 2018 [citado 25 de abril de 2022];27(1):113. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5957503/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30175522/)
25. Felmlee MA, Morse BL, Morris ME.  $\gamma$ -Hydroxybutyric Acid: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology. *AAPS J*. enero de 2021;23(1):22.
26. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O’Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. noviembre de 1992;49(11):876-80.
27. O’Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE, et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch*

- Gen Psychiatry [Internet]. 1996 [citado 25 de abril de 2022];53(3):217-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8611058/>
28. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. JAMA [Internet]. 28 de agosto de 2018 [citado 25 de abril de 2022];320(8):815-24. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2698498>
  29. Feeney GFX, Connor JP, Young RM, Tucker J, McPherson A. Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioural therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: a single centres' experience with pharmacotherapy. Alcohol Alcohol. 2006;41(3):321-7.
  30. Mann K, Lehter P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res [Internet]. enero de 2004 [citado 25 de abril de 2022];28(1):51-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14745302/>
  31. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1 de enero de 2003 [citado 25 de abril de 2022];60(1):92-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511176/>
  32. Van Den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. J Psychopharmacol [Internet]. 2014 [citado 26 de abril de 2022];28(8):733-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24671340/>
  33. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol [Internet]. noviembre de 2013 [citado 26 de abril de 2022];23(11):1432-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562264/>
  34. Van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month

- studies. *Alcohol Alcohol* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 26 de abril de 2022];48(5):570-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873853/>
35. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry*. abril de 2013;73(8):706-13.
  36. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, et al. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res*. julio de 2007;31(7):1179-87.
  37. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2004;24(4 CC-HS-DEPRESSN CC-Drugs and Alcohol CC-HS-HANDSRCH):421-428. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00490074/full>
  38. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. agosto de 1999;56(8):719-24.
  39. Fitzgerald N, Angus K, Elders A, De Andrade M, Raistrick D, Heather N, et al. Weak evidence on nalmefene creates dilemmas for clinicians and poses questions for regulators and researchers. 2016;
  40. Caputo F, Vignoli T, Maremmani I, Bernardi M, Zoli G. Gamma Hydroxybutyric Acid (GHB) for the Treatment of Alcohol Dependence: A Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2009 [citado 25 de abril de 2022];6(6):1917. Disponible en: </pmc/articles/PMC2705225/>
  41. Pierce M, Sutterland A, Beraha EM, Morley K, van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 25 de abril de 2022];28(7):795-806. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29934090/>
  42. Leggio L, Falk DE, Ryan ML, Fertig J, Litten RZ. Medication Development for Alcohol Use Disorder: A Focus on Clinical Studies. *Handb Exp Pharmacol*

- [Internet]. 2019 [citado 26 de abril de 2022];258:443-62. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/164\\_2019\\_295](https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2019_295)
43. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2014 [citado 25 de abril de 2022];38(6):1481-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24796492/>
  44. de Bejczy A, Löf E, Walther L, Guterstam J, Hammarberg A, Asanovska G, et al. Varenicline for treatment of alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1 de noviembre de 2015 [citado 25 de abril de 2022];39(11):2189-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414337/>
  45. O'Malley SS, Zweben A, Fucito LM, Wu R, Piepmeier ME, Ockert DM, et al. Effect of Varenicline Combined With Medical Management on Alcohol Use Disorder With Comorbid Cigarette Smoking: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 25 de abril de 2022];75(2):129-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261824/>
  46. Anton RF, Schacht JP, Voronin KE, Randall PK. Aripiprazole Suppression of Drinking in a Clinical Laboratory Paradigm: Influence of Impulsivity and Self-Control. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 26 de abril de 2022];41(7):1370-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28493623/>
  47. Simpson TL, Malte CA, Dietel B, Tell D, Pocock I, Lyons R, et al. A pilot trial of prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, for comorbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 25 de abril de 2022];39(5):808-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827659/>
  48. Petrakis IL, Desai N, Gueorguieva R, Arias A, O'Brien E, Jane JS, et al. Prazosin for Veterans with Posttraumatic Stress Disorder and Comorbid Alcohol Dependence: A Clinical Trial. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 25 de abril de 2022];40(1):178-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683790/>
  49. Morley KC, Baillie A, Van Den Brink W, Chitty KE, Brady K, Back SE, et al. N-acetyl cysteine in the treatment of alcohol use disorder in patients with liver



- disease: Rationale for further research. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 3 de agosto de 2018 [citado 26 de abril de 2022];27(8):667-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019966/>
50. Quintanilla ME, Rivera-Meza M, Berríos-Cárcamo P, Salinas-Luybaert C, Herrera-Marschitz M, Israel Y. Beyond the “First Hit”: Marked Inhibition by N-Acetyl Cysteine of Chronic Ethanol Intake But Not of Early Ethanol Intake. Parallel Effects on Ethanol-Induced Saccharin Motivation. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 26 de abril de 2022];40(5):1044-51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acer.13031>
  51. Worrell SD, Gould TJ. Therapeutic potential of ketamine for alcohol use disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 de julio de 2021;126:573-89.
  52. Cottencin O. Traitements médicamenteux et psychothérapies de l'alcoolodépendance. *Presse Med*. 1 de julio de 2018;47(7-8):677-85.
  53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 29 de marzo de 2021 [citado 9 de marzo de 2022];372. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
  54. Centro Cochrane Iberoamericano traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012.; 2011. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
  55. Miyata H, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Hayashi T, Meulien D, et al. Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 5 de noviembre de 2019;73(11):697-706. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.12914>
  56. Brünen S, Bekier NK, Hiemke C, Korf F, Wiedemann K, Jahn H, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Naltrexone and 6 $\beta$ -Naltrexol During Anti-craving Treatment in Alcohol Dependence: Reference Ranges. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 1 de enero de 2019;54(1):51-5. Disponible en: <https://academic.oup.com/alcalc/article/54/1/51/5107633>

57. Kiefer F, Jahn H, Otte C, Naber D, Wiedemann K. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity: a target of pharmacological anticraving treatment? *Biol Psychiatry*. julio de 2006;60(1):74-6.
58. Lin Y, Kranzler HR, Farrer LA, Xu H, Henderson DC, Zhang H. An analysis of the effect of mu-opioid receptor gene (OPRM1) promoter region DNA methylation on the response of naltrexone treatment of alcohol dependence. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02136807/full>
59. Collins SE, Duncan MH, Saxon AJ, Taylor EM, Mayberry N, Merrill JO, et al. Combining behavioral harm-reduction treatment and extended-release naltrexone for people experiencing homelessness and alcohol use disorder in the USA: a randomised clinical trial. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. abril de 2021;8(4):287-300. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036620304892>
60. Farokhnia M, Schwandt ML, Lee MR, Bollinger JW, Farinelli LA, Amodio JP, et al. Biobehavioral effects of baclofen in anxious alcohol-dependent individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory study. *Transl Psychiatry* [Internet]. 25 de abril de 2017;7(4):e1108-e1108. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/tp201771>
61. Rombouts SA, Baillie A, Haber PS, Morley KC. Clinical Predictors of Response to Baclofen in the Treatment of Alcohol use Disorder: results from the BacALD Trial. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2019;54(3):272-278. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02116771/full>
62. Morley KC, Baillie A, Fraser I, Furneaux-Bate A, Dore G, Roberts M, et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J psychiatry* [Internet]. 2018;212(6):362-369. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01935480/full>
63. Anthenelli RM, Heffner JL, Wong E, Tibbs J, Russell K, Isgro M, et al. A Randomized Trial Evaluating Whether Topiramate Aids Smoking Cessation and Prevents Alcohol Relapse in Recovering Alcohol-Dependent Men. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 20 de octubre de 2021];41(1):197-

206. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.13279>
64. Haass-Koffler CL, Goodyear K, Zywiak WH, Leggio L, Kenna GA, Swift RM. Comparing and Combining Topiramate and Aripiprazole on Alcohol-Related Outcomes in a Human Laboratory Study. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 1 de mayo de 2018;53(3):268-76. Disponible en: <https://academic.oup.com/alcalc/article/53/3/268/4769279>
65. Falk DE, Ryan ML, Fertig JB, Devine EG, Cruz R, Brown ES, et al. Gabapentin Enacarbil Extended-Release for Alcohol Use Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multisite Trial Assessing Efficacy and Safety. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 9 de diciembre de 2018;43(1):acer.13917. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.13917>
66. Roberts W, Shi JM, Tetrault JM, McKee SA. Effects of Varenicline Alone and in Combination With Low-dose Naltrexone on Alcohol-primed Smoking in Heavy-drinking Tobacco Users: A Preliminary Laboratory Study. *J Addict Med* [Internet]. mayo de 2018;12(3):227-33. Disponible en: <https://journals.lww.com/01271255-201806000-00009>
67. Schacht JP, Voronin KE, Randall PK, Anton RF. Dopaminergic Genetic Variation Influences Aripiprazole Effects on Alcohol Self-Administration and the Neural Response to Alcohol Cues in a Randomized Trial. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 6 de mayo de 2018;43(6):1247-56. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/npp2017298>
68. Zorick T, Okita K, Mandelkern MA, London ED, Brody AL. Effects of Citalopram on Cue-Induced Alcohol Craving and Thalamic D2/3 Dopamine Receptor Availability. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1 de abril de 2019;22(4):286-91. Disponible en: <https://academic.oup.com/ijnp/article/22/4/286/5316197>
69. Dakwar E, Levin F, Hart CL, Basaraba C, Choi J, Pavlicova M, et al. A Single Ketamine Infusion Combined With Motivational Enhancement Therapy for Alcohol Use Disorder: A Randomized Midazolam-Controlled Pilot Trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1 de febrero de 2020;177(2):125-33. Disponible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.19070684>
70. Simpson TL, Saxon AJ, Stappenbeck C, Malte CA, Lyons R, Tell D, et al. Double-Blind Randomized Clinical Trial of Prazosin for Alcohol Use Disorder. *Am J*

- Psychiatry [Internet]. diciembre de 2018;175(12):1216-24. Disponible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.17080913>
71. Wilcox CE, Tonigan JS, Bogenschutz MP, Clifford J, Bigelow R, Simpson T. A Randomized, Placebo-controlled, Clinical Trial of Prazosin for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *J Addict Med* [Internet]. septiembre de 2018;12(5):339-45. Disponible en: <https://journals.lww.com/01271255-201810000-00001>
  72. Milivojevic V, Angarita GA, Hermes G, Sinha R, Fox HC. Effects of Prazosin on Provoked Alcohol Craving and Autonomic and Neuroendocrine Response to Stress in Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 12 de julio de 2020;44(7):1488-96. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.14378>
  73. Melby K, Grawe RW, Aamo TO, Skovlund E, Spigset O. Efficacy of Self-Administered Intranasal Oxytocin on Alcohol Use and Craving After Detoxification in Patients With Alcohol Dependence. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02230421/full>
  74. Melby K, Gråwe RW, Aamo TO, Salvesen Ø, Spigset O. Effect of intranasal oxytocin on alcohol withdrawal syndrome: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Drug Alcohol Depend*. abril de 2019;197:95-101.
  75. Stoops WW, Strickland JC, Hays LR, Rayapati AO, Lile JA, Rush CR. Influence of n-acetylcysteine maintenance on the pharmacodynamic effects of oral ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. noviembre de 2020;198:173037. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305720304846>
  76. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 2020.
  77. Quelch DR, Mick I, McGonigle J, Ramos AC, Flechais RSA, Bolstridge M, et al. Nalmefene Reduces Reward Anticipation in Alcohol Dependence: An Experimental Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* [Internet]. junio de 2017;81(11):941-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322317300082>
  78. Castera P, Stewart E, Großkopf J, Brotons C, Brix Schou M, Zhang D, et al. Nalmefene, Given as Needed, in the Routine Treatment of Patients with Alcohol

- Dependence: An Interventional, Open-Label Study in Primary Care. *Eur Addict Res* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 26 de abril de 2022];24(6):293-303. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485854/>
79. Mueller S, Luderer M, Zhang D, Meulien D, Brach BS, Schou MB. Open-label Study with Nalmefene as Needed Use in Alcohol-Dependent Patients with Evidence of Elevated Liver Stiffness and/or Hepatic Steatosis. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 7 de febrero de 2020 [citado 26 de abril de 2022];55(1):63-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713583/>
80. Higuchi S, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Nakamura I, Meulien D, et al. Long-term safety and efficacy of nalmefene in Japanese patients with alcohol dependence. *PSYCHIATRY Clin Neurosci*. 2020;74(8):431-8.
81. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet (london, england)* [Internet]. 2007;370(9603 CC-Drugs and Alcohol CC-Hepato-Biliary):1915-1922. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00700833/full>
82. Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence and Possible Role of Comorbid Anxiety. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2014;49(6 CC-Drugs and Alcohol):654-660. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01085516/full>
83. Muller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Kruger J, Stickel A, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;25(8):1167-1177. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01091204/full>

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1: ALCOHOL URGE QUESTIONNAIRE (AUQ) (4,5)

Cargas factoriales estandarizadas (SFL) y no estandarizadas (UFL) del AUQ sobre el deseo de consumir alcohol, con errores estándar en condiciones neutras y durante un estado de deseo de consumo inducido por estímulos.

Items	Neutral context			Post–cue exposure		
	SFL	UFL	SE	SFL	UFL	SE
“All I want to do now is have a drink”	0.77**	1.24	0.09	0.77**	1.11	0.16
“I do not need to have a drink right now” <sup>a</sup>	0.51**	0.86	0.10	0.46**	0.73	0.20
“It would be difficult to turn down a drink this minute”	0.70**	1.41	0.11	0.69**	1.40	0.24
“Having a drink right now would make things seem perfect”	0.82**	1.51	0.10	0.84**	1.52	0.19
“I want a drink so bad I can almost taste it”	0.84**	1.34	0.08	0.90**	1.61	0.18
“Nothing would be better than a drink right now”	0.85**	1.43	0.09	0.84**	1.41	0.18
“If I had the chance to have a drink, I don’t think I would drink it” <sup>a</sup>	0.31**	0.49	0.10	0.43**	0.67	0.20
“I crave a drink right now”	0.81**	1.37	0.09	0.83**	1.54	0.20

<sup>a</sup>Reverse scored.

\*\* $p < 0.001$ .

**ANEXO 2: TABLA DE EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
Miyata H y colaboradores, Japón, 2019 (55)	<b>Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: randomized controlled trial</b>	Nalmefeno	677 pacientes (nalmefeno 20 mg: n=248, nalmefeno 10 mg: n=184, placebo: n=245), de los cuales completaron el estudio 189, 139 y 219 en los grupos de nalmefeno 20 mg, 10 mg y placebo, respectivamente	DSM-IV	Nalmefeno 20 mg, nalmefeno 10 mg y placebo	24 semanas de tratamiento y 4 semanas de seguimiento	Reducir el consumo de alcohol en pacientes alcohólicos con un riesgo alto-muy alto de consumo.	La medida principal de resultados fue el cambio en el número de días con consumo severo y una medida secundaria fue el cambio en el consumo total de alcohol (ambos medidos desde el inicio hasta la semana 12).	Comparado con placebo, el nalmefeno redujo significativamente los días de consumo severo en la semana 12 (-4,18 días/mes en el grupo nalmefeno 10 mg, p-valor <0,0001 y -4,34 días/mes en el grupo de nalmefeno 20 mg, y p-valor <0,0001), así como el alcohol total consumido en la semana 12 (p-valor <0,0001). La incidencia de efectos adversos fue de 87,9%, 84,8% y 79,2% en los grupos que recibieron nalmefeno 20 mg, 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría fueron leves o moderados.
Brünen S y colaboradores, Alemania, 2018 (56)	<b>Therapeutic drug monitoring of naltrexone and 6β-naltrexol during anti-craving treatment in alcohol dependence: reference ranges</b>	Naltrexona	48 participantes	DSM-IV	Naltrexona 50 mg/día	12 semanas	Asociar la concentración sanguínea de naltrexona y su principal metabolito activo, 6β-naltrexol, con los resultados terapéuticos, durante el tratamiento con naltrexona, en sujetos con	Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con <i>column switching</i> y con detección de espectrofotometría. El deseo de consumo de alcohol se evaluó mediante OCDS.	Las concentraciones sanguíneas de naltrexona y 6β-naltrexol mostraron una elevada variabilidad interindividual. Dichas concentraciones predecían la respuesta al tratamiento, puesto que se correlacionaban significativamente con la reducción del deseo de consumo de alcohol. Considerando a los

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
							dependencia alcohólica.		pacientes con una disminución del 70% o más en el OCDS como buenos respondedores al tratamiento, la media $\pm$ SD de la concentración de naltrexona más naltrexol fue de $22 \pm 13$ ng/mL comparado con $15 \pm 8$ ng/mL en pacientes con reducción del 1-69% en el OCDS. Análisis más profundos indicaron que la concentración de 17-50 ng/mL a las 8 horas y 7-20 ng/mL a las 24 horas de haber tomado el fármaco eran las que constituían el rango terapéutico de referencia.
Lin Y y colaboradores, EEUU, 2020 (58)	<b>An analysis of the effect of mu-opioid receptor gene (<i>OPRM1</i>) promoter region DNA methylation on the response of naltrexone treatment of alcohol dependence</b>	Naltrexona	93 pacientes con dependencia al alcohol (41 afro-americanos: naltrexona n=28, placebo n=13; y 52 europeo-americanos: naltrexona n=36, placebo n=16))	DSM-IV	Naltrexona 50 mg/día o placebo	3-12 meses	Examinar si la metilación en el promotor <i>OPRM1</i> podría influir en la eficacia de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia alcohólica o moderar el riesgo de recaída tras el tratamiento con naltrexona.	1) Número de sujetos con recaída con consumo severo durante las primeras 13 semanas, 2) número de días hasta la recaída durante las primeras 13 semanas y 3) % de días de consumo durante las primeras 13 semanas.	Tras las 13 primeras semanas de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas entre naltrexona y placebo en las 3 principales medidas evaluadas. La metilación de las unidades CpG, la naltrexona y las interacciones de metilación-tratamiento no afectaron la probabilidad de recaída ni en los afro-americanos ni en los europeo-americanos. El efecto de la edad varió entre los dos tipos de poblaciones,



Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
									sin tener efecto alguno en el caso de los afro-americanos, mientras que en los europeo-americanos, cuanto más mayores eran, menos probabilidad tenían de recaer. La tasa de predicción de recaída en el alcohol alcanzó el 66,6% con las 5 variables principales (edad y 4 unidades CpG, ordenadas por su importancia en la recaída de alcohol).
Collins S y colaboradores, EEUU, 2021 (59)	<b>Combining behavioural harm-reduction treatment and extended-release naltrexone for people experiencing homelessness and alcohol use disorder in the USA: a randomised clinical trial</b>	Naltrexona de liberación prolongada	308 participantes sin hogar diagnosticados de trastorno por abuso de alcohol que no buscaban tratamiento	DSM-IV	4 grupos: 1. XR-NTX intramuscular 380 mg + TRD (n=74) 2. TRD + placebo (n=78) 3. TRD únicamente (n=79) 4. Grupo control con servicios habituales (n=77)	36 semanas (12 de tratamiento y 24 después del tratamiento).	Evaluar la eficacia de la combinación de terapia farmacológica y de reducción de daños en personas sin hogar con trastorno por abuso de alcohol.	1) Cantidad autodeclarada de consumo de alcohol (Alcohol Quantity Use Assessment questionnaire), 2) Frecuencia (Addiction Severity Index), 3) Daños relacionados con el alcohol (Short Inventory of Problems-2R questionnaire), 4) Calidad de vida relacionada con la salud física (encuesta Short Form-12).	Comparado con el grupo control mostraron mejoras significativas: -XR-NTX + TRD: cantidad de alcohol consumida, frecuencia de consumo, daños relacionados con el alcohol y calidad de vida relacionada con la salud física. -TRD y placebo: cantidad de alcohol consumido, frecuencia de consumo y calidad de vida relacionada con la salud física. -TRD únicamente: daños relacionados con el alcohol y calidad de vida relacionada con la salud física. Tras finalizar el tratamiento, los grupos que habían recibido tratamiento activo

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
								5) Calidad de vida relacionada con la salud mental (encuesta Short Form-12).	se mantuvieron estables, mientras que el grupo control mostró avances. Al comparar el grupo tratado con TRD + placebo y el grupo de TRD + XR-NTX, no hubo diferencias significativas en ninguna de las medidas principales de resultados. Los sujetos incluidos en los grupos de tratamiento activo no presentaron una probabilidad mayor de efectos adversos que aquellos del grupo control.
Farokhnia M y colaboradores, EEUU, 2017 (60)	<b>Biobehavioral effects of baclofen in anxious alcohol-dependent individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory study.</b>	Baclofeno	34 pacientes diagnosticados de alcoholismo y ansiedad, que se dividieron en dos grupos: -Baclofeno (n=18: 14 hombres, 4 mujeres) -Placebo (n=16: 13 hombres, 3 mujeres).	DSM-IV (diagnóstico de abuso de alcohol) y STAI (rasgo de ansiedad afirmativo)	Baclofeno 5mg 3 veces al día durante 3 días, seguido de 10 mg/3 veces al día hasta la sesión en el laboratorio (se aplicaban estímulos relacionados con el alcohol, una dosis fija cebadora, y procedimientos de autoconsumo de libre elección). Posteriormente,	15 días	Investigar los efectos del baclofeno en el comportamiento de individuos ansiosos con alcoholismo	Resultado principal: cantidad total de alcohol autoadministrado. Resultados secundarios: craving, respuestas subjetivas/fisiológicas, síntomas de ansiedad o de humor.	Sí se encontraron diferencias significativas en la “sensación de estar ebrios y drogados” durante la fase de autoadministración, así como en el ítem “gustar los efectos de la droga” con la tercera bebida, que fueron mayores en el grupo que recibió baclofeno. No hubo diferencias significativas entre el grupo experimental y el placebo en la cantidad de alcohol autoadministrado ni en la concentración de alcohol exhalado.

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
					desescalada a 5 mg/ 3 veces al día hasta el día 11 desde el inicio del tratamiento.				
Rombouts S y colaboradores, Países Bajos, 2019 (61)	Clinical predictors of response to baclofen in the treatment of alcohol use disorder: results from the Baclofen in the treatment of Alcohol Liver Disease (BacALD) trial	Baclofeno	104 participantes abstinentes de alcohol entre 3-21 días (placebo: n=33, baclofeno 30 mg/día: n=36, baclofeno 75 mg/día: n=35)	ICD-10	Baclofeno 30 mg/día o 75 mg/día o placebo	12 semanas	Examinar predictores clínicos de la respuesta al tratamiento con baclofeno en pacientes con trastorno por abuso de alcohol.	Predictores clínicos: Hepatopatía alcohólica, consumo basal de alcohol, craving y ansiedad. Resultados del tratamiento: tiempo hasta primer consumo y tiempo de recaída.	Respecto a los resultados del tratamiento, el baclofeno, independientemente de la dosis empleada, fue más efectivo cuando el consumo de alcohol basal era mayor. Comparado con placebo, el baclofeno aumentó significativamente el tiempo hasta el primer consumo y el tiempo de recaída en pacientes con mayor consumo basal de alcohol. No hubo otros efectos predictivos con los otros parámetros. Tampoco se apreciaron diferencias entre los resultados obtenidos con baclofeno a 30 mg/día o 75 mg/día.
Anthenelli R y colaboradores, EEUU, 2017 (63)	A randomized trial evaluating whether topiramate aids smoking cessation and prevents alcohol relapse in recovering alcohol-dependent men	Topiramato	129 varones fumadores y alcohólicos abstinentes desde hace 6 meses de media (placebo: n=66, topiramato: n=63)	DSM-IV	Topiramato hasta 200 mg/día (100 mg/ 2 veces al día) o placebo	36 semanas (12 de tratamiento y 24 de seguimiento postratamiento)	Determinar si el topiramato en hombres alcohólicos abstinentes: 1) Promueve el abandono del cese del tabaquismo y 2) Previene la recaída en el alcohol y otras drogas en el	La medida principal fue la confirmación bioquímica de 4 semanas de cese del tabaquismo, de las semanas 9 a la 12. El resultado secundario fue la recaída en el consumo de alcohol u otras drogas	Solamente el 7,9% de los participantes tratados con topiramato abandonaron el tabaquismo, y este valor fue similar al del placebo (10,6%, p-valor=0,51). Aproximadamente el 30% de la muestra recayó en el alcohol u otras drogas, y este porcentaje fue similar en el

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
							contexto de cese de hábito tabáquico.	durante las 36 semanas del estudio.	grupo experimental y en el placebo (31,8% y 27,3%, respectivamente). No se apreciaron efectos de la medicación.
Haass-Koffler C y colaboradores, EEUU, 2017 (64)	<b>Comparing and combining topiramate and aripiprazole on alcohol-related outcomes in a human laboratory study</b>	Topiramato y aripiprazol	90 pacientes con trastorno de abuso de alcohol diagnosticados según el DSM-IV, que no buscaban tratamiento para su dependencia, no abstinentes y con un patrón de consumo severo (9 grupos de 10 sujetos cada uno)	DSM-IV	-Topiramato: 0 mg/día (placebo), 100 mg/día o 200 mg/día y/o -Aripiprazol: 0 mg/día (placebo), 7,5 mg/día o 15 mg/día.	10 semanas	Examinar la eficacia del topiramato de hasta 200 mg/día y del aripiprazol de hasta 15 mg/día, por separado y combinados, en reducir los efectos del alcohol.	Resultados principales: eficacia de topiramato 200 mg/día y aripiprazol 15 mg/día, solos y combinados, en reducir las bebidas consumidas en un proceso de autoadministración. Otros resultados: deseo de consumo y efectos bifásicos del alcohol.	En la fase de laboratorio, el topiramato a 200 mg/día redujo el craving y aumentó la estimulación alcohol-inducida, pero no disminuyó el número de bebidas consumidas. En la fase natural de consumo, también redujo los días de consumo y el craving. No se encontraron resultados significativos en el grupo tratado con aripiprazol, ni tampoco un efecto combinado entre este y topiramato.
Falk D y colaboradores, EEUU, 2018 (65)	<b>Gabapentin enacarbil extended-release for alcohol use disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multisite trial assessing efficacy and safety</b>	Gabapentin enacarbil de liberación prolongada (GE-XR)	346 hombres y mujeres con trastorno por consumo de alcohol (como mínimo moderado): 173 en el grupo experimental y 173 en el grupo placebo	DSM-5	GE-XR 600 mg 1 vez al día la primera semana, 2 veces al día los días 4 a 7 y las semanas 2 a 25 y 1 vez al día la semana 26	26 semanas	Evaluar la eficacia y seguridad del GE-XR como tratamiento para el trastorno por consumo de alcohol	TLFB, % de sujetos sin días con consumo severo, % de individuos abstinentes, % de días abstinentes, % de días de consumo severo, unidades de bebidas por semana, unidades de bebida por día de consumo,	No se encontraron diferencias significativas entre GE-XR y placebo en ninguno de los parámetros evaluados. Respecto a los efectos adversos, fueron comunes la fatiga, el mareo y la somnolencia.

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
								craving, consecuencias relacionadas con el alcohol, CIWA-Ar, CSS-RS problemas de sueño, tabaquismo, síntomas de depresión/ ansiedad y efectos adversos	
Roberts W y colaboradores, EEUU, 2018 (66)	<b>Effects of varenicline alone and in combination with low-dose naltrexone on alcohol-primed smoking in heavy-drinking tobacco users: a preliminary laboratory study</b>	Vareniclina sola y combinada con dosis baja de naltrexona	30 sujetos con trastorno por abuso de alcohol con 21 años de edad o más, divididos en 3 grupos: 1. Vareniclina en monoterapia (n=9) 2. Vareniclina + naltrexona (n=11) 3. Placebo (n=10)	DSM-IV	Vareniclina 2 mg/día, vareniclina 2 mg/día + 25 mg/día (baja dosis) de naltrexona	8 días	1°. Determinar si la vareniclina es efectiva en la reducción del consumo de tabaco tras el consumo de una bebida de alcohol (dosis de <i>priming</i> o facilitación). 2°. Evaluar si la adición de naltrexona a la vareniclina podría incrementar el lapso de tiempo sin fumar y reducir el número de cigarrillos fumados, en comparación con el grupo placebo.	Los resultados principales fueron el lapso hasta fumar y el número de cigarrillos fumados durante la fase <i>ad libitum</i> . Las variables de resultado secundarias fueron el deseo de consumo de tabaco y alcohol autodeclarados, y los efectos subjetivos del alcohol tras la primera bebida. Se emplearon AUQ, QSU-B, BAES, EVA y TLFB.	Los participantes que recibieron vareniclina y vareniclina + naltrexona fumaron menos cigarrillos que aquellos que tomaron placebo (p-valor<0,05). Los resultados no difirieron significativamente entre el grupo de la vareniclina en monoterapia y la vareniclina combinada con naltrexona. Se observó que los participantes que recibieron medicación reportaron menos craving de tabaquismo que los que recibieron placebo. Respecto a los resultados del deseo de consumo de alcohol (AUQ) y de los efectos relacionados con el

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
									alcohol (BAES y EVA), no se encontraron resultados significativos relacionados con la medicación administrada.
Schacht J y colaboradores, EEUU, 2018 (67)	<b>Dopaminergic genetic variation influences aripiprazole effects on alcohol self-administration and the neural response to alcohol cues in a randomized trial</b>	Aripiprazol	94 participantes con trastorno por abuso de alcohol, que no buscaban tratamiento (de los cuales llegaron a realizar el análisis de imagen n=81)	DSM-IV	Aripiprazol una vez al día por la mañana en pauta ascendente hasta llegar a una dosis objetivo de 15 mg el día 8.	8 días	Evaluar si el genotipo VNTR DAT1/ SLC6A3 o un grupo de variaciones genéticas en DRD4 VNTR y los SNPs COMT rs4680 y DRD2 rs1076560 (aumentan el tono dopaminérgico) moderan los efectos de aripiprazol en los diferentes fenotipos relacionados con la recompensa en individuos que no buscan tratamiento para el abuso de alcohol.	Los resultados principales fueron la activación del estriado ventral y el consumo durante la autoadministración de alcohol en una sesión de laboratorio-bar. Como resultado secundario, destaca la severidad de los efectos adversos.	El aripiprazol redujo la activación del estriado ventral en los pacientes con 9R, mientras que la aumentó en aquellos con 10 R. En la sesión de laboratorio-bar, el aripiprazol también redujo el consumo significativamente en pacientes 9R, pero no en los 10R. Si tenemos en cuenta los otros polimorfismos que aumentan el tono dopaminérgico y vemos su efecto aditivo con el alelo DAT1 9R, se observaron resultados significativos del aripiprazol en todos ellos, tanto en la reducción de la activación del estriado ventral como del consumo en el laboratorio-bar. Para todas las interacciones, los efectos del aripiprazol fueron mayores cuantos más alelos que aumentarían el tono dopaminérgico presentara el participante. También se halló que el insomnio fue menos intenso

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
									en los pacientes que recibieron aripiprazol y que presentaban un mayor número de alelos que aumentan el tono dopaminérgico. Esto no se apreció en otros efectos adversos.
Zorick T y colaboradores, EEUU, 2019 (68)	Effects of citalopram on cue-induced alcohol craving and thalamic D <sub>2/3</sub> dopamine receptor availability	Citalopram	10 participantes en el grupo experimental y 10 en el grupo de controles sanos	DSM-IV	40 mg de citalopram intravenoso o suero salino en el placebo, seguido de una evaluación del deseo de consumo y [18F]-fallyprida en PET	2 semanas mínimo (según cuándo se realizaba el PET)	Evaluar si una dosis única intravenosa de un ISRS (en este caso el citalopram) reduce el craving de alcohol y/o simultáneamente aumenta la concentración de dopamina en el núcleo estriado, en individuos con dependencia al alcohol.	RMN, PET, AUQ, CIWA, TLFB, BDI-II.	El craving inducido por estímulos de alcohol disminuyó con un p-valor de 0,003 en el grupo de alcohólicos tratado con citalopram intravenoso, comparado con placebo. Se apreció una tendencia a disminuir la dopamina D <sub>2/3</sub> en el tálamo en los pacientes con dependencia al alcohol respecto a los controles sanos (p-valor de 0,014), mas no se encontraron diferencias significativas comparando el tratamiento con citalopram y placebo.
Dakwar E y colaboradores, EEUU, 2019 (69)	A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-	Ketamina	40 participantes con dependencia alcohólica que buscaban tratamiento: ketamina (n=17) y control activo	DSM-IV	Perfusión intravenosa de ketamina 0,71 mg/kg (n=17) o control activo mediante midazolam 0,025 mg/kg (n=23)	5 semanas y seguimiento telefónico puntual a los 6 meses	Evaluar si una infusión única de ketamina, comparada con midazolam, motiva la abstinencia autodeclarada en pacientes con	TLFB, test de etilglucurónido en orina, el craving y la excitación (EVA), la abstinencia (CIWA), la autoeficacia (a través del Alcohol	La ketamina aumentó la probabilidad de abstinencia, retrasó el tiempo de recaída y redujo la probabilidad de presentar días de consumo severo, en comparación con midazolam. El fármaco fue bien tolerado.

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
	<b>controlled pilot trial</b>		con midazolam (n=23).				dependencia alcohólica tratados simultáneamente con terapia motivacional. Otros objetivos fueron analizar si la ketamina tenía efecto en los días de consumo severo, el tiempo hasta la recaída y el abandono del estudio.	Abstinence Self-Efficacy Scale and the Drug-Taking Confidence Questionnaire), estrés percibido (Escala de Estrés Percibido modificada), atención plena (Five Facet Mindfulness Questionnaire) e impulsividad (Escala de Impulsividad de Barratt) en cada visita.	
<b>Simpson TL y colaboradores, EEUU, 2018 (70)</b>	<b>Double-blind randomized clinical trial of prazosin for alcohol use disorder</b>	Prazosina	92 participantes con trastorno por abuso de alcohol sin TEPT, de los cuales 80 completaron el estudio y se incluyeron en los análisis (placebo: n=40 y grupo experimental: n=40)	DSM-IV	Se tituló la prazosina hasta llegar a una dosis objetivo de 4 mg por la mañana, 4 mg por la tarde y 8 mg antes de acostarse al final de la segunda semana.	12 semanas	Evaluar si la prazosina disminuye la probabilidad de consumo en general y de consumo severo de alcohol, así como determinar si reduce el número de bebidas consumidas.	Número de UBE semanales, número de días de consumo semanales, número de días de consumo severo semanales y 4 ítems para evaluar el craving diario (pensamiento acerca del consumo, intensidad del craving, dificultad para resistir el consumo y craving promedio autodeclarado) y tensión arterial.	No se encontraron diferencias significativas en el número de días de consumo. Sí que se hallaron en el número de días de consumo severo, que disminuyeron más rápidamente desde la semana 3 hasta la 12 en el grupo experimental respecto al placebo. Si nos fijamos únicamente en la semana 12, el número de días de consumo severo no cambió notablemente. La prazosina también redujo significativamente el número de UBE semanales desde la semana 3 a la 12. El



Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
									craving promedio disminuyó a lo largo de las semanas en ambos grupos, pero no hubo diferencias significativas entre ellos.
<p><b>Wilcox C y colaboradores, EEUU, 2018 (71)</b></p>	<p><b>A randomized, placebo-controlled, clinical trial of prazosin for the treatment of alcohol use disorder</b></p>	<p>Prazosina</p>	<p>36 sujetos con trastorno por abuso de alcohol (de los cuales completaron el estudio 27 individuos)</p>	<p>DSM-IV</p>	<p>Se tituló la prazosina hasta llegar a una dosis objetivo de 16 mg diarios (4 mg por la mañana, 4 mg por la tarde y 8 mg antes de acostarse al final de la segunda semana).</p>	<p>6 semanas (45 días exactamente)</p>	<p>1°. Medir los efectos de la prazosina en el consumo de alcohol (principalmente a través del número de UBE semanales). 2°. Evaluar posibles moderadores del efecto de la prazosina, hipotetizando que una TAD elevada y la ansiedad podrían conllevar una mejor respuesta al tratamiento.</p>	<p>Número de UBE consumidas por semana, número de UBE por día de consumo, % de días abstinentes, % de días de consumo severo, TLFB, ansiedad mediante Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Short Form v1.0 Anxiety 8<sup>a</sup> (PROMIS) y tensión arterial.</p>	<p>La prazosina no afectó significativamente en la reducción del consumo de alcohol en un análisis por intención de tratar, pero sí que aumentó la tasa de reducción en el número de UBE consumidas por semana en un subgrupo de tratamiento óptimo. La TAD moderó los efectos del tratamiento en la reducción de número de UBE por día de consumo y la prazosina se asoció a mayores tasas de reducción de consumo en individuos con TAD alta (pero no en aquellos con valores bajos).</p>
<p><b>Milivojevic V y colaboradores, EEUU, 2020 (72)</b></p>	<p><b>Effects of prazosin on provoked alcohol craving and autonomic and neuroendocrine response to stress in alcohol use disorder</b></p>	<p>Prazosina</p>	<p>40 participantes con dependencia alcohólica que buscaban tratamiento (placebo: n=18, prazosina: n=22)</p>	<p>DSM-IV</p>	<p>Prazosina 16 mg/día o placebo</p>	<p>4-5 semanas ingresados (+8 semanas ambulatorias de forma opcional)</p>	<p>Determinar si la prazosina podría reducir el craving inducido por el estrés y el estímulo relacionado con el alcohol, así como mejorar la</p>	<p>Craving de alcohol, ansiedad, frecuencia cardíaca, niveles de cortisol y ACTH (en el inicio, inmediatamente tras ver las imágenes y cada 15 minutos</p>	<p>La prazosina redujo significativamente el craving y la ansiedad inducidos por estrés. También disminuyó el cortisol basal y la ACTH, así como el nivel de cortisol inducido por el estrés vs placebo. Aumentó la</p>

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
							adaptación neuroendocrina y autonómica en respuesta al estrés y el estímulo relacionado con el alcohol en una sesión de laboratorio humano; además de evaluar si dichos efectos fueron mayores en pacientes con ansiedad.	hasta llegar a los 75 minutos).	frecuencia cardíaca tras el visionado de todas las imágenes en los dos grupos. En los participantes sin trastorno de ansiedad, el grupo placebo mostró niveles aumentados de cortisol inducido por estrés y alcohol (p-valor <0,05), mientras que esto no ocurrió en el grupo tratado con prazosina.
Melby K y colaboradores, Noruega, 2020 (73)	<b>Efficacy of self-administered intranasal oxytocin on alcohol use and craving after detoxification in patients with alcohol dependence: a double-blind placebo-controlled trial</b>	Oxitocina	38 sujetos con dependencia alcohólica, divididos en dos grupos: 1. Oxitocina (n=19) 2. Placebo (n=19)	ICD-10	8 UI de oxitocina o placebo (2 pulsaciones de 4 UI cada una), hasta 3 veces al día, bajo el criterio del propio paciente	4 semanas	Valorar la eficacia de la oxitocina intranasal autoadministrada en la dependencia alcohólica, tras la desintoxicación.	Cantidad de alcohol consumido, número de días hasta recaída y proporción de individuos con recaída. Medidas secundarias: síntomas autodeclarados de craving, sueño y angustia mental, incluyendo ansiedad/nerviosismo.	No se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con oxitocina y placebo en el consumo diario total de alcohol, ni en los días de consumo, tampoco en el número de días hasta la recaída ni en la proporción de sujetos con recaída. Tampoco se hallaron diferencias significativas en otros resultados, exceptuando un mayor descenso del nerviosismo autodeclarado en el grupo tratado con oxitocina.

Autor, país y año de publicación	Título del artículo	Tratamiento a estudio	Descripción de la muestra	Escala diagnóstica empleada	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medidas principales de resultados	Resultados
Stoops W y colaboradores, EEUU, 2020 (75)	<b>Influence of n-acetylcysteine maintenance on the pharmacodynamic effects of oral ethanol</b>	N-acetilcisteína	9 sujetos con trastorno por consumo de alcohol moderado	DSM-5	Placebo, 1,2 g de n-acetilcisteína y 2,4 g de n-acetilcisteína en un orden aleatorio (estudio intrasujeto)	34 días	Evaluar si la n-acetilcisteína disminuye la autoadministración de alcohol y los efectos subjetivos positivos de este.	Número de bebidas autoadministradas, concentración de alcohol exhalado, TLFB, AUQ, BAES, POMS, DEQ y constantes vitales.	El alcohol produjo sus efectos prototípicos (aumentó la concentración de alcohol exhalado, sentir el efecto de la bebida, querer más bebida...), pero la n-acetilcisteína no alteró los efectos del alcohol.

### ANEXO 3: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Miyata H y colaboradores, Japón, 2019 (55)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “All responding patients were screened for eligibility, and those meeting the study criteria were randomly assigned (4:3:4) using an interactive Web response system to as-needed use of either nalmefene 20 mg, 10 mg (as an anhydride of nalmefene hydrochloride), or matched placebo tablets.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Misma forma farmacéutica y de administración en grupos experimentales y placebo.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	En el grupo de nalmefeno 20 mg no terminaron el estudio un 23,8% de sujetos (n=59), en el de nalmefeno 10 mg no lo finalizaron un 24,5% (n=45) y en el grupo placebo no lo acabaron un 10,6% (n=26), la mayoría de los tres grupos debido a efectos adversos, siendo de n=45, n=34 y n=26, respectivamente, en cada uno de ellos.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Brünen S y colaboradores, EEUU, 2019 (56)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de generación de la secuencia, ni en dicho artículo ni en aquel del que se extrajeron los datos (57). En ningún momento se habla de aleatorización, probablemente no realizada.
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de ocultación de la secuencia.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	No se detallan con claridad los motivos de los datos faltantes y estos tampoco se encuentran equilibrados entre los grupos.

Avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol: una revisión sistemática | María Carla Balmaseda Álvarez

Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.
---	-------------	---

Lin Y y colaboradores, EEUU, 2020 (58)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de generación de la secuencia.
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de ocultación de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro	No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Collins S y colaboradores, EEUU, 2021 (59)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Participants were randomly assigned (1:1:1:1) by permuted block randomisation, stratified by site [...]”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Randomisation was done by the Harborview Medical Center Investigational Drug Program independently from research staff, who were masked to the behavioural harm-reduction treatment for alcohol use disorder (HaRT-A) plus XR-NTX and HaRT-A plus placebo groups until all participant procedures had been completed.”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Alto riesgo	Cita: “Even though the two groups in which participants received XR-NTX or placebo injections were double-blinded, there was no feasible way to mask study staff to the behavioural interventions because our aim was to keep staffing across the groups consistent to minimise differences between treatment groups. We therefore cannot preclude experimenter bias or expectancy effects for the unmasked treatment groups.”  Comentario: Solamente se pudo efectuar el doble ciego en los grupos tratados con TRD + placebo y TRD + XR-NTX, de modo que en los que fueron tratados solo con TRD y con los servicios habituales no se mantuvo el
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		

Avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol: una revisión sistemática | María Carla Balmaseda Álvarez

		doble ciego. Es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento.
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	El análisis de los datos perdidos indicó que los participantes eran más propensos a abandonar el grupo de control de los servicios habituales que los grupos de tratamiento activo, siendo el número de participantes que terminaron el estudio/ respecto a los que lo comenzaron: TRD + XR-NTX n=48/74, TRD + placebo n=48/78, TRD n=54/79 y grupo control con servicios habituales n=40/77. Es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionadas con el resultado verdadero.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Farokhnia M y colaboradores, EEUU, 2017 (60)

SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “random number table, block size of 4, allocation ratio of 1:1, and gender as a stratification factor”.
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “[...] opaque capsules, which were identical in appearance, texture, taste, and odor”.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores del estudio desconocían las intervenciones asignadas. Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	El número final de participantes que completaron el estudio y fueron analizados en el grupo experimental y placebo fueron similares (n=18 y n=16, respectivamente). Los datos de resultado faltantes están equilibrados entre los grupos de intervención.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Rombouts S y colaboradores, Países Bajos, 2019 (61)

SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Participants were allocated 1:1:1 as per a computer-generated randomisation sequence provided to the hospital clinical trials pharmacist.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Participants, clinicians and research team members were masked. The integrity of the double-blind procedure was assessed by obtaining a prediction from each client as to their allocated treatment and, in addition, a prediction from the therapist and researcher (active or placebo).” (62)

Avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol: una revisión sistemática | María Carla Balmaseda Álvarez

Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Los datos de resultado faltantes se encuentran equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Anthenelli R y colaboradores, EEUU, 2017 (63)

SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “A research pharmacist, independent from the clinical study team, prepared the computer-generated randomization schedule used to assign participants to treatment using a block size of 8 (1:1 ratio).”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Study medications were dispensed in pill bottles containing masked capsules”.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas. Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	El número final de participantes que completaron el estudio y fueron analizados en el grupo experimental y placebo están equilibrados (n=27 y n=33, respectivamente), con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Haass-Koffler C y colaboradores, EEUU, 2017 (64)

SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Alto riesgo	Cita: “We found a randomization bias for topiramate on the ADS. Those receiving topiramate had greater alcohol dependence. Therefore, in all outcome analyses ADS was entered as a covariate.” Comentario: no aparece información sobre cómo se generó la secuencia y se encontró un sesgo de aleatorización.



Avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol: una revisión sistemática | María Carla Balmaseda Álvarez

Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Study medications or matched placebo were prepared as opaque capsules by a local compounding pharmacy.”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas. Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	El número final de participantes que completaron el estudio y fueron analizados cada grupo están equilibrados (3 grupos n=7, 4 n=8, 2 n=10), con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Falk D y colaboradores, EEUU, 2018 (65)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Participants were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive either GE-XR or matched placebo using a permuted block randomization procedure stratified by clinical site.” “The block size for randomization was four participants per block.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	“GE-XR was supplied in 600 mg tablets with identical matching placebo tablets.”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: “All participants, care providers, study staff, and sponsors were blinded to the intervention assignment until the study was complete and the database was locked.” Comentario: Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas. Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	21 de 173 pacientes abandonaron la intervención en el grupo experimental, frente a 13 de 273 del grupo placebo.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Roberts W y colaboradores, EEUU, 2018 (66)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Randomization to varenicline (2 mg/d), combined varenicline (2 mg/d) with low-dose



Avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol: una revisión sistemática | María Carla Balmaseda Álvarez

		naltrexone (25 mg/d), or placebo was balanced by sex using urn randomization.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de ocultación con detalle suficiente (si la urna era opaca o no, por ejemplo).
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas. Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Cita: “All participants who attended the laboratory session completed the experiment. There were no missing data.”
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Schacht J y colaboradores, EEUU, 2018 (67)

SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Subjects were urn randomized to receive aripiprazole”. “[...] and randomization was conducted separately within each stratum. Urn variables balanced across medication groups within each stratum were sex and smoking status.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de ocultación con detalle suficiente (si la urna era opaca o no, por ejemplo).
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Los datos de resultado faltantes se encuentran equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Zorick T y colaboradores, EEUU, 2019 (68)

SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de generación de la secuencia. En ningún momento se habla de aleatorización, probablemente no realizada.

Avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol: una revisión sistemática | María Carla Balmaseda Álvarez

Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “On infusion days, participants received 40 mg i.v. citalopram or saline placebo in a double-blinded manner”.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Los datos de resultado faltantes se encuentran equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Dakwar E y colaboradores, EEUU, 2019 (69)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Participants were randomly assigned (1:1) by a statistician using randomly sized blocks to receive an intravenous infusion of ketamine or midazolam.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Active control (a 2-minute saline bolus followed by a 50-minute slow-drip intravenous infusion of midazolam, 0.025 mg/kg) or ketamine hydrochloride (a 2-minute 0.11- mg/kg bolus in saline followed by a 50-minute slow-drip intravenous infusion of 0.6 mg/kg) was administered.”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Los datos de resultado faltantes se encuentran equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos (completaron el estudio n=17 tanto en el grupo tratado con ketamina como en el grupo control activo con midazolam, perdiendo el contacto con 5 pacientes en el grupo de control activo).
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Simpson TL y colaboradores, EEUU, 2018 (70)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “A research pharmacist used randomization tables to assign participants to prazosin or placebo.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No se describe el método de ocultación con detalle suficiente.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Los datos de resultado faltantes se encuentran equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Wilcox C y colaboradores, EEUU, 2018 (71)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “[...] and allocation was determined based on a randomization table provided to the study pharmacist at study onset.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “The prazosin and placebo pills, which were filled with microcrystalline cellulose powder, were both placed in lookalike blue capsules to ensure everyone was blinded except the pharmacist, who had no interaction with the patients.”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas hasta la finalización del estudio.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	4 de 17 participantes abandonan la intervención por efectos adversos y otros síntomas, y 2 se pierden para el seguimiento en el grupo de prazosina, pudiendo sobredimensionar el efecto del fármaco.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Milivojevic V y colaboradores, EEUU, 2020 (72)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Randomization and double-blind procedures were implemented by the Yale Stress Center Statistician using Urn randomization procedures (Stout et al., 1994) in coordination with the CMHC research pharmacist for formulation and dispensing of study medication.”
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “All prazosin pills (marketed by Watson Pharmaceuticals) were purchased through the pharmacy located at the CMHC and the research pharmacist ensured that both active and matching placebo capsules were also formulated.”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Cita: “All participants were treatment-seeking and completed all study-related prazosin/placebo administrations, laboratory challenges, and assessments while in an inpatient clinical research unit.” Comentario: No hay datos de resultado faltantes.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Melby K y colaboradores, Noruega, 2020 (73)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Solamente se comenta que fue aleatorizado, pero no se describe el método de generación de la secuencia.
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Oxytocin nasal spray (Syntocinon 4 IE per spray dose; Alfisigma S.p.A., Bologna, Italy) and placebo were decanted into identical 10-ml nasal spray containers by Sanivo Pharma, Oslo, Norway. The placebo spray, which was also produced by Sanivo Pharma, contained identical constituents as the Syntocinon spray, except for the active ingredient oxytocin.”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Completaron en el estudio 16 de 19 participantes en el grupo tratado con oxitocina y 17 de 19 en el grupo placebo. Aunque la tasa de abandono del estudio no sea elevada, no se describen con detalle los motivos y es

Avances farmacoterapéuticos para la prevención de la recaída en el consumo de alcohol: una revisión sistemática | María Carla Balmaseda Álvarez

		probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.

Stoops W y colaboradores, EEUU, 2020 (75)		
SESGO	EVALUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Generación de la secuencia (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Cita: “n-Acetylcysteine dose order was randomly determined for each subject.” Se comenta que se realizó la aleatorización, pero no se describe el método de generación de la secuencia.
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “n-Acetylcysteine doses (0.6 and 1.2 g b.i.d.; National Vitamin Company, Casa Grande, AZ) were prepared from commercially available drug in a gelatin capsule backfilled with cornstarch. Placebo capsules contained only cornstarch.”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego, los participantes, personal y evaluadores de los resultados desconocían las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	14 de 20 participantes recibieron la medicación del estudio. De estos, solo 9 completaron el estudio, debido a motivos varios: efectos adversos (n=2), disconformidad con el procedimiento del estudio (n=1), comenzó con medicación psiquiátrica (n=1) y uso de cocaína durante la intervención (n=1). Es decir, se perdió el 45% de la muestra inicial.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.